

enhanced by blocking E-cadherin, whereas it was suppressed by CD49d blockage. Moreover, it was not affected by CXCR4 antagonist and was not examined by Ccl5 neutralization (data not shown). Blocking E-cadherin resulted in the delicate upregulation of phospho-AKT, whereas it was downregulated by all the remaining treatments in comparison with that of the control or co-cultured COLO 320 cells without any treatments. In contrast, blocking E-cadherin did not affect the level of phospho-p38, whereas the remaining resulted in the upregulation of phospho-p38 (Fig. 5c). These results suggested that E-cadherin modestly acted as an antiproliferative signal whereas the remaining treatments functioned as growth-stimulating signals as part of the cancer niche signals in vitro. MSCs induced mesenchymal–epithelial transition (MET) along with downregulation of SNAIL and vimentin and significant upregulation of *CDH1* transcripts in HT-29 cells (Fig. 5d, e). Intriguingly, rat Cxcl12 could induce AKT signal activation as a niche signal under the heterotypic interaction between COLO 320 cells and rat MSCs (Fig. 5d, e), but recombinant human CXCL12 alone could not activate AKT (Fig. 5b) in single-cultured COLO 320 cells in vitro.

Discussion

As summarized in Fig. 6, we demonstrated the pleiotropic action of MSCs as cancer or perivascular niche cells to modulate colorectal cancer cell fate in the xenografts. Very intriguingly, MSCs can supply contextual signals that promote COLO 320 or suppress HT-29 xenograft

tumor progression. MSCs and COLO 320 cells established a functional positive feedback loop, which triggered to form a cancer cell niche through selective activation of the chemokine CXCL12/CXCR4 axis; MSCs were retained in the tumor by the CXCL12/Cxcr4 axis, in turn, retained MSCs enhanced AKT signals in COLO 320 cells potentially through Cxcl12/CXCR4 in concert with other niche signals, such as Vcam-1/VLA-4, Jagged1/NOTCH-4, Ccl5/chemokine (C–C motif) receptor 5 (CCR5) as Karnoub et al. [6] previously reported under direct cell–cell contact. Subsequently, MSCs differentiated into pericytes enhanced angiogenesis as a perivascular niche in which mouse angiogenic cells properly differentiated into endothelial cells to form tumor vessels (Fig. 3). In contrast to COLO 320, MSCs as the cancer cell niche exerted an anti-proliferative property to HT-29 cells potentially through MET signaling resulting in activation of p38 in vitro. As depicted in the dashed line in Fig. 6, an anti-proliferative signal from MSCs were so modest that it could be overwhelmed by vigorous proliferation of HT-29 in vivo, leading to spurious MSC-independency. However, what grants MSCs such a context-dependent niche cell function has been the central question of niche biology. Khakoo et al. [5] reported that MSCs exert potent antitumorigenic effects in a model of Kaposi’s sarcoma. They showed that MSCs could inhibit the in vitro activation of AKT, which requires the MSCs to make direct cell–cell contact, and which could be inhibited by blocking E-cadherin. Very recently, we demonstrated that MSCs canceled azoxymethane-induced tumor initiation [30]. These results appeared to be along antitumor Khakoo’s line of view.

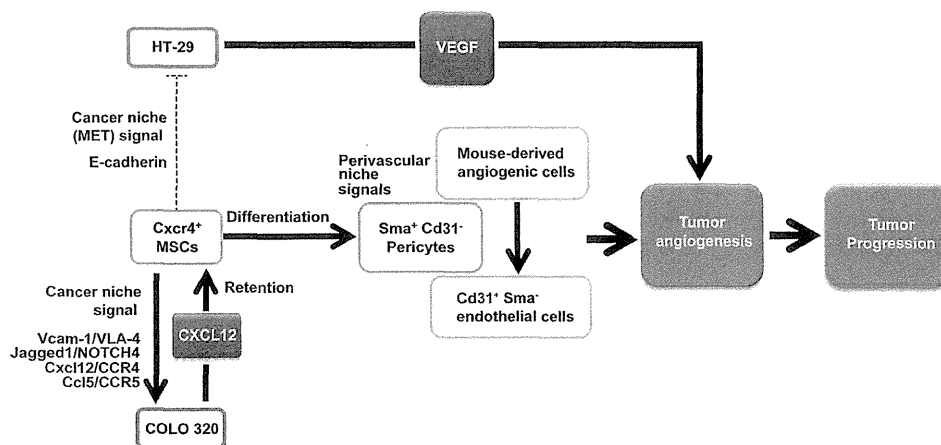


Fig. 6 Schema of tumor modulation by MSCs as niche cells. Although HT-29 xenografts sustain negative MET signals from a MSC niche, overwhelmingly progress through VEGF-mediated active tumor angiogenesis. In contrast, COLO 320 xenografts cannot progress unaided by coordinating cancer niche signals composed of

Vcam-1/VLA-4, Jagged1/NOTCH4, Cxcl12/CCR4, and Ccl5/CCR5 because they scarcely produced VEGF. COLO 320 cells retained MSCs via chemotactic interaction and promoted by the cancer niche signals. Furthermore, MSCs provide perivascular niche signals to promote so-called ‘MSC-dependent angiogenesis’

Xenograft analyses suggest that colon cancer cell lines fall into two categories: MSC-independent cell lines such as HT-29 and MSC-dependent cell lines such as COLO 320. The host tumor immune surveillance is known to dominantly affect tumor engraftment [4] even though xenograft rejection in these immunodeficient mice must be further attenuated by the immunosuppressive property of co-implanted MSCs or, in contrast, must be further enhanced by eGFP immunogenicity derived from co-implanted MSCs. In either case, host immune competency cannot explain the cell line-specific growth dependency on MSCs, but can seriously affect tumor engraftment. To determine why the cell lines were MSC-dependent, we established stable CXCL12 KD or VEGF OE COLO 320 cells (Fig. 4k). CXCL12 KD cells significantly suppressed tumor growth. Although VEGF OE cells significantly enhanced tumor growth, co-implantation of MSCs was still necessary, namely, they remain MSC-dependent. The mechanism determining MSC dependency is still an open question. Collectively, we hypothesize that the MSC-dependency may be evidence of the niche function of MSCs, because MSCs try to inhibit vigorously proliferating stem cells while supporting dormant stem cells, analogous to maintaining the milieu of the stem cell niche and leading to MSC-dependency of partner cells. Further studies are necessary to test this attractive hypothesis.

In vitro co-culture experiments showed that MSCs enhanced AKT signals in COLO 320 cells potentially through Cxcl12/CXCR4, Ccl5/CCR5, Vcam1/VLA-4, and Jagged1/Notch4 interaction in a coordinated manner (Fig. 5). Among them, Cxcl12 could induce AKT signal activation as a niche signal under the heterotypic interaction between COLO 320 cells and MSCs (Fig. 5d, e) but recombinant CXCL12 could not activate AKT in single-cultured COLO 320 cells (Fig. 5b). In contrast to the above in vitro findings, human *CXCL12* transcripts could be significantly induced by MSCs in co-implanted xenograft tumors by an unknown mechanism (Fig. 4i), whereas rat *Cxcl12* transcripts were so rare that they could not be detected by qRT-PCR in the co-implanted xenograft tumors (Fig. 4j). These suggest that the paracrine interspecific Cxcl12/CXCR4 axis appears to be more relevant as a niche signal in vivo than the autocrine human CXCL12/CXCR4 axis. Both CXCL12 and CXCR4 were expressed in COLO 320 cells, while both were also expressed in MSCs. Among these, CXCL12/Cxcr4 was used for chemotactic retention of MSCs in the tumor (Fig. 4c), whereas Cxcl12/CXCR4 was likely used for the growth-stimulating signal in vitro co-culture of COLO 320 cells with MSCs. Augmentation of the CXCL12/CXCR4 axis in xenografts with co-implanted MSCs (Fig. 4g, i) suggested that a functional positive feedback loop was triggered through the above series of

interactions forming a niche between MSCs and COLO 320 cells in vivo.

There remain many unresolved issues related to this area of research in the current study. First, we based our study on a somewhat complicated xenograft model involving cross-species interactions among human colorectal cancer cells, rat MSCs, and host mouse cells. It is noteworthy that our results can only reflect effects mediated by those molecules which may be cross-reactive across the species involved. For example, although IL-6 [29] as well as VEGF [31] are known attractants for MSCs, chemotaxis was not observed in this study. It is likely because a ligand/receptor of IL-6 and VEGF axis are less homologous between human and rat than that of CXCL12 axis. Therefore, our results cannot be extrapolated directly to human tumorigenesis. A validation study should be conducted using human MSCs. Second, MSCs as a cancer niche stimulate tumor growth of COLO 320 cells, but suppress tumor growth of HT-29 cells. For such growth stimulation, further studies are required to clarify the in vivo mechanisms inducing selective activation of CXCL12 (Fig. 4i) as depicted in Supplementary Fig. 2c–e. For growth-inhibition via MET (Fig. 5f), although we demonstrated that MSCs induce MET signals in human colorectal cancer cells, there is a conflicting report showing that MSCs induce EMT through the expression of surface-bound transforming growth factor- β (TGF- β) [16]. Further studies are necessary to resolve the enigma of emerging contextual signals from the MSC niche. Next, cell origin and tumor topography of recruited mouse angiogenic cells remain to be clarified, including whether they were endothelial progenitor cells (EPC) [32] or adequately recruited into neoangiogenic fields. Finally, MSCs can engraft and function as at least two types of niches: one for CAFs as the cancer cell niche to modulate tumor progression, and the other for pericytes as the perivascular niche in MSC-dependent angiogenesis. It should be confirmed which niches are essential for MSC dependency on tumor progression. To this end, other cell lines should undergo further detailed analyses.

We conclude that MSCs that form a cancer cell niche can supply contextual signals towards colorectal tumor growth. These results introduce some reservations about the broader clinical applications of seemingly promising MSC-based therapies. Before proceeding, we should further clarify the potential risks or benefits of such therapies on colorectal tumor progression. Further exploration of the functions of MSCs as a cancer cell niche is warranted to provide alternative therapeutic options for colorectal cancer.

Acknowledgments We are very grateful to Ms. K. Fujii of First Department of Internal Medicine, for technical assistance, and Dr. Y. Sasaki of Medical Genome Sciences, Research Institute for

Frontier Medicine, Sapporo Medical University, for critical comments. We are also thankful to Dr. M. Tsuji of Chromosome Science Labo Inc., for providing FISH probes and technical advice. This work was supported in part by Health and Labor Sciences Research Grants for research on intractable diseases from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan (K.I. and Y.A.).

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

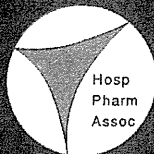
References

- Bissell MJ, Radisky D. Putting tumours in context. *Nat Rev Cancer*. 2001;1:46–54.
- Hall B, Andreeff M, Marini F. The participation of mesenchymal stem cells in tumor stroma formation and their application as targeted-gene delivery vehicles. *Handb Exp Pharmacol*. 2007;263–83.
- Park CC, Bissell MJ, Barcellos-Hoff MH. The influence of the microenvironment on the malignant phenotype. *Mol Med Today*. 2000;6:324–9.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144:646–74.
- Khakoo AY, Pati S, Anderson SA, et al. Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorigenic effects in a model of Kaposi's sarcoma. *J Exp Med*. 2006;203:1235–47.
- Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature*. 2007;449:557–63.
- Tanaka H, Arimura Y, Yabana T, et al. Myogenic lineage differentiated mesenchymal stem cells enhance recovery from dextran sulfate sodium-induced colitis in the rat. *J Gastroenterol*. 2011;46:143–52.
- Yabana T, Arimura Y, Tanaka H, et al. Enhancing epithelial engraftment of rat mesenchymal stem cells restores epithelial barrier integrity. *J Pathol*. 2009;218:350–9.
- Hogan NM, Dwyer RM, Joyce MR, Kerin MJ. Mesenchymal stem cells in the colorectal tumor microenvironment: recent progress and implications. *Int J Cancer*. 2012;131:1–7.
- Tsai K-S, Yang S-H, Lei Y-P, et al. Mesenchymal stem cells promote formation of colorectal tumors in mice. *Gastroenterology*. 2011;141:1046–56.
- Shinagawa K, Kitadai Y, Tanaka M, et al. Mesenchymal stem cells enhance growth and metastasis of colon cancer. *Int J Cancer*. 2010;127:2323–33.
- De Boeck A, Pauwels P, Hensen K, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote colorectal cancer progression through paracrine neuregulin 1/HER3 signalling. *Gut*. 2013;62:550–60.
- Lin J-T, Wang J-Y, Chen M-K, et al. Colon cancer mesenchymal stem cells modulate the tumorigenicity of colon cancer through interleukin 6. *Exp Cell Res*. 2013;319:2216–29.
- Liu Y, Han Z, Zhang S, et al. Effects of inflammatory factors on mesenchymal stem cells and their role in the promotion of tumor angiogenesis in colon cancer. *J Biol Chem*. 2011;286:25007–15.
- Li H-J, Reinhardt F, Herschman HR, Weinberg RA. Cancer-stimulated mesenchymal stem cells create a carcinoma stem cell niche via prostaglandin E2 signaling. *Cancer Discov*. 2012;2:840–55.
- Mele V, Muraro MG, Calabrese D, et al. Mesenchymal stromal cells induce epithelial-to-mesenchymal transition in human colorectal cancer cells through the expression of surface-bound TGF- β . *Int J Cancer*. 2014;134:2583–94.
- Hakamata Y, Tahara K, Uchida H, et al. Green fluorescent protein-transgenic rat: a tool for organ transplantation research. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;286:779–85.
- Ito M, Hiramatsu H, Kobayashi K, et al. NOD/SCID/gamma(c)(null) mouse: an excellent recipient mouse model for engraftment of human cells. *Blood*. 2002;100:3175–82.
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8:315–7.
- Javazon EH, Colter DC, Schwarz EJ, Prockop DJ. Rat marrow stromal cells are more sensitive to plating density and expand more rapidly from single-cell-derived colonies than human marrow stromal cells. *Stem Cells*. 2001;19:219–25.
- Kuan SF, Byrd JC, Basbaum CB, Kim YS. Characterization of quantitative mucin variants from a human colon cancer cell line. *Cancer Res*. 1987;47:5715–24.
- Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method. *Methods*. 2001;25:402–8.
- Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis—correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med*. 1991;324:1–8.
- Iyonaga K, Takeya M, Yamamoto T, et al. A novel monoclonal antibody, RM-4, specifically recognizes rat macrophages and dendritic cells in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Histochem J*. 1997;29:105–16.
- Tamaki T, Akatsuka A, Okada Y, et al. Cardiomyocyte formation by skeletal muscle-derived multi-myogenic stem cells after transplantation into infarcted myocardium. *PLoS ONE*. 2008;3:e1789.
- Grunewald M, Avraham I, Dor Y, et al. VEGF-induced adult neovascularization: recruitment, retention, and role of accessory cells. *Cell*. 2006;124:175–89.
- Wynn RF, Hart CA, Corradi-Perini C, et al. A small proportion of mesenchymal stem cells strongly expresses functionally active CXCR4 receptor capable of promoting migration to bone marrow. *Blood*. 2004;104:2643–5.
- Karp JM, Leng Teo GS. Mesenchymal stem cell homing: the devil is in the details. *Cell Stem Cell*. 2009;4:206–16.
- Rattigan Y, Hsu J-M, Mishra PJ, et al. Interleukin 6 mediated recruitment of mesenchymal stem cells to the hypoxic tumor milieu. *Exp Cell Res*. 2010;316:3417–24.
- Nasuno M, Arimura Y, Nagaiishi K, et al. Mesenchymal stem cells cancel azoxymethane-induced tumor initiation. *Stem Cells*. 2014;32:913–25.
- Vertelov G, Kharazi L, Muralidhar MG, et al. High targeted migration of human mesenchymal stem cells grown in hypoxia is associated with enhanced activation of RhoA. *Stem Cell Res Ther*. 2013;4:5.
- Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, Arenzana-Seisdedos F, Delaunay T, Naeem R, et al. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell*. 2005;121:335–48.

JOURNAL OF THE TOKYO METROPOLITAN
SOCIETY OF HEALTH SYSTEM PHARMACISTS

東京都病院薬剤師会雑誌

Vol. 63, No. 2



2014. 4. 30.

総説 橋渡し研究の展開と我が国の医療

総説 新型“うつ病”の理解と対応

シリーズ

化粧品の安全性（その2）

そこが知りたい！医薬情報

新しい糖尿病治療薬について

睡眠薬の適正な使用と

休薬のための診療ガイドライン

クローズアップD I

～入手した医薬品安全性情報の

評価と活用の事例～（第16回）

部会報告

病棟薬剤業務のさらなる推進に向けて（研究会）

循環器領域で役立つ注射薬投与時の注意

Published by The Tokyo Metropolitan Society of Health System Pharmacists
Sageo Kaikan, 4-10, Sakurada 2-chome, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

【総説】

橋渡し研究の展開と我が国の医療

東京大学医科学研究所 病院長
今井 浩 三

はじめに

文部科学省において、いくつかの大学に橋渡し研究 (TR) の拠点が形成されてから 8 年目を迎える。東京大学医科学研究所 (東大医科研) においても、拠点が次第に強化され、現在では、多くのシーズが橋渡し臨床研究あるいは、医師主導治験として展開されている。ここでは、骨髄間葉系幹細胞あるいは iPS 細胞を活用した再生医療、各種癌に対する新しいペプチドワクチン治療、あるいは新たな分子標的治療などについて、われわれの現状を紹介し、我が国の TR の一層の展開について、議論したい。

東大における橋渡し研究

東大の TR を推進するための組織図を図 1 に記

した。総長ならびに TR 機構のもとで、医科研病院と医学部附属病院が連携してこの重要なプロジェクトを推進している。現在、東大において登録されている前臨床段階のシーズは、450 を超える。そのうち、臨床段階にあるシーズの一覧表を表 1 に示す。製薬企業等で開発されるシーズと明らかに異なる点は、104 のシーズのうち、39 (38%) が、細胞製剤であり、ウイルス製剤やワクチン製剤なども特徴としてあげられる。

東大医科研で行われている橋渡し研究の一覧表を表 2 に示す。大別すると、ワクチン製剤、再生医療、ウイルス療法などが特異な点である。

ワクチン治療は、サバイビン (図 2) というタンパクのアミノ酸断片をワクチンとして使用するものであり、札幌医大の病理学・佐藤昇志教授らの開発によるものである。膵がんに対する臨床試

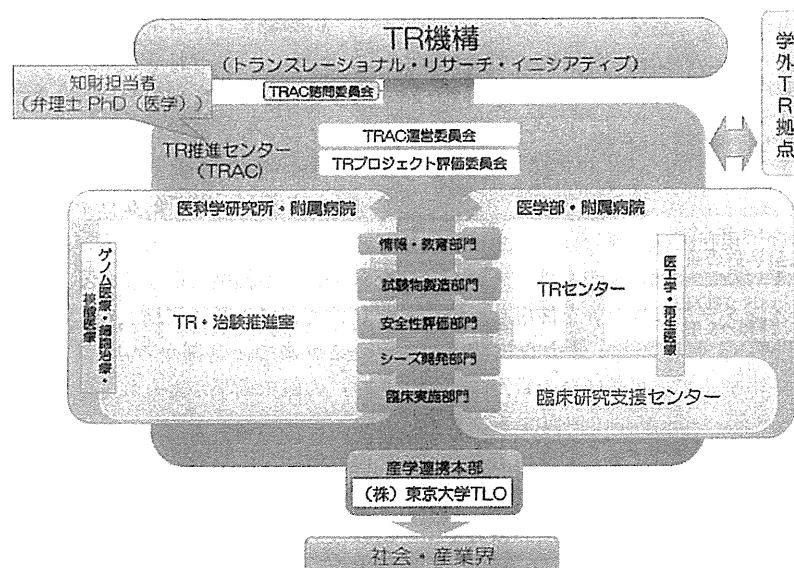


図 1 東大の臨床開発・評価推進体制図

表1 東京大学におけるパイプライン (臨床段階: 計104シーズ)

(シーズC相当) 赤字: 本プログラム支援シーズ

	臨床研究段階 (申請・格付あり)	先進(高度)医療/治療 (申請・格付あり)	承認申請 (申請/格付あり)	市販 (申請/格付あり)
低分子化合物 ⁽¹⁴⁾	★167 ★168 ★169 ★170 ★172 ★350 ★353 ★393	★17 ★173 ★227 ★325 ★381	★233	
ペプチド/ タンパク質製剤 ⁽⁹⁾	★37 ★76 ★171 ★174 ★175 ★178	★1 ★28 ★348		
ウイルス製剤 ⁽¹⁾	★5			
ワクチン ⁽¹⁾		★13		
細胞製剤 ⁽³⁹⁾	★2 ★4 ★10 ★12 ★16 ★20 ★36 ★48 ★49 ★50 ★51 ★52 ★53 ★54 ★55 ★56 ★57 ★58 ★59 ★71 ★155 ★156 ★157 ★158 ★159 ★160 ★161 ★162 ★163 ★164 ★392	★141 ★142 ★143 ★144 ★145 ★146 ★147 ★148		
機器 ⁽²³⁾	★8 ★21 ★38 ★166 ★176 ★177 ★316 ★317 ★341 ★342 ★344 ★352 ★354 ★357 ★352	★7 ★19 ★21 ★22 ★24 ★25		★14 ★89
診断薬・機器 ⁽⁶⁾	★321 ★329 ★330 ★337 ★355		★331	
その他 ⁽¹¹⁾	★3 ★11 ★332 ★366 ★367			★26 ★102 ★219 ★221 ★222 ★223

表2 橋渡し研究・早期治験の実施例 (東大医科研病院)

1	HSV-1を用いた難治性腫瘍治療	実施中
2	歯槽骨再生インプラント	8例実施中
3	膵臓がんに対するがんワクチン「サバイビン」の医師主導治験	実施中
4	新規薬剤の肝代謝に関する研究	12例実施済
5	分岐鎖アミノ酸製剤の筋萎縮に対する有効性	9例実施済
6	HB-EGFを阻害する変異型ゾフテリアキシン(BK-UM)を用いた卵巣がんの医師主導治験	12例実施済
7	コメを用いた経口ワクチンによる腸管感染症の予防	19例実施済
8	血友病患者関節に対する再生医療	実施予定
9	胃癌に対するBK-UMによる医師主導治験	実施予定

験で好成績をあげ、現在医師主導治験(第2相)として展開されている。一般の「がんワクチン」と異なる点は、インターフェロンβを併用している点である(図3)。これにより、強力な抗腫瘍効果が期待される。加えて、医科研発の新たながんペプチドワクチンを、肺がんを使用するプロジェクトも、醍醐特任教授らにより準備中であり、日本発の新たな医薬品になることが期待される。

再生治療としては、歯槽骨、血友病関節に対するそれぞれの再生医療が展開されている。特に、歯槽骨再生医療は、既に、15例について実施され

ており、長期的なフォローが必要であるが、これまでのところ、良好な結果が得られている。血友病関節に対する再生医療は、現在厚労省の委員会に申請中であるが、この方法により若い時期に治療できれば、一生にわたるQOLの保持が期待でき、極めて高価な出血治療薬などの節減が可能となる。さらに、医科研病院長(元)や海老原博士らは、極めて珍しい白血病の白血病細胞や、アレルギーに関係する肥満細胞から、それぞれiPS細胞の樹立に成功した。これらのiPS細胞を*in vitro*で使用することにより、新しい効果のある薬の発見に役立つ可能性がある。

さらに、革新的なウイルス療法を展開している。具体的には、脳腫瘍(膠芽腫)に対する変異HSVの腫瘍内投与である。既に、医科研の藤堂教授らにより10例以上の臨床試験経験があるが、これまで、3割から4割にSD以上(CRも含む)の臨床効果が得られている。最近、この方法は、前立腺がんや他の腫瘍にも使用されており、その治療効果の集計・分析が待たれる。

加えて、医科研病院では、BK-UMという目加田教授(大阪大)らが見いだした分子標的薬(EGF様蛋白)の抗腫瘍効果を卵巣がん、胃がんを使用しようとしている。卵巣がんでの医師主導試験第

1相試験を実施した宮本教授（福岡大）らの成績では、副作用が少なく、その効果も認められる。それを受けて、第2相医師主導試験が、東大医科研を含めて5大学で展開されている（図4）。

他にもいくつかのTR事業が展開されており、これに伴いメディカルスタッフも養成されてきた。薬剤師や看護師の役割は非常に大きく、臨床検査

技師や臨床心理士等の役割も重要である。そこで、医科研病院では、このTR事業をさらに、人材育成へ繋げるために、平成25年度から、文科省概算要求特別予算『革新的抗体・ワクチン臨床試験実施のための First in Man (FIM) 専門職連携・人材育成事業』を獲得した。

これにより、さらなる人材育成やアウトリーチ

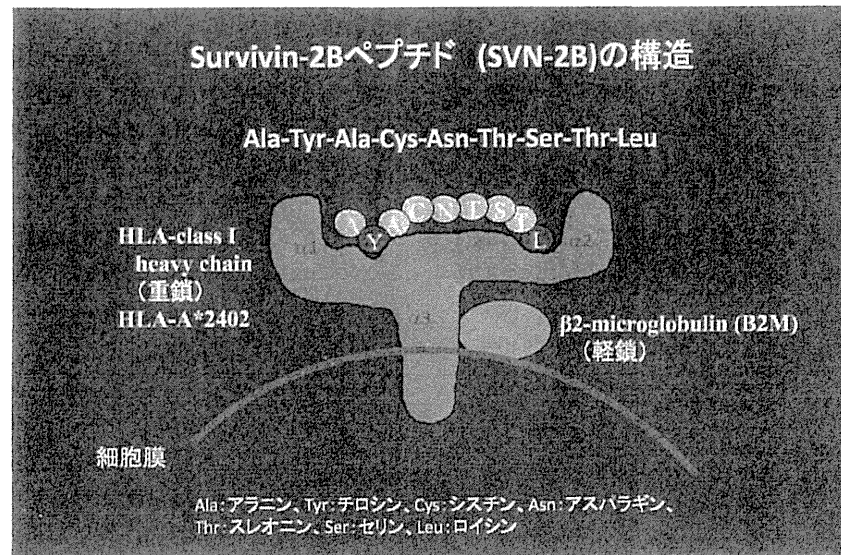


図2 サバイビン-2B の概要

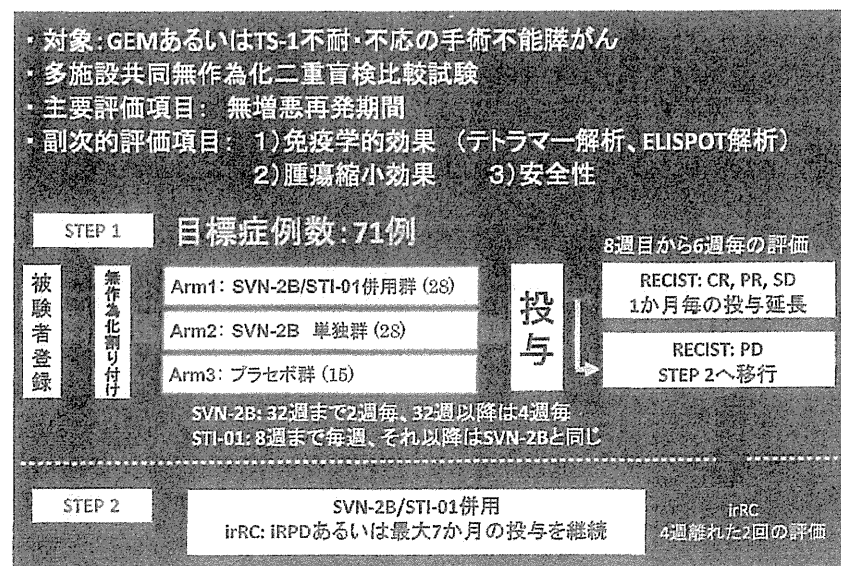


図3 第II相医師主導治験

活動が可能となる。

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

国から平成 26 年度の医療分野の研究開発関連予算要求のポイントが、公表されている。そのなかで、臨床研究・治験への取り組みとして、「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」が注目される。本プロジェクトは、文科省および厚労省が一体となって新たな事業を創出することにより、両省の強みを生かしながら、アカデミアなどにおける画期的な基礎研究を一気通貫に実用化に繋ぐ体制を構築するとともに、各開発段階のシーズについて国際水準の質の高い臨床研究・治験を実施・支援する体制の整備も行う、とされている。また、拠点組織や研究費を大幅に拡充・強化し、革新的な医薬品・医療機器が持続的に、かつより多く創出される体制を構築する。その方向で、2020 年度までに、医師主導試験届け出数、年間40件、First in Man (FIM) 試験数、年間40件を目指す

としている。

臨床につながる質の高い研究が展開されるためには、基盤的研究がきわめて重要であることは論をまたないが、この点を確保しながら、良い臨床研究を展開し、これを世界に問うことも重要であり、その面で予算が増額されることは評価できる。この機会に革新的治療法などの展開が期待される。また、長期的に考えて、企業の指導的立場の方にも、アカデミアと協力して日本特有の医療技術を開発する高いリーダーシップを発揮していただきたい。我が国において長年蓄積された知識と技術を結集し、我が国発の独自技術を用いた新しい医療を展開するチャンスの年ととらえることができる。年間3兆円に迫る医薬品等の貿易赤字を解消するためにも、また、世界の医療を新たにするためにも、このプロジェクトは、大きな意義を有している。東大医科研病院は、その先頭に立って、TRを展開しようとしている。

- ▶ 卵巣癌を対象とした分子標的治療薬BK-UMの臨床開発 (大阪大学シーズ)
- 治験実施機関として参加

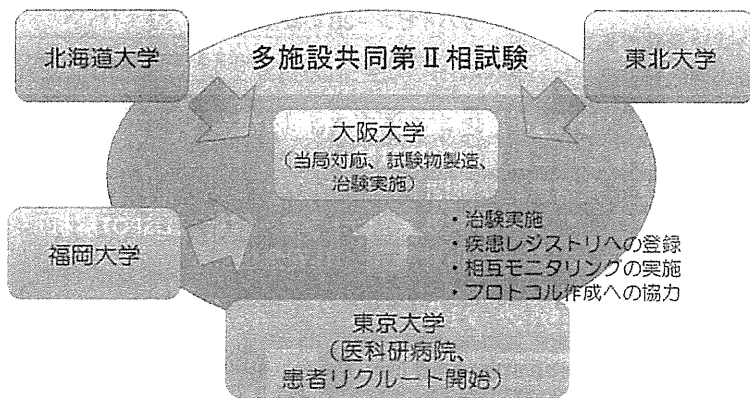


図4 拠点間ネットワーク

超高齢者に対する外科治療の問題点

I. 総論

1. 人口動態に基づいた日本医療の未来予測

— 高齢多死社会の到来 —

湯地晃一郎 井元清哉 山口 類
宮野 悟 上 昌広 今井浩三

臨床雑誌「外科」第76巻 第5号 [2014年5月] 別冊

南 江 堂

特集 超高齢者に対する外科治療の問題点

I. 総論

1. 人口動態に基づいた日本医療の未来予測 —— 高齢多死社会の到来*

湯地晃一郎 井元清哉 山口 類
宮野 悟 上 昌広 今井浩三**

〔要旨〕日本医療の将来像を人口動態に基づき検討した。2010年に比べ2035年の総人口数が12%減少する一方、総死者数は42%、75歳以上死者数は88%増加し、「高齢多死社会」が到来する。75歳未満総医師数は37%増加するが、高齢・女性医師の増加寄与分が大きく、外科医師数は22%、60歳未満男性外科医師数は6%の増加にとどまる。外科医不足継続が懸念される。需給予測データに基づいた議論と制度設計が急務である。

はじめに

日本の平均寿命は2012年に男性79.94歳、女性86.41歳であり、世界最高水準である¹⁾。一方で日本は近い将来、人類史上未曾有の高齢化社会を迎えると予測されている。高齢化がピークを迎える2035年におけるわが国の医療の将来像を予測するために、われわれは人口数・死亡数・医師数について都道府県別にシミュレーションを行い、研究内容を発表した²⁾。

本稿では、わが国の人口動態シミュレーションをもとに、日本医療の将来予測を示す。また、日本の総医師数に加えて外科医師数についても推計を提示する。

I. わが国の人口動態予測

まず人口構成の将来予測を示す(図1)³⁾。人口

数は、2010年の1億2,800万人から2035年の1億1,200万人へ12%減少する。0～14歳、15～64歳の人口数はそれぞれ33%、22%減少し、65歳以上、75歳以上の高齢者は27%、58%増加し、65歳以上、75歳以上の高齢者が全人口に占める割合は、2010年の23%、21%から2035年には33%、20%となり、先進国中最高となる。

続いて死者数の将来予測である(図2)。死者数の死亡年代・性別の構成の変化を図2に示す。2035年の死者数は、2010年の死者数に比べ42%増加する。75歳未満の死者数が28%減少する一方で、75歳以上の死者数は88%増加する。これは後期高齢者の奪取りが、現在の約2倍となることを意味する。死者の増加率には大きな地域格差が存在する。総死者数・75歳以上の死者数は、首都圏近郊・愛知・大阪などの人口集中地域で激増する(図3、4)。

キーワード：高齢化、高齢多死社会、老老医療

* Forecasting Japan's healthcare system based on population projections

** K. Yuji (特任講師) (附属病院抗体・ワクチンセンター), S. Imoto (准教授) (DNA情報解析分野), R. Yamaguchi (講師) (シーケンスデータ情報処理分野), S. Miyano (教授) (DNA情報解析分野), M. Kami (特任教授) (先端医療社会コミュニケーションシステム部門), K. Imai (院長) (附属病院) : 東京大学医学研究所.