

図1. 人口数ピラミッド

国立社会保障・人口問題研究所の日本の地域別将来推計人口 平成25(2013)年3月推計(出生中位・死亡中位仮定)をもとに、年代別の人口構成を性別に表示している。

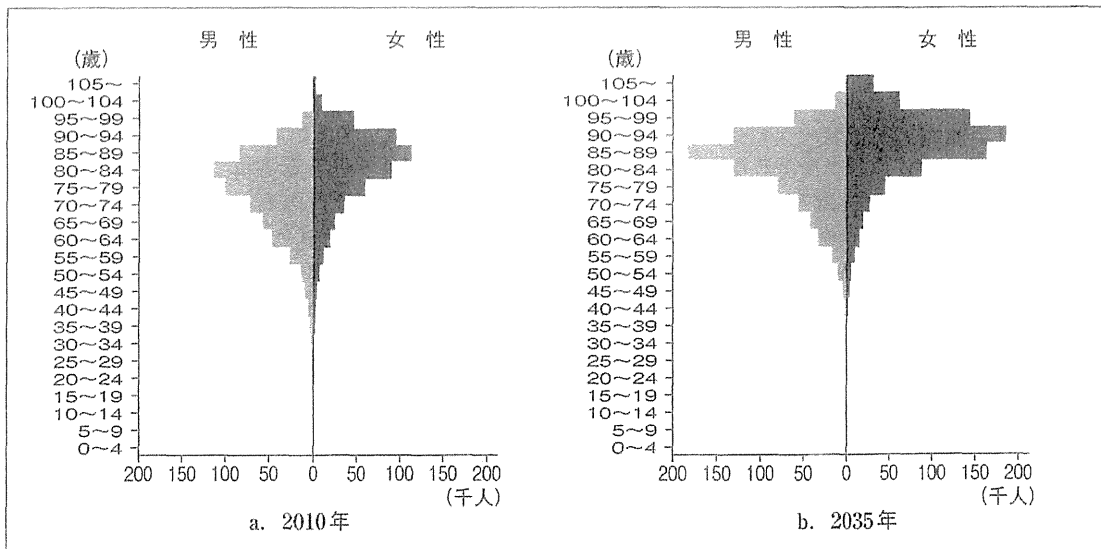


図2. 死亡者数ピラミッド

死亡者数の死亡時年齢年代を性別に表示している、死亡者数(5年間累計)は、2010年の588万1,151人から2035年には833万6,263人へと42%増加する、75歳以上の死亡者数は、352万9,540人から665万448人へと88%増加し、75歳未満の死亡者数は、235万1,611人から168万5,815人へと28%減少する(詳細は文献2を参照)。

「人口減少社会」という言葉が誕生して久しいが、人口減少の原因は、出生率の減少(2012年合

計特殊出生率1.41)に加え、高齢死亡者数の激増であると考えられ、「高齢多死社会」が到来すると

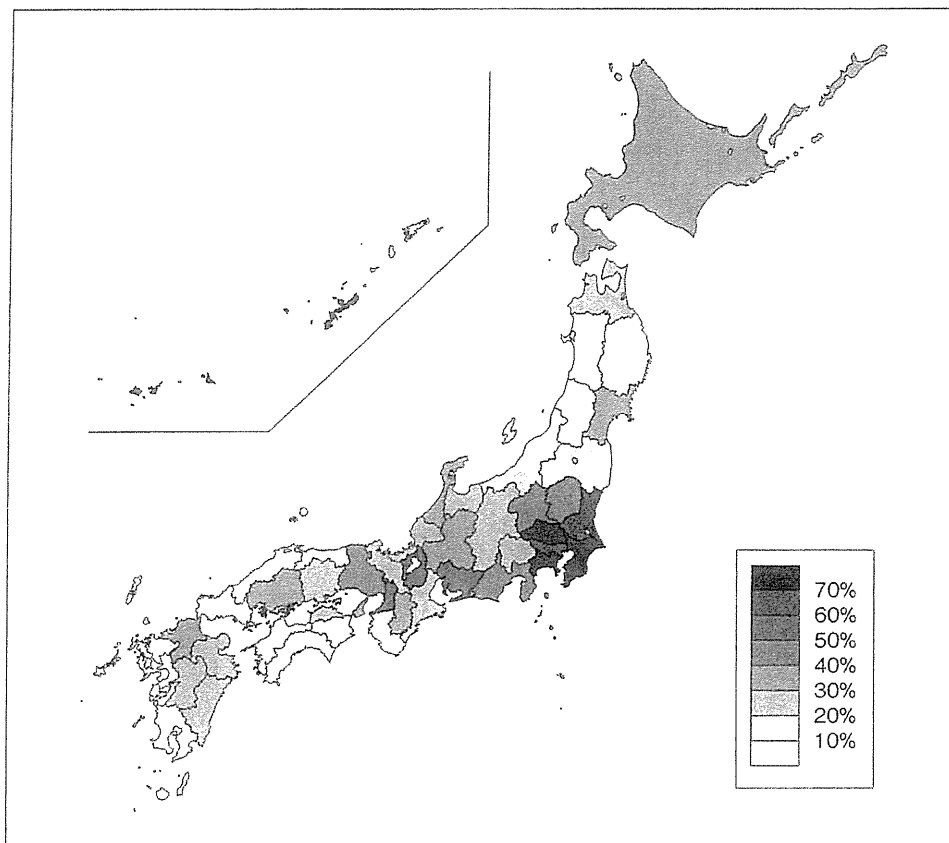


図3. 総死者数増加率の都道府県別比較

全年代の総死者数の増加率を都道府県別に図示している。増加率は、2010年死者数に比べた2035年の予測死者数の比率で示している。全国平均では、総死者数は42%増加する。増加率上位5県は、埼玉県(79%増)、神奈川県(76%増)、千葉県(74%増)、愛知県(60%増)、東京都(58%増)である。

いえる。

II. 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により、日本医療の将来像はどのようなであろうか。高齢死者数増加は、医療需要の増加につながると予想される。現在日本人の76.3%は病院で死亡している¹⁾。今後、高齢死亡者が爆発的に増加した場合、高齢の死にいたる病を有する患者の病状が悪化した際に、入院し病院で死亡することができなくなる。首都圏近郊の医療崩壊が叫ばれて久しいが²⁾、今後団塊の世代が高齢化する人口集中地域において、状況はますます悪化することが予想される。

高齢死者数増加に対する方策として、「在宅

医療・終末期医療を充実させればよい」との意見がある。しかし議論はそれほど簡単ではない。高齢者が亡くなる際には、老衰での自然死は少なく、多くの場合死因となる基礎疾患がある。その一つはがんである。死因別死亡率では、がんは一貫して上昇を続け、1981年以降死因順位の第1位を占めている。加齢とともにがんの発症率・死亡率は激増するため、今後がん患者の医療需要はますます増加する。「高齢の担がん患者には手術療法や化学療法をまったく行わない」と想定すれば医療需要は増加しないが、非現実的である。さらに加齢に伴い増加する合併症、臓器障害の存在は、治療をより困難とする。

本特集では超高齢者に対する外科治療の問題点

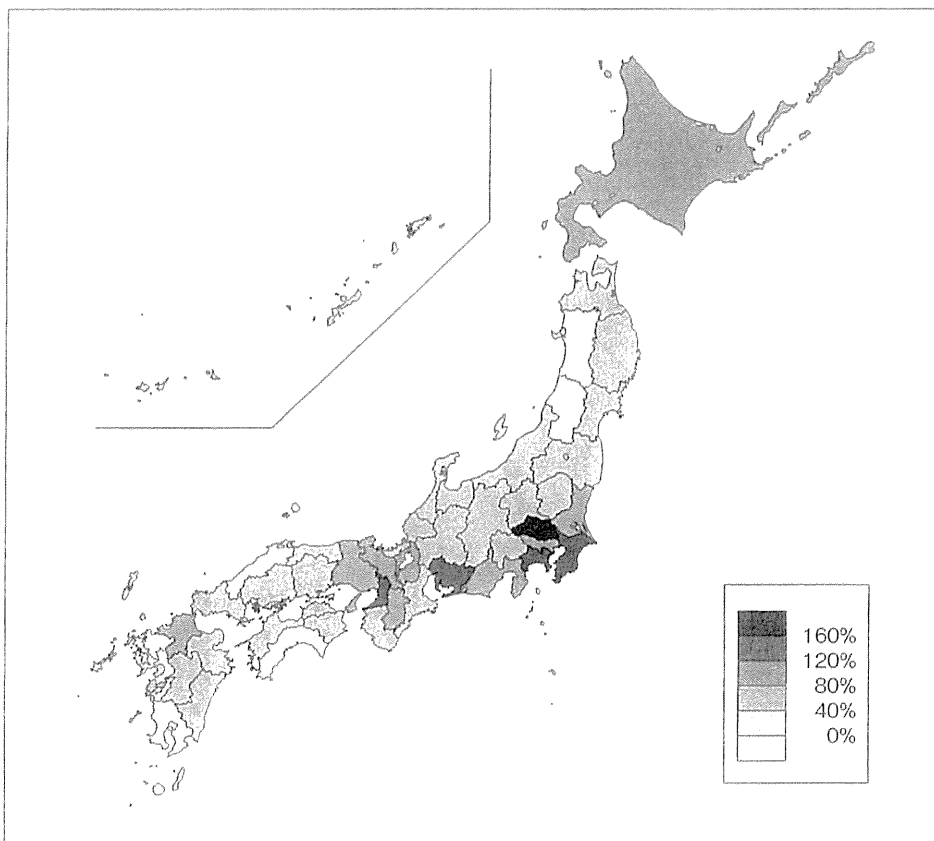


図4. 75歳以上死亡者数増加率の都道府県別比較

75歳以上死亡者数の増加率を都道府県別に図示している。増加率は、2010年死亡者数に比べて2035年の予測死亡者数の比率で示している。全国平均では、75歳以上死亡者数は88%増加する。増加率上位5県は、埼玉県(175%増)、千葉県(155%増)、神奈川県(153%増)、大阪府(129%増)、愛知県(129%増)である。

が解説されるが、われわれ医療者は近い将来、超高齢者の外科需要の爆発的な増加にあたり、治療適応についてむずかしい判断を迫られることになる。将来予測に基づいた、医療供給体制についての議論・対策は急務である。

Ⅲ. 医師数の将来予測——総医師数は増加するも、60歳未満男性外科医師は微増

高齢多死社会における医療需要は爆発的に増加するが、医療供給体制はどうであろうか。われわれは、医師・歯科医師・薬剤師調査(3師調査)に基づき、医師数のシミュレーションを行った²⁾。

将来の日本の総医師数(75歳未満医師数)は、2010年の25.4万人から2035年には34.7万人に

37%増加する(図5)。これは2008年以降の医学部定員増員の効果である。特筆すべきは、高齢医師の増加、女性医師の増加である。60歳未満の医師数は21.6万人から25.6万人の18%増加にとどまる一方で、60歳以上75歳未満の医師数は3.7万人から9.2万人へ143%増加となる。また女性医師数(75歳未満医師数)は、2010年の4.7万人から2035年には9.3万人へ97%増加する。高齢医師が爆発的に増加した高齢者を診療する、「老老医療」の時代が到来する。

続いて外科医師数の推定を行った(図6)。3師調査では2008年より診療科の分類が変更され、「消化器外科」、「乳腺外科」などの新たな分類が加わり診療科の連続性が保持されておらず、さらに

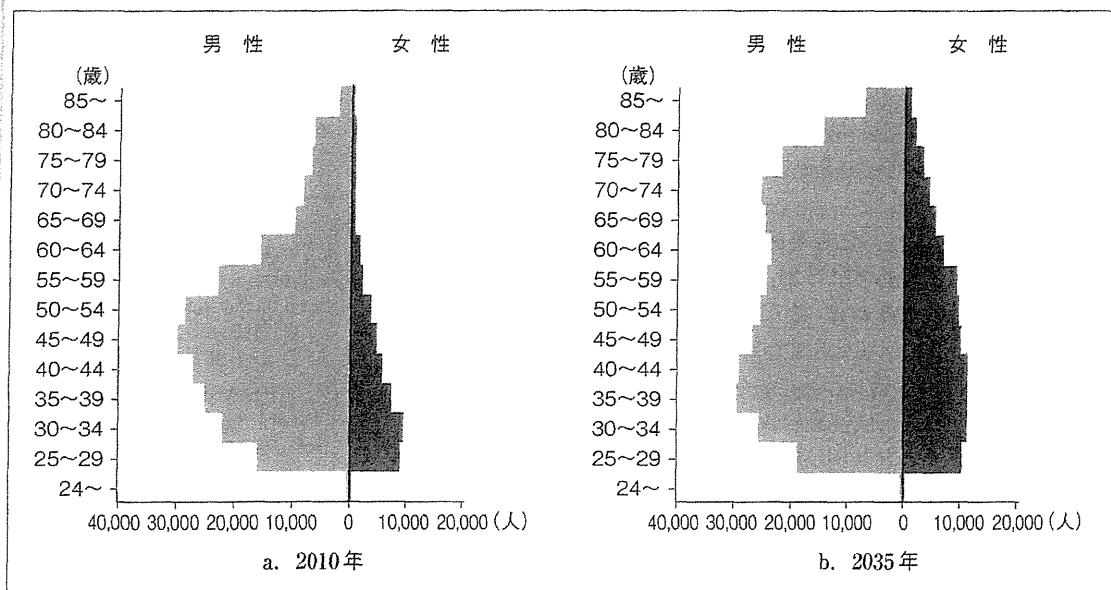


図5. 総医師数ピラミッド

年代別の総医師数構成を性別に表示している。3師調査に基づきシミュレーションを行った。

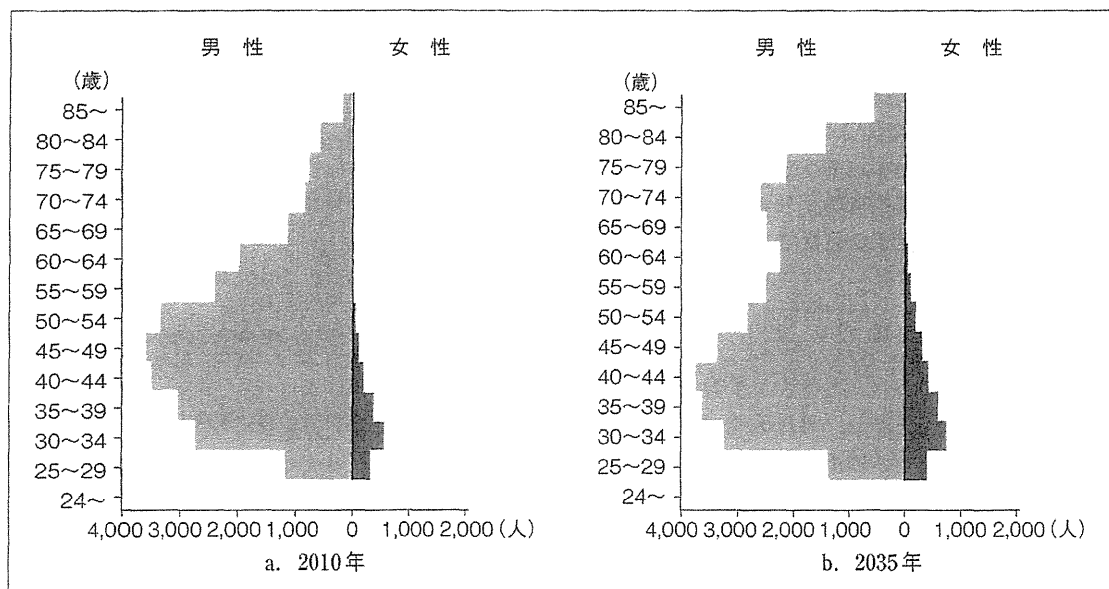


図6. 外科医師数ピラミッド

年代別の外科医師数構成を性別に表示している。外科医師数計算では、3師調査における従事する診療科名(主たる)のうち、外科、呼吸器外科、心臓血管外科、乳腺外科、気管食道外科、消化器外科(胃腸外科)、肛門外科、小児外科の合計医師数を算出している。

は2004年開始の新臨床研修制度開始の影響などから、外科医師数のシミュレーションは困難である。このため、最新(2012年)の3師調査における外科医割合(外科医師数/総医師数中)が各年代別・男女別に今後も継続する仮定のもと、2035年の外科医師数を試算した。

日本の外科医師数(75歳未満医師数)は、2010年の25,564人から2035年には31,271人に22%増加する。60歳未満医師数は21,532人から23,704人に10%増加(男性医師は6%増加)となり、60歳以上75歳未満の医師数は4,032人から7,567人へと88%増加となる。女性医師数(75歳未満医師数)は、2010年の1,658人から2035年には2,707人へ63%増加する。

総医師数の大幅な増加(37%増)に比べ外科医師数の増加(22%増)は限定的であり、若手男性医師数は6%増加にとどまることが、今回のシミュレーションで示された。これは、今後大きく増加する高齢・女性医師群において外科医率が低いことが原因である。外科医師の高齢化がすすむことが示唆された。

外科医不足と労働環境に関する議論が行われているが¹⁶⁻¹⁸⁾、対策を講じなければ外科医率は増加せず、将来も外科医不足は継続することが懸念される。外科医師数を増加させるためには、過重労働の改善¹⁴⁻¹⁶⁾、女性医師・高齢医師の就労支援に加え¹⁹⁻²⁰⁾、研修医に外科を専門科として選んでもらえるような動機づけが必要であると考えられる²¹⁾。

おわりに

日本の高齢化に伴い、高齢者が多数死亡する「高齢多死社会」が到来し、外科医療需要は激増すると予測される。人口集中地域での高齢死亡者増は激烈であり、爆発的に増加する超高齢者に対する外科治療の適応について、医療者はむずかしい判断を迫られることになろう。医師数予測によれば、高齢医師が高齢者の外科治療を担う、「老老医療」の時代が到来する。外科医師の高齢化がすすみ、外科医師不足は継続する。外科志望者が激増しない限り、外科治療需要の増加に外科医は応えることができなくなることが懸念される。

未曾有の高齢化を迎える日本において、将来予測データに基づいた議論と医療制度設計が急務で

ある。超高齢者に対する外科治療の議論の一助となれば幸いである。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) 厚生労働省：平成24年度簡易生命表。2013年7月25日。< <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life12/index.html> > [Accessed March 25 2014]
- 2) Yuji K, Imoto S, Yamaguchi R et al: Forecasting Japan's physician shortage in 2035 as the first full-fledged aged society. PLoS One 7: e50410, 2012
- 3) 国立社会保障・人口問題研究所：日本の地域別将来推計人口 平成25(2013)年3月推計。2013年3月27日。< <http://www.ipss.go.jp/pp-shicyoson/j/shicyoson13/t-page.asp> > [Accessed March 25 2014]
- 4) 厚生労働省：平成24年(2012)人口動態統計表番号5-6 死亡の場所別にみた年次別死亡数百分率。< <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/Csvdl.do?sinfid=000022220052> > [Accessed March 25 2014]
- 5) Nagamatsu S, Kami M, Nakata Y: Healthcare safety committee in Japan: mandatory accountability reporting system and punishment. Curr Opin Anaesthesiol 22: 199-206, 2009
- 6) 門田守人：外科からの提言—減少を続ける外科医の現状と展望。医のあゆみ225: 260-263, 2008
- 7) 江原 朗：明日の外科手術はだれがするのか—若手外科医の減少。日医師会誌136: 2247-2249, 2008
- 8) 伊東芳郎：外科医不足の取り組み—いまずぐやるべきこと、中・長期的プラン—医療提供体制について—医師不足対策を中心として。日外会誌109: 15, 2008
- 9) 田林 一：外科医を支援する外科医がいなくなる!? 外科医の果たしてきた成果と外科医の逃散および再生。病院68: 714-717, 2009
- 10) 日本外科学会：外科医志望者減少問題に関する要望書のホームページ。平成21年11月26日。< <http://www.jssoc.or.jp/other/info/info20100129.html> > [Accessed March 25 2014]
- 11) 芳賀香代子, 伊藤慎也, 松本邦愛ほか：外科医師の需給と地域偏在に関する研究。医療マネジメント会誌12: 134-139, 2011
- 12) 前田耕太郎：外科医の減少をどうくいとめるか。日外会誌113: 1, 2012
- 13) 下川智樹：外科医不足を克服できるか。日外会誌114: 125, 2013
- 14) 西田 博：外科修練医の処遇改善には“就労環境の改善”と“教育システムの整備”の両輪が必須—胸部外科学会処遇調査の結果から。医のあゆみ227: 97-106, 2008
- 15) 日本外科学会：外科医週間タイムスタディ調査2010年。< http://jatsstat.amin.jp/time_study/ > [Accessed March 25 2014]
- 16) 富永隆治：外科医の労働環境改善のために。日外会誌113: 2, 2012
- 17) 金子公一：外科医の労働環境。日外会誌113: 347, 2012
- 18) 湯地晃一郎：勤務医の過重労働—酷使される勤務医

の実態と、その解消策。ハフィントンポスト、2013年5月31日。<http://www.huffingtonpost.jp/koichiro-yuji/post_4867_b_3363253.html> [Accessed March 25 2014]

19) 富澤康子, 川瀬和美, 萬谷京子ほか: 医学会分科会における女性医師支援の現状—アンケート調査か

ら。日外会誌110:154-161, 2009

20) 北川雄光: 女性外科医の未来を想う。日外会誌112:85-86, 2011

21) 國土典宏: 若手外科医に目を向けた日本外科学会。日外会誌113:416-417, 2012

*

*

*

お知らせ

◆第68回手術手技研究会

会 期: 2014年5月16日(金)~17日(土)

会 場: ステーションコンファレンス東京

(東京都千代田区丸の内1-7-12 サピアタワー 5F・6F)

会 長: 塩崎 均(近畿大学学長)

当番世話人: 高山忠利(日本大学消化器外科教授)

主 題 I: 属構造を意識した手術手技と術野展開(開腹・内視鏡)

主 題 II: 再発癌に対する外科治療戦略(適応・限界・工夫)

演題募集: 下記のカテゴリに関する一般演題(サージカル・フォーラム)を広く募集

募集カテゴリ: 上部/下部/肝・胆・膵/胸部・心血管/体表

詳細は第68回手術手技研究会ホームページ(<http://www2.convention.co.jp/68jsast/endai/index.html>)をご覧ください

応募締切: 応募は締め切りました

奨励研究賞, 指定研究賞募集:

奨励研究賞: 手術手技全般に関するもの。ただし、共通した基本的な手技、またはほかの専門領域にも応用可能なもの

指定研究賞: 2014年度テーマ「瘻孔の予防と治療」

ビデオ賞募集: 下記のカテゴリに関する動画を広く募集します

募集カテゴリ: ①上部消化管, ②下部消化管, ③肝胆膵, ④その他(各分野における術式は規定しません。内視鏡手術のみならず開腹・開胸といった直視手術でもかまいません)

応募締切: 応募は締め切りました

奨励研究賞, 指定研究賞, ビデオ賞の詳細は、手術手技研究会ホームページ(<http://square.umin.ac.jp/jsast/index.html>)をご覧ください

各研究賞に関する問い合わせ:

☎565-0871 吹田市山田丘2-2, E2

手術手技研究会事務局長: 土岐祐一郎(大阪大学大学院消化器外科学)

TEL: 06-6879-3251/FAX: 06-6879-3259/E-mail: jsast@gesurg.med.osaka-u.ac.jp

演題登録に関する問い合わせ:

☎100-0013 東京都千代田区霞が関1-4-2大同生命霞が関ビル18階

第68回手術手技研究会準備室

日本コンベンションサービス株式会社メディカル部内(担当: 鈴木元喜, 岡本麻結)

TEL: 03-3508-1214/FAX: 03-3508-1302/E-mail: 68jsast@convention.co.jp

WWaves

ISSN 1881-0241

JSCT Japanese Society of Strategies for Cancer
Research and Therapy

Vol. 20 No.1 2014

日本癌病態治療研究会誌



大規模コホートを用いた大腸癌のノンコーディングRNA発現異常と生活習慣の分子疫学的解析

能正 勝彦¹⁾、五十嵐 央祥¹⁾、伊藤 美樹¹⁾、三橋 慧¹⁾、栗原 弘義¹⁾、菅野 伸一¹⁾、内藤 崇史¹⁾、須河 恭敬^{1), 2)}、松永 康孝¹⁾、足立 靖¹⁾、野島 正寛³⁾、今井 浩三³⁾、丸山 玲緒⁴⁾、鈴木 拓⁴⁾、山本 博幸⁵⁾、篠村 恭久¹⁾

1) 札幌医科大学医学部 消化器・免疫・リウマチ内科学講座、2) Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute、3) 東京大学医科学研究所、4) 札幌医科大学医学部 分子生物学講座、5) 聖マリアンナ医科大学 消化器・肝臓内科

〈はじめに〉

近年、抗EGFR抗体薬がKRAS野生型大腸癌で治療効果が認められ、日常臨床に用いられている。またBRAF、PIK3CA、NRAS遺伝子は、KRASと同様にEGFRを介したRAS-RAF-MEK-ERK、PI3K/Akt経路でそれぞれ重要な働きをし(図1)、それらの変異例ではKRAS遺伝子が野生型でも同薬剤の効果が期待できないと報告されている。よって抗EGFR抗体薬以外にもそれらの遺伝子異常を標的としたRAF、MEK、Akt阻害剤等が将来、大腸癌患者の治療に用いられる可能性がある。

一方、non-coding RNA (ncRNA) の発現異常は消化器癌のみならず多くの癌で報告され(図2)、新規バイオマーカーとして近年、注目されているが^{1), 2), 3)}、大腸癌のRAS-RAF-MEK-ERK、PI3K/Akt経路の遺伝子異常を制御するncRNAはほとんど解明されていない。

よってそれらの経路の活性化に重要な役割を果たし、特異的に発現するmicroRNA (miRNA) や長鎖ncRNAを同定し、その働きを明らかにすることは大腸癌の分子診断や標的治療を大きく変える可能性があり、新規バイオマーカーとして臨床への応用が期待される。

またncRNA等の分子診断を用いた大腸腫瘍の新たな拾い上げの検査方法を開発することは病変の早期発見として有用と考えられ、それによる大腸癌患者数の減少は医療費削減という観点からも非常に重要と思われる。高齢化社会が進行するわが国においては、近年、高齢者の右側結腸癌の増加が報告されており、特徴として女性の割合が高いことや、BRAF遺伝子変異陽性例が多いことが明らかとなっている。その前癌

病変として注目されている sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P) は盲腸や上行結腸に好発の鋸歯状病変であるが、分子異常に関してはBRAF遺伝子変異や癌関連遺伝子メチル化がその他の大腸前癌病変と比べて頻度が高いことが報告されている^{4), 5)}。またSSA/Pの肉眼形態はポリープ様の隆起ではなく、軽度の扁平隆起で、大きさも10mm未満のものが多くことから便潜血反応検査で陽性となることは非常に少ない。よってSSA/Pを見逃さないための新たな検査方法として糞便や腸管洗浄廃液から回収したDNA、RNAによる分子診断も将来的に期待される。

このように大腸前癌病変におけるncRNA等の分子異常を明らかにすることは、さらに高齢者が増加するわが国において大腸癌の早期発見・治療という面からも重要である。

〈対象と方法〉

対象は札幌医科大学附属病院と関連施設で内視鏡治療・外科的切除術あるいは生検により採取された約1,300例の大腸癌・腺腫・鋸歯状病変の臨床検体でFormalin-Fixed Paraffin-Embedded (FFPE) 標本からDNAとmiRNAを抽出^{1), 6)}。それらの症例の生活様式(喫煙歴、アルコール飲酒歴、内服歴)、体質(糖尿病、肥満等)についての記録も利用する。

大腸腫瘍のKRAS、BRAF、NRAS、PIK3CA遺伝子変異は高感度パイロシークエンサーにより解析する⁴⁾。癌関連遺伝子(CACNA1G、CDKN2A、IGFBP7、IGF2、MGMT、RUNX3、MLH1)のメチル化解析を行う際には、抽出したDNAをBisulfite処理後、Real-time PCR (MethyLight) で各遺伝子のプロモーター

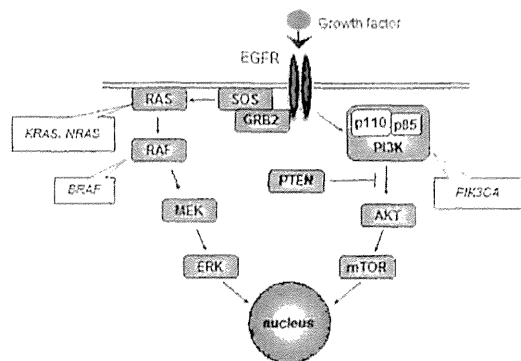


図1 EGFR とその下流シグナル

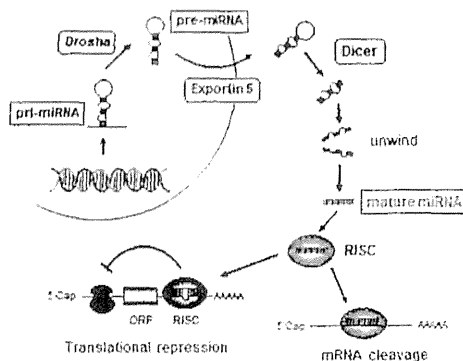


図2 microRNA の biogenesis

No.	microRNA (miR Base ID)	microRNA expression			P
		BRAF mutated group	BRAF wild-type group	Fold change (Mutated group / Wild-type group)	
1	hsa-miR-31-5p	29825	89.3	335.0	0.009
2	hsa-miR-215	7.65	0.10	74.6	0.001
3	hsa-miR-31-3p	77.3	1.07	72.4	0.002
4	hsa-miR-151-3p	1312	24.4	53.8	0.003
5	hsa-miR-539-5p	370	7.57	48.9	0.021
6	hsa-miR-661	3125	91.8	34.1	0.011
7	hsa-miR-197-3p	4.78	0.16	29.2	0.002
8	hsa-miR-103-3p	605	21.9	27.6	0.032
9	hsa-miR-185-5p	15.4	0.56	27.3	0.024
10	hsa-miR-223-3p	10.5	0.40	26.9	0.005

図3 miRNA アレイの結果 (文献4より一部改変)

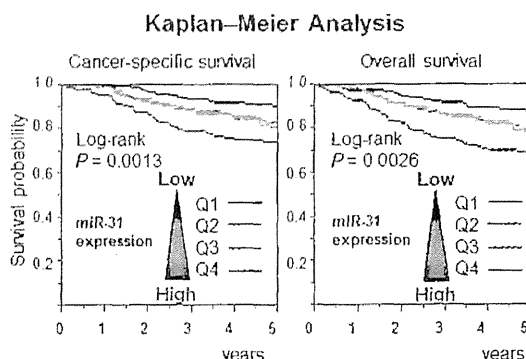


図4 大腸癌症例における miRNA-31 発現と予後 (文献4より一部改変)

領域を増幅する^{5,6)}。

miRNA 発現に関してはアレイシステムのキットを用いて網羅的に解析する。また有望な ncRNA が同定された場合、大腸癌細胞株を用いた分子細胞生物学的的手法による機能解析も合わせて行う。また定量的 RT-PCR を用いて多症例の大腸癌症例でその発現レベルを解析し⁴⁾、生命予後や分子標的薬等の薬剤感受性ととの相関を、臨床データと照らし合わせて検証する。

〈研究成果〉

大腸癌の遺伝子変異について KRAS、BRAF、PIK3CA、NRAS 変異はそれぞれ33%、4.9%、11%、5.2%で認められた。また miRNA アレイの結果から BRAF 遺伝子変異群で野生型群と比較して300倍以上の高発現を示した microRNA-31 (miR-31) が同定された (図3)。

よって700例を超える大腸癌症例を対象に定量的 RT-PCR で miR-31 の発現を検証。その結果、miR-31 の高発現群は BRAF 変異遺伝子変異と有意な相関を示しただけでなく、右側結腸とも有意な相関 ($P < 0.0001$) を示した⁴⁾。生活習慣と miR-31 発現の関連については喫煙習慣と相関を認めたが、それ以外の因子とは関連を認めなかった。また生命予後に関する検討では miR-31 高発現群は不良な予後とも相関することが明らかとなった (図4)。

さらに大腸癌細胞株を用いた機能解析において miR-31 阻害剤を投与することでその浸潤能や増殖能が抑制されること (図5)、また Western blot による解析では miR-31 阻害剤は BRAF 蛋白の発現を低下させることが明らかとなった (図5)。

また転移性大腸癌 (KRAS codon12/13野生型) の抗 EGFR 抗体薬投与症例の検討では miR-31 の高発現群

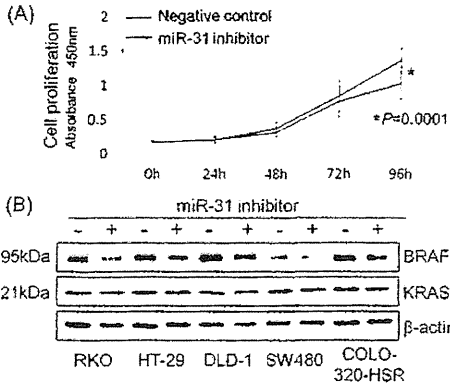


図5 (文献4より一部改変)
 (A) 大腸癌細胞株で miR-31阻害薬投与後に増殖能の抑制効果を認めた (MTT assay)
 (B) 大腸癌細胞株で miR-31阻害薬投与後の BRAF 蛋白発現の低下が認められた (Western blot 解析)

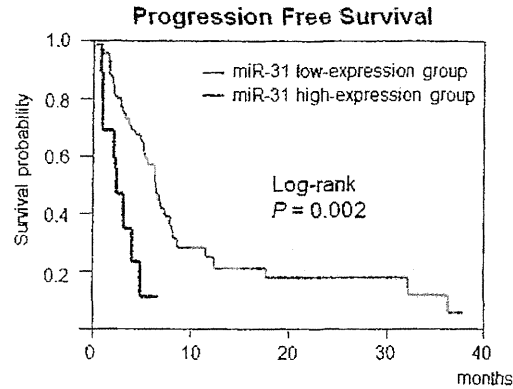


図6 抗 EGFR 抗体薬投与例における miR-31発現と無増悪生存期間

は無増悪生存期間が有意に短い ($P=0.002$) ことが示された (図6)。

さらにわれわれはアレイのクラスター解析で miR-31 と相関を認め、EGFR 下流シグナルを制御する可能性を持つ miRNA をいくつか同定しており (図7)、miR-31 と同様に抗 EGFR 抗体薬等の分子標的薬の効果予測マーカーとなりうるかどうか解析を進めている。

また大腸前癌病変における検討では通常腺腫と比較して鋸歯状病変 [SSA/P, traditional serrated adenoma (TSA)] で miR-31 の発現亢進がみられた^{4,6)}。また miR-31 は BRAF 遺伝子変異だけでなく癌関連遺伝子の DNA メチル化とも強い相関を認めた⁶⁾。さらに SSA/P の癌化例では癌部でエピジェネティックな異常だけでなく miR-31 の発現亢進も高頻度に起きていることが明らかとなった^{6,7)}。

〈考察〉

本研究では約1,300症例の大腸腫瘍から DNA と ncRNA を抽出。大腸癌の重要なシグナル経路である RAS-RAF-MEK-ERK、PI3K/Akt 等のシグナルに関与する KRAS、BRAF、NRAS、PIK3CA 遺伝子や ncRNA を最新のアレイで網羅的に探索し、診断や治療の新規バイオマーカーとしての可能性を明らかにすることを目的とした。また前癌病変である大腸鋸歯状病変についても同様に、上記シグナル経路のジェネティック、エ

ピジェネティックな異常や ncRNA 発現を解析。その発生・発癌機構の解明と同定された遺伝子異常を用いた超早期分子診断への応用を検討。また生活様式、内服薬、体質等との関連についても合わせて解析した。

その結果、アレイシステムにより同定された miR-31 は BRAF 変異陽性大腸癌の群で野生型の群と比較して最も発現が亢進している miRNA であることが判明した。さらに miR-31 が大腸癌の予後因子となることも初めて明らかにした。miR-31 は 9 番染色体に位置し、これまでにさまざまなヒトの癌でその発現異常が報告されてきた⁸⁾。大腸癌においてはその発現亢進がこれまでに明らかにされており²⁾、oncogenic な働きをする miRNA と考えられていたが、BRAF 遺伝子変異や予後との相関について明らかにしたのはわれわれの報告が初めてである¹⁾。

また今回の大腸癌細胞株を用いた検討では miR-31 は BRAF 蛋白の発現を制御している可能性が示唆されたことから RAS-RAF-MEK-ERK 経路の活性化に関与する重要な miRNA の一つであることが推察される。そのメカニズムはまだ解明されていないが、同シグナル活性を抑制的に制御している分子を miR-31 が標的にしていることが最近の研究で明らかになっている^{4,9)}。よって miR-31 の発現亢進によってその分子の働きが抑えられることで RAS-RAF-MEK-ERK 経路が活性化される可能性も考えられるが、今後、そのさらなるメカニズムの解明が期待される。

今回の大腸癌の抗 EGFR 抗体薬投与例を対象にし