

研究分野 1 発がんの分子基盤に関する研究

●分野の概要:

【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。

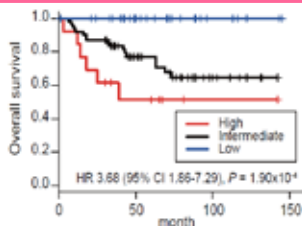
【研究費・件数 (3次対がんの中での割合)】

3,311,930千円 (7.9%)・60件 (4.8%)

●評価委員会からの主なコメント:

- がん臨床に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。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、世界的にリードする研究成果が認められ、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。
- トランスレーショナル・リサーチに繋がった研究もある。
- 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。

腎がんの
メチル化形質



新たな診断標的

個別化医療へ

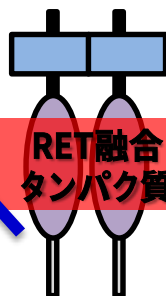
●主な成果:

- 網羅的なゲノム・エピゲノム異常解析手法を確立し、臨床病理学的意義や、がん細胞の生物学的特性への関与を解析することで、各種がんの多段階発がん過程を構成する重要要素を解明した。
 - 肺がん、成人T細胞白血病 (ATL)、神経芽腫等の原因と考えられるゲノム異常
 - 一見正常な組織での多数のエピゲノム異常蓄積による発がん素地の形成と、多段階発がん過程におけるエピゲノム異常
 - がん抑制遺伝子型miRNA同定と、メチル化による不活化機構
 - 細胞接着・細胞増殖に関わるがん関連遺伝子の分子経路
 - 大腸がん細胞における分子標的薬感受性を規定する要因
- 上記成果の一部は、先進医療や大規模臨床研究に導出された。
- 創薬等の新たな研究につながる動物モデルが複数開発された。

新たな治療標的

RET融合遺伝子の発見

RET
キナーゼ
阻害剤



医師主導治験へ

新たなコンセプト



リプログラム不完全
による発がん



小児腫瘍の原因解明へ

(成果例示) エピジェネティックな発がんの素地

●背景及び課題:

発がん過程のシナリオの全貌を明らかにするには、**発がん以前の組織**に存在する遺伝子異常を解明する必要がある。また、臨床的にも、ピロリ菌感染による遺伝子異常、喫煙による遺伝子異常などが、発がん以前の組織に蓄積している程度が分かれば、発がん危険度が高い人を選び出して、重点的にスクリーニングを実施、予後の向上と医療費の節減が期待出来る。

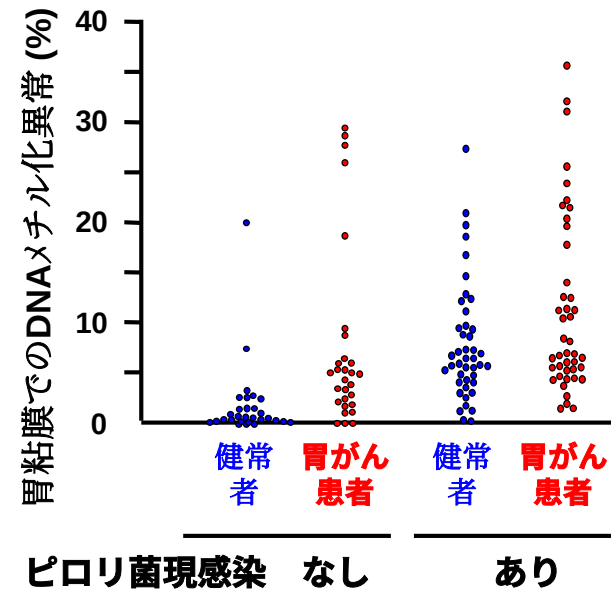
●研究の方法:

- Ⅰ 内視鏡的に、健常者の胃粘膜 (低リスク) と胃がんを既に発症した人の胃粘膜 (高リスク) を採取した。両群ともピロリ菌が現在感染している人と、していない人に分類した。
- Ⅰ 8個の遺伝子領域のDNAメチル化レベルを測定した。

●研究の成果:

1. ピロリ菌感染があると、胃粘膜でのDNAメチル化異常が強く誘発されてた。
2. ピロリ菌感染がない状態では、高リスクの胃粘膜には高レベルのDNAメチル化異常が蓄積していた。

DNAメチル化異常が蓄積した組織は発がん危険度が高いことが示され、「エピジェネティックな発がんの素地」を世界で初めて実証した。



[Clin Cancer Res, 12:989, 2006] [Nat Rev Cancer, 6:172, 2006]

●成果の普及・利活用:

1. エピジェネティックな発がんの素地を利用した発がんリスク診断の可能性が示された。本成果に基づいて、多施設共同前向き臨床研究が実施され、2015年、その有用性が臨床的に証明された。
2. 他の臓器にも同じ考え方が広がり、世界各地からの論文につながった。上記Clin Cancer Res誌論文の被引用は298回。
3. エピジェネティックな発がんの素地の程度をマーカーとすることで、がん予防法の開発が加速される。

研究分野2 がんの臨床的特性の分子基盤に関する研究

●分野の概要:

【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。

【研究費・件数 (3次対がんの中での割合)】

3,161,159千円 (7.6%)・68件 (5.4%)

●評価委員会からの主なコメント:

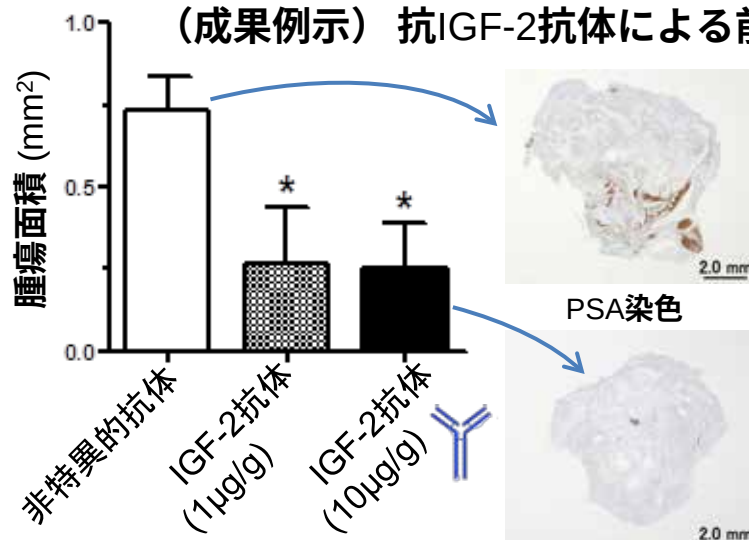
- がんの臨床的特性を規定する分子基盤の解明が進み、白血病幹細胞を標的とした治療開発、食道がんのサブタイプに基づく予知医療のための診断薬の開発等、複数の研究が企業との共同研究に進んでいることは評価できる。
- 研究対象とするがん種の選択方法は適切であったかという点と、最近話題になっている生殖細胞系列遺伝子異常に関する研究が不足していた点が課題。
- 研究課題実施者による医療経済の観点からの評価は十分なされていない。

●主な成果:

治療応答性・転移・浸潤等の臨床的に重要な特性の分子基盤を解明し、個別化医療・予知医療実現に資する知見・技術を得て、一部は臨床試験等に導出した:

- 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・治療標的の探索と実用化
- 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、前立腺がん骨転移・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
- 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、骨軟部腫瘍等の免疫遺伝子治療の臨床開発
- 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。
- システム生物学による肺がんの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の約10件のシーズについて、複数の企業との共同研究に導出

(成果例示) 抗IGF-2抗体による前立腺がん骨転移の抑制



前立腺がん骨転移モデル



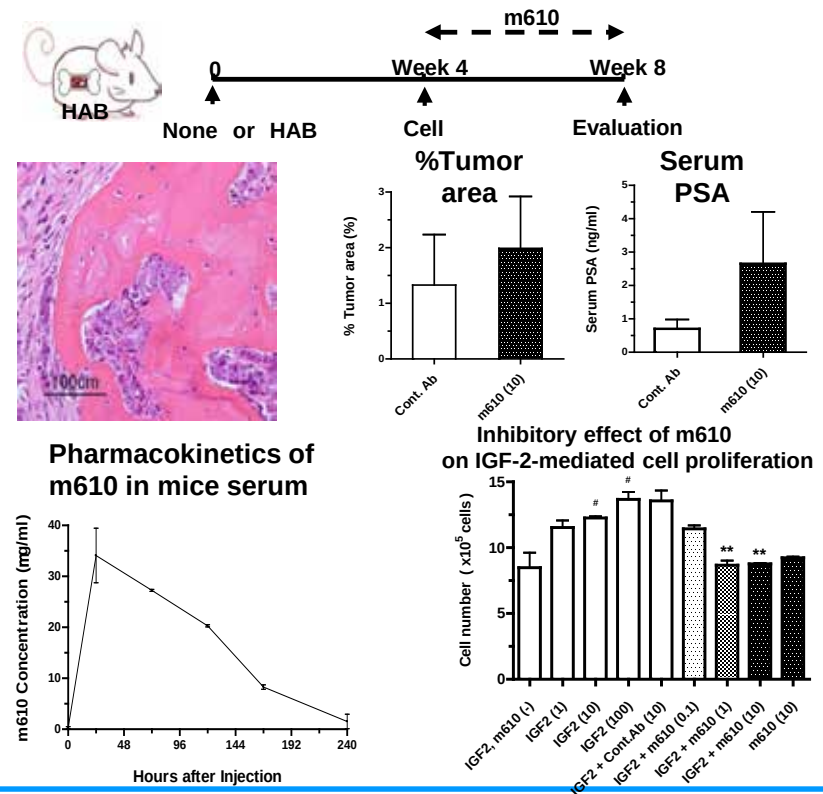
(成果例示) 抗IGF-2抗体による前立腺がん骨転移の抑制

●背景及び課題: ヒト前立腺がんは極めて特異的に骨に転移することが臨床病理学的に明らかになっている。前立腺がんの骨転移の機構としてヒト骨内に最も多量に蓄積しているインシュリン様増殖因子 (insulin-like growth factor 2) の前立腺がん骨転移への関与は明らかでない。IGF-2阻害により前立腺がんの骨転移に対する治療が可能になると考えられる。

●研究の方法: ヒト前立腺がんの骨での進展における paracrine factor としての IGF-2 の抑制効果を明らかにするため、ヒト成人骨組織を移植した (HAB) NOD-SCID マウスを用い、ヒト前立腺がん細胞株 (MDA-PCa2b) のヒト骨における増殖抑制機構を検索した。

●研究の成果: ヒト前立腺がんのヒト成人骨における増殖性はヒト骨組織由来 IGF-2 により促進されていることが示された。また、ヒト骨組織由来 IGF-2 を抗ヒト IGF-2 抗体により阻害することで、ヒト前立腺がんの骨組織での増殖を抑制することが明らかになった。また、その阻害には、ヒト前立腺がんのアポトーシスの亢進が認められた。これらの結果は、ヒト前立腺がん細胞は骨での微小環境下では骨から産生・分泌される IGF-2 により細胞死が抑制されており、様々な治療抵抗性になっているのだと考えられた。また、骨由来 IGF-2 阻害により、前立腺がん骨転移を阻害する可能性が示された。

●成果の普及・利活用: 現在まで、前立腺がん骨転移に対して様々な分子標的治療が考案されてきている。本研究はヒト骨内に最も多量に貯蔵されている IGF-2 に焦点を絞った研究であり、ヒト前立腺がんはヒト骨内の貯留されている IGF-2 を利用していることが初めて示された。現在ではこの IGF-2 を骨組織から分泌する破骨細胞を標的とした治療が主体となっているが、今後、分子標的治療として開発される可能性は高い。



研究分野3 革新的ながん予防法の開発に関する研究

●分野の概要:

【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。

【研究費・件数 (3次対がんの中での割合)】

3,103,691千円 (7.4%)・68件 (5.4%)

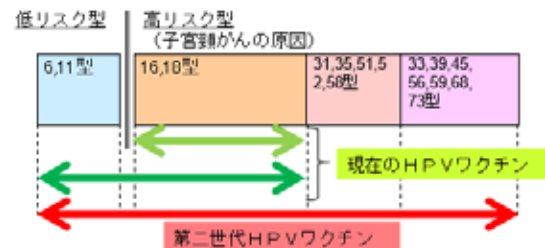
●評価委員会からの主なコメント:

- 発がんと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。但し、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な。
- 革新的な予防法の開発にはいかなかったが、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。
- 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。

●主な成果:

- 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、アディポサイトカイン、PPAR、cyclooxygenase、AMPK等を同定し、その有用性を動物モデルで検討した。また、家族性及び多発性大腸腺腫症患者に対して低用量アスピリン腸溶錠を用いる無作為割付二重盲検試験を多施設で行い、有効性を示した。
- 発がん性HPV 15種に共通の中和エピトープを見つけ、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により同定した。
- 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、諸外国の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。

HPVワクチン開発



たばこ対策:政策提言と政策化の実現

禁煙治療の保険適用 (2006年)

- 治療プロトコルや医療技術評価希望書の原案作成 (2005年)
- 9学会「禁煙ガイドライン」作成への関与 (2005年)
- 中薬協による保険適用の効果検証への参画 (2007年、2009年)と費用対効果の検討
- 保険適用拡大に関する厚労省への要望書の提出 (2007年、2009年、2011年、2013年)

たばこ税・価格約110円の引き上げ (2010年)

- 引き上げによる死亡減少効果等の推計 (2009年)
- 引き上げによるたばこ税収と消費量への影響に関する推計 (2009年)
- 学会と連携した厚労省への要望書の提出 (2009年)

がん対策推進基本計画における喫煙の数値目標の設定 (2012年)

- がん対策および健康づくり計画策定への参画 (2011-2012年)
- 数値目標の設定や実現のための政策に関する提言 (2011-2012年)
- たばこ規制による喫煙率低下やがん死亡減少効果等に関する資料の提供 (2011-2012年)

健診の場における禁煙勧奨・支援の制度化 (2013年)

- 学会と連携した厚労省への要望書の提出、検討委員会への働きかけ (2011年)
- 禁煙支援マニュアルの原案作成 (2011-2012年)

今後の推進にむけた政策提言用のファクトシートの作成 (2013年)

(成果例示) 日本人にとって効果的ながん予防法の提示

●背景及び課題:がん対策基本法においては、「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」ことが求められている。一方で、がんの原因や予防法に関する研究成果はヒトエビデンスや動物・細胞レベルの科学的証拠として数多く蓄積されつつあるが、必ずしも一致したのではなく、かつ、因果関係や予防効果の確からしさ・大きさなどについて系統的に整理されておらず、がん予防のための正しい知識を提供出来ない状況だった。

●研究の方法:日本人を対象とした疫学研究の系統的収集・レビュー、メタ解析・プール解析などにより、因果関係や予防効果の確からしさを判定し、日本人にとって効果的ながん予防法を提示する。また、その予防により国民のがんのどの位の割合を予防可能かを定量的に示す。

●研究の成果:喫煙・受動喫煙、過剰飲酒、身体活動量不足、肥満・やせ、食事(塩分・高塩分の過剰摂取、野菜・果物不足、熱い飲食物の摂取)、そして、ウィルス・細菌の感染が、日本人のがんの主要な原因であり、それらへの対策を着実にを行うことにより、日本人のがん罹患率を減少させることが期待出来ることが明らかになった。特に、日本人においては、喫煙・受動喫煙とウィルス・細菌感染が最大の原因であり、各々、約20%を占め、これらが、最も優先されるがん予防対策であることを明確にした。また、過剰飲酒や減塩も、わが国においては、次に大きな対策のターゲットであり、欧米と異なり肥満対策の効果は小さいことが示された。

●成果の普及・利活用:確かで効果が大きい予防法(禁煙・受動喫煙防止、生活習慣改善、感染対策)を提示することにより、「がん対策推進基本計画」「健康日本21(第2次)」「禁煙治療の保険適用」などの政策へと反映され、その着実な普及により、国民のがん罹患率の減少が期待出来るようになった。

日本人のためのがん予防法

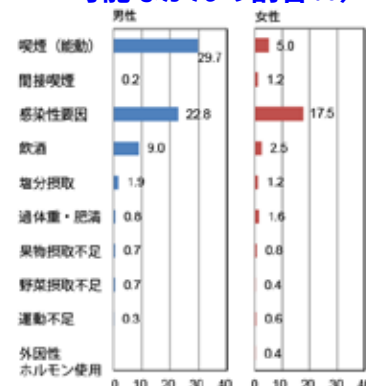
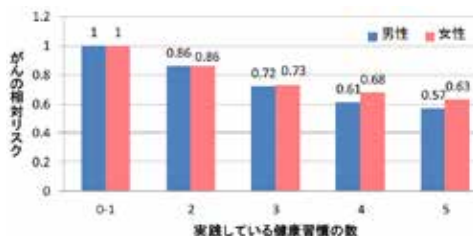
喫煙	たばこは吸わない。他人のたばこの煙をできるだけ避ける。
飲酒	飲むなら、節度のある飲酒をする。
食事	食事は偏らずバランスよくとる。 *塩蔵食品、食塩の摂取は最小限にする。 *野菜や果物不足にならない。 *飲食物を熱い状態でとらない。
身体活動	日常生活を活動的に過ごす
体形	成人期での体重を適正な範囲に維持する(太りすぎない、やせすぎない)
感染	肝炎ウイルス感染の有無を知り、感染している場合はその治療の措置をとる。

がんの原因

(その対策により予防可能ながんの割合%)

効果の大きさ

5つの健康習慣とがんのリスク



研究分野 4 革新的な診断技術の開発に関する研究

●分野の概要：

【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。

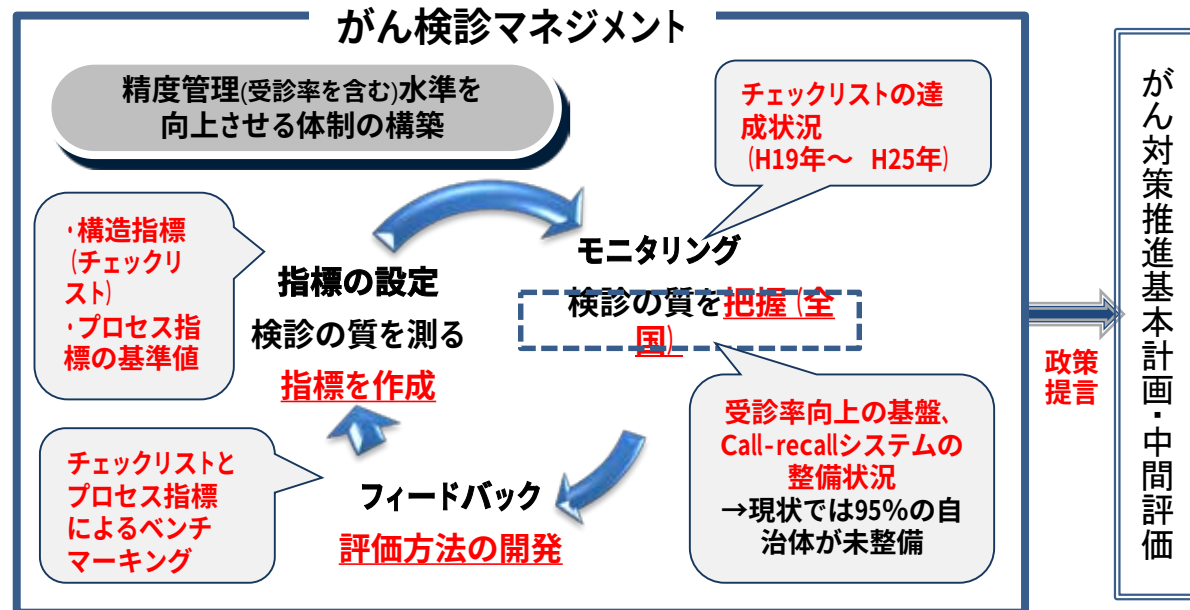
【研究費・件数（3次対がんの中での割合）】
4,718,608千円（11.3%）・111件（8.8%）

●評価委員会からの主なコメント：

- 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。
- 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、多くは臨床研究にとどまり、臨床的評価・検証等は十分に進んでない。10年間の研究全体を見通したスケジュール設計が不足しており、必要な評価研究に発展できなかったと思われる。

●主な成果：

- 新しい診断機器の開発（高精細CT、Narrow Band Imaging内視鏡等）により、早期がんの診断精度の大きな向上を可能にした。
- 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を示した。
- 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出した。
- がん死亡率をエンドポイントにしたがん検診の有効性評価研究、特にランダム化比較試験を開始した。またがん検診の精度管理に関する指標・手法を開発/実用化し、指標はがん対策推進基本計画の中間評価に用いられた。



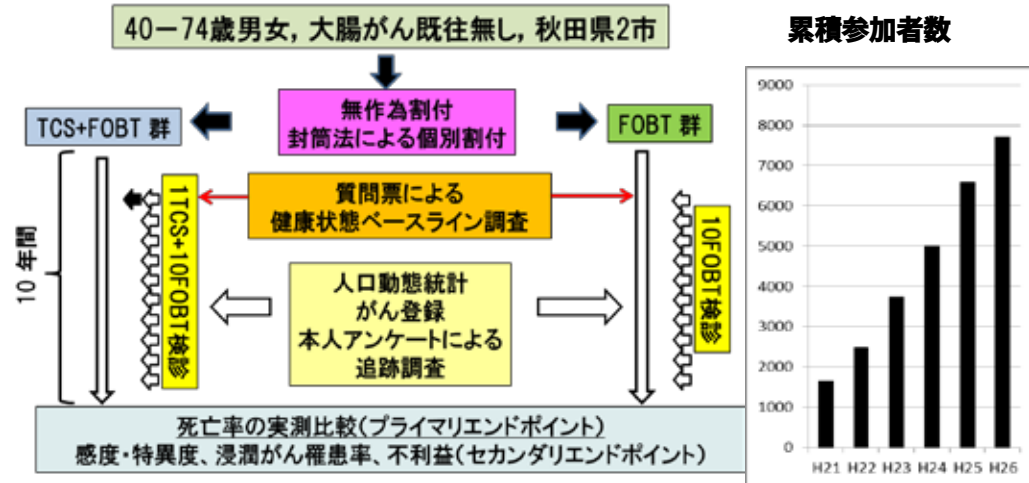
がん検診有効性評価のランダム化比較対照試験(RCT)

●背景及び課題：我が国を含め、先進国間に共通の主たるがん死因である大腸がん対策のために、より有効性の大きい検診法として、現在の1年間隔の便潜血検査に1回のTCSを加えた検診プログラムの評価のためにランダム化比較試験(RCT)を行う。TCS検診を行う場合、実態が不明な偶発症等の不利益を実測し、将来の対策型検診としての導入に不可欠なTCS検診のリスクも評価する。なお、最近まで我が国ではがん検診のRCTがなく、国際水準の科学的根拠を提示することが重要課題であった。がん検診RCT実施の基盤整備が本研究のもう一つの目的である。本研究の他、研究分野4の課題としてCT検診による肺がん検診も開始されている。

●研究の方法：40～74歳(地域住民約10,000人)を介入群(便潜血検査と大腸内視鏡検査併用群)と、対照群(便潜血検査のみ)に無作為割付し、主たる指標として大腸がん死亡率、さらに感度・特異度、進行がんおよび浸潤がんの累積罹患率を2群で比較する。大腸内視鏡検診の有効性とその併用による効果の上乗せ分を評価する。

●研究の成果：本研究はまだリクルート相であり、これまで7,690名をエントリーし、研究参加者全員が便潜血検査の検診を受診し、介入群においては92.6%が検診TCSを受診し、TCSの盲腸挿入率は99.7%と非常に高かった。苦痛の頻度は低く、さらに重篤な偶発症はなかった。以上から限定的ではあるがTCS検診の対策型検診としての実行可能性や必要条件が示された。がん死亡率を指標とする国内最初のRCTであり、我が国でのがん検診RCT実施の上で重要なリクルート方法、また、精度管理や研究の進捗管理の標準的手法について、基礎的データが蓄積された。

大腸内視鏡検査による大腸がん検診のRCTデザイン



●成果の普及・利活用：現状可能な個人レベルでの任意型検診としてTCS検診を行うための精度管理や安全対策の基礎資料として利用できる。今後、内視鏡検査の追加による効果が示された後、TCS検診を国レベルの対策型検診として導入する際の実行可能性の判断や精度管理条件策定の基礎資料として活用できる。