

# 厚生労働省の第3次対がん10か年総合戦略

## がん研究からがん対策につなげる

～平成15年度

平成16年度～

がん克服戦略研究

第3次対がん総合戦略研究

がん克服を目指した先端的・開拓的研究

効果的医療技術の確立推進臨床研究・がん分野  
[メディカルフロンティア戦略]

標準的医療確立のための臨床研究

## がん克服新10か年総合戦略 -研究分野-

研究分野 1: 発がんの分子機構に関する研究

研究分野 2: 転移・浸潤およびがん細胞の特性に関する研究

研究分野 3: がん体質と免疫に関する研究

研究分野 4: がん予防に関する研究

研究分野 5: 新しい診断技術の開発に関する研究

研究分野 6: 新しい治療法の開発に関する研究

研究分野 7: がん患者のQOLに関する研究

# がん克服新10か年戦略のおもな研究成果 (1994 ~ 2003)

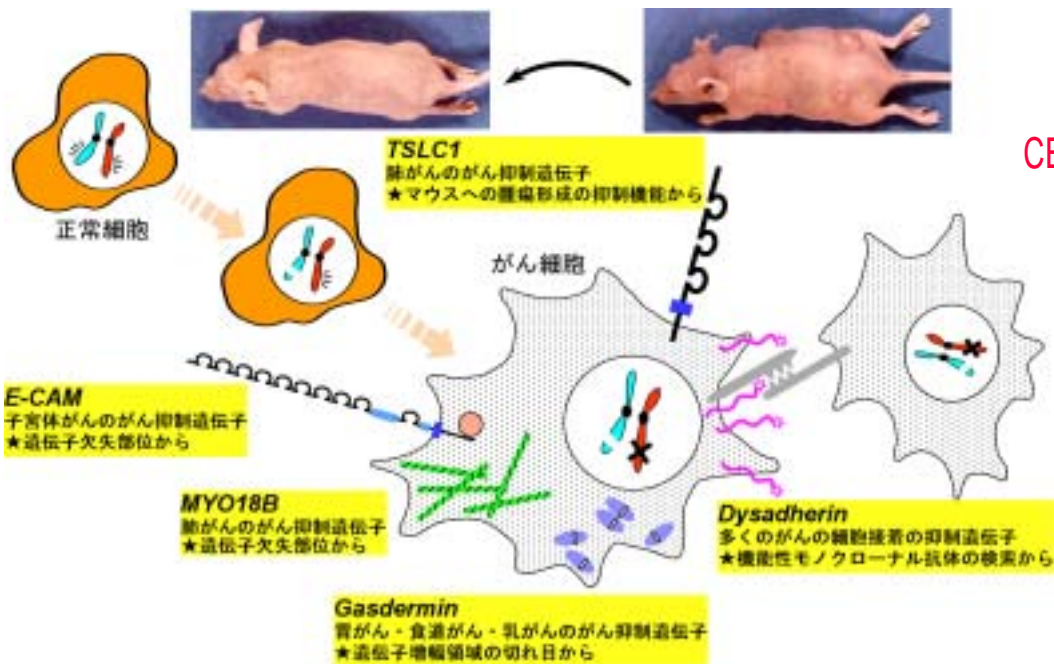
## 1. 発がんの分子機構に関する研究

- ヒト染色体11番長腕の物理地図を完成し、がんのゲノム解析に大いに寄与した。
- ゲノム情報の提供により、*MYO18B*, *TSLC1*などの新規がん抑制遺伝子を複数同定した。
- 発がんにおいて、遺伝子の変異を伴わないエピジェネティックな変化の重要性を明らかにした。
- 遺伝子増幅や欠失の分子機構に関する研究が進み、DNAの構造異常によるゲノムの不安定化が発がん重要な役割を果たしていることが分かった。
- 急性骨髄性白血病の原因遺伝子産物であるAML1の転写複合体の機能破綻が、種々の白血病の原因となっていることを明らかにした。
- 大腸発がんの原因遺伝子*β-catenin*に関して、そのシグナル伝達に關与する遺伝子の解明が進んだ。
- p53遺伝子の、細胞周期・DNA修復・細胞死などの多機能の役割に関する分子機構を明らかにした。

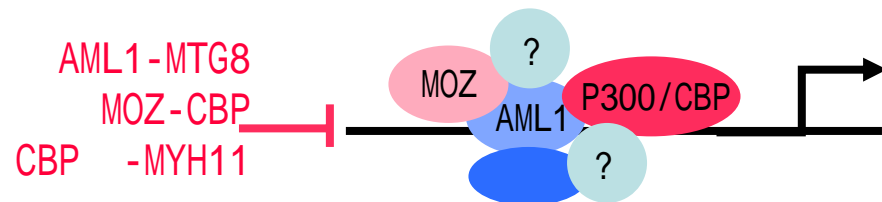
## 2. 転移・浸潤およびがん細胞の特性に関する研究

- 細胞接着機構に重要な働きをするカドヘリンが、腫瘍細胞において、遺伝子変異やアレレル欠失、プロモーター領域のメチル化等により不活化されることを示した。
- カドヘリン機能を抑制する新規蛋白質ディスアドヘリンを同定するなど、細胞間接着に關与する分子群の機能解析が進んだ。

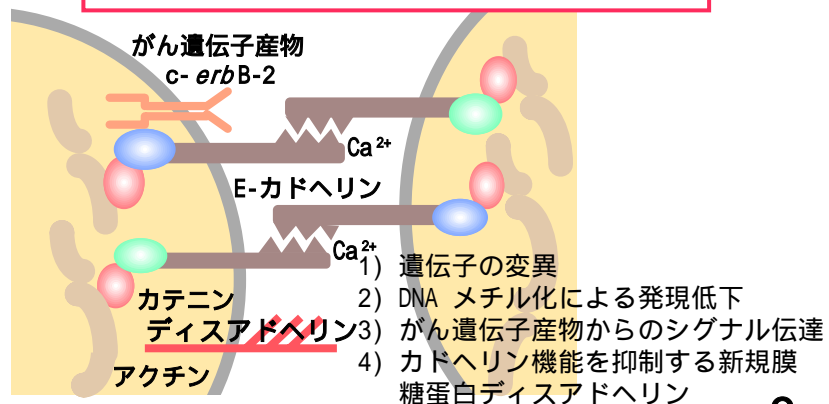
### 様々な方法で同定された新しいがん関連遺伝子



### AML1の転写複合体と染色体転座



### E-カドヘリン細胞接着系の不活化



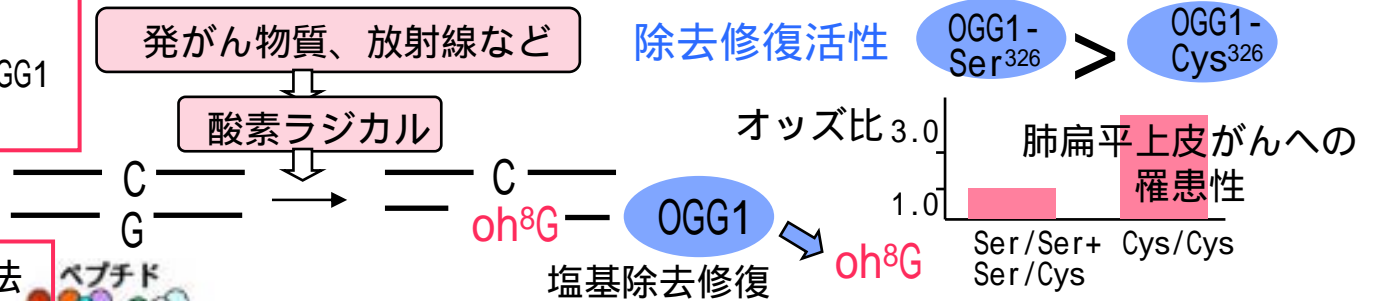
### 3. がん体質と免疫に関する研究

- ヌクレオチドプール中の8-OH-dGを除去する酵素OGG1を同定し、その機能的多型が肺扁平上皮がんに対する罹患率を規定する一因である可能性を示した。
- 日系移民を用いた疫学的解析、高発がん家系、動物の化学発がんモデルを用いた遺伝解析により、発がんにおける「遺伝的要因(体質)」の重要性を明らかにした。
- NKT細胞の抗腫瘍活性と大量培養法の研究が進んだ。
- 進行メラノーマや膵がんを対象に、腫瘍特異的ペプチド抗原を用いた樹状細胞療法(第1/2相試験)や、高度進行がんに対するペプチドワクチン療法(第1相試験)を開始した。

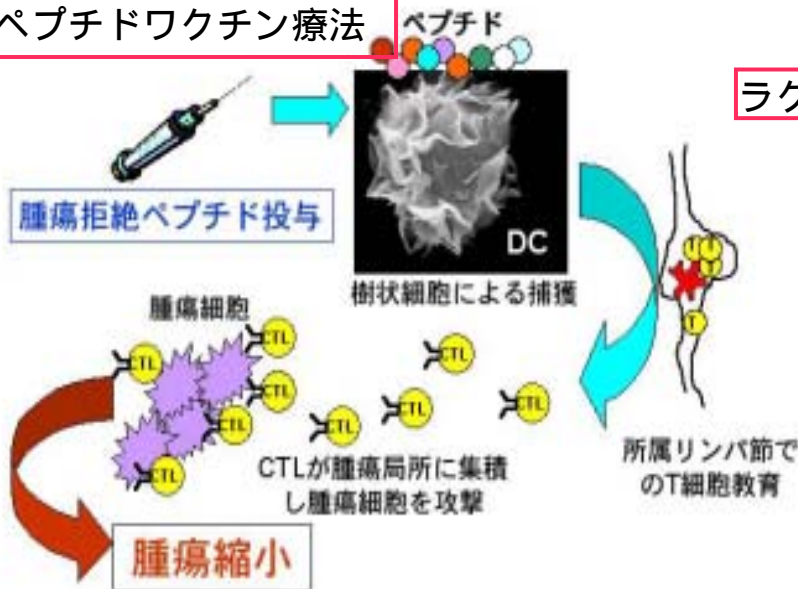
### 4. がん予防に関する研究

- 種々の動物発がんモデルを用いて、食品素材および医薬品を対象としたがん予防剤の検索を進めている。非ステロイド系抗炎症剤などについては動物での有効性が確認され、ヒトでの検討を進めている。
- 臨床治験により、ラクトフェリンがC型肝炎患者の血清中HCV RNA量とGPT値を減少させることが分かった。

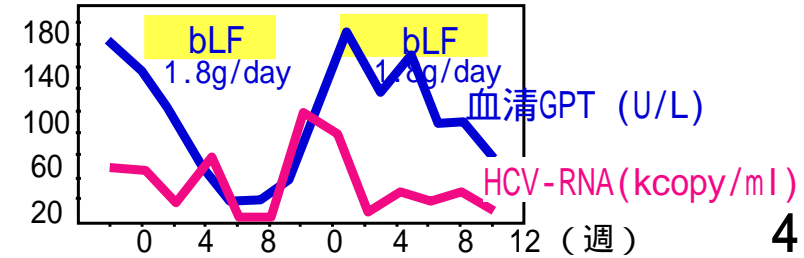
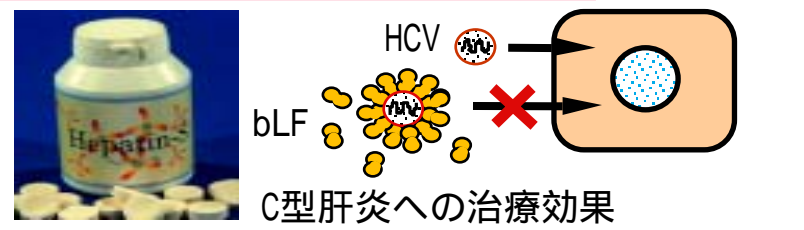
8-ヒドロキシグアニン (oh<sup>8</sup>G) 修復酵素遺伝子OGG1の多型と発がん感受性



がんペプチドワクチン療法



ラクトフェリンによる肝細胞へのHCV感染阻止 培養肝細胞



## 5. 新しい診断技術の開発に関する研究

- 肺小細胞がんと乳がんの血清診断薬として、それぞれProGRP測定キット及びNCC-ST-439を実用化した。
- ヘリカルCTの有用性が実証されて、肺がん検診への応用と、さらなる精度向上へ向けての機器開発が進められた。

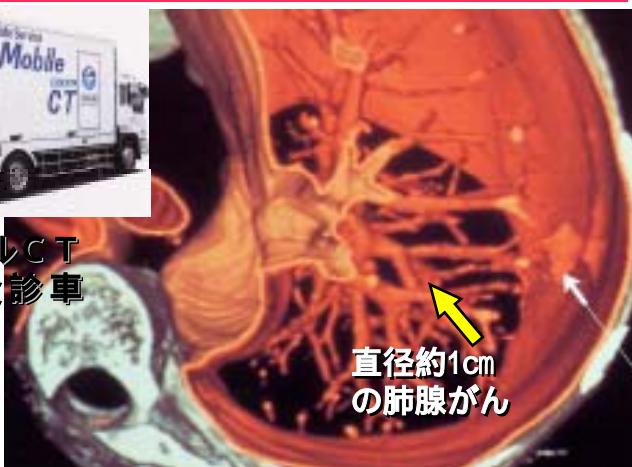
## 6. 新しい治療法の開発に関する研究

- 早期胃がんの標準的治療としての内視鏡的粘膜除去術の精度を飛躍的に向上させるため、磁気誘導鉗子を開発した。
- 早期結腸がんや小型末梢早期肺がんを対象に、体腔鏡手術が確立され、入院日数の短縮、術後疼痛の軽減など患者の手術侵襲が軽減した。
- 研究者主導のがん集学的治療研究グループ（JCOG）による質の高いデータ管理と解析により、「科学的な臨床治験」が可能となった。成果の一例として、肺がんに対する標準的な治療法を確立した。
- 造血幹細胞移植技術のがん治療への応用として、骨髄非破壊性前処置療法（ミニ移植）の臨床応用を開始した。
- 陽子線治療の臨床研究を開始した。

### ヘリカルCTの肺がん検診への応用



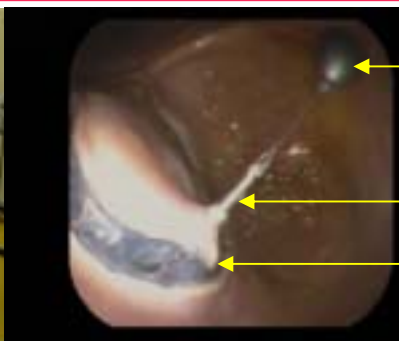
ヘリカルCT  
搭載検診車



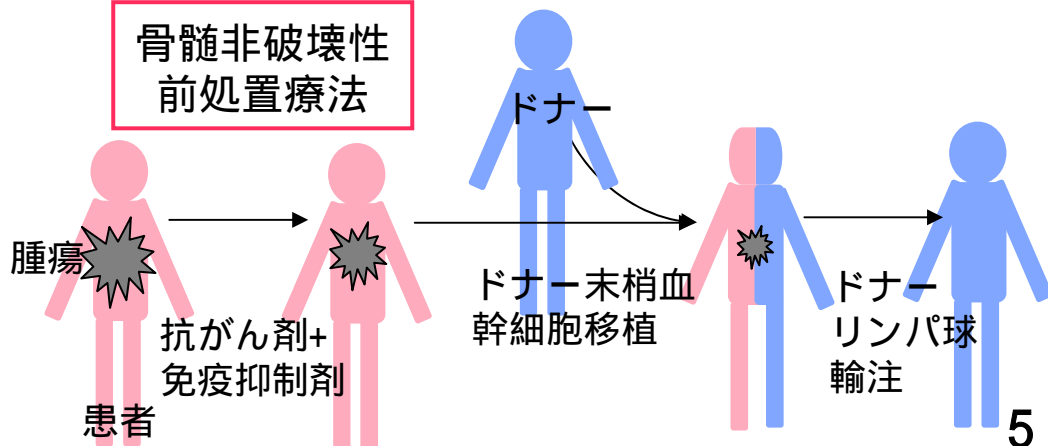
ヘリカルCT  
導入前  
導入後



### 胃がんの内視鏡下切除用の磁気誘導鉗子



### 骨髄非破壊性 前処置療法



## 7. がん患者のQ.O.L.に関する研究

- 口腔領域がん、直腸がん、膀胱がん等において、根治性を前提とした機能温存手術や術後再建手術が実施された。
- がん患者のQOL向上のために、がんが心に及ぼす影響を明らかにする研究が開始された。がん患者の精神的負担を軽減するためのグループ療法の有用性が分かった。

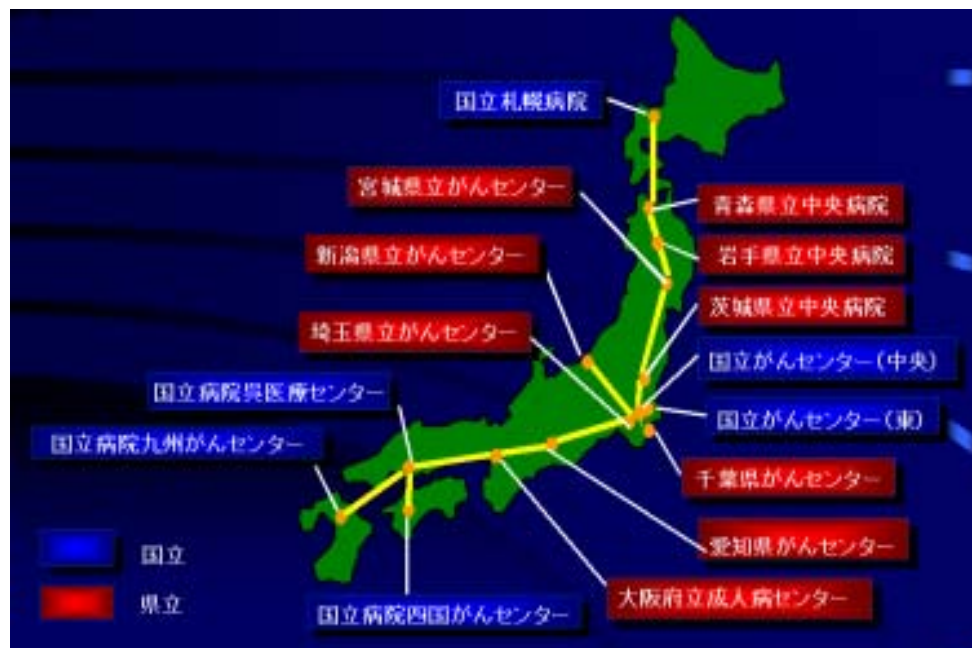
## 8. 支援体制の整備

- 医療従事者や一般の方に最新のがん知識を正確に提供することを目的として、インターネット等によるがん情報サービスを開始した。
- 全国がんセンター協議会加盟施設ががん情報ネットワークで結ばれ、テレビ会議で最新のがん情報を施設間で交換できるようになった。

## がん情報ネットワークの推進

インターネットによるがん情報サービス

光ファイバーによる多地点TVカンファレンス



## 第3次対がん10か年総合戦略 -研究分野と課題-

研究分野 1: 発がんの分子基盤に関する研究

研究分野 2: がんの臨床的特性の分子基盤に関する研究

研究分野 3: 革新的ながん予防法の開発に関する研究

研究分野 4: 革新的な診断技術の開発に関する研究

研究分野 5: 革新的な治療法の開発に関する研究

研究分野 6: がん患者のQOLに関する研究

研究分野 7: がんの実態把握とがん情報の発信に関する研究

### <横断的重点推進課題>

難治がん・増加するがんの克服に関する研究

基礎研究の臨床応用開発に関する研究

# 第3次対がん10か年総合戦略プロジェクト研究

## 研究分野 1 発がんの分子基盤に関する研究

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過程のシナリオの全貌を明らかにする。

## 研究分野 2 がんの臨床的特性の分子基盤に関する研究

浸潤能・転移能・血管新生能などのがんの個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。

## 研究分野 3 革新的ながん予防法の開発に関する研究

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。



## 研究分野4 革新的な診断技術の開発に関する研究

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。

## 研究分野5 革新的な治療法の開発に関する研究

ロボット技術・コンピュータ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、がんの免疫・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向上を目指す。

## 研究分野6 がん患者のQOLに関する研究

QOLの科学的評価法の確立・QOLへ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なら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。

## 研究分野7 がんの実態把握とがん情報の発信に関する研究

標準化された院内がん登録・地域がん登録システムを全国レベルでのがん死亡・罹患情報の一元管理につなげ、迅速で的確な動向分析・がん対策策定を可能にする。最新ネットワーク技術に基づくがんカンファレンスシステム構築により、全国的ながん診療支援をはかる。対話型情報提供システムを構築して、国民への情報発信を展開する。

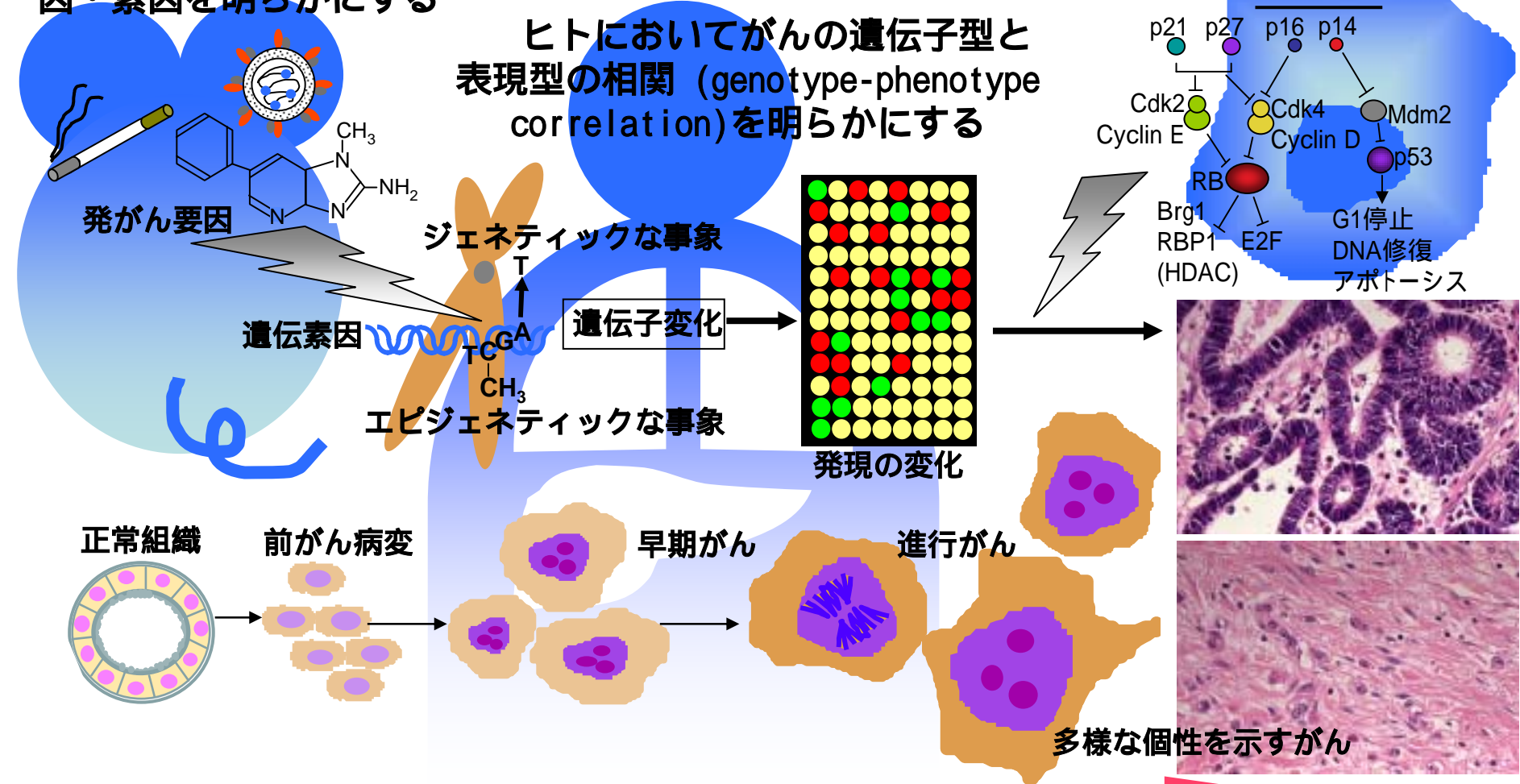
# 研究分野1 発がんの分子基盤に関する研究

ヒトの諸臓器における多段階発がん過程のシナリオの全貌を解明する

動物モデルにおいて発がん要因・素因を明らかにする

細胞周期制御等に関わるがん関連遺伝子の寄与を明らかにする

ヒトにおいてがんの遺伝子型と表現型の相関 (genotype-phenotype correlation) を明らかにする



多段階発がん過程の進展

## 研究分野1 発がんの分子基盤に関する研究

### <I> ヒト多段階発がん過程における遺伝子異常と臨床病理学的特性の相関の把握に基づいたがんの本態解明

- 諸臓器のがんにおいて、ゲノム構造異常・DNAメチル化異常などのジェネテック・エピジェネティックな遺伝子変化の網羅的解析ならびにトランスクリプトーム・プロテオーム解析をおこなう。
- ジェネテック・エピジェネティック機構で不活化されるがん関連遺伝子を新たに同定し、その機能とがんにおける異常を解析する。
- 遺伝子異常・発現プロファイルおよびがんの臨床病理学的因子の相関を詳細に検討するとともに、クラスタリング解析などにもとづいてがんの個性を新たに分類・整理する。
- がんの遺伝子型と表現型の相関 (genotype-phenotype correlation) を明らかにし、諸臓器における多段階発がん過程のシナリオの全貌を記載する。
- 遺伝子異常・発現異常の効率的検出法を確立してがんの早期診断への応用を目指すとともに、がん関連遺伝子の制御のがんの予防・治療への応用の可能性を探求する。

### <II> 動物モデルを用いた発がんの分子機構および感受性要因の解明

- 動物の発がんモデルを用いて、環境中発がん要因によるがん発生の個体レベルでの発がん感受性・抵抗性を規定している遺伝的要因を明らかにする。
- 環境要因による発がんの初期過程において変異・発現変化する遺伝子を解明するとともに、ラジカル等による炎症・細胞死・ゲノム不安定化の誘発や脂肪代謝を介するシグナル伝達に関わる遺伝子の、ノックダウン細胞や臓器特異的なノックアウト動物を作成し、発がん感受性への関与を明らかにする。

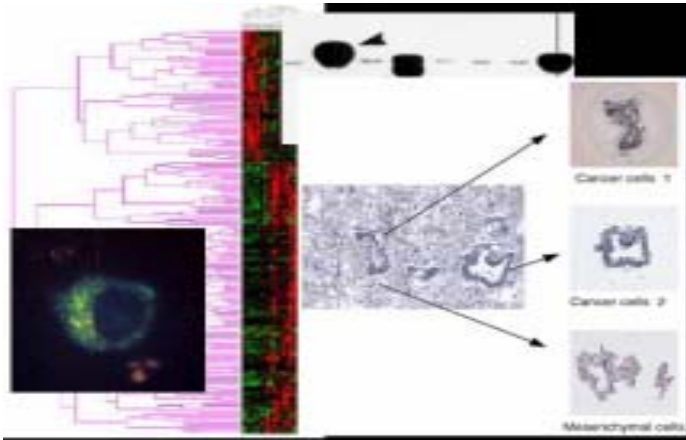
### <III> 細胞周期制御に関わるがん関連遺伝子の発がんにおける意義の研究

- ヒトのがんで広く変異のみられるp53・RB蛋白質を中心とした細胞周期・チェックポイント関連蛋白質の生理機能を集中的に解明し、がんの臨床病理学的特性を決定する分子機構の理解をすすめる。
- 特に、RB蛋白質のG1/S移行期におけるCdk4-サイクリンDとCdk2-サイクリンEによる2段階リン酸化の意義を明らかにする
- p53のリン酸化やリン酸化p53結合蛋白質の意義・白血病などで遺伝子転座により変異したヒストンアセチラーゼによるp53活性制御機構を解明する。
- p53によって発現誘導される標的遺伝子の解析をすすめ、アポトーシス誘導能をもつ標的遺伝子のがん治療への応用を試みる。

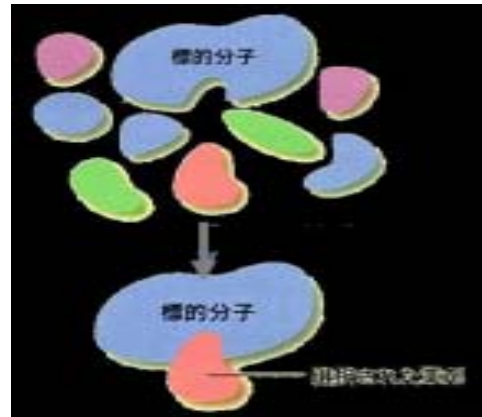
# 研究分野2 がんの臨床的特性の分子基盤に関する研究

がんの特性を制御する分子標的を同定し、がん臨床に橋渡しをする

がんの特性の分子基盤の解明



がん制御の分子標的の同定



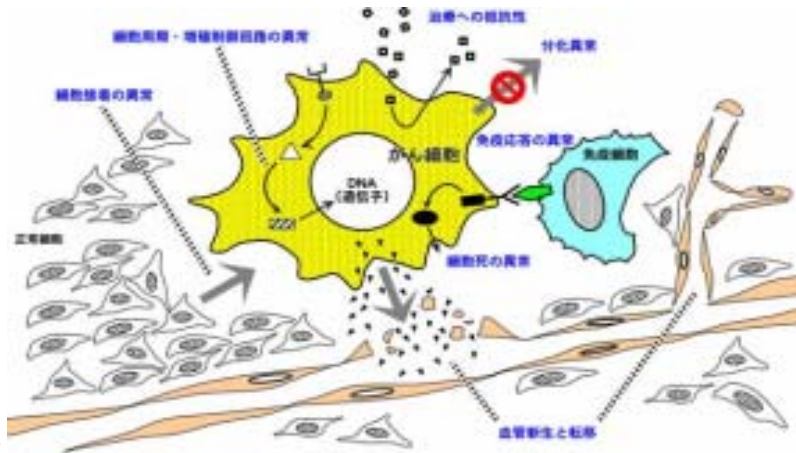
DNAチップによる治療法選択



生検組織

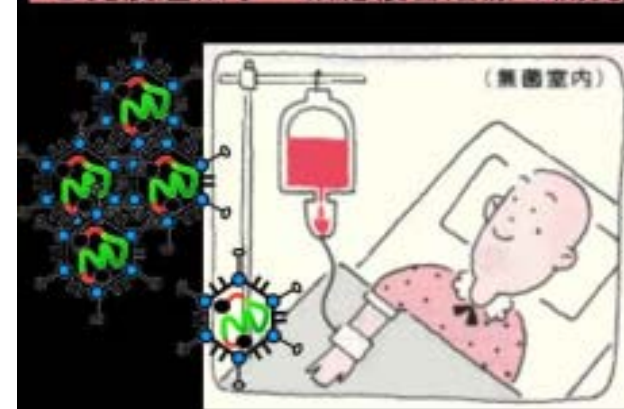


様々な系でがんの特性を制御する分子の候補を同定



体系的に蒐集した多数のがん組織の解析で候補分子の意義を見極める

●免疫遺伝子・細胞複合治療の開発



## 研究分野 2 がんの臨床的特性の分子基盤に関する研究 (がんの個性、宿主の個性)

### <I> がんの臨床的・生物学的特性の分子基盤に関する研究

- ヒト上皮細胞や幹細胞を用いて細胞の増殖・分化モデルを作製し、既知の遺伝子異常を多段階的に蓄積させて細胞不死化・がん化・転移過程を再現し、脱分化・不死化・転移能獲得の基盤となる分子経路を明らかにする。
- 進行がん細胞で異常がみられる遺伝子の機能を正常化することによって、がん細胞の分化・死を誘導する分子経路、転移を抑制する分子経路を明らかにする。
- 体系的に蒐集した多数のがん組織をもちいて、がんで異常を起こしている遺伝子の探索と機能解析をおこない、個々の特性獲得の要因となるゲノム異常を明らかにする。さらに、遺伝子・染色体異常の特異性とその要因を解明し、個々のがんや個人におけるゲノム維持機能の特性を明らかにする。
- 蛋白質リン酸化と細胞接着糖鎖を介する運動能・接着能・血管新生能の調節機構とその分子経路を明らかにする。
- マイクロダイセクション法とマイクロアレイ法を組み合わせ、諸臓器のがんの母地となる上皮細胞とがん細胞の網羅的な遺伝子発現プロファイル解析を行ない、上皮細胞の分化・がん化のバイオマーカーとなる新たな分子を同定する。

### <II> がんの臨床的特性に関する分子情報に基づくがん診療法の開拓的研究

- 固形がんに対する免疫遺伝子治療抵抗性の機序として考えられる、がん細胞の抗原系が担がん宿主の免疫系に対して効果的に認識されない・局所での免疫寛容が成立している等の状況を、同種造血幹細胞移植によるドナー免疫系の導入により打破する免疫遺伝子・細胞複合療法の開発を行う。
- 遺伝子発現解析を通して食道がん等の治療選択に資する予知医療を確立するため、放射線化学療法の感受性と、リンパ節転移のリスクの予測を可能にする生検試料の遺伝子発現プロファイル解析の臨床への導入を目指し、前向き臨床試験での検証を行う。
- 食道がん・頭頸部がん、白血病、神経芽細胞腫、内分泌腫瘍、軟骨肉腫等の発生・増殖・分化・細胞死に関わる分子経路の機能・構造解析等に基づいて診断・治療の標的となりうる分子を同定し、臨床における遺伝子診断に応用する。

# 研究分野 3 革新的ながん予防法の開発に関する研究

有効ながん予防法の確立、普及を行い、がん罹患率の減少を目指す

ハイリスクグループの把握、  
新規がん化学予防剤の開発

動物発がんモデル



臨床研究

感染症に起因するがんの予防法の検索



HPV：ワクチン開発

HCV：持続感染阻害剤

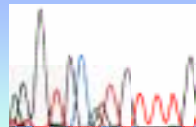
効果的禁煙法の開発



禁煙支援法の開発

ガイドライン作成

個々人にあった生活習慣改善によるがん予防法の開発

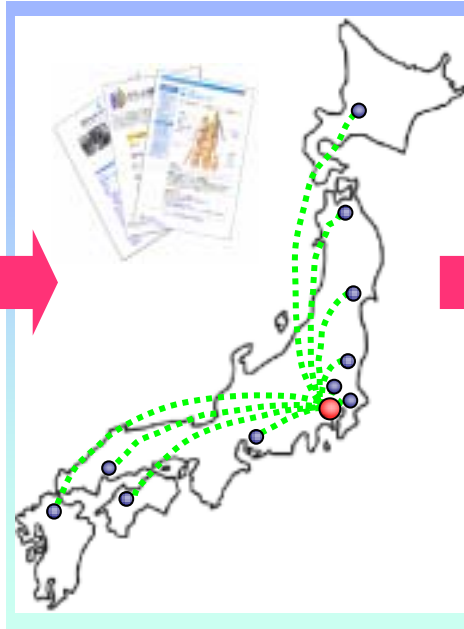


ゲノム多型解析

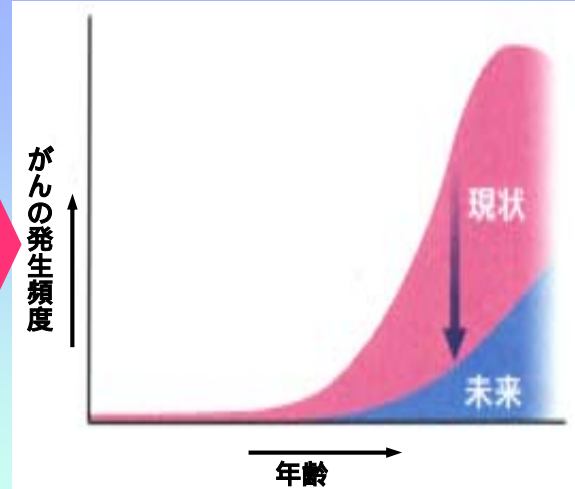


適切な生活指導

個々人に適した  
がん予防法の実践と  
全国への普及



がん罹患率の減少



## 研究分野3 革新的ながん予防法の開発に関する研究

### <I> がん化学予防剤の開発に関する基礎及び臨床研究

- 医薬品（非ステロイド系抗炎症剤、ペルオキシソーム増殖剤応答性レセプターアゴニスト等）および食品素材を対象として、大腸、肝臓および前立腺がん等の新規がん化学予防剤 を動物発がんモデルを用いて検索する。
- 多発性大腸腫瘍患者、C型慢性肝炎患者等の発がんの高危険度群を対象とした臨床研究を行うことにより、安全性の高い有効ながん化学予防剤を開発する。

### <II> ウイルスを標的とするがん予防法の開発に関する研究

- ヒトパピローマウイルス高リスク型に共通の感染中和抗体エピトープを応用した感染予防ワクチンの抗原を開発する。
- ヒトパピローマウイルス、C型肝炎ウイルス等の発がんに関与するウイルスの潜伏、持続感染成立および維持の分子機構を解明するとともに、それらの阻害剤を開発する。

### <III> 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

- 疫学研究により得られたデータに基づき、我が国の実情にあった地域、職域、医療の場における効果的な禁煙支援法を開発する。
- 禁煙支援法の普及と禁煙支援の環境整備のためのガイドラインを作成し、禁煙する喫煙者の増加を目指す。

### <IV> 生活習慣改善によるがん予防法の開発と評価

- 厚生省コホート等の疫学研究から得られた科学的証拠を基に、日本人の胃、肺、肝臓、乳腺および大腸等のがんを予防するために行うべき最も効果的かつ効果的な生活習慣を提示する。
- 行動科学的アプローチやゲノム情報を含めた幅広い視野から、個々人にとって最も適切な生活習慣改善によるがん予防の具体的方法を開発する。