



プログラム

13:00～ 開会挨拶

13:05～ 日本医療研究開発機構(AMED)及びジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトについて

13:15～ 次世代がん医療創生研究事業からの成果

座長：宮園 浩平

iPS細胞技術を応用した薬剤抵抗性がんに対する治療戦略の開発 ▶ P4
山田 泰広 東京大学

13:40～ 革新的がん医療実用化研究事業からの成果

座長：宮園 浩平

肺がんにおける個別化医療の確立を目指して
「遺伝子変化を特定して、有効性の高い治療薬を患者さんへ届ける！」 ▶ P5
後藤 功一 国立がん研究センター

血中タンパク質 AIMによる新しい肝細胞がん治療法および診断法の開発 ▶ P6
新井 郷子 東京大学

14:30～ 研究ポスター発表(休憩)

※研究者が研究ポスター前に立ち、ご説明いたします。 研究ポスター 配置 ▶ P2、3
研究ポスター 発表 ▶ P10～31

15:30～ 未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業からの成果

座長：堀田 知光

スマート治療室における神経腫に対する積極的な摘出手術 ▶ P7
村垣 善浩 東京女子医科大学

15:55～ 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業からの成果

座長：堀田 知光

ゲノムの理解に基づく、一人一人に最適ながん医療の展開 ▶ P8
中釜 斉 国立がん研究センター

16:20～ 特別講演

座長：堀田 知光

がん研究への患者参画に向けて ▶ P9
天野 慎介 全国がん患者団体連合会

17:00 閉会挨拶

ご挨拶

現代は2人に1人はがんになる時代です。一方でさまざまな治療法が開発され、がんを取り巻く状況も一昔前とは大きく変わってきています。

AMEDの使命は、医療分野の研究成果を一刻も早く実用化し、患者さんやご家族のもとにお届けすることにあります。また、生命を延ばす医療だけではなく、一人一人の生活や人生の質の向上にも寄与する研究開発成果を生み出すことも重要です。

日本はがん研究分野で世界をリードする成果を創出してきています。AMEDは省や事業の壁を越えて組織全体で、あらゆる方向からがん研究に取り組んでいます。がんゲノム医療の元年となる2018年を迎えて、今回の成果発表会では、その一端をご紹介します。また、海外で既に行われている、がん研究に患者さんも一緒に協力する仕組みについても、少しご紹介します。

これからもがん研究にますますのご理解、ご支援を賜りますようお願い申し上げます。



日本医療研究開発機構(AMED)

すえまつ まこと
理事長 末松 誠



プログラム・ディレクター
プログラム・スーパーバイザー

ほった ともみつ
堀田 知光

AMEDが進めるジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトは、2014年に始まった「がん研究10か年戦略」に準じてがんの本態を明らかにし、その成果に基づいて予防・診断マーカーや革新的な治療薬などの開発を目指すプロジェクトです。

本成果発表会では、がん研究はどこまで進んでいるのか、これからのがん医療はどのように変わるのかについて、旬な研究を紹介します。講演は昨年に続いてリモコン・アンケートで会場の皆さんとのコミュニケーションが図れるようにしました。また、ポスター発表は午後の休憩時間にたっぷり時間を取って、発表者とじかに質疑ができる企画としました。さらに、特別講演として患者団体からがん研究への期待や患者の参画についてお話しいただきます。

社会のニーズに応えるがん研究には、患者・市民の皆さんのご理解とご協力、さらにはご参加が大切です。本成果発表会がご参加の皆さまとの出会いの場になれば幸いです。どうぞ最後までお楽しみ下さい。

がんの臨床は現在、革命的な変化の時期を迎えています。肺の腺がんは十数年前までは従来の抗がん剤ではほとんど効果がありませんでした。しかし、21世紀に入って肺腺がんの進行に中心的な役割を果たす遺伝子の異常が見つかり、これらの異常な遺伝子の働きを抑える薬が続々と開発されてきました。その結果、肺腺がんの患者さんがこれらの薬によって劇的に改善するケースが見られるようになってきました。この分野で多くの日本人研究者ががん研究に関わり、画期的な成果を挙げてきたことはよく知られています。

新たな治療法を創出するまでには長い時間を要するとよくいわれます。一方で、私たちはがんの治療法が着実に進んでいることを実感しています。本成果発表会ではがん研究の最新の成果について紹介させていただく機会となることを期待します。



プログラム・スーパーバイザー

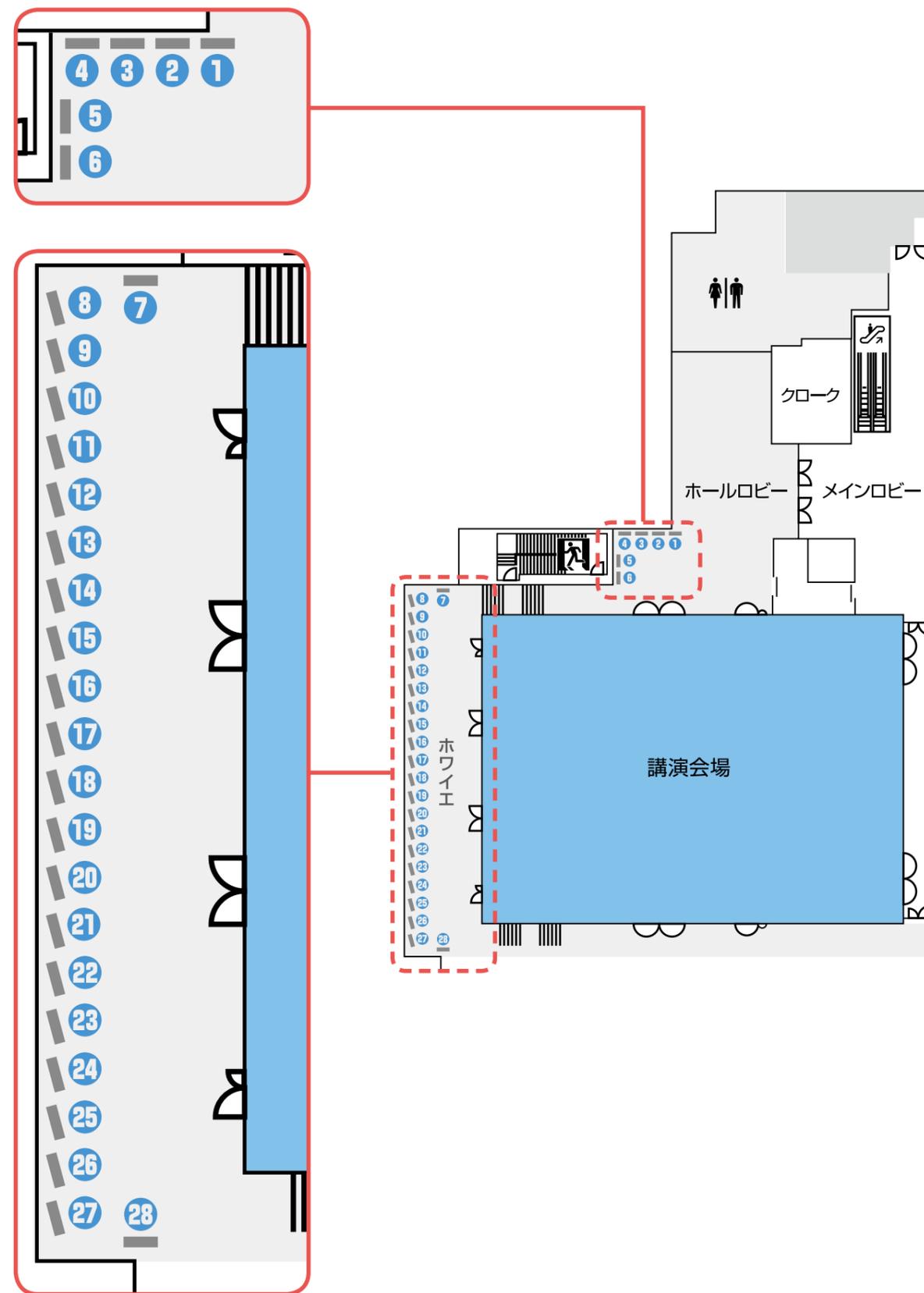
みやその こうへい
宮園 浩平



ポスター

番号	氏名	所属	
1	山田 泰広	東京大学	▶ P4
2	後藤 功一	国立がん研究センター	▶ P5
3	新井 郷子	東京大学	▶ P6
4	村垣 善浩	東京女子医科大学	▶ P7
5	中釜 斉	国立がん研究センター	▶ P8
6	天野 慎介	全国がん患者団体連合会	▶ P9
7	進藤 英雄	国立国際医療研究センター／東京大学	▶ P10
8	山本 雅之	東北大学	▶ P11
9	坂本 毅治	東京大学	▶ P12
10	佐藤 俊朗	慶應義塾大学	▶ P13
11	河上 裕	慶應義塾大学	▶ P14
12	鳥越 俊彦	札幌医科大学	▶ P15
13	浦野 泰照	東京大学	▶ P16
14	落谷 孝広	国立がん研究センター	▶ P17
15	高倉 伸幸	大阪大学	▶ P18
16	滝田 順子	東京大学	▶ P19
17	大谷 直子	大阪市立大学	▶ P20
18	戸塚 ゆ加里	国立がん研究センター	▶ P21
19	岩崎 基	国立がん研究センター	▶ P22
20	松尾 恵太郎	愛知県がんセンター	▶ P23
21	松島 綱治	東京大学	▶ P24
22	葉 清隆	国立がん研究センター	▶ P25
23	佐藤 雅昭	東京大学	▶ P26
24	溝脇 尚志	京都大学	▶ P27
25	木下 貴之	国立がん研究センター	▶ P28
26	高山 浩一	京都府立医科大学	▶ P29
27	早川 文彦	名古屋大学	▶ P30
28	濱口 哲弥	埼玉医科大学	▶ P31

会場案内MAP





成果発表

iPS細胞技術を応用した薬剤抵抗性がんに対する治療戦略の開発

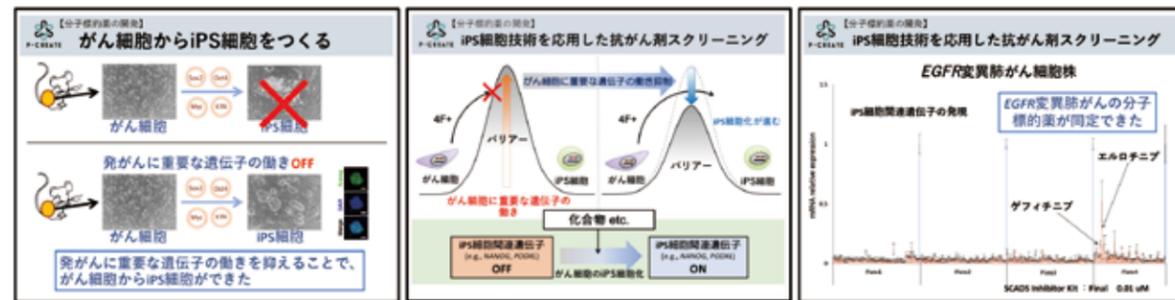


東京大学医科学研究所 教授
やまだ やすひろ
山田 泰広

京都大学iPS細胞研究所の山中伸弥博士により、正常の体の細胞からiPS細胞の作成技術が開発されました。私たちの研究では、日本発のiPS細胞技術と独自のがん細胞培養技術(CTOS法)を応用して、有効な治療薬が未だ分かっていない薬剤抵抗性のがんに対する革新的な治療戦略を開発することを目標としています。iPS細胞技術を応用した分子標的薬開発とiPS細胞からの免疫細胞誘導による免疫治療の組み合わせによる複合治療戦略開発を目指します。

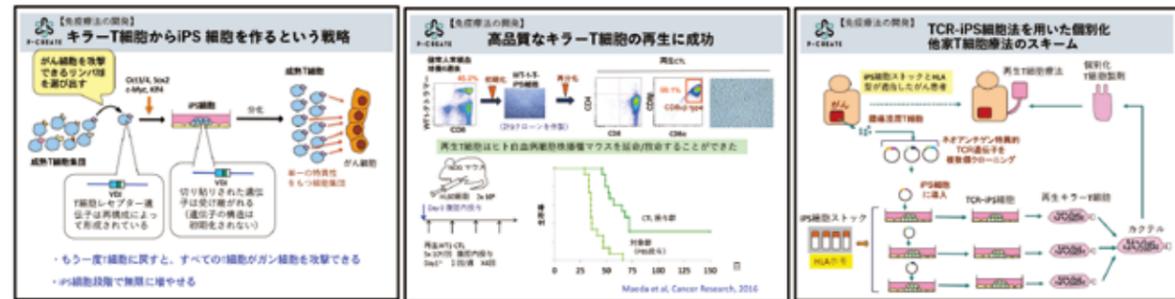
●iPS細胞技術を応用した分子標的薬の開発

様々な種類の細胞からiPS細胞が作成できるのに対して、がん細胞はiPS細胞になりにくいことが知られています。私たちは、まず、どうしてがん細胞からiPS細胞が出来にくいのかを調べました。実験の結果、がん細胞に重要な遺伝子の働きを抑えることでがん細胞からもiPS細胞ができることを見出しました。この発見をもとに、抗がん剤を見つけ出そうという試みを行っています。実際にEGFRという遺伝子が異常に活性化した肺がんを使ったスクリーニングを行った結果、EGFRの機能を抑える分子標的薬が同定できることが確認されました。この技術を、独自のがん細胞培養技術で培養した薬剤抵抗性のがんに応用して、新しい治療薬の開発につなげたいと考えています。



●iPS細胞からの免疫細胞誘導による免疫療法の開発

薬剤抵抗性がんの治療戦略として、上に紹介した分子標的薬の開発に加えて免疫療法が注目されています。iPS細胞は無限に増殖させることができ、かつ体の中の全ての細胞に変化する能力を持っています。この性質を応用してiPS細胞からがん細胞を攻撃する免疫細胞を効率的に誘導して、がん治療に応用する取り組みを行っています。



この研究で患者さんに届けたいもの

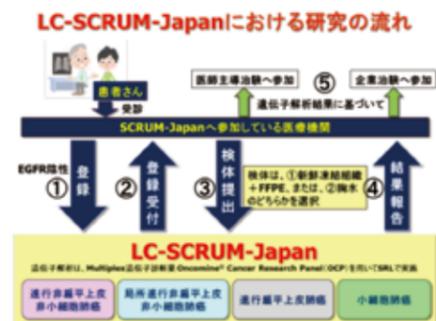
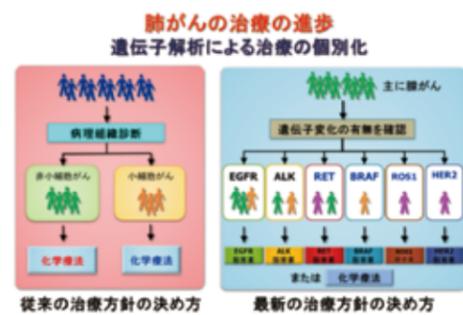
iPS細胞技術を応用した分子標的薬と免疫療法の組み合わせにより、薬剤抵抗性を示すがんの治療戦略開発を目指しています。全く関連がないように見える異分野の技術でも、その分子メカニズムを深く理解しがん研究と融合させることで、新しいアプローチでの革新的ながん治療開発につながる可能性が出てきました。応用研究と並行して幅広い領域での基礎的な研究を進め、革新的ながん治療法開発を目指します。

肺がんにおける個別化医療の確立を目指して「遺伝子変化を特定して、有効性の高い治療薬を患者さんへ届ける！」



国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 科長
ごとう こういち
後藤 功一

肺がんは、小細胞肺がんと非小細胞肺がんに分類され、このうち85%を占める非小細胞肺がんは、さらに腺がん、扁平上皮がん、大細胞がん、その他に分類されますが、最も頻度が高い腺がんについては、近年の研究の進歩により、その原因となる様々な遺伝子の変化が特定されています。実際、2004年にEGFR遺伝子変異、2007年にALK融合遺伝子という原因遺伝子が特定され、同時にこれらの遺伝子を標的にした分子標的治療薬が開発され、既に実臨床で治療薬として用いられています。分子標的治療薬は、標的を絞ってがんを狙い撃ちするため、従来の抗がん剤と比較して高い治療効果が得られるとともに、副作用も比較的軽いという特徴があります。このように、それぞれの患者さんの原因となっている遺伝子を特定して、その遺伝子に合う有効性の高い治療薬を選択する治療を個別化医療といいます。最近では、RET、ROS1、BRAF、ERBB2、METなど、多くの原因遺伝子が特定されており、これらを標的にした様々な分子標的治療薬の開発が進んでいます。しかし、多くの原因遺伝子は5%未満と頻度が少ないため、その治療薬が本当に効果があるのかを検証する臨床試験を行うことが困難でありました。治療薬の有効性を科学的に証明するためには、臨床試験を行う必要があり、試験の結果に基づいて、国は治療薬を承認していきます。臨床試験を行うことが困難であれば、有効な治療薬であっても国の承認を得ることができず、結果として患者さんはその治療を受けることができません。



そこで、我々はAMEDから研究資金を得て、全国規模の遺伝子スクリーニングネットワーク(LC-SCRUM-Japan)を2013年2月に立ち上げ、無料の遺伝子検査を大規模に提供することにより、肺がんの原因となる様々な遺伝子を特定する取り組みを行っています。2017年12月までに、LC-SCRUM-Japanには全国から250以上の施設が参加し、約5,400名の患者さんの遺伝子検査を行った結果、稀少といわれている原因遺伝子を持つ患者さんが多数特定され、臨床試験が実施可能になりました。LC-SCRUM-Japanのスクリーニングを基盤にした臨床試験の結果、例えばROS1などの原因遺伝子を標的にした治療薬の有効性が確認され、国の承認を得て、実際に患者さんに投与できるようになりました。また、LC-SCRUM-Japanで用いた「多数の原因遺伝子をまとめて短時間で検査できる検査方法」もまもなく臨床で使えるようになる予定です。

次世代がん医療創生 研究事業(領域B)

革新的がん医療実用化 研究事業(領域3)



血中タンパク質 AIM による新しい肝細胞がん治療法および診断法の開発

血中タンパク質 AIM は、私たちの血液中に存在するタンパク質です。私たちは、AIM が脂肪肝が原因で発生したがん細胞を死なせ、肝細胞がんの発達を抑える機能があることを発見しました。この発見をもとに、本研究では、
【1】AIM による新しい肝細胞がん治療法の開発
【2】AIM による脂肪肝由来肝細胞がんの新しい診断法の開発
 に取り組みました。

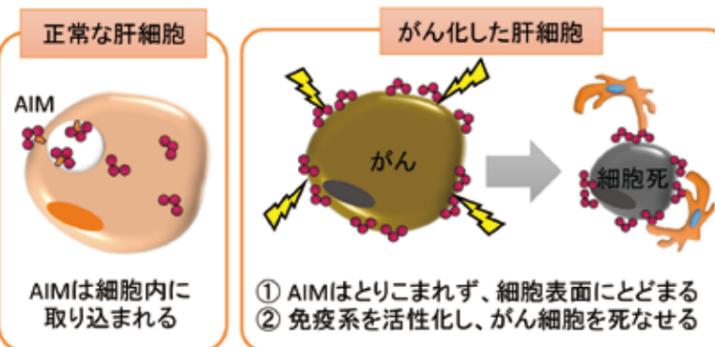


東京大学大学院医学系研究科
疾患生命工学センター 准教授
あらい さとこ
新井 郷子

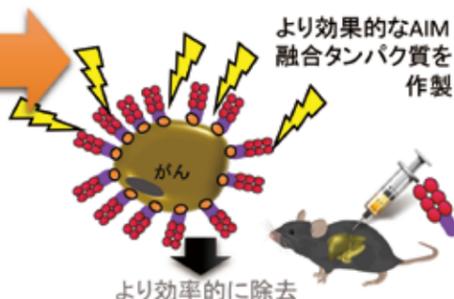
【1】AIM による肝細胞がん治療法の開発



STEP1 まず AIM がどのようにがん細胞を死なせるのか、そのメカニズムを解明しました。



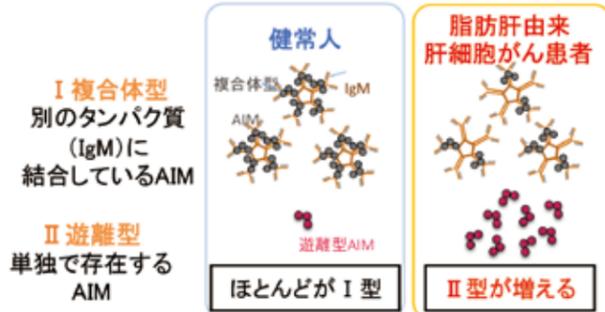
STEP2 次に、そのメカニズムを利用して、より効率的に、たくさんの AIM をがん細胞表面に集める方法を考案し、その効果を確かめました。



【2】AIM による脂肪肝由来肝細胞がんの診断法の開発

これまで、肝細胞がんのなかでも、最近増えつつある、脂肪肝が原因でなる肝細胞がんに対しては、よいバイオマーカーが存在していませんでした。私たちは、脂肪肝由来の肝細胞がん患者さんの血中には、特殊なタイプの AIM (右図の II 型) が多いことを発見し、新しい診断法の実用化を目指しています。

体内の AIM には、二つの型 (I 型、II 型) が存在する



この研究で患者さんに届けたいもの

【1】AIM による肝細胞がん治療法の開発

現在、肝細胞がん治療は、肝切除やラジオ波焼灼療法など、安全で効果的な治療法がありますが、一方でこれらの方法には、再発のおそれや、外科的処置は患者さんの負担が大きいという問題もあります。AIM は元々私たちの体の中にあるタンパク質なので、副作用が少なく、また正常細胞には影響を与えないという利点があります。AIM による肝細胞がん治療を従来の治療方法と併用することで、再発予防の効果が期待でき、より良い肝細胞がん治療の実現を目指します。

【2】AIM による脂肪肝由来肝細胞がん診断法の開発

最近、肥満や脂肪肝などが原因で起こる肝細胞がんが増えてきているにもかかわらず、それを簡単に調べる方法がありませんでした。新しい薬をつくるためには、基礎研究の後、創薬および臨床試験 (治験) をおこなうため非常に長い時間がかかりますが、診断薬は比較的短い期間で実用化が可能です。私たちの発見した診断法で、早期発見・早期治療に貢献いたします。

スマート治療室における神経膠腫に対する積極的な摘出手術

●背景

神経膠腫 (グリオーマ) は脳内に発生する悪性の脳腫瘍で比較的稀な疾患です。脳のがんと呼ばれることがあり、最悪性の膠芽腫 (グレード4) では平均余命が1年半と厳しい病気です。
 手術で腫瘍の摘出度が高ければ高いほど生存率はよいのですが、境界が不鮮明で形が不規則のため取りにくい (図1)、また、脳は場所によって機能が違い、さらに個人差があり人それぞれ言語中枢と運動中枢が違うこと、一旦傷つく (損傷する) となかなか回復せず後遺症となるため、正常含めて大きく取ることは困難です。したがって、正確にできるだけ多く腫瘍を摘出する一方、後遺症の危険性を少なくしたいと考えています。



このジレンマ“取れば取るほど後遺症がでやすく、取らないと生存率下がる”を解決するためには、見える化した適切な術中情報による即時のフィードバックが必要と考えました (図2)。具体的には、術中に MRI の画像による残存チェックやナビゲーションによる操作位置の提示等があり、術中病理診断や覚醒下手術による言語機能の確認も必要です。これら様々の術中情報を基にした手術“情報誘導手術”によって、最大限の摘出と最小限の合併症を達成する手術が実現できると考えました (図3)。

●方法と結果1: この情報誘導手術を実行するため、術中MRIを核とするインテリジェント手術室を開発しました。2000年から1,831例手術を施行し、高い摘出率 (平均90%) と低い合併症率で、良好な治療成績でした (図4)。



●方法と結果2: このインテリジェント手術室でも機器は別々でデータ交換ができません。機器同士がネットワークでつながり、将来は治療ロボットを自動操縦できる部屋“スマート治療室 SCOT (図5)”を開発中です。SCOTは部屋自体が一つの医療機器であり、基本機器をパッケージとしネットワークでつなぎ情報統合し (図6) ロボット化した新しい治療を実装します (図7)。将来は自動車に次ぐ輸出の切り札として治療室産業を創出します。



図5 スマート治療室プロトタイプ

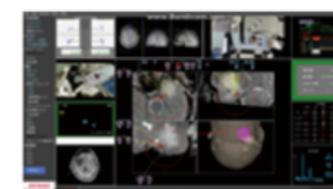


図6 情報を統合表示できる戦略デスク

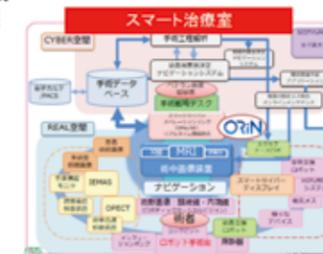


図7 スマート治療室のネットワーク



東京女子医科大学
先端生命医学研究所
先端工学外科学分野/
脳神経外科学分野 教授

むらがき よしひろ
村垣 善浩



図3 情報誘導手術



図4 インテリジェント手術室

この研究で患者さんに届けたいもの

術中画像を核としたスマート治療室 SCOT が、各種術中情報を提供し、より少ないリスクで、平均値の高い治療実行をサポートします。システム化すれば世界中に広め、多数の患者さんへ低侵襲治療を実行できます。神経膠腫や治りにくいがんに対して、SCOT による積極的摘出のみならず、標準治療 (化学療法や放射線治療) に加えて、新たな新規国産治療 (音響力学的療法やワクチン等) を開発し、患者さんの生存期間を最大限に延長したいと思っています。

成果発表

未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業



成果発表

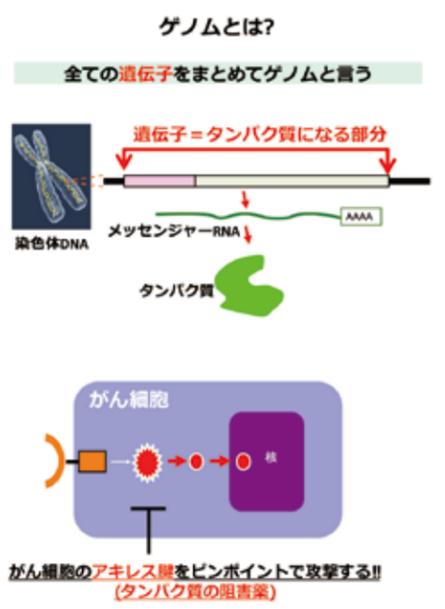
ゲノムの理解に基づく、一人一人に最適ながん医療の展開



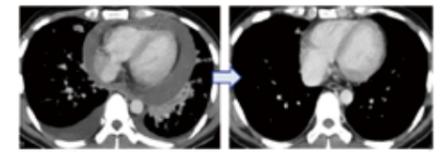
国立がん研究センター 理事長
なかがま ひとし
中金 齊

がんは、正常の細胞に様々な遺伝子の異常(ゲノム変異)が段階的に蓄積することにより発生すると考えられています。多くの場合、最終的にがんが発生するまでには20~30年という長い年月を必要とすると考えられています。

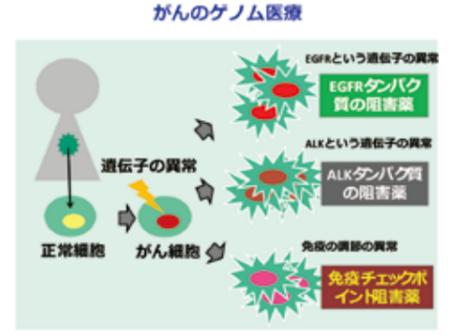
まず、ゲノムとは何か? という点について説明したいと思います。ヒトは約2万数千個の遺伝子を持っていて、全ての遺伝子をまとめたものを「ゲノム」と呼びます。遺伝子の一つ一つはヒトの体を構成する様々なタンパク質の設計図となっています。遺伝子からメッセージRNA(mRNA)が作られ、このmRNAを鋳型としてタンパク質が作られるという仕組みです。正常な細胞は増えるべきときにのみ増え、止まるべきときに止まるという増殖の調節機能をもっていて、それによって臓器の機能が保たれています。しかし、がん細胞は、遺伝子異常(ゲノム変異)により生成される異常なタンパク質が増殖の指令(細胞内の増殖シグナル)を常に出し、無限・勝手に増殖します。一方で、がん細胞は、この増殖シグナルがないと生きていけないことも分かってきました。つまり、がん細胞にとっては諸刃の剣であり、異常なタンパク質や増殖シグナルが「アキレス腱」でもあります。それぞれのがんで「アキレス腱」となっている遺伝子異常(ゲノム変異)を見つけ出し、ゲノム変異により生成される異常なタンパク質や増殖シグナルを標的とする治療薬を投与することにより、がんを効果的に治療することが可能となります。一人一人のがんの性質を考慮した「最適な医療」(プレジジョンメディスン)の実現です。



ALK融合遺伝子を標的とした肺がんの治療薬の誕生



ALKタンパク質の阻害薬クリゾチニブが承認(2010年)



2007年に、一部の肺がんのアキレス腱となる遺伝子異常(ALK融合遺伝子)が、世界で初めて発見されました(間野ら)。ALK融合遺伝子をもつ肺がんに対しては、ALK融合タンパク質を標的とする阻害薬が劇的な治療効果を示すことが分かり、がんの治療法や治療薬開発は歴史的な転換期を迎えました。肺がんではさらにRET融合遺伝子等の新たなゲノム変異が発見され、治療標的薬(分子標的薬)の開発が次々と進められています。がんのゲノム変異を調べることで、効果が大きく、副作用の小さい治療法を決めることができるようになり、いま正に「がんのゲノム医療」が急速に展開されようとしています。

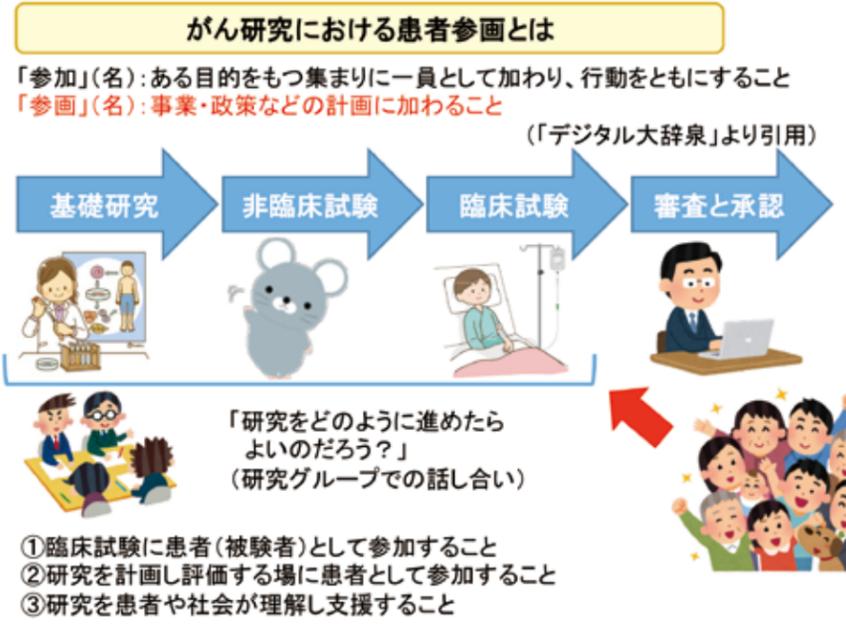
さらに時代は全ゲノム解析に向けて急速に進みつつあります。全ゲノム時代になると、がんのみならず他の疾患も含めた横断的な知識と叡智の結集とその共有が必要となります。

本日は、がんを中心に「ゲノム医療」の概要、医療AI等の新たな医療技術開発や人材育成など、日本における「ゲノム医療」の現状と展望についてお話しさせていただきます。

がん研究への患者参画に向けて



全国がん患者団体連合会 理事長
あまの しんすけ
天野 慎介



患者が臨床試験を探す

国立がん研究センター 「がん情報サービス」

患者が臨床試験で報告する

国立保健医療科学院 「臨床研究情報ポータルサイト」

患者が研究計画を話し合う

患者報告アウトカム(PRO)の例 (EORTC QLQ-C30より)

新たな臨床試験の方向性について「治療開発マップ」などをもとに研究者と患者が話し合う (日本臨床腫瘍研究グループ)

患者が研究を学ぶ

がん患者や家族が学会へ参加し、がん研究に関する理解を深めることで、研究に対して当事者の立場から参画する「リサーチ・アドボケート」を養成 (第76回日本癌学会学術総会)

患者が共に研究する

患者が研究者と協力し、自発的にデータ提供を行うプロジェクトが世界で始まっている (The Metastatic Breast Cancer Project)

患者や社会が研究を支援

(京都大学iPS細胞研究所ホームページより)

臨床ゲノム情報統合データベース整備事業



がん疼痛克服を目指して ～新しい鎮痛薬開発候補～



国立国際医療研究センター
脂質シグナリングプロジェクト
副プロジェクト長/
東京大学大学院医学系研究科
脂質医学連携講座 准教授
しんどう ひでお
進藤 英雄

(1) 痛みの分類



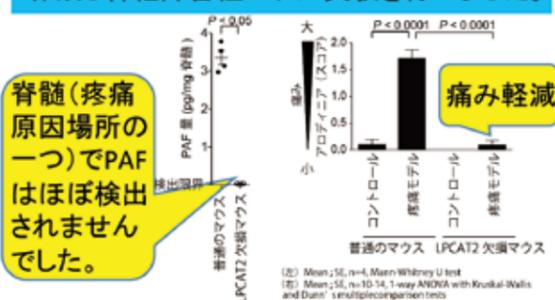
神経障害性疼痛に対する新しい鎮痛薬開発を試みています。がん疼痛の一部も神経障害性疼痛であり、痛みからの解放を目指します!

(2) 注目している分子

●血小板活性化因子 (PAF)

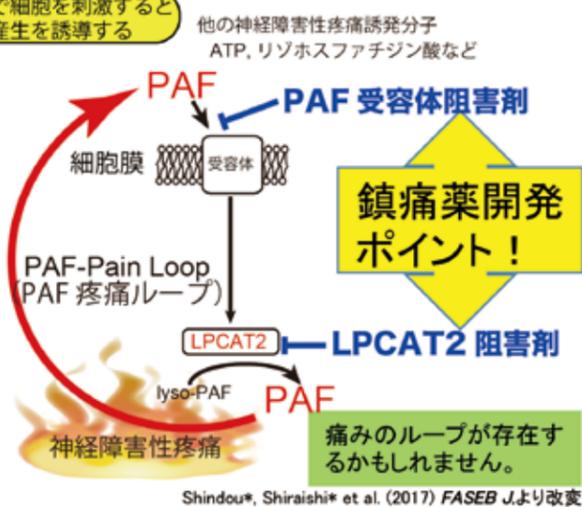
細胞膜に存在するリン脂質です。血小板凝集よりも炎症性のメディエーターとして働きます。このPAFを生合成する酵素がLPCAT2という分子です。

(3) このLPCAT2遺伝子を持たないマウスを作成し神経障害性モデル実験を行いました。



(4) 仮説: 創薬ポイント

PAFで細胞を刺激するとPAF産生を誘導する



この研究で患者さんに届けたいもの

研究を進展させて、新しい鎮痛薬によるがん疼痛からの解放を目指しています。そのポイントは2つあります。

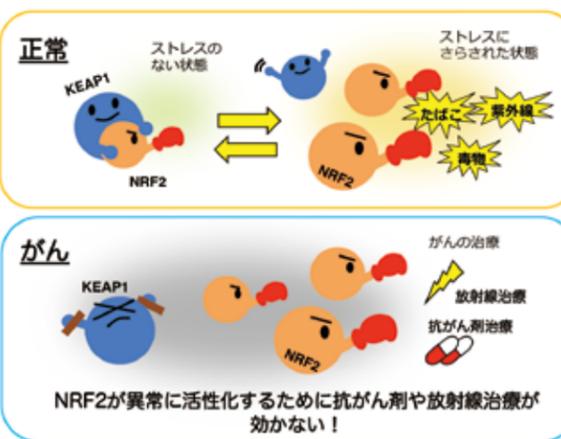
- ① LPCAT2 阻害剤開発: 新しい化合物
- ② PAF 受容体阻害剤開発: 既に多くの製薬企業が喘息薬などとして開発していますが、薬になっていません。鎮痛薬として再評価できます。既存薬の見直し。

抗がん剤・放射線治療抵抗性がんを 標的としたNRF2阻害剤の開発



東北大学大学院医学系研究科
医化学分野 教授
やまもと まさゆき
山本 雅之

私たちが研究しているNRF2(エヌアールエフ ツー)という分子は、正常ではタバコや紫外線、毒物などのストレスから体内の細胞を守る働きをしています。



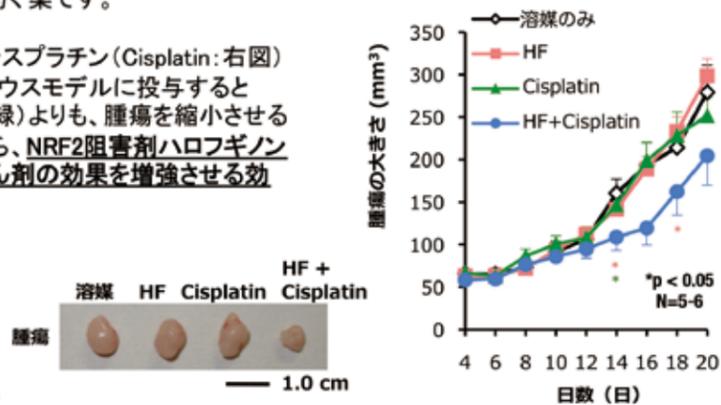
正常な細胞では、NRF2はストレスがある時にのみ働いて、毒物の解毒や排出を促します。ストレスのない状態では、KEAP1(キープワン)という分子が、NRF2が異常に働かないように抑えています。しかし、肺がんや肝臓がんなど様々ながんでは、DNAの変異や代謝異常のために、NRF2がKEAP1によって抑えられなくなり、異常に働く状態となっています。このため、抗がん剤の解毒・排出が促進されたり、放射線の効果が弱まったりしています。これが抗がん剤治療や放射線治療が効かなくなる現象、すなわち治療抵抗性の一因となっているのです。

そこで私たちはNRF2の阻害剤として働く薬を開発することで、治療抵抗性を示すがんの治療に役立てたいと考えました。

この研究で私たちは東北大学薬学部にある約6,000種類の化合物から、NRF2を阻害する活性のあるものを8種類、同定しました。同定したNRF2阻害剤の一つに、ハロフギノンがあります。ハロフギノンはNRF2の合成を阻害することによって、NRF2の活性化を防ぐ薬です。

ハロフギノン(HF:右図)を抗がん剤であるシスプラチン(Cisplatin:右図)と同時に治療抵抗性を獲得した食道がんマウスモデルに投与すると(青)、シスプラチンを単独で投与した場合(緑)よりも、腫瘍を縮小させる効果が高いことがわかりました。このことから、NRF2阻害剤ハロフギノンは、治療抵抗性を示すがんに対して、抗がん剤の効果を増強させる効果があることがわかりました。

現在、私たちは同定した残りの化合物の解析を進めるとともに、このNRF2阻害剤を効率よくがん細胞へ届けるための投与方法(ドラッグデリバリー)の検討を行っています。



マウス食道がん移植モデルを用いた検討

この研究で患者さんに届けたいもの

治療抵抗性(抗がん剤や放射線治療が効かなくなること)は、がんの治療において大きな障壁です。私たちは、治療抵抗性の原因となっているNRF2の阻害剤を開発することによって、がん細胞の治療抵抗性を弱め、がんの治療効果を上げたいと考えています。

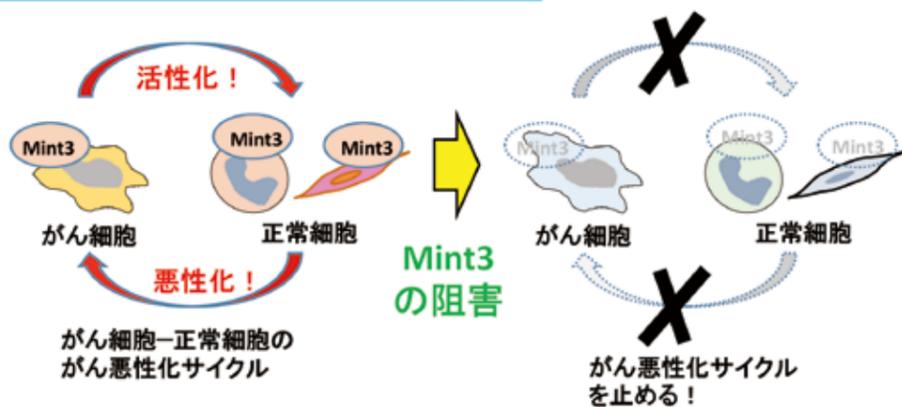


がん細胞と正常細胞の間で起こるがん悪性化サイクルを止める治療法の開発

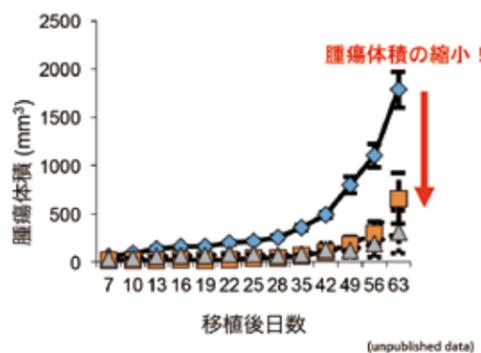


東京大学医科学研究所
人癌病因遺伝子分野 助教
さかもと たけひろ
坂本 毅治

1. がん悪性化サイクルがMint3阻害で止まる！



2. 膵がんの腫瘍増殖がMint3阻害で抑えられる



3. メラノーマ、乳がんの転移がMint3阻害で抑えられる

●メラノーマの肺転移



●乳がんの肺転移



この研究で患者さんに届けたいもの

がんの組織中では、がん細胞が正常細胞を利用し、がん細胞にとって好ましい環境を作っています。このがん細胞-正常細胞の悪性化サイクルにより、がんの増殖、転移を引き起こします。また、この悪性化サイクルにより、がん細胞を狙った薬が効きにくくなる(治療抵抗性)ことも分かっています。そこで私たちは、このがん悪性化サイクルに着目した研究を行い、がん細胞、正常細胞で働くMint3というタンパクを見つけました。Mint3の機能を抑えることにより、がん細胞-正常細胞の悪性化サイクルが抑えられ、膵がん、乳がん、膵臓がんなど、様々ながんの増殖や転移が抑えられることが分かっています。現在、1日でも早く患者さんに使うことのできるMint3の機能を抑える薬を届けられるよう、研究開発を進めています。

膵がんオルガノイドによる細胞増殖物質の必要性に着目した膵がんの機能解析



慶應義塾大学医学部
内科学(消化器)教室 准教授
さとう しろひろ
佐藤 俊朗

時に、がんには“顔つきのよいもの”と“顔つきのわるいもの”があるといわれますが、近年、膵がんにおいても遺伝子の情報を調べることで、“顔つきのよいもの”すなわち生存期間の長いものと、“顔つきのわるいもの”すなわち生存期間が短いものがあることがわかってきました。

遺伝子発現の違い

“顔つきのよい”膵がん “顔つきのわるい”膵がん

しかし、“見た目(顔つき)”が違って生きて細胞としての働きが分からないため、治療へ結び付けることができませんでした。

正常細胞は周囲の環境から様々な細胞増殖物質を受けとって増殖しますが、がん細胞は遺伝子に傷がついているため、いくつかの細胞増殖物質が不要となっています。

私たちはこの点に着目し、実際に膵がんがどのような細胞増殖物質を必要としているのか調べることで、“顔つき”の異なる膵がんの働きの違いを明らかにしようと考えました。

様々な種類の細胞増殖物質

多い 少ない

正常細胞 がん細胞

膵がんオルガノイドライブラリーの作製

①実際の膵がん患者さんから、内視鏡や手術によってがん細胞を採取する。

②様々な細胞増殖物質を含んだ培養液の中で、がん細胞を増やす。

39種類の膵がん細胞からなるオルガノイドライブラリーを作製しました。

細胞増殖物質Wnt、Rspodinの必要性による膵がんの分類

Wnt必要タイプ → Wntなし → 増えない

Wnt不要 Rspo必要タイプ → Wntなし → 増えない

Wnt不要 Rspo不要タイプ → Wntなし → 増えない

膵がん細胞はWntとRspodinという2つの細胞増殖物質の必要性によって、3つのタイプに分類されました。

まとめとメッセージ

膵がんはWntとRspodinという細胞増殖物質の必要性によって段階的に悪性化する3つのタイプに分けられ、これらの細胞増殖物質は治療の標的となり得ます。

線維芽細胞からのWntの供給

Wnt必要タイプは、Wntがなくても線維芽細胞と一緒に増やすことができます。

Wntが必要なタイプの膵がんは、線維芽細胞から供給されるWntをブロックすることで増殖が抑えられます。

膵がん自身によるWntの分泌

Wnt不要Rspo必要タイプの膵がんは、自ら分泌しているWntをブロックすることで増殖を抑えられます。

Wntをつくる能力が高くなるほど、生存期間が短くなります。

Wntの発現と予後の関係

Wnt高発現 (n=131) vs Wnt低発現 (n=136)

p = 0.00137

生存期間

研究ポスター発表

研究ポスター発表

次世代がん医療創生 研究事業(領域B)

次世代がん医療創生 研究事業(領域B)



免疫療法の効果予測マーカー・治療標的の探索

遺伝子異常のために異常増殖するがん細胞は、長い発生過程でT細胞などのリンパ球で排除されますが(免疫監視)、さまざまな仕組みで免疫防御から逃れて(免疫逃避)、病院で見つかる時には免疫抵抗性となっています。しかし免疫チェックポイント阻害薬などで、がん細胞を攻撃するCD8⁺キラーT細胞を活性化して、がんを排除できる場合もあることが分かってきました。一方、効かない場合も多く、治療前や早期に治療効果を予測できるバイオマーカーを見つけること、さらに治療法を組み合わせる(複合免疫療法)、治療効果を上げることが重要な課題です(図1)。

私たちは、これら課題を解決して、がん免疫療法を改良するために、がんの免疫病態を細胞・分子レベルで解明して、新しいバイオマーカーや治療標的を見だし、治療効果の高い複合免疫療法の開発を目指しています(図2)。がん免疫病態は、がん細胞の遺伝子異常、免疫体質(遺伝子多型)、環境因子(喫煙、腸内細菌叢など)により、患者さんごとに大きな違いがあり、がんに対するT細胞反応や免疫チェックポイント阻害薬の効果に影響するので、本研究ではさまざまな因子を検討しています(図3)。



慶應義塾大学医学部
先端医学研究所
細胞情報研究部門 教授
かわかみ ゆたか
河上 裕



研究成果の例として、肺がんではCD8⁺キラーT細胞のがん浸潤度が高く、FOXP3⁺制御性T細胞の浸潤度が低いと手術後の生存率が高いこと、PD-1抗体の効果も高い可能性が示されました(図4)。また高血圧の治療薬であるARBなどは、がんの免疫状態を改善してPD-1抗体の治療効果を上げる可能性を見だしました(図5)。今後も本研究の継続により、優れたバイオマーカーと治療標的を同定し、効果的な複合がん免疫療法の開発につなげていきます。

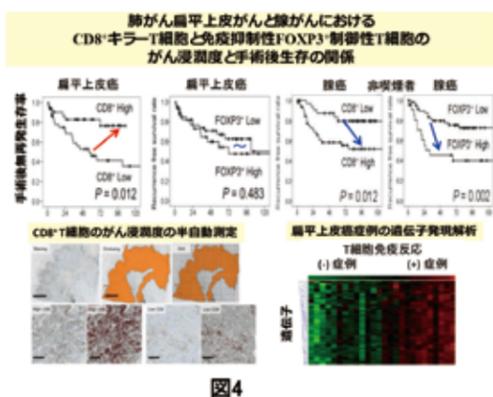


図4

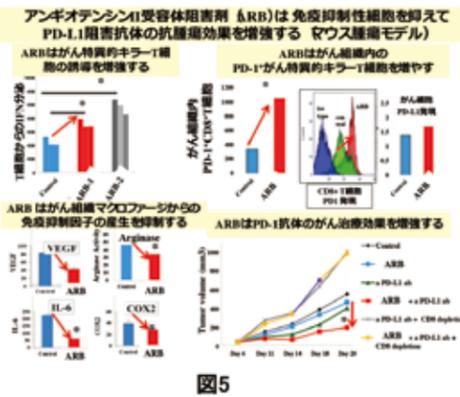


図5

この研究で患者さんに届けたいもの

日本では高齢化とともに2人に1人ががんに罹ると予想され、新しいがんの予防・診断・治療法の開発が期待されています。がんは患者さんごとに性質が異なるので、それに基づいて(精密医療:precision medicine)、手術、抗がん剤、放射線治療、そして免疫療法などをうまく使い分けて(個別化治療:personalized therapy)、また併用して治療する(集学的治療)ことが重要です。私たちの研究は、効果的な個別化・複合がん免疫療法開発の科学的基盤をつくることを目指しています。そのためには、患者さんからの貴重ながんや血液を使わせていただくことが必要です。患者さんや市民の皆様のご理解とご協力を得て、皆と一緒に、がんと戦う方法を開発していきたいと願っております。

がんの女王バチ細胞を標的とした免疫療法の開発



札幌医科大学医学部
病理学第一講座 教授
とりごえ としひこ
鳥越 俊彦

がん組織をハチの巣に例えると、これまでがん組織は働きバチ細胞だけで構成されていると思われていましたが、近年、「がん幹細胞」とよばれる女王バチに相当する悪玉細胞の存在が明らかになってきました。女王バチ細胞は長寿命で、自己複製能力や働きバチ産生能力を持ち、さらに抗がん剤や放射線療法に耐性をもっているため、がんの再発や転移の主犯細胞と考えられています(図1)。

私たちは、その女王バチ細胞の免疫病理学的特徴を解明し、もともと生まれ持っている免疫力を使って、がんを治療し、再発・転移を予防できるような新しい免疫療法の研究を行っています。

これまでの研究で、以下のような女王バチ細胞の弱点を明らかにしました。

- (1) OR7C1, BORIS, DNAJB8などの特殊な遺伝子とタンパク質を発現していて、がん幹細胞の目印となるだけでなく、アキレス腱となっている。すなわち、これら遺伝子の発現を止めると、女王バチ細胞は巣をつくる能力を失ってしまう。
- (2) 私たちの身体に存在する細胞障害性T細胞という免疫細胞に女王バチ細胞の目印を教えると、女王バチ細胞を殺傷する能力を獲得する。

以上のような発見に基づき、現在新しい免疫治療薬の開発を行っています。免疫細胞に女王バチ細胞の目印を教え、免疫力を活性化させるインターフェロンと、免疫のブレーキを解除する薬(抗PD-1抗体)を併用する治療法です(図2)。平成30年度にはAMEDの支援を受けて、進行大腸がんを対象とした臨床試験を開始する計画です。

図1 がん幹細胞とは？

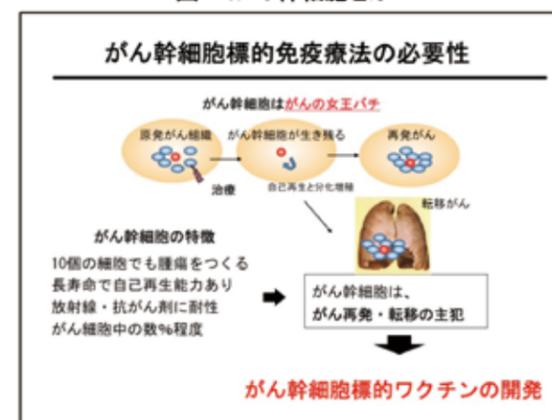
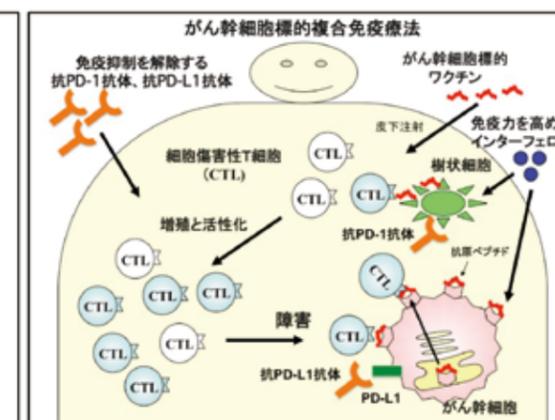


図2 がん幹細胞標的免疫療法のしくみ



この研究で患者さんに届けたいもの

- ①副作用が少なく、身体にやさしいがん治療。容姿にもほとんど影響を与えない薬を目指します。
- ②特殊な設備を備えた病院ではなく、一般クリニックの外来で受けることのできるがん治療。
- ③費用が安価ながん治療。All Made in Japanを目指します。
- ④がん治療だけでなく、手術後の再発や転移を予防する効果の高いがん治療。
- ⑤大腸がんだけでなく、膵臓がんや乳がんなどのさまざまながんにも適応されるがん治療。
- ⑥日常生活を損なうことなく、10年以上の延命効果が得られるがん治療。
- ⑦日本だけでなく、世界中の人々に幸せを届けられるがん治療。



化学の力で 見えないがんを見つける

がん細胞自身も、周りの正常細胞も無色なので、普通に見ただけでは微小ながんがどこにあるかはわかりません。そこでこの研究では、がん細胞に出会ったときだけ蛍光を発する、「蛍光プローブ」と呼ばれる化学物質の開発を目指しました。

【がん細胞に多く含まれるタンパク質分解酵素活性を検出する蛍光プローブの開発】

がん細胞に多く含まれる酵素 (GGT)

gGlu-HMRG (無色、無蛍光(閉環体)) → HMRG (強い蛍光を発する(開環体))

γ-glutamyl-Transpeptidase (GGT)
gGlu-HMRG
HMRG

Ex vivo、短時間、非破壊

新鮮臨床検体を用いたプローブ機能の評価

浦野 泰照 (うらの やすてる)

東京大学大学院 薬学系研究科 教授

腹腔内微小播種がんの迅速・高感度イメージング

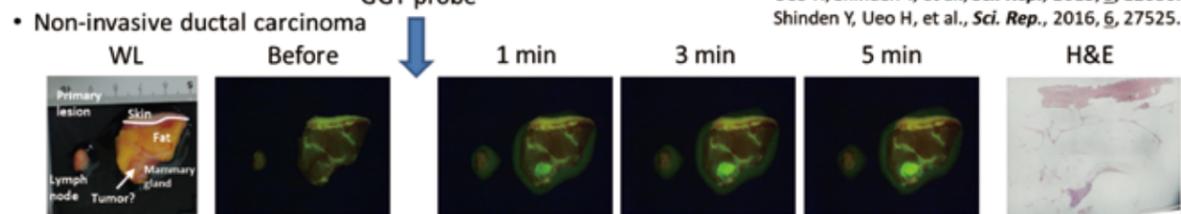
1 mm以下の微小がん部位

プローブ投与後5分で開腹、市販のデジタルカメラで撮像 (直接目視による検出も十分可能)

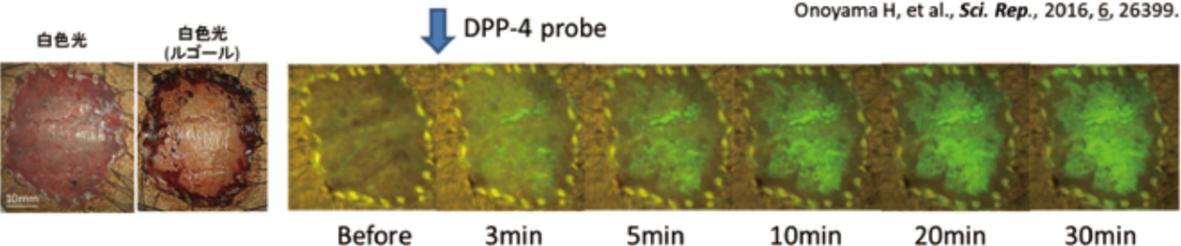
蛍光内視鏡による腹腔内微小播種がんの迅速ライブイメージング

白色光像 蛍光像

【ヒト乳がんサンプル】 (共同研究:九州大学病院別府病院 三森 功士 教授、うえお乳腺外科 上尾 裕昭 先生)
Ueo H, Shinden Y, et al., *Sci. Rep.*, 2015, 5, 12080.
Shinden Y, Ueo H, et al., *Sci. Rep.*, 2016, 6, 27525.



【ヒト食道がんサンプル】 (共同研究:東京大学病院胃食道外科 瀬戸 泰之 教授)
Onoyama H, et al., *Sci. Rep.*, 2016, 6, 26399.



この研究で患者さんに届けたいもの
がんを選択的・かつ迅速に可視化することで、精確で見逃しのないがん検診、外科・内視鏡手術を実現します。

がん細胞の目印は血液にあり! ～体液を用いたがん診断の開発へ～

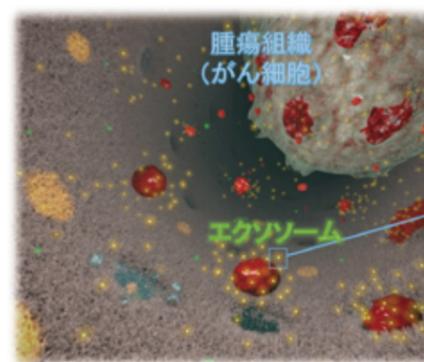
私たちの体重のおよそ60%は体液が占めており、人にとって体液はとても重要な働きをしています。
本研究は、私たちの体内に多く存在する体液を標的とした新たながん診断法を開発しています。



国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野 分野長

おちや たかひろ
落谷 孝広

細胞はエクソソームという粒子を分泌している



エクソソームの大きさは100nm (1mmの10,000分の1の大きさ)

Yokoi A, et al.: Nat Commun. 2017.

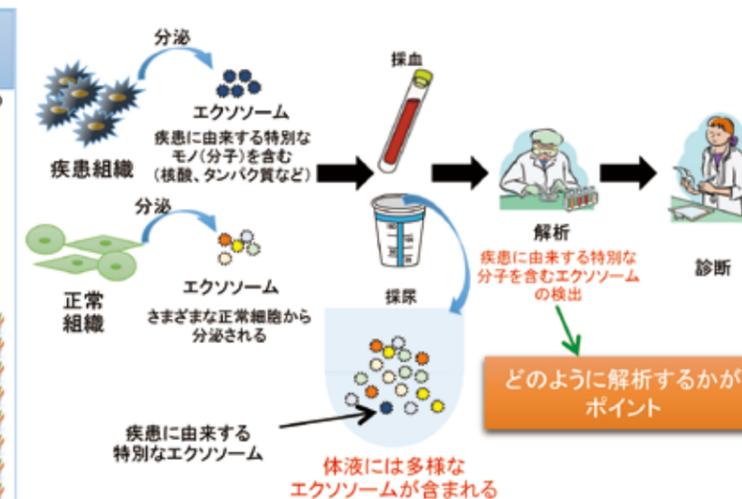
エクソソームのココがすごい!

- ・疾患細胞を含む、ほぼ全ての細胞から分泌されている。
- ・細胞の特徴を表すモノ(分子)を持っている。
- ・体液中でも安定に存在している。

エクソソームを使ったがん診断方法を開発する。

エクソソームの違いを見極めることが診断への一歩

エクソソームは多種多様なモノ(分子)を内包し、それぞれのモノの特性を保ったまま、1つの複合体として存在している。
*エクソソームのイメージです。



この研究で患者さんに届けたいもの

体液中に存在するエクソソームを検査することで、がん診断が行えるように、がん細胞が分泌するエクソソームの特徴を明らかにして、それを見極める最適な方法を開発します。結果、早期診断が可能となり、早期の治療により死亡者数を減少させることを目指しています。

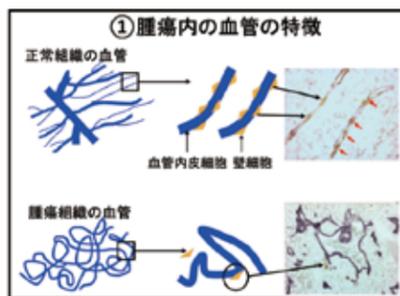


腫瘍内血管の正常化により 抗がん剤の腫瘍内への送達性を 改善する治療薬の開発

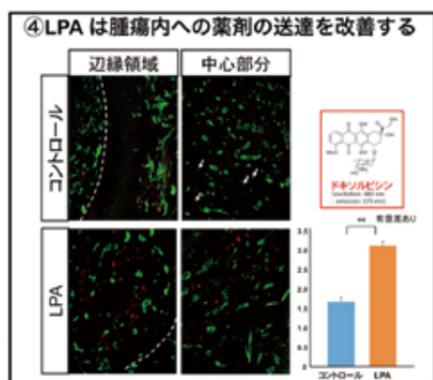


大阪大学微生物病研究所 情報伝達分野 教授

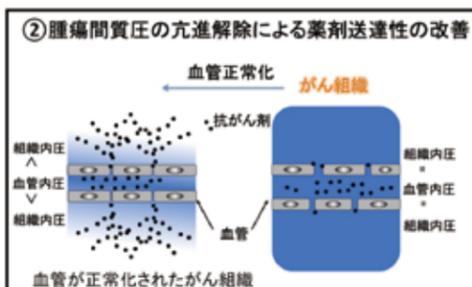
たかくら のぶゆき 高倉 伸幸



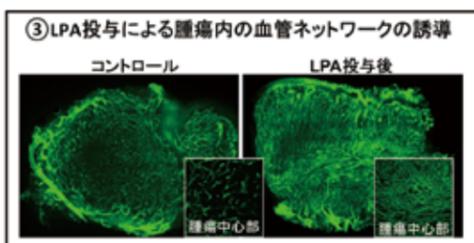
① 正常な血管は内腔の血管内皮細胞の周りに壁細胞が覆い、血管は安定していますが、腫瘍血管は、壁細胞の裏打ちがなく、未成熟な構造で、血液成分が漏れやすい状態となります。



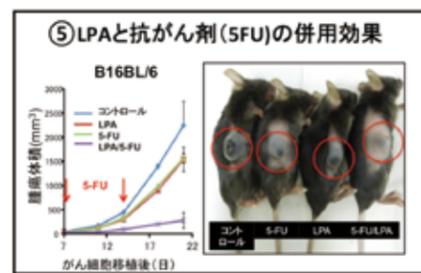
④ LPAを投与すると、腫瘍内部まで抗がん剤(ドキシソルピシン; 赤の点)が浸透していくのが観察されます。



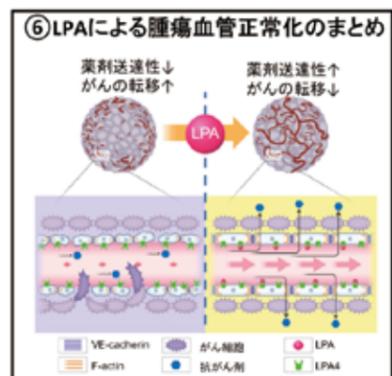
② 正常組織では血管内圧の方が、その近傍の組織の中の圧よりも高いために、血管内皮細胞の間を抜けた薬剤は速やかに組織に拡散します。一方で、がん組織の血管は漏れやすく、血管の周辺は水浸し状態となり、がん組織内圧が上がり、抗がん剤が拡散されなくなっていきます。そこで、腫瘍の中の、血管を正常化し抗がん剤を届ける必要があります。



③ がんの中心部の血管は連結性もなく、血流が途絶えています。このことも抗がん剤が腫瘍内に届かない理由の一つです。漏れやすく、しかも血流も乏しい血管を正常化する物質を探索し、我々はリゾホスファチジン酸(LPA)が血管内皮細胞同士の接着を誘導して、腫瘍の中にきれいな血管網の構築を誘導することを見いだしました(高良ら Cell Reports 2017)。

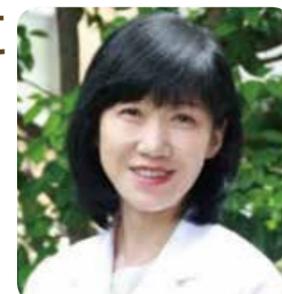


⑤ LPAと5-FU(抗がん剤)で、悪性黒色腫(B16BL6)の担がんマウスを治療すると、5-FU単独に比較して、顕著に腫瘍(赤丸部分)の縮小が観察されました。



⑥ LPAは血管内皮細胞に発現するLPA4という受容体を活性化し、血管内皮細胞同士の連結を誘導して、血管を正常化します。LPA投与で、がんの転移も減少し、少量の抗がん剤でも顕著にがんが縮小します。LPA製剤の開発で、副作用の極めて少ない抗がん剤治療を患者さんに提供したいと考えています。これからも、効率よい、がんの根治が可能になるような、がんの治療を目指していきます。

小児T細胞性急性リンパ性白血病における悪性度に関与する SPI1 新規融合遺伝子の発見



東京大学医学系研究科 小児科学講座 准教授

たきた じゅんこ 滝田 順子

◆小児T細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL)において極めて高い悪性度と関連する遺伝子異常としてPU.1/SPI1融合遺伝子を世界で初めて複数例で同定しました。

◆大規模シーケンシングによるがんゲノム(遺伝情報)の網羅的な解読を行い、小児T-ALLの遺伝子異常、ゲノムの構造変化、遺伝子発現の全体像を明らかにしました。

◆新規SPI1融合遺伝子を有するT-ALLは、遺伝学的特性と臨床的特性が他のT-ALLとは大きく異なることが明らかとなり、正確な分子診断による治療の最適化に役立つものと期待されます。(Nature Genet. Seki and Takita et al, 2017)

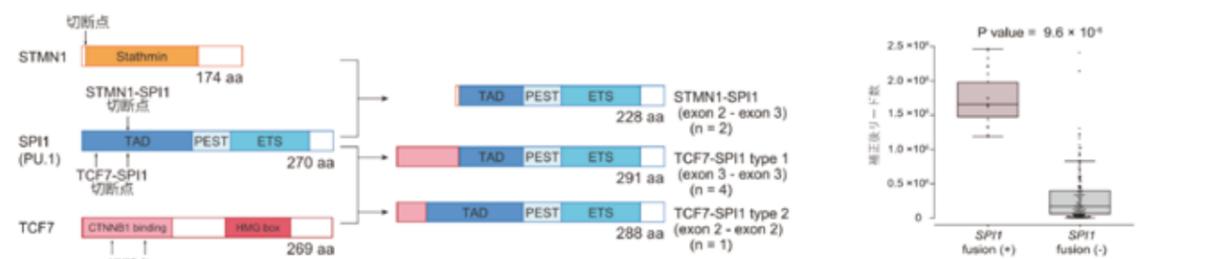


図1 SPI1融合遺伝子の構造

左側に各遺伝子がコードする蛋白の構造を、右側に融合遺伝子の構造を示します。STMN1-SPI1、TCF7-SPI1(2種類)の計3種類のSPI1融合遺伝子を検出しました。

図2 SPI1の発現の比較

SPI1融合遺伝子陽性例は有意なSPI1高発現を示しました。

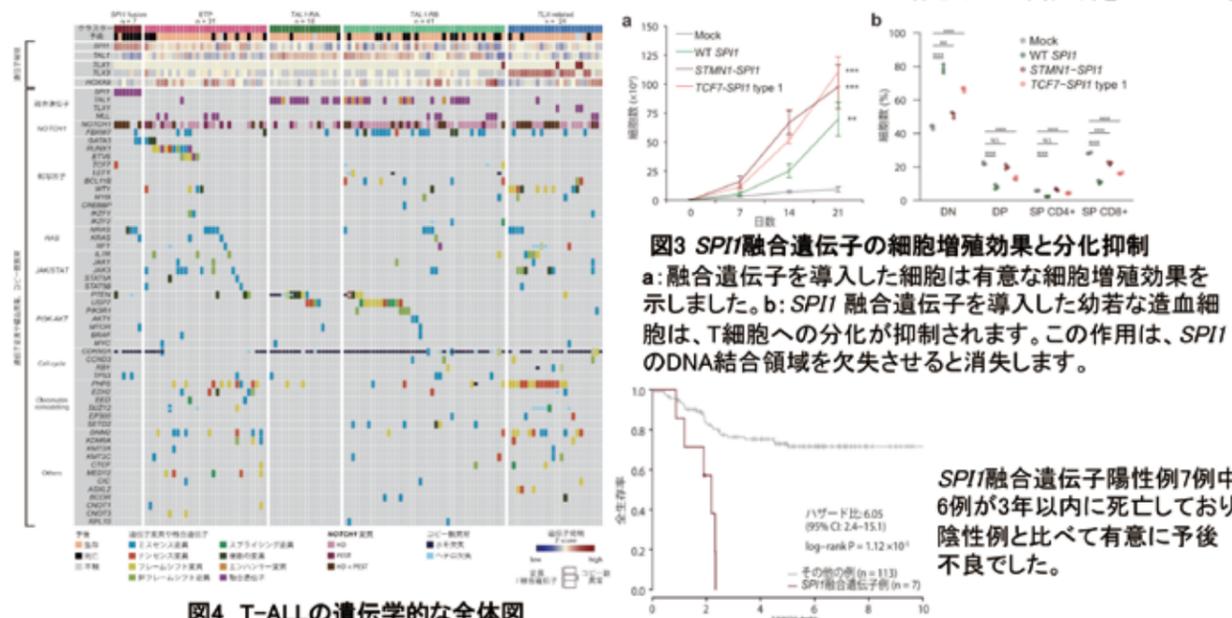


図3 SPI1融合遺伝子の細胞増殖効果と分化抑制

a: 融合遺伝子を導入した細胞は有意な細胞増殖効果を示しました。b: SPI1融合遺伝子を導入した幼若な造血細胞は、T細胞への分化が抑制されます。この作用は、SPI1のDNA結合領域を欠失させると消失します。

図4 T-ALLの遺伝学的全体図 SPI1融合遺伝子陽性例は独自の遺伝学的特性を示します。

図5 SPI1融合遺伝子と予後

SPI1融合遺伝子陽性例7例中6例が3年以内に死亡しており、陰性例と比べて有意に予後不良でした。

この研究で患者さんに届けたいもの

小児のT-ALLでは、これまで予後を予測するバイオマーカーは同定されていませんでした。本研究で見いだされた新規SPI1融合遺伝子は、新規の予後予測バイオマーカーとなることが期待され、かつこの群に対する治療の強化は小児T-ALLの治療成績の向上に寄与するものと思われます。



腸内フローラと疾患 ～肥満で増える腸内細菌が肝がんを 促進するメカニズム～



大阪市立大学大学院
医学研究科分子生体医学講座
病態生理学 教授

おおたに なおこ
大谷 直子

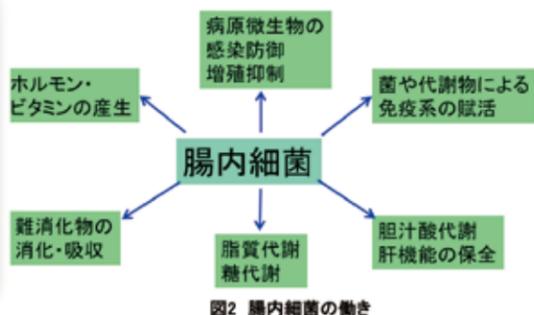


図1 ヒトと共生する腸内細菌
ヒトの腸内には500～1000種類ほどの
腸内細菌が約100兆個ほど共生している。

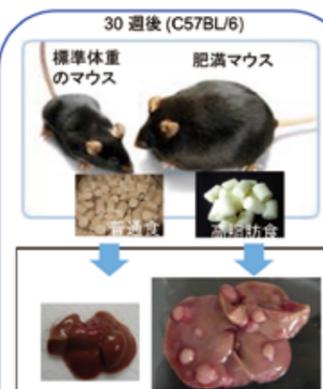


図3 高脂肪食による肝がんの発症
発がんしやすくなる処理をした後、
高脂肪食飼いを食べさせると、ほぼ
全例で肝がんを発症する。

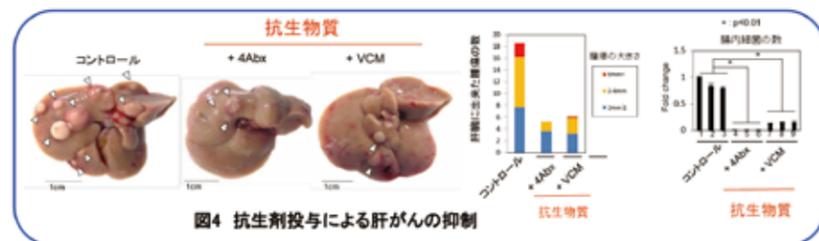


図4 抗生物質投与による肝がんの抑制

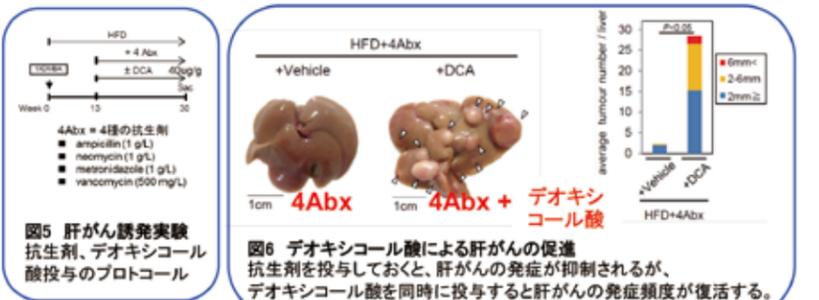
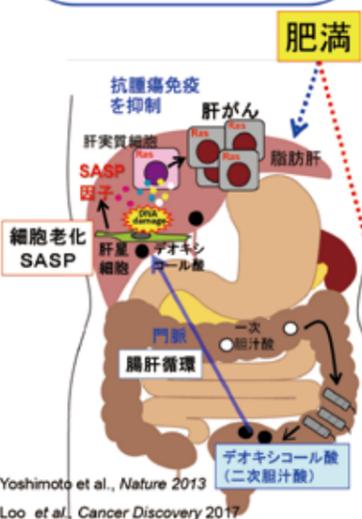


図5 肝がん誘発実験
抗生物質、デオキシコール酸
投与のプロトコル

図6 デオキシコール酸による肝がんの促進
抗生物質を投与しておく、肝がんの発症が抑制されるが、
デオキシコール酸を同時に投与すると肝がんの発症頻度が復活する。

図7 デオキシコール酸による肝がんの進展メカニズム
肥満により腸内細菌叢が変化し、増えた腸内細菌により産生された二次胆汁酸の一種、
デオキシコール酸の量が増加する。デオキシコール酸は腸肝循環により肝臓に到達し、
肝臓の間質に存在する肝星細胞の細胞老化とSASP (senescence-associated secretory phenotype、
細胞老化随伴分泌現象) を誘発し、それにより肝星細胞から分泌された物質が肝がんの進展を促す。



Yoshimoto et al., Nature 2013
Loo et al., Cancer Discovery 2017

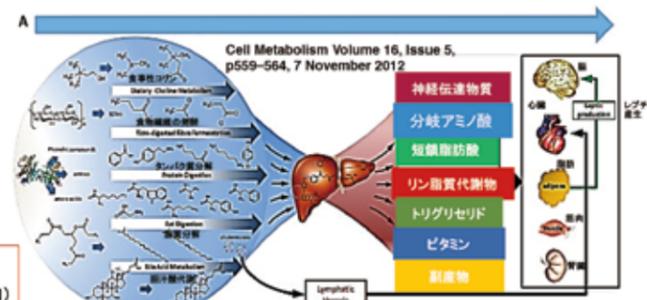


図8 腸内細菌は様々な代謝産物を産生する
その代謝物が吸収され全身に運ばれ様々な臓器の病態の原因となる。

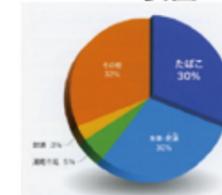
腸内細菌代謝物が健康維持に役立つ一方、様々な病態の原因となります

がんの要因を明らかにして 予防法を考える

研究内容

がんの発生には環境要因が大きく関わることが分かっているものの、その本体は未だよくわかっていません。従来の研究では、新規発がん物質の同定が主流でしたが、見いだされた発がん物質のヒトがん発症への関与を明らかにすることは困難でした。最近、次世代シーケンサーを用いたヒト腫瘍の網羅的な変異解析が盛んに行われています。この情報は腫瘍形成の要因となった曝露を反映することから、ヒト発がん要因の探索に応用することが期待されています。本研究では、モデル生物に既存の化学物質を曝露させ、化学物質に固有の変異パターン(変異シグネチャー)を解析し、その情報をヒト腫瘍から得られた変異シグネチャーと比較することで発がんの要因を明らかにすることを試みています。

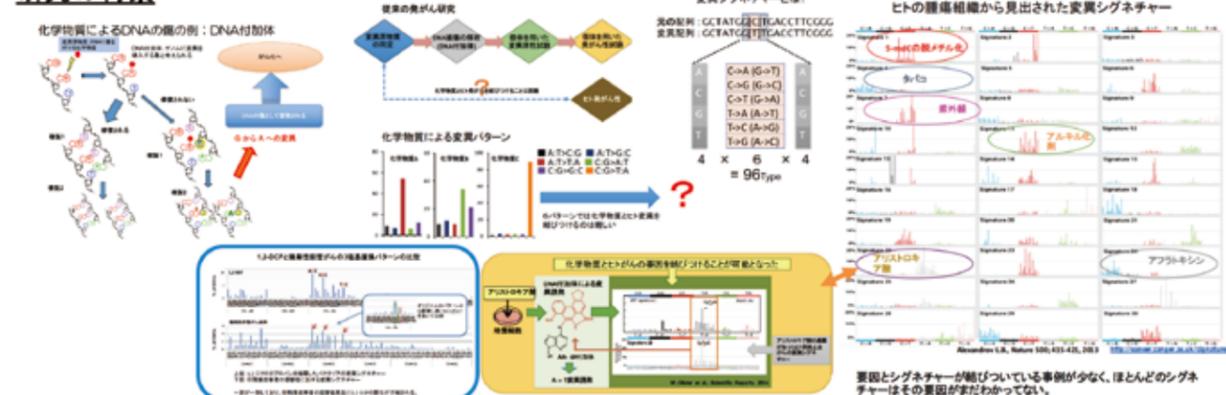
がんの要因



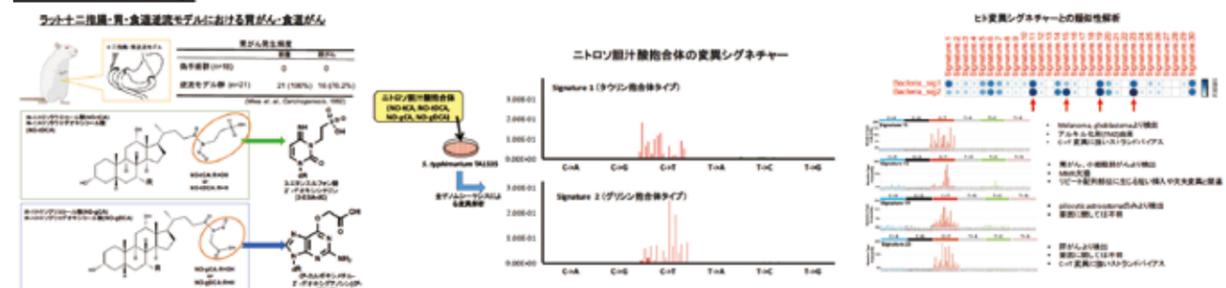
国立がん研究センター研究所
発がん・予防研究分野
ユニット長

とつか ゆかり
戸塚 ゆかり

研究の背景

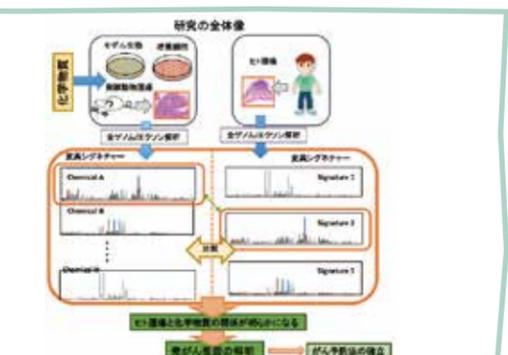


これまでの成果



この研究で患者さんに届けたいもの

我が国は3人に1人が「がん」で死亡するがん大国です。発がん要因の約60%は環境因子であることが指摘されており、これら発がん要因から身を守り、がんにならないようにする「がん予防」という概念は、がん罹患率を激減させるための有効な方法です。本研究により、環境要因とヒト発がんとの関係を明らかにする手法を確立し、がんの有効な予防法の開発に繋がりたいと考えています。



研究ポスター発表

研究ポスター発表

革新的がん医療実用化
研究事業(領域1)

革新的がん医療実用化
研究事業(領域1)



がんの個別化予防に繋がる リスク予測モデルの開発

● 研究の背景

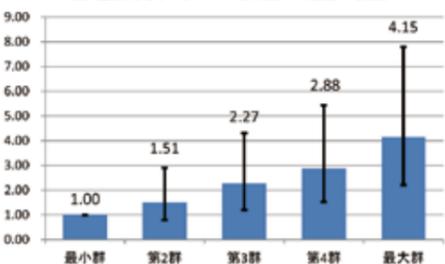
人の集団を対象とした観察研究(いわゆる疫学研究)から、喫煙や飲酒などの生活習慣や肥満度などにより、がんにかかるリスク(がん罹患リスク)が異なることが分かっています。生活習慣や体格は個人によって様々ですから、がん罹患リスクも個人によって異なってきます。自身の生活習慣や体格をもとに、自分が将来がんにかかるかもしれない確率を知ることが出来れば、自身の生活習慣や体格を見直すきっかけとなり、いわゆる個別化予防の実現に繋がるのではないかと期待しています。

我々の研究グループでは、個人のがん罹患リスクを評価できるよう、web上に「がんリスクチェック」として公開しています(<http://epi.ncc.go.jp/riskcheck/index.html>)。この中には、大腸がんのように予測性能の限られたリスク予測モデルもあるため、更なる予測性能の改善を目指して研究を行っています。予測性能の向上に寄与するであろうと期待しているのが、個人の遺伝情報です。近年のゲノム研究により、がんに関連する多くの遺伝子型が明らかになってきました。今回は、多目的コホート研究のデータを用いて遺伝情報を加えた新たな大腸がんリスク予測モデルの開発を行った研究の成果を紹介します(Iwasaki M, et al. Cancer Prev Res. 2017; 10: 535-541)。

● 研究の成果①

近年のゲノム研究から大腸がんとの関連が報告されている遺伝子型のうち、研究の対象となった日本人集団において大腸がんの罹患リスクと関連した6つの遺伝子型を用いて、遺伝的なリスクスコアを作成しました。スコアが高くなるにつれて大腸がんの罹患リスクが高くなる関連が見られました(図)。

図. 遺伝的なリスクスコアと大腸がん罹患の関連



● 研究の成果②

生活習慣や肥満度と遺伝的なリスクスコアを組み合わせると、10年間に大腸がん罹患する確率を40歳から5歳ごとに求めました(表)。これまでは生活習慣や肥満度をもとに大腸がんの罹患確率を推計していましたが、遺伝的なリスクスコアを追加して推計したところ、予測性能が改善する傾向が見られました。

表. 生活習慣と遺伝的なリスクスコアの組み合わせと10年間に大腸がん罹患する確率(%)

生活習慣 要因	遺伝的な リスクスコア	年齢						
		40歳	45歳	50歳	55歳	60歳	65歳	70歳
低リスク グループ*	最小群	0.16	0.20	0.24	0.29	0.36	0.44	0.53
	第2群	0.25	0.30	0.37	0.45	0.54	0.66	0.80
	第3群	0.37	0.45	0.55	0.67	0.82	1.0	1.2
	第4群	0.47	0.57	0.70	0.85	1.0	1.3	1.5
高リスク グループ**	最小群	0.68	0.82	1.0	1.2	1.5	1.8	2.2
	第2群	0.80	1.0	1.2	1.4	1.7	2.1	2.6
	第3群	1.2	1.5	1.8	2.2	2.6	3.2	3.9
	第4群	1.8	2.2	2.7	3.3	4.0	4.8	5.9
		2.3	2.8	3.4	4.1	5.0	6.1	7.5
		3.3	4.0	4.9	6.0	7.3	8.6	11

*低リスクグループ: BMIが23、非飲酒、かつ非喫煙の人
**高リスクグループ: BMIが27、飲酒者(毎日日本酒で2合程度以上の飲酒する人)、かつ喫煙者(過去・現在喫煙含む)

● 今回の研究について

今回の研究では、対象となった日本人集団で大腸がんとの関連が見られた6つの遺伝子型を用いて遺伝的なリスクスコアを作成しました。このスコアが、別の日本人集団でも同じように大腸がんの罹患リスクと関連するのかが確認することは重要で、今後の課題になります。

がんのリスク予測モデルの実用化を考えた場合、簡便に利用できるかという点も重要になります。従来のリスク予測モデルでは、生活習慣や体格に関する質問に回答するだけで、将来がん罹患確率を推計することが出来ました。遺伝的なリスクスコアを用いる場合には、遺伝子型の検査が必要になり、費用などの負担が増えることとなります。したがって、遺伝情報を活用して得られる予測性能の改善が、遺伝情報を得るための負担に見合うものかどうか、慎重に検討する必要があります。また、遺伝による影響は、生活習慣のように改善することが出来ないという点も留意しなければなりません。

● 将来の研究について

さらに予測性能を高めるため、遺伝的なリスクスコアの改良や、血液バイオマーカーなどの利用を検討しています。また、様々ながんのリスク予測モデルの開発だけでなく、複数のがんのリスク予測を一度にできる方法の開発を検討しています。十分な予測性能を持ったリスク予測モデルが実用化されると、個人が一定期間にがん罹患する確率を精度高く知ることができ、予防意識の向上に役立つと期待されます。また個人のリスクに応じた予防法を選択することで、個別化予防の実現に繋がるものと期待されます。



国立がん研究センター
疫学研究部 部長

いわさき もとき
岩崎 基

個人の生活習慣と遺伝的リスクを 考慮した乳がん予防法の開発研究

乳がんの原因は、遺伝的要因と生活習慣などの環境要因が関わっています(図1)。そのため、個々人の乳がんを発症する確率は様々です。これまでに、乳がんに関連がある遺伝子はたくさん見つっていますが、実際に乳がんの遺伝的リスクの情報をどのように使えば、乳がんの予防につながるかは分かっていません。そこで私たちは、乳がんの遺伝的リスクと生活習慣の情報を使って、実際に乳がんを予防する方法を開発するためにこのプロジェクトを立ち上げました。

図1 乳がんの原因



● 個人の体質に合わせた個別乳がんリスク予測法の開発

まず、個人の体質にあわせた乳がんの発症リスクを予測する個別乳がんリスク予測法を開発しました。これは、ある特定の遺伝的な体質と生活習慣(この方法では変容可能な生活習慣として肥満度を用いました)を持つ人が、将来どのくらい乳がんにかかりやすいのかを予測する検査法です。具体的には、乳がんの遺伝的リスクを低リスク、中リスク、高リスクのグループに分類した情報と肥満度の情報を組み合わせ、肥満度別に乳がんを発症する確率をお知らせします(図2)。

この方法を用いることで、一般の方がご自身の乳がんの生涯リスクに基づいて、肥満を改善し、乳がんのリスクがどの程度減らせるのかを理解しやすくなると思っています。

● 個別乳がんリスク予測法の実用化のための研究

上記の個別乳がんリスク予測法を実用化するためには、このリスク予測法をきっかけに、より多くの方が生活習慣を改善したり、がん検診をサボることなく受けるようになることを証明する必要があります。

そこで、私たちは、愛知県がんセンターを受診され、乳がんではないと診断された患者さんを対象に、乳がんリスク予測法の実用化を評価する研究を開始しました(図3)。

この研究では、遺伝的リスクと生活習慣を組み合わせた個別乳がんリスクをお伝えするグループと、生活習慣のみを用いた個別乳がんリスクをお伝えするグループにランダムに分類して、その後の乳がんの検診率や生活習慣、乳がんの発症率に差がないかをフォローします。

現在までに約120名の方に参加していただき、貴重なデータを収集しています。データの収集が完了し、結果が分かり次第、発表する予定です。



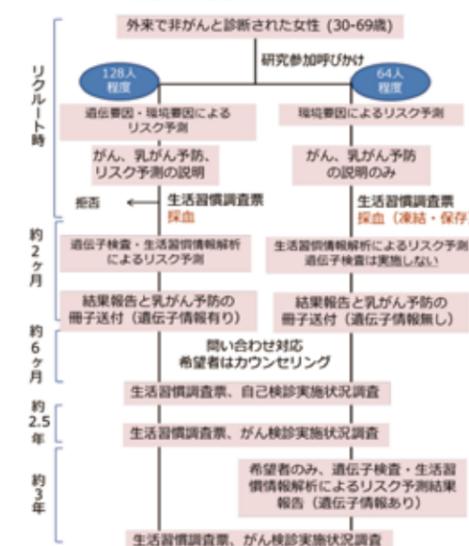
愛知県がんセンター研究所
遺伝子医療研究部 部長

まつお けいたろう
松尾 恵太郎

図2 個別乳がんリスク予測法の例(中リスク)



図3 研究スケジュール



この研究で患者さんに届けたいもの

この研究では個別乳がんリスク予測法の実用化を評価する研究を行いました。こうした研究をさらに進めることで、個々人がご自身の生活習慣と遺伝的リスクを考慮した乳がんのリスクを正確に把握できるようになり、その人にあった乳がん予防を実践できる社会にしたいと思っています。



逆転の発想： がんに負けている生体をリセットして、 がんに打ち克つ



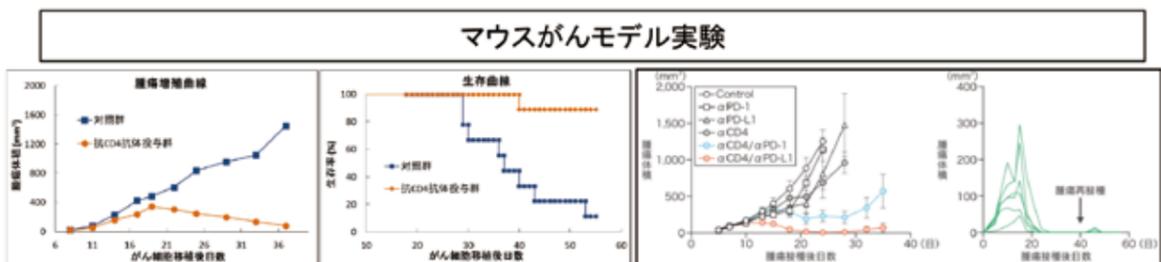
東京大学大学院医学系研究科
分子予防医学教室 教授
まつしま こうじ
松島 綱治

●背景

- ・担がんマウスへの骨髄移植実験で、抗CD4抗体により骨髄移植で得られる抗がん作用「GVL/T」に影響を与えずに、重篤な副作用「GVHD」をほぼ完全に抑えることができました。
- ・その後、担がんマウスへ抗CD4抗体を投与し、CD4陽性細胞を一過性に除去することで、がん増殖抑制効果が得られるという先行研究を認めました。
- ・そこで、マウスの固形がんモデルでの抗CD4抗体の作用を検討しました。

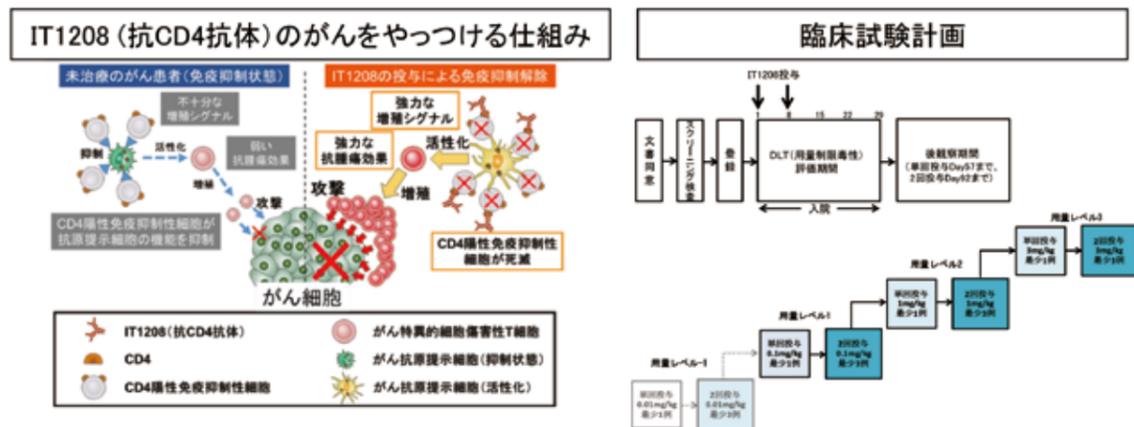
●研究成果①

- ・腎がん、大腸がん、肺がん、メラノーマ等のマウスモデルにおいて、抗CD4抗体投与によりがんの増殖抑制および退縮効果が見られ、延命効果が明らかになりました。
- ・更に近年その高い抗腫瘍効果で注目されている抗PD-1抗体等の併用で、とても強力な相乗効果があることも確認されています。



●研究成果②

・臨床試験(治験)に使える抗CD4抗体(IT1208)を製造して、医師主導治験を2017年3月より開始しました。



この研究で患者さんに届けたいもの

副作用のない革新的な医薬品としての期待が高まる中、AMED 革新的がん医療実用化研究事業の支援を受け、ヒト用に開発したヒト化抗CD4抗体(IT1208)の固形がん患者さんを対象とした臨床試験が始まっています。現在の医学で治療法が見つからないがん患者さんに、画期的新薬としてできるだけ早くIT1208をお届けします。

MET 肺がんにおける 新しい個別化医療の開発



国立がん研究センター東病院
呼吸器内科 医長
よう きよたか
葉 清隆

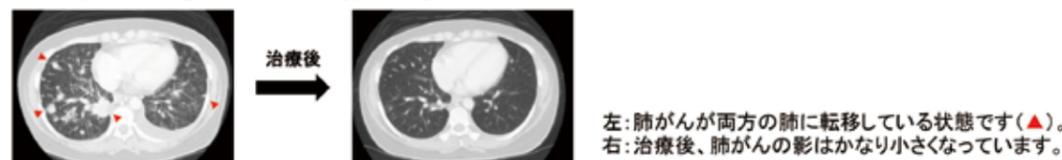
肺がんの個別化医療とは？

- 肺がんには、それぞれ特定の遺伝子変化が存在することがわかっており、その遺伝子変化はがんの増殖や進行を活発化させます。
- 肺がんの遺伝子検査により、特定の遺伝子変化を見つけ、その特定の働きのみをピンポイントにおさえる薬(分子標的治療)が最近、開発されています。
- 肺がんの患者さんごとに遺伝子変化を見つけ、患者さんにより適した分子標的治療を行うことが「肺がんの個別化医療」です。

・すでに保険適用されている分子標的治療



・ROS1肺がんの患者さんの分子標的治療の一例



左:肺がんが両方の肺に転移している状態です(▲)。
右:治療後、肺がんの影はかなり小さくなっています。

MET肺がんとは？

- 「MET (メット)」は新しく見つかった肺がんの遺伝子変化の1つです。
- METの遺伝子変化をもつ肺がん(MET肺がん)の患者さんは、肺がん全体の約3~4%に存在します。
- 現在のところ、METの遺伝子検査やMETの働きをおさえる薬は研究段階にあり、まだ保険で検査や治療をうけることはできません。

この研究で行っていることは？

- 私たちの研究班は、平成29年度より日本全国の病院と共同して、肺がんの患者さんのMET遺伝子検査を行っています。遺伝子検査はSCRUM-Japanの研究事業の一部として行われています。
- 頻度の少ないMET肺がんの患者さんを見つけ、平成30年度からはMET肺がんの患者さんに分子標的治療を行う治験を実施し、治療の効果を確かめます。

この研究の流れは？



この研究で患者さんに届けたいもの

私たちの研究班は、MET肺がんの患者さんの新しい個別化医療の開発を目標としています。よりよい個別化医療の実現のためには、肺がんの患者さんごとの遺伝子変化を見つけることが大切です。この研究が進捗すれば、MET肺がんの患者さんにより適した分子標的治療をお届けることにつながります。



肺に地図を描き、 精密な切除を可能にする VAL-MAP(virtual-assisted lung mapping)



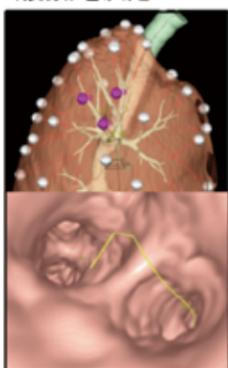
東京大学病院 呼吸器外科 講師
さとう まさあき
佐藤 雅昭

術前、気管支鏡下に肺表面に色素で複数の印をつけるVAL-MAPは、術中触知困難な、早期肺がんなどの病変(右図)を同定し、適切な切除線を確定するのに役立ちます。
VAL-MAPの発展型も随時臨床試験に入りつつあり、低侵襲かつ精密な呼吸器外科治療を提供します。



●VAL-MAP(原法)の手順

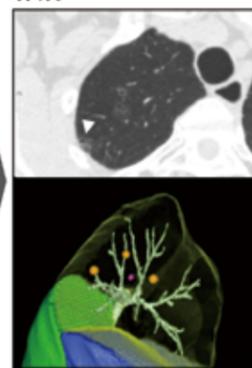
CTをもとに仮想気管支鏡でマーキング位置(複数)を決定



気管支鏡からカテーテル挿入しマーキング(局所麻酔・鎮静)



CTで実際のマーキング部位を確認し3D画像作成



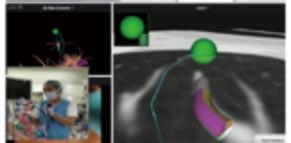
手術:肺表面に描かれたマップを手がかりに予定した手術を行う



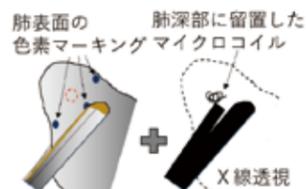
●VAL-MAP(原法)の成果

- ・全国17施設500例を集めたMIL-MAP studyでは高い安全性と有効性を確認しました。
- ・先進医療として約150症例を集積(2016-2017年)し、その効果を確認しました。
- ・2018年4月以降、保険医療の範囲で実施可能となる見込みです。
- ・中国、台湾でもすでに実施されています。

●VAL-MAPの発展型



全身麻酔導入後、手術直前に実施可能な、電磁気誘導気管支鏡VAL-MAP(試験中)

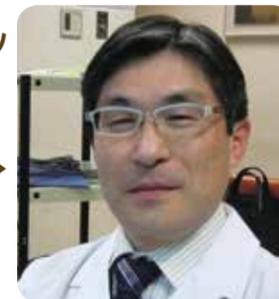


深部病変に対応するVAL-MAP2.0(近日臨床試験開始予定)

この研究で患者さんに届けたいもの

早期肺がんなどの肺病変を、可能なかぎり体への負担を少なくし適切かつ精密に切除するための手術支援法を研究・提案しています。術前、気管支鏡下に肺表面に色素で複数の印をつけるVAL-MAPは、まもなく一般の医療として国民のみなさんに受けていただける見込みです。
VAL-MAPの発展型として、電磁気誘導気管支鏡の応用や、マイクロコイルを併用し深部病変にも対応するVAL-MAP2の臨床試験がまもなくスタートします。またVAL-MAPと単孔式胸腔鏡を併用した術式はすでに臨床現場でおこなわれています。

さらなる治療成績の改善と副作用の低減を目指し 様々な方向から短時間・高精度に病変を照射 ＜革新的放射線治療 Dynamic WaveArc:DWA＞



京都大学大学院医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用治療学 教授
みぞわき たかし
溝脇 尚志

- ・放射線治療は、がんの三大治療法の一つであり、がんに伴う症状を和らげるだけでなく、しっかりとがんを治さるためにも用いられます。
- ・京都大学では、新規放射線治療装置Vero4DRT(図1)を用いて、まったく新しい照射方法 Dynamic WaveArc(DWA)を開発しました。
- ・O-Ring という輪状構造と放射線を出す部分(Gantry)を同時に回転させることによって、短時間かつ高精度に上下方向から回転しながら連続した照射をすることが可能となりました。しかも患者さんの寝る寝台を動かすことはありません。
- ・従来装置では実現不可能なこの照射方法はDWAと命名されました(図2)。

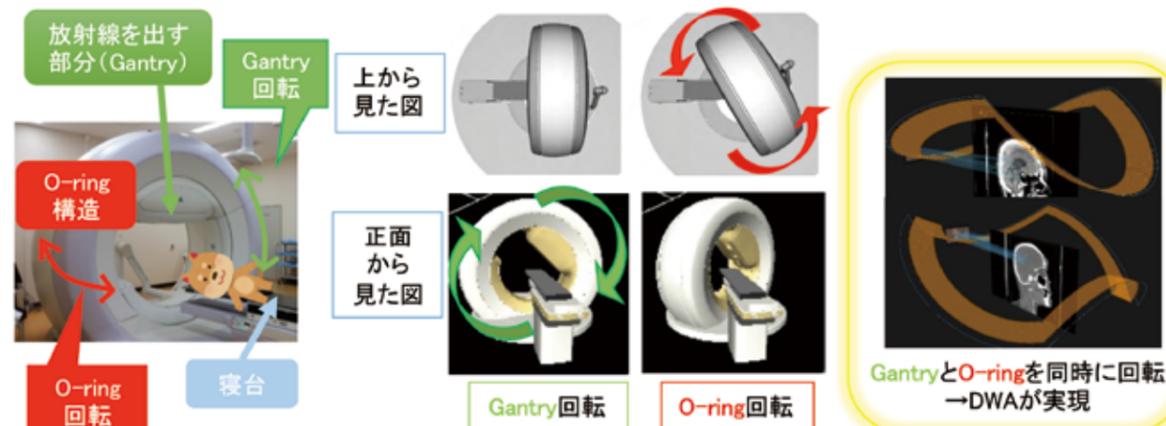


図1 Vero4DRTについて

図2 Dynamic WaveArcについて

- ・今までの方法では病変近くの正常組織に照射される放射線の量を減らすことは極めて難しかったのですが、DWAは病変にしっかり放射線をあてつつ、正常組織への放射線の量を減らし、治療に伴う合併症のリスクを減らすことができます(図3)。
前立腺がん: 大腿骨を守る→ 骨折が減る
脳腫瘍: 海馬を守る→ 認知機能低下を防ぐ
- ・高精度かつ短時間で治療を行うことができるため、患者さんの負担は軽く、実際の臨床現場でも積極的に用いられています。今後は様々な疾患に対して有用性を検証するとともに、さらなる治療成績の改善と副作用の低減を目指していく予定です。

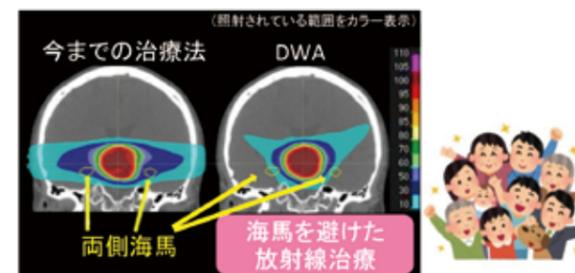


図3 DWAにより海馬への照射線量が減少

この研究で患者さんに届けたいもの

- ・新しい放射線治療 Dynamic WaveArc(DWA)により上下方向を含めた様々な方向から連続して放射線をあてることが可能となり、正常組織を守りつつ、病変にしっかりと照射できるようになりました。
- ・高い精度をもって実施できる最先端の放射線治療です。しかも放射線が出ている時間は1分程度と短く、患者さんへの負担は極めて軽いです。
- ・今後DWAを様々ながんに応用できるよう、またさらなる治療成績の改善と副作用の低減を目指して研究をすすめていきます。



切らずに治す 早期乳がん治療法の開発

●はじめに

乳がん検診受診率の向上と画像診断法の進歩に伴い、早期乳がんの発見数が急激に増加してきています。江戸時代に華岡青洲先生が、世界で初めて全身麻酔下で乳がんの手術を行いました。今でもこの時と同じような手術器具を用い、切ることによって治療が行われています。21世紀には乳房を切らずに、短時間で身体に影響が少ない治療法開発を実現することを目的として、研究を開始いたしました。



国立がん研究センター
中央病院 乳腺外科 科長

きのした たかゆき
木下 貴之

●ラジオ波治療の原理

AMラジオの周波数に近い医療用高周波電流をがん組織の中に通電させることによって、組織を焼灼します。この治療は肝臓がん治療では既に承認済みで、多くの患者さんたちを治している医療技術です。

●ラジオ波熱焼灼療法(RFA)の効果と適応

初期の研究で、乳房では1回の焼灼で3cm範囲の組織を死滅させることが明らかになりました。早期乳がん(大きさ2cm以下)で単発かつ限局性していることが、治療の適応条件となります。この治療法は切除をしないため、傷が針穴のみで乳房の変形も最小限で留まり、患者さんの身体に優しく、より高い満足感と安心感をもたらすことが期待されます。

●予測される副作用と不利益

RFA治療は熱でがん細胞を死滅させるため、皮膚の熱傷や治療した部分に固いこりが残る可能性があります。また、がんの僅かな焼き残しが分からないため乳房内再発が増えないことも確認する必要があります。

●臨床試験の概要

今日の標準的外科治療である乳房温存療法では、放射線治療を組み合わせても、術後5年間で5~6%程度の頻度で、同側乳房内に再発することが分かっています。私たちの研究では、RFAが乳房温存療法に劣らない治療効果、安全性と患者さんへより高い整容性と満足感が提供できるかどうかを確認することを目的としています。

医療技術の概要図
Cool-tip RFシステム/Cool-tip RFAシステム Eシリーズ

特徴
全身麻酔下で皮膚表面から乳がんの患部に電極を刺し、ラジオ波の高周波電流により腫瘍組織を焼灼凝固する。

現在、肝臓がんに対して
薬事承認・保険収載されている。

乳がんのラジオ波焼灼療法

皮膚の表面から乳がんの患部に電極を刺し、ラジオ波の高周波電流により、がん組織を死滅させる

◆治療の流れ

マンモグラフィ・超音波・針生検等で大きさ1.5cm以下の乳がんを発見。MRIでも1.5cm以下を確認
リンパ(節転移、遠隔転移がないなど)
ラジオ波焼灼療法を実施
放射線照射や補助薬物療法を実施

◆治療後の乳房

乳房に数mmの傷を残す。切除する量によっては強い変形を残す
乳房の傷は数mm。変形はないが、最小限

◆研究参加施設

北海道がんセンター
群馬県がんセンター
千葉県がんセンター
国立がん研究センター中央病院
国立がん研究センター中央病院
大阪医療センター
岡山大学医学部附属病院
広島市立広島市民病院
四国がんセンター

※今後も参加施設の追加を予定

この研究で患者さんに届けたいもの

日本の乳がん検診受診割合は年々向上してきていますが、海外と比較すると未だに低いのです。この治療法が安全に広く普及することで乳がんも早期発見されれば、その治療も簡単に終わらせることが可能になります。病気を恐れずにがん検診を利用しましょう！



がんになっても体を動かそう！



京都府立医科大学
呼吸器内科学 教授

たかやま こういち
高山 浩一

がんになって体重が減ると筋肉の減少につながり、その結果筋力が低下してしまいます。筋力が低下すると行動範囲も狭くなり、身の回りのことを行うのにも手助けが必要になります。このような全身状態の悪化は、QOL(生活の質)の低下、治療効果の低下や治療中断につながり、最終的には生存期間が短縮します。一方、筋力の低下を防ぐ手立てとして、さまざまなリハビリの方法や栄養療法などが提唱されています。今回の研究では、これから治療を開始する進行肺がんと膵臓がんの患者さん130人を下に示す運動療法と栄養療法による介入群と非介入群の2群に分け、介護不要の期間を調べることで介入の有効性を検証します。

T0:介入前 初期評価 → T1:4週後 介入の評価 → T2:8週後 介入の評価 → 介護不要生存期間の延長?

栄養カルテ

T1 平成 年 月 日

身長 [] cm 体重 [] kg

必要栄養量
熱量 [] kcal (* kcal/kg)
蛋白質 [] g (* g/kg)

摂取栄養量
熱量 [] kcal
蛋白質 [] g

栄養上の問題点
熱量 問題なし 不足
蛋白質 問題なし 不足
水分量 問題なし 不足

MNA* 点 良好 At risk 危険

食事へ影響する有害事象
 問題なし
 食欲不振 悪心 嘔吐 便秘
 下痢 口内炎 味覚の障害
 口腔内の障害 膨満感
 咀嚼の障害 嚥下の障害

痛み・食環境に関する問題点
 問題なし
 食事量 体重 有害事象 人間関係
 ADL 自立能力 食料等の入手
 持病の食事療法 がんの食事療法

アドバイス
 基本指導: 必要栄養量 現状と改善点 目標
 症状に対するアドバイス
 栄養補助食品等の紹介
 市販食品や宅配サービス等の紹介
 看護ケア・支援の紹介
 その他

運動マニュアル

1 「立ち上がり運動」・「膝伸張運動」・「踵上げ運動」
2 「立ち上がり運動」・「膝伸張運動」・「踵上げ運動」
3 「立ち上がり運動」・「膝伸張運動」・「踵上げ運動」

歩数計の解析結果

歩数計(ライフコーダ)

必要栄養量の算出

簡易法 25~30 kcal / kg (体重は標準体重(BMI22)を使用)
熱量 * 活動量や消費量増加の病態などを考慮し決定
⇒ 決定 kcal/kg 記載

蛋白質 1.0~1.2g / kg (体重は現体重を使用)
* 特に蛋白質代謝に問題なければ基本 1.2g/kg を使用

この研究で患者さんに届けたいもの

患者さんに最も届けたいメッセージは「がんになっても安静にしておく必要はない」ということです。安静にしていたら筋力は落ちていくばかりです。この研究では、筋力を維持するために抗がん剤治療を受けながらも続けることができる運動療法と栄養療法をお示しします。適切な運動と正しい栄養補給によって、できる限り治療を続けながら、介護が不要な状態で長生きしましょう。

研究ポスター発表

研究ポスター発表

革新的がん医療実用化
研究事業(領域5)

革新的がん医療実用化
研究事業(領域5)



小児の治療法を取り入れ成人白血病の治療成績を改善する研究

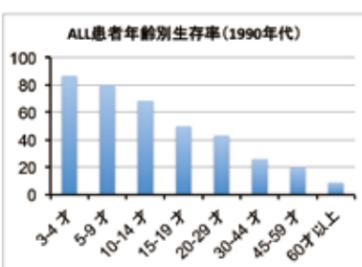


名古屋大学医学部附属病院 血液内科 講師
はやかわ ふみひこ

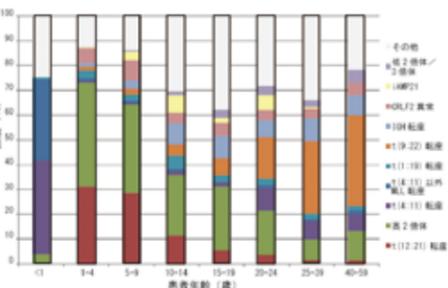
早川 文彦

1. 小児と成人の急性リンパ性白血病(ALL)の違い

・治療成績の違い
小児の方が治療成績が良い



・原因の違い
年齢によって違う原因染色体異常



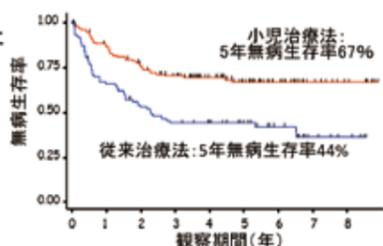
・治療法の違い

小児治療法の特徴
メトトレキサート大量療法
L-アスパラギナーゼ増量
抗がん剤髄腔内投与頻回
など

2. 小児治療法を取り入れ成人ALLの治療成績を改善する研究

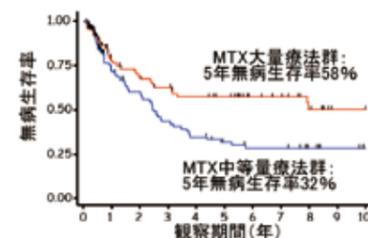
・小児用の治療法で若年成人を治療する研究 (ALL202-U研究)

15~24歳のALL患者に対し小児用の治療法で治療を行った
↓
従来治療に比べて大幅な改善



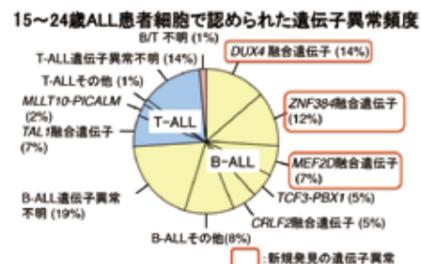
・成人でのメトトレキサート(MTX)大量療法の有効性を検証 (ALL202-O研究)

25歳以上ALL患者を2群に分けMTX大量療法と中等量と比較した
↓
MTX大量療法の有効性を証明



3. ALL原因遺伝子の違いを探索する研究

15~24歳のALL患者の白血病細胞の遺伝子異常を探索
↓
多数の新規遺伝子異常を発見



4. 現在の研究/今後の展望

- ・15~64歳のALL患者を対象に小児治療法の特徴を取り入れた治療法を用いて、治療成績改善を目指す臨床試験を実施中
- ・25~64歳のALL患者の白血病細胞遺伝子異常を探索中
- ・小児と成人の垣根をなくし1~64歳のALL患者を対象に遺伝子異常の違いに応じた共通の治療法を開発中

この研究で患者さんに届けたいもの

私たちはこうした研究を通じて白血病の原因解明、より治癒率の高い治療法の開発を目指し、白血病に苦しむ患者さんのお役に立てるよう努力いたします。

治癒困難な高齢大腸がんの方に適した抗がん剤治療法の確立のための研究

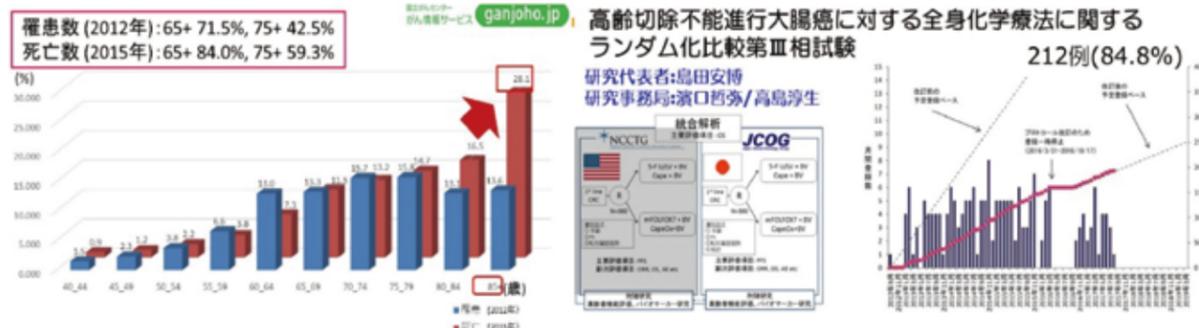


埼玉医科大学国際医療センター 消化器腫瘍科 教授
はまぐち てつや

濱口 哲弥

(1)背景 (左図)

大腸がんでは下図のように、とくに高齢者での死亡率が高いのですが、高齢者に限定した臨床試験はほとんど実施されなかったため、高齢者に適した治療法は確立していません。本研究では、高齢者のみを対象とした臨床試験を実施することで、高齢者においても非高齢者での標準治療のひとつとされているオキサリプラチンを併用することが適しているかどうかを検討しています。オキサリプラチンを併用することで治療効果が高まりますが、副作用、なかでも手足のしびれが強くなることで生活の質(QOL)に影響することが知られており、非高齢者よりも高齢者の方がしびれによる悪影響が強まることが懸念されています。



(2)研究の概要と進捗 (右図)

手術でとりきれないと判断された高齢大腸がんの方に研究にご協力いただいています。本研究に登録させていただいた方を、【標準治療】フルオロピリミジン+ベバシズマブ療法
【試験治療】フルオロピリミジン+オキサリプラチン+ベバシズマブ療法
のいずれかの治療法に割り付けさせていただき、両治療群の有効性、副作用、さらにはQOLを比較検討する臨床試験です。また、治療開始前に簡易な高齢者機能評価法のひとつである質問票(VES-13)にもご回答していただいています。日本臨床試験グループ(JCOG)大腸がんグループの57施設で行っており、平成30年2月初旬までに、登録目標の250名のうち212名の方にご参加いただいています。

この研究で患者さんに届けたいもの

本試験を通じて高齢患者切除不能進行大腸がんに適した抗がん剤治療が確立できると考えています。この試験で試験治療群の優越性が示された場合には、非高齢者と同様にオキサリプラチンを併用することが、反対に、オキサリプラチン併用の有用性が証明されない場合にはフルオロピリミジン+ベバシズマブ療法が適切であることが明確となります。試験の結果を活用することで、オキサリプラチン投与による手足のしびれなどの副作用を避けることができ、かつ高価なオキサリプラチン投与の抑制を介して医療経済にも貢献できると考えています。特に我が国は、世界に例を見ない速度で高齢化が進んでいますので、このような高齢者を対象とした研究の価値は高いと考えています。



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development