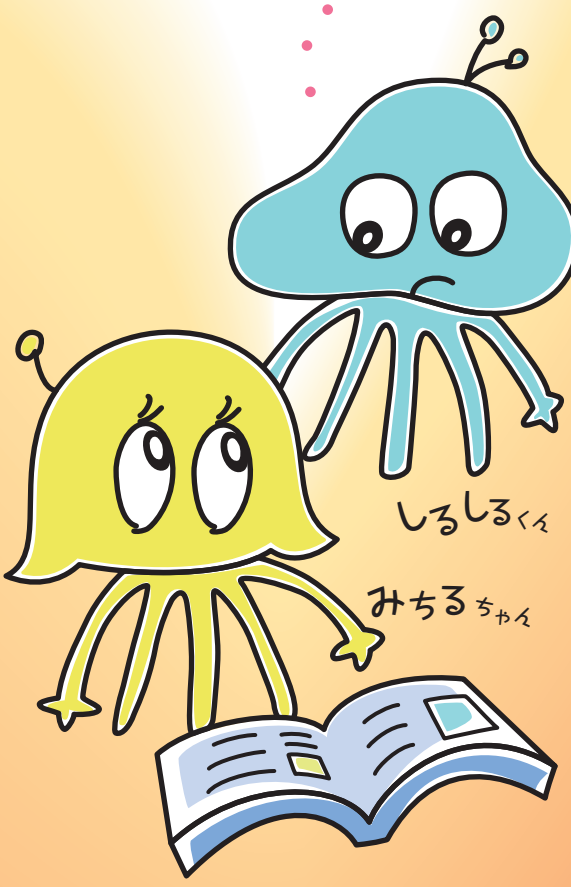
JCRP市民向けがんシンポジウム

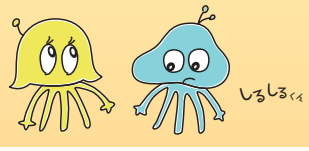
知識満
しる×しる×みちる
最新がん研究ワールド

要旨集



平成31年
2月23日(土)
13:00~17:30(開場12:00)

会場 ザ・グランドホール
(東京・品川)



プログラム

13:00～ **開会挨拶** 堀田 知光

13:05～ **JCRP概要説明・本日のプログラム＜薬ができるまで＞について**

13:20～ **研究発表① 基礎研究** ［座長］宮園 浩平 ／ 古矢 修一

「難治性小児がんにおける新規治療標的の探索 ～ベンチからベットサイドへ～」
京都大学 滝田 順子 ▶ P8

13:55～ **研究発表② 応用研究** ［座長］宮園 浩平 ／ 古矢 修一

「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「薬のもと」をみつける」
東京大学 坂本 毅治 ▶ P9

14:30～ **研究発表③ 応用研究** ［座長］宮園 浩平 ／ 古矢 修一

「がん転移治療薬を磨いて育てる」
がん研究会 藤田 直也 ▶ P10

15:05～ **休憩・ポスターセッション＜ポスターツアー＞**

休憩時間中、研究者がポスターの前に立ちますので、研究に関するご質問など、お気軽にお声がけください。
＜ポスターツアー＞第1便：15:15～、第2便：15:25～ ▶ P6・7

16:15～ **研究発表④ 非臨床～臨床研究・治験** ［座長］大津 敦 ／ 仁平 新一

「日本発放射性薬剤 ^{64}Cu-ATSMによる悪性脳腫瘍に対する革新的治療法開発」
放射線医学総合研究所 吉井 幸恵 ▶ P11

16:50～ **研究発表⑤ 臨床研究・治験～実用化** ［座長］大津 敦 ／ 仁平 新一

「肺がんの遺伝子変化を標的とする有効な治療薬を患者さんへ届ける！
～肺がんにおける個別化医療の確立を目指して～」 ▶ P12
国立がん研究センター 後藤 功一

17:25～ **閉会挨拶** 末松 誠

ご挨拶

国民の2人に1人はがんになると言われている中で、昨年ノーベル賞を受賞したがん免疫療法をはじめ、さまざまな治療法が開発されるなど、この分野の研究開発は日進月歩であります。

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寄与する研究開発成果を生み出すことも重要です。そのため、各省や各事業の壁を越え組織全体で、あらゆる方向からがん研究の支援に取り組んでいます。

特に、がんの分野では、複数の治療法を組み合わせた標準的治療法の開発、遺伝子変異に応じて個人の状態に合わせた適切な医療を提供するゲノム医療を推進する研究、苦痛を取り除くための緩和医療・支持療法の研究等の幅広い研究を進めており、AMEDが最も力を入れている分野の一つです。

本日はその研究のごく一部ではありますが、皆様に成果をお届けしつつ皆様の声をお伺いして事業推進の一助とさせて頂きたいと考えております。

これからもがん研究に益々のご理解、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　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

堀田 知光

ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト(JCRP)は、「がん研究10か年戦略」に基づいてがんの本態を明らかにし、その優れた成果を新たな予防・診断マーカーや革新的な治療薬・医療機器の開発につなげ、さらには最善の標準治療の確立をめざした研究開発を進めています。

本市民向けシンポジウムでは、JCRPでどのような研究が進められ、どのような成果が得られているかについて最新の取り組みを紹介します。今回は“薬ができるまで”をテーマに5人の研究者の講演とリモコンによるアンケートと解説を行い、ポスター発表では発表者とじかに対話ができるとともに、8つのテーマ別にガイドと一緒にめぐるポスターツアーを企画しました。

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。本シンポジウムを機会にご参加の皆さまががん研究をより身近に感じていただくことができれば幸いです。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。外科手術、化学療法、放射線治療に加えて、分子標的治療薬や免疫チェックポイント療法はがん治療の柱となってきました。またゲノム医学の進歩により、個々のがんにおける遺伝子の異常を解析し、患者さんに最適な治療の情報をお届けすることが可能となりつつあります。

近年のがん研究の革新的な成果により私たちはがんの治療法が急速に進んでいることを実感しています。本シンポジウムではがん研究の最新の成果と近い未来のがんの臨床についてご紹介させていただく良い機会となることを期待しています。



プログラム・スーパーバイザー

宮園 浩平

座長



［自己紹介］
私は国立がん研究センター東病院でがん患者さんに対するお薬での治療に長年携わってきました。患者さんによいお薬を少しでも早く届けることができるようにをモットーに日々取り組んでいます。

［市民の方へ薬づくりで伝えたいこと］
がんに対する有効なお薬を開発するのは長い年月がかかりますが、ノーベル賞受賞の本庶先生が開発された免疫チェックポイント阻害剤をはじめ多くの画期的な薬剤が日本から開発され、治療成績の向上に大きく貢献しています。新しい基礎研究・技術の進歩を速やかに患者さんに還元できるよう努力する研究者をぜひご支援ください。

国立がん研究センター　東病院長

大津　敦



中外Oncology学術振興会議　常務理事

仁平　新一

［自己紹介］
大学院卒業後、製薬会社で免疫および抗がん剤の創薬研究に携わり、その後分子標的抗がん剤を中心に複数の抗がん剤の臨床開発～薬事申請～市販後研究に従事。 企業での新薬研究開発の一連のプロセスを経験しています。

［市民の方へ薬づくりで伝えたいこと］
医薬品が創出され社会に出るまでには最先端の生命科学の発展が基盤となりますが、さらに研究者、医師・医療従事者、行政、企業の多種多様な専門家の多面的な連携と関与とがあって初めて可能となります。 加えて今日では、何よりも患者さんと一般市民の方々の理解と協力が大切であることが理解されるようになってきました。皆様のご理解とご支援をよろしくお願いします。



［自己紹介］
私は、国内製薬企業に30年以上勤めました。研究所で新薬の研究開発に関わり、本社で経営戦略にも携わりました。研究所長の時は、12個の新薬候補を臨床試験に進めました。定年退職後は、岡山大学に迎えられています。

［市民の方へ薬づくりで伝えたいこと］
新しい薬には長い時間がかかります。今年1月に、私が携わった薬が承認されました。女性の子宮筋腫の薬です。完治には子宮全摘もあります。しかし患者さんには心の痛みと喪失感が残ります。定年退職後6年が経ち、最初から23年間かかりました。私の始めた研究を、多くの方々が引き継ぎ、努力を続けて頂いた成果です。

岡山大学　副理事/
中性子医療研究センター　副センター長

古矢　修一

ポスターツアー（第1便）

ポスターツアーは、全部で8コース！ガイドは、なかなか直接話す機会のない、がん研究に詳しい著名な方ばかり。それぞれのツアーテーマに沿った最新のがん研究を、ガイドと一緒にめぐります。

1 日本人に多いがんツアー

（肺がん、大腸がん、胃がん、乳がん、子宮がん）

2人に1人はがんになる現代。もはや身近な病気であるがん、特に日本人に多い5種類のがんについて、最新の研究をめぐるツアーです。

［ガイド］

堀田（ほった）　知光（ともみつ）

国立がん研究センター
名誉総長



体に優しく、効果の高い治療の開発が進んでいます。

2 もっとコアな話が聞きたい！最先端のがん研究ツアー

がんのシンポジウムによく参加される方や、医療関係者など、最先端のがん研究について、もう一歩踏み込んだことが知りたい方におすすめです。

［ガイド］

宮園（みやぞの）　浩平（こうへい）

東京大学　教授



がん研究の最先端の技術をわかりやすく紹介します。

3 「臨床研究って何？」ツアー

「臨床研究」って最近よく耳にするかもしれません。どんなことをするのか知っていただき、実際に行われている臨床研究を紹介していきます。

［ガイド］

天野（あまの）　慎介（しんすけ）

全国がん患者団体
連合会グループ
ネクサスジャパン　理事長



患者や家族にも身近な臨床研究について知りましょう。

4 なる前に防ぐ！早く見つける！予防研究ツアー

がんのリスクを低く抑えるためには、何が効果的なのでしょう。がんの発生リスクを減らす予防研究についてご案内します。

［ガイド］

祖父江（そぶえ）　友孝（ともたか）

大阪大学　教授



がん予防・早期発見のための研究の進め方をお話します。

ポスターツアー（第2便）

研究者と話してみたいけど何を話せばよいか分からない。。身近な位置で誰かと一緒に話を聞きたい。。
そんな方もお気軽にご参加ください！いざ、最新がん研究ワールドへ！

5 ライフステージに注目したがん研究ツアー

子どもから高齢者まで…ライフステージで起こるがんについて、いろいろな視点から最新がん研究を覗いてみませんか。

［ガイド］



堀部（ほりべ） 敬三（けいぞう）

名古屋医療センター
臨床研究センター長

各世代特有のがん研究の話題を分かりやすく解説します。

6 ひとりひとり違う！ゲノム医療ツアー

最近メディアでもよく紹介されている「ゲノム医療」。ゲノムって？DNAとの違いは？一緒にゲノムの世界を探検しましょう。

［ガイド］



間野（まの） 博行（ひろゆき）

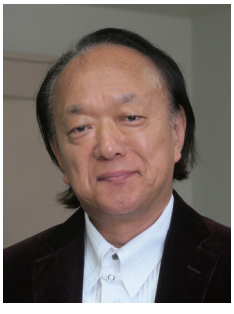
国立がん研究センター
研究所所長／
がんゲノム情報管理
センター長

いよいよ日本でもがんゲノム医療が始まります！

7 いま話題！がん免疫療法ツアー

手術、抗がん剤治療、放射線治療･･･そして新たな第4のがん治療法として、注目を集めている「がん免疫療法」。どんな研究かご案内していきます。

［ガイド］



佐藤（さとう） 昇志（のりゆき）

札幌医科大学　名誉教授

時を革新したがん免疫療法の今と、さらに魅力多き明日をお知らせします！！

8 メディアで話題のがん研究ツアー

新聞やテレビなどメディアで話題となったがん研究はどんなのがあるでしょう？新聞記者と一緒に今ホットな研究を見て、知って、楽しみましょう。

［ガイド］



本田（ほんだ） 麻由美（まゆみ）

読売新聞社　次長

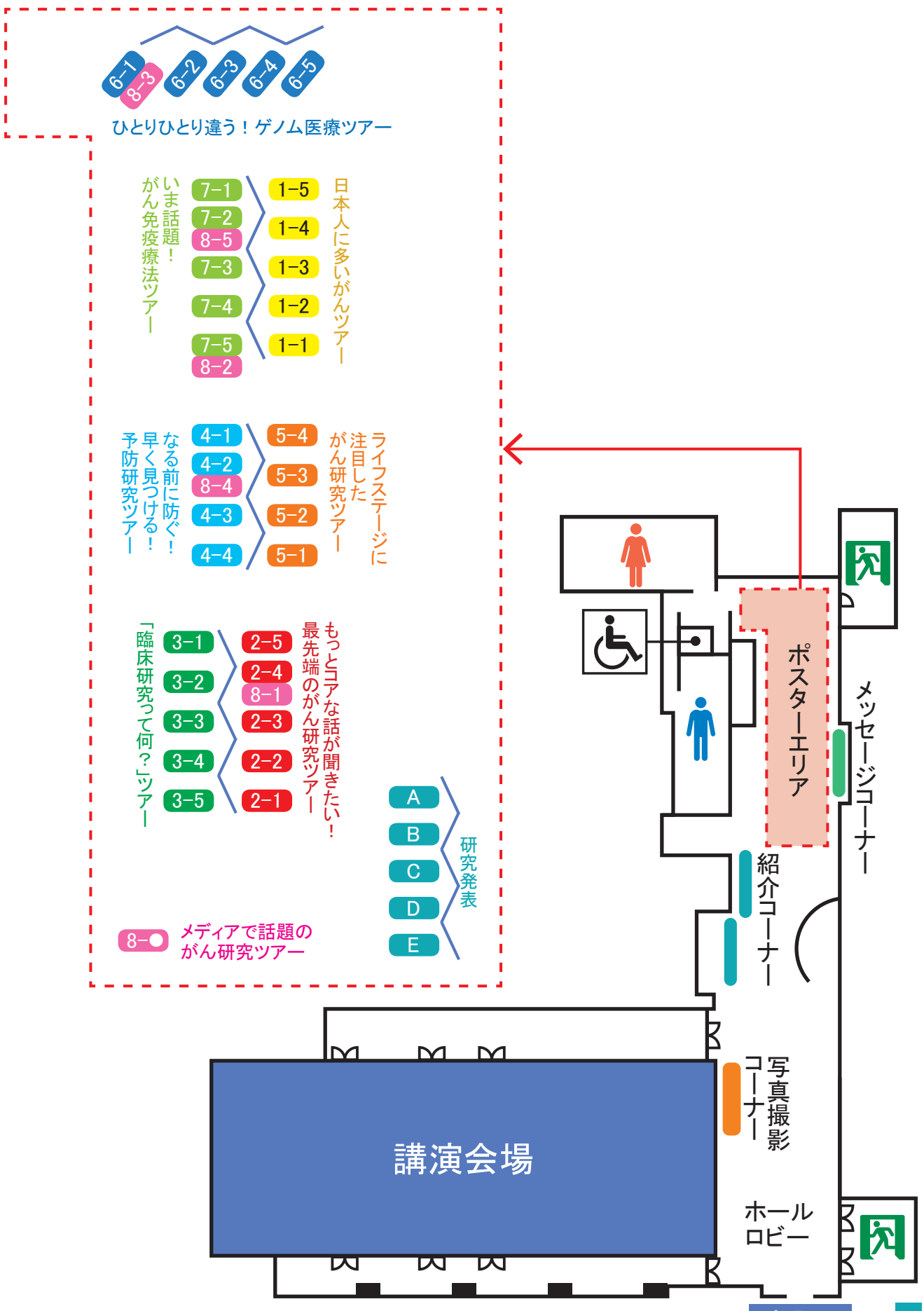
私もがん経験者。
患者と記者の両方の視点で、最新研究をみていきます。

ポスター

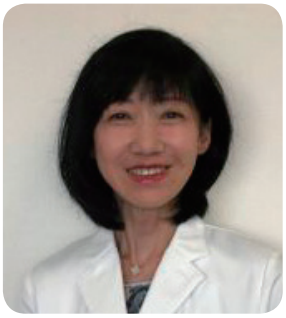
番号	研究代表者	所属	
A	滝田 順子	京都大学	▶ P8
B	坂本 毅治	東京大学	▶ P9
C	藤田 直也	がん研究会	▶ P10
D	吉井 幸恵	放射線医学総合研究所	▶ P11
E	後藤 功一	国立がん研究センター	▶ P12
1-1	大江 裕一郎	国立がん研究センター	▶ P13
1-2	濱口 哲弥	埼玉医科大学	▶ P14
1-3	笠松 高弘	墨東病院	▶ P15
1-4	木下 貴之	国立がん研究センター	▶ P16
1-5	高丸 博之	国立がん研究センター	▶ P17
2-1	清宮 啓之	がん研究会	▶ P18
2-2	浦野 泰照	東京大学	▶ P19
2-3	原 英二	がん研究会/大阪大学	▶ P20
2-4 8-1	佐藤 俊朗	慶應義塾大学	▶ P21
2-5	白土 博樹	北海道大学	▶ P22
3-1	髙山 浩一	京都府立医科大学	▶ P23
3-2	藤森 麻衣子	国立がん研究センター	▶ P24
3-3	島田 和明	国立がん研究センター	▶ P25
3-4	明智 龍男	名古屋市立大学	▶ P26
3-5	松村 到	近畿大学	▶ P27

番号	研究代表者	所属	
4-1	岩崎 基	国立がん研究センター	▶ P28
4-2 8-4	落谷 孝広	国立がん研究センター	▶ P29
4-3	炭山 和毅	東京慈恵会医科大学	▶ P30
4-4	石川 秀樹	京都府立医科大学	▶ P31
5-1	伊藤 悦朗	弘前大学	▶ P32
5-2	原 純一	大阪市立 総合医療センター	▶ P33
5-3	大須賀 譲	東京大学	▶ P34
5-4	小川 朝生	国立がん研究センター	▶ P35
6-1 8-3	中村 清吾	昭和大学	▶ P36
6-2	石岡 千加史	東北大学	▶ P37
6-3	寺尾 泰久	順天堂大学	▶ P38
6-4	牛島 俊和	国立がん研究センター	▶ P39
6-5	鹿毛 秀宣	東京大学	▶ P40
7-1	西川 博嘉	国立がん研究センター	▶ P41
7-2 8-5	本庶 佑	京都大学	▶ P42
7-3	坂口 志文	大阪大学	▶ P43
7-4	金関 貴幸	札幌医科大学	▶ P44
7-5 8-2	玉田 耕治	山口大学	▶ P45

会場案内・ポスターエリア



難治性小児がんにおける新規治療標的の探索 ～ベンチからベットサイドへ～



京都大学
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。

◆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。

◆難治性神経芽腫において、ATMの機能障害を見出し、PARP阻害剤が新たな分子標的薬として有効であることを示しました。

（Nature Genet. Seki et al, 2017; J Natl Cancer Inst. Takagi et al, 2017）

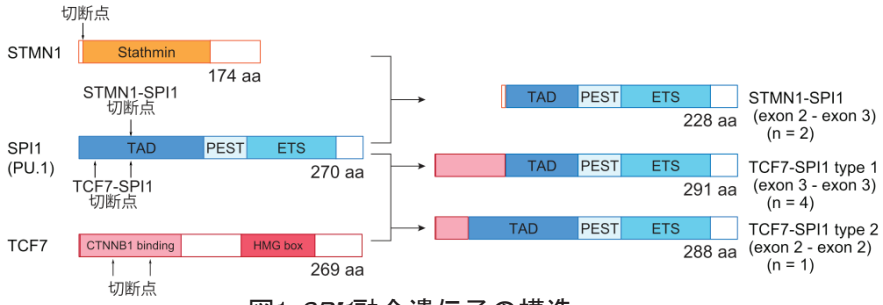
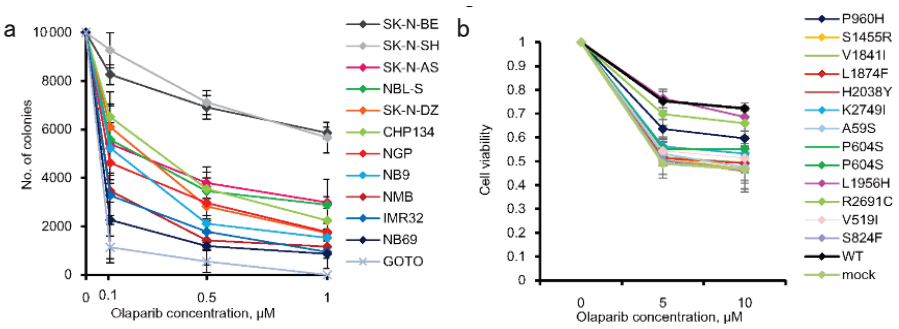


図1 *SPI1*融合遺伝子の構造

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ています。*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。

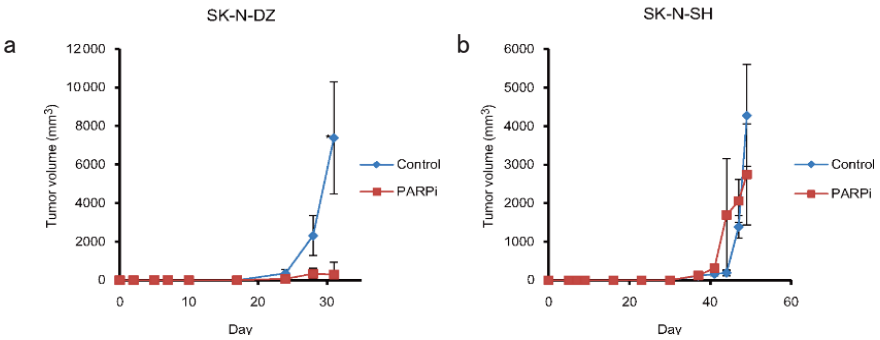
図2 *SPI1*融合遺伝子と予後

*SPI1*融合遺伝子陽性例は有意に予後不良でした。



a ATMが欠失している神経芽腫細胞株はPARP阻害剤に対して高感受性を示しますが、ATMが正常に機能する神経芽腫細胞株では低感受性が確認されました。**b** 神経芽腫患者で検出されましたATMのSNPを発現する細胞はPARP阻害剤にたいして高感受性を示しました。

図3 神経芽腫細胞株におけるPARP阻害剤の効果

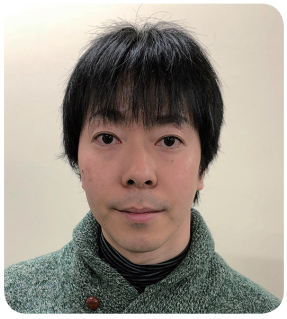


a ATMが欠失している神経芽腫細胞（SK-N-DZ）を移植された免疫不全マウスにPARP阻害剤を投与したところ、顕著な腫瘍増殖抑制効果が観察されました。**b** ATMが正常に機能する神経芽腫細胞（SK-N-SH）を移植された免疫不全マウスでは、PARP阻害剤による腫瘍増殖抑制効果は確認されませんでした。

図4 *in vivo*における神経芽腫に対するPARP*阻害剤の効果*

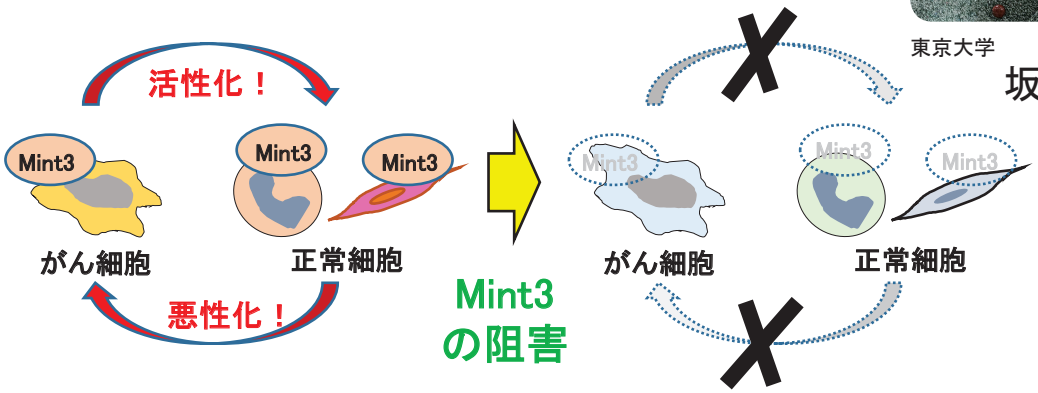
［座右の銘］ 無駄になる努力はない
［休日の過ごし方］ ウインドショッピング、美味しいお料理とお酒を楽しむ

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「薬のもと」をみつける



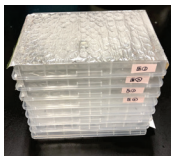
東京大学
坂本　毅治

1. がん悪性化サイクルがMint3阻害で止まる！

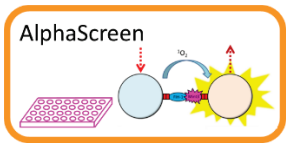


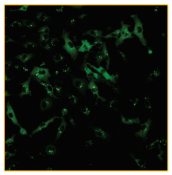
2. Mint3阻害化合物をさがす！

数万種類の化合物



様々な実験系でのスクリーニングと培養細胞での検証





ヒット化合物（薬のもと）を見つける



3 Mint3阻害化合物で転移をおさえる！

マウスメラノーマの肺転移実験

コントロール群



Mint3阻害化合物投与群



転移結節

Mint3阻害化合物で転移が抑えられた！

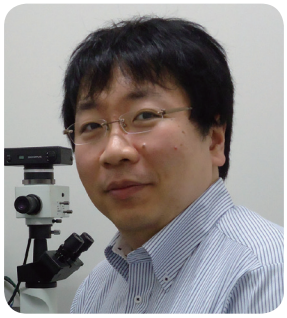
体の中でもっと効果的に効くように、そして
もっと安全に、もっと投与しやすくするように、
薬のもとを改良して、本当の「薬」に仕上げる

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（がん細胞－正常細胞の悪性化サイクル）。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、肺がん、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わかってきています。現在、一日でも早く患者さんに使うことの出来る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。

［座右の銘］ 迷ったら手堅くない方、やったことがない方、よく分からないけど面白そうな方を選ぶ！

［休日の過ごし方］ 家事育児（兼業主夫）、家族や友人との食事会、読書、ごく稀に楽器演奏（クラリネット、サックス）

がん転移治療薬を磨いて育てる



がん研究会
藤田　直也

- **研究の背景**：血小板によるがんの増殖と転移

「転移を制するものはがんを制す」との言葉が示すように、がん死亡率の減少のためにはがん転移治療薬の開発が不可欠です。これまでの様々な研究により、出血を止めるのに重要な働きをしている血小板が、がん転移を促進する活性を示すことが明らかとなっています（図1）。私たちは、この血小板との相互作用に関わるがん細胞上の表面分子として、ポドプラニンを発見しました。ポドプラニンは、血小板上のCLEC-2という分子と結合して血小板凝集を誘導します。がん細胞表面に付着した凝集血小板は、免疫細胞によるがん細胞の攻撃を回避させるとともに、内包している増殖因子を放出することによりがん細胞の生存と増殖を促進し、その結果としてがんの転移と増殖を促進します（図2）。

図1

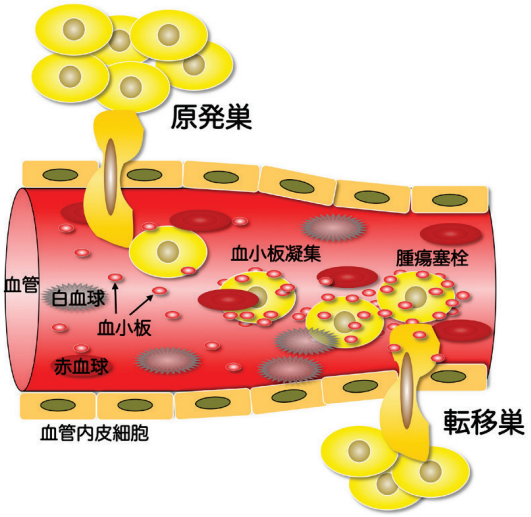
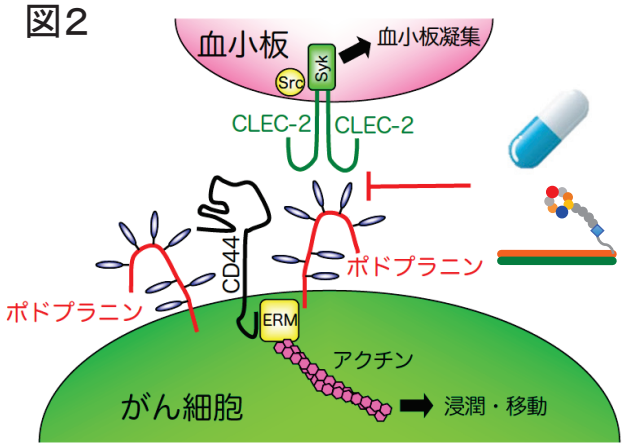


図2



- **研究の現状**：ポドプラニンとCLEC-2の相互作用を阻害する治療薬の創生

そこで私どもは、ポドプラニンとCLEC-2の相互作用を阻害する低分子阻害薬・ペプチド阻害薬を創生し（図2）、ポドプラニンを発現している肺扁平上皮がんなどに対する新たな治療薬として臨床応用することを目指しています。現在、理化学研究所の近藤恭光先生、東京大学の加藤敬行先生、静岡県立大学の浅井章良先生と共同で創薬研究を実施しており、ポドプラニンとCLEC-2の相互作用を阻害する低分子化合物（図3）や阻害ペプチド（図4）の取得に成功しています。今後、これらを化合物・ペプチドを磨き、阻害活性のより高い化合物・ペプチドの取得と医薬品としての臨床応用を進めていく予定です。

図3

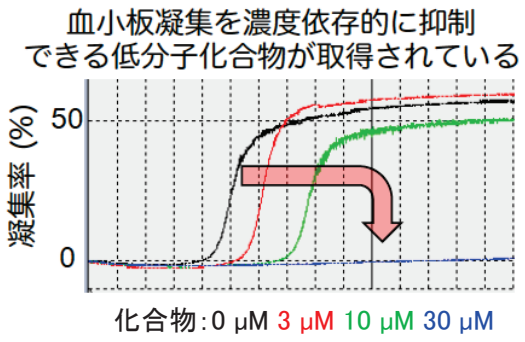
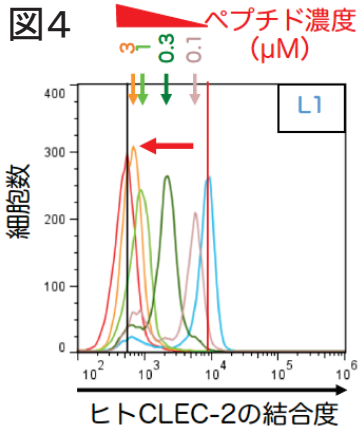


図4



ポドプラニンとCLEC-2の結合を濃度依存的に阻害できるペプチドが取得されている

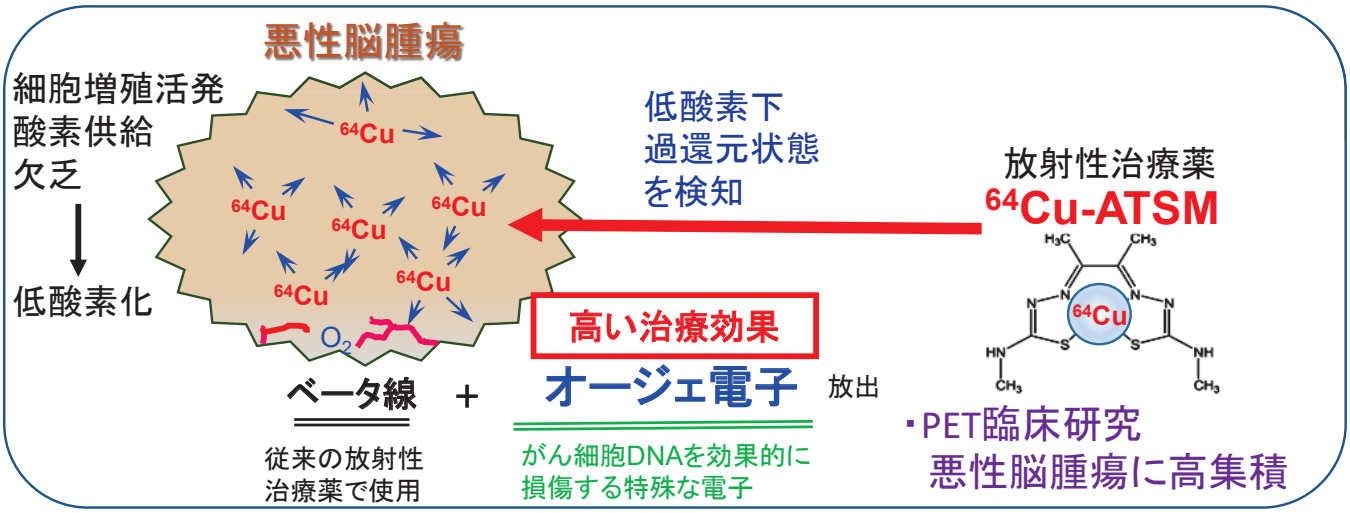
［座右の銘］「実るほど頭を垂れる稲穂かな」を座右の銘とし、共同研究などがスムーズに進むように心がけています。
［休日の過ごし方］家族でのドライブや海外ドラマ鑑賞。

日本発放射性薬剤^{64}Cu-ATSMによる悪性脳腫瘍に対する革新的治療法開発

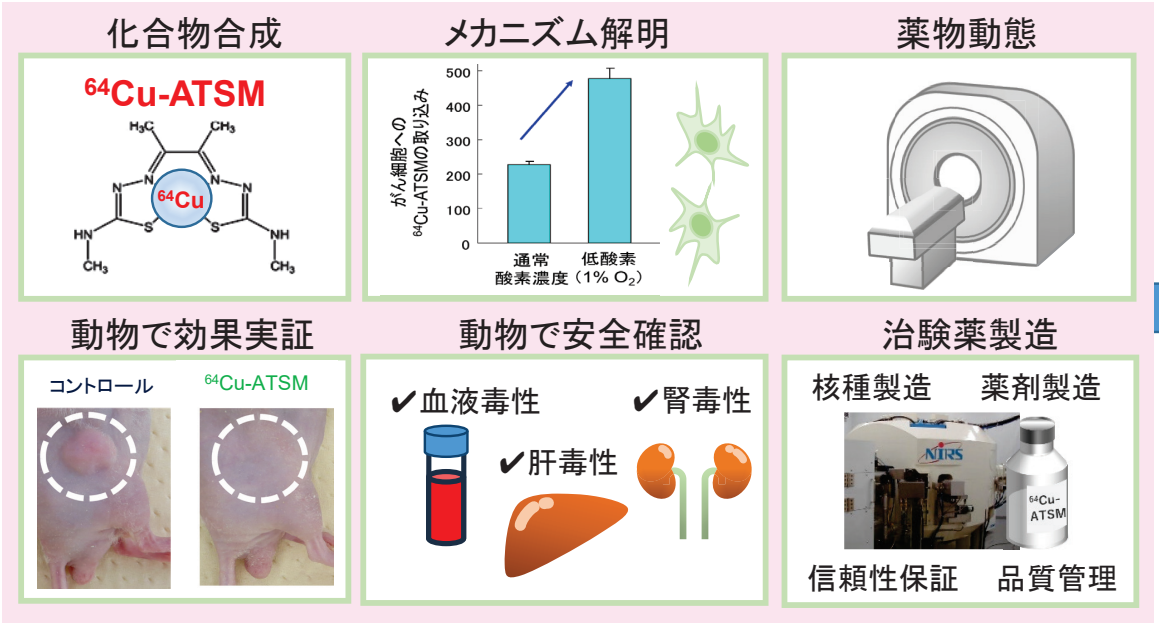


放射線医学総合研究所
吉井　幸恵

悪性脳腫瘍
（膠芽腫、中枢神経系悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍、悪性髄膜腫等）
治療の問題点：腫瘍が低酸素化し、化学療法や放射線治療が効きにくい



開発プロセス



［座右の銘］ 大切なのは形のないもの
［休日の過ごし方］ 植物観察、カフェでまったり、古武道、ガラス玉作り

肺がんの遺伝子変化を標的とする有効な治療薬を患者さんへ届ける！
～肺がんにおける個別化医療の確立を目指して～

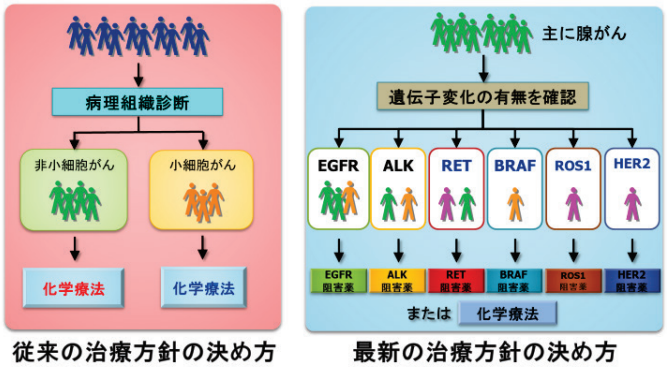


国立がん研究センター
後藤　功一

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、更に腺がん、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、がんに特異性が高い遺伝子変化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が高い治療薬を選択する治療を個別化医療と言います。

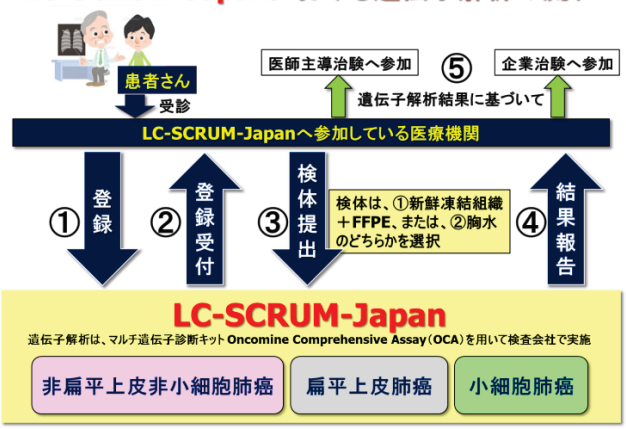
最近は、RET、ROS1、BRAF、ERBB2、METなど、多くの原因遺伝子が特定されており、これらを標的にした様々な分子標的治療薬の開発が進んでいます。しかし、これらの原因遺伝子の頻度は1～2%と少なく、患者さんの数が限られてくるため、その治療薬の効果を確認するための臨床試験を行うことが困難でありました。治療薬の有効性を科学的に確認するためには、臨床試験を行う必要があり、臨床試験で有効性が確認されれば、国は治療薬として認可します。臨床試験を行うことが困難であれば、有効な治療薬であっても国の承認を得ることが出来ず、結果として患者さんはその治療を受けることが出来ません。

肺がんにおける治療方針の決定法の変化
遺伝子解析による治療の個別化



従来の治療方針の決め方　　最新の治療方針の決め方

LC-SCRUM-Japanにおける遺伝子解析の流れ



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、製薬企業の協力のもと、無料の遺伝子検査を提供し、1～2%の希少頻度の遺伝子変化が原因の肺がんを見つけ出す取り組みを行っています。2018年12月までに、LC-SCRUM-Japanには、全国から260以上の施設が参加し、約7000名の患者さんの遺伝子検査を行った結果、稀少な遺伝子変化を持つ肺がんの患者さんが多数特定され、臨床試験を行うことが可能になりました。この結果、2017年5月にROS1融合遺伝子に対して、クリゾチニブが承認され、2018年3月にBRAF遺伝子変異に対して、ダブラフェニブ＋トラメチニブが承認され、実際に患者さんの治療が行えるようになりました。また、「多数の遺伝子をまとめて検査できる検査方法（マルチ診断薬）」もまもなく臨床で使えるようになりそうです。

［座右の銘］憂鬱でなければ、仕事じゃない！
［休日の過ごし方］スポーツ観戦、映画鑑賞、旅行

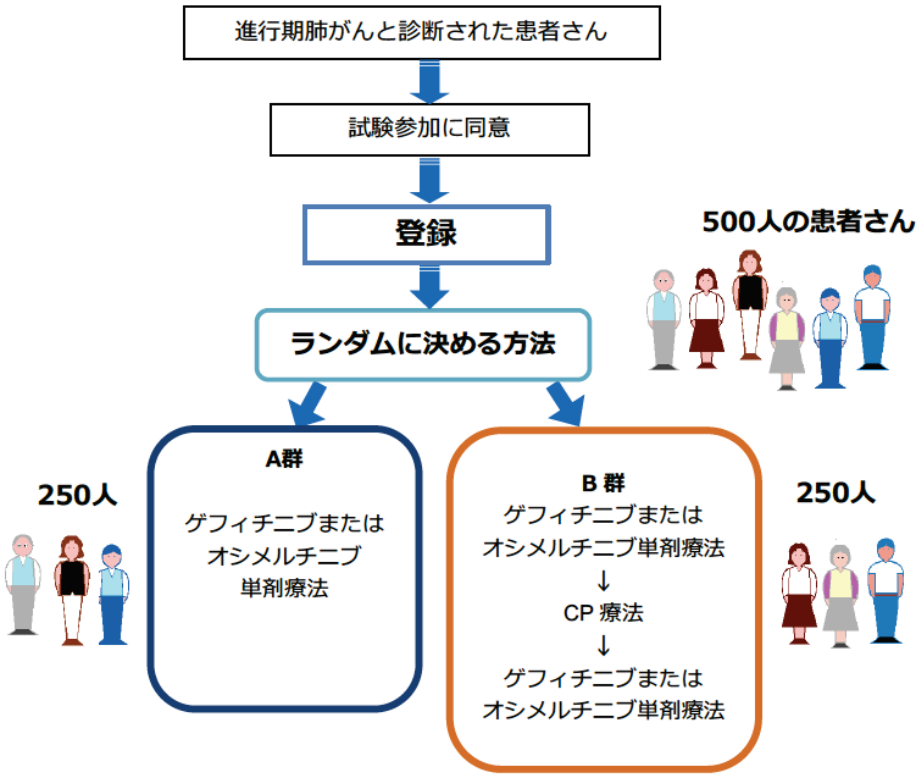
EGFR遺伝子変異陽性進行肺癌に対するオシメルチニブ療法とオシメルチニブに化学療法シスプラチン+ペメトレキセドを途中挿入する治療とのランダム化比較試験



研究代表者
国立がん研究センター
大江　裕一郎



発表者
国立がん研究センター
神田　慎太郎



- EGFR遺伝子変異陽性肺がんに対する標準治療は、オシメルチニブ単剤療法です。以前の標準治療であった、ゲフィチニブなどのEGFRチロシンキナーゼ阻害薬よりも高い治療効果が得られるようになりましたが、その治療効果はまだ十分とは言えず、よりよい治療法を開発する必要があります。

- EGFR遺伝子変異陽性進行肺がんでは、オシメルチニブ療法を受けると約8割の方でがんが小さくなることがわかっていますが、やがてオシメルチニブが効きにくくなります(これを「耐性(たいせい)」といいます)。オシメルチニブに対して、がん細胞が耐性を持つ原因やしくみについてはすべてはわかっていません。

- 以前から、進行非小細胞肺がんの治療には「シスプラチン」をもう一種類の抗がん剤と併用する化学療法が標準治療として行われてきました。シスプラチン併用化学療法は、EGFR遺伝子変異の有無によらず、一定の効果があることが確認されています。

- 私たちは、オシメルチニブ療法の間に「シスプラチン」を用いた化学療法を挟む「途中挿入療法」を行うことで、オシメルチニブに対する耐性化を予防し、より高い効果が得られるのではないかと考えました。

- 試験の開始から2018年8月まではゲフィチニブを用いて実施していましたが、2018年9月以降はオシメルチニブを用いた治療を行っています。

- この臨床試験は現在日本の52の病院で協同して実施しています。

［座右の銘］ 馬には乗ってみよ人には添うてみよ
［休日の過ごし方］ こどもとおもちゃ屋に行くのが好きです。　（発表者：神田　慎太郎）

治癒困難な高齢大腸癌の方に適した抗がん剤治療法の確立のための研究

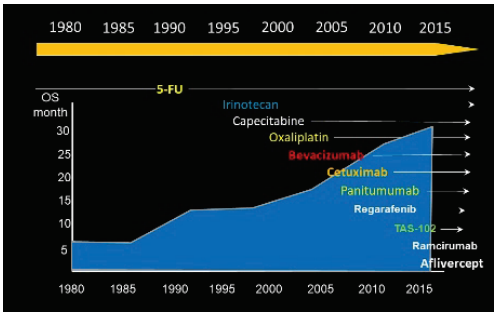


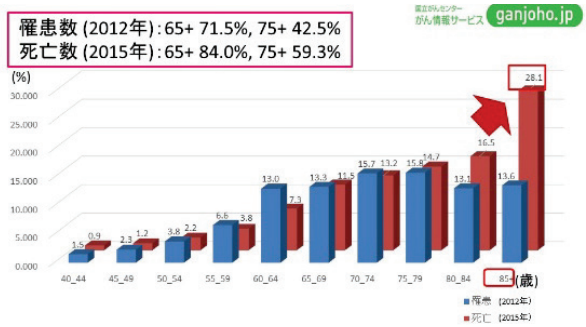
埼玉医科大学
濱口哲弥

（1）背景

大腸癌の薬物療法は左図のようにここ20年で治療成績が改善しました。一方、右図のように、大腸癌はとくに高齢者での死亡率が高いのですが、高齢者を対象とした臨床研究・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。





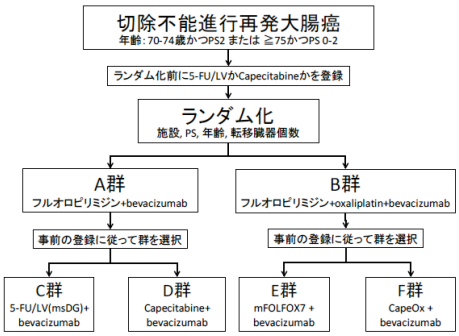
（2）研究の概要と進捗

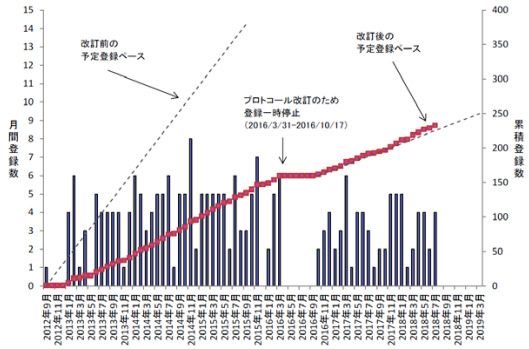
手術でとりきれないと判断された高齢大腸癌の方に研究にご協力いただいています。本研究に登録させていただいた方を、

【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。日本臨床試験グループ(JCOG)大腸癌グループの57施設で行っており、平成31年1月末までに、登録目標の250名のうち248名の方にご参加いただいており、今年度中に登録が完了する予定です。





［座右の銘］「早起きは三文の得」
年齢のせいか朝早くに目が覚めます。起床時が一番頭が冴えていますので、出勤までの時間をたいせつにしています。

［休日の過ごし方］ひたすら寝て過ごしています。至福の時間であり、もっとも贅沢な時間の過ごし方です。

子宮頸部がんに対する機能温存低侵襲手術法の開発 −臨床試験　JCOG1101−



東京都立墨東病院
笠松　高弘

[子宮頸部がんとは]
子宮頸部（子宮口・産道）から発生するがんを子宮頸部がんと呼びます。

[標準治療]
✔手術療法の対象は上皮内癌（最も初期のがん）、IA期（微小浸潤癌・顕微鏡的ながん）、IB期（肉眼的ながんが頸部にとどまる）、II期（頸部を越えて膣や子宮頸部の周囲組織＝子宮傍組織に進展したがん）までです。また術後の病理診断で再発リスクが高いとわかった場合、骨盤に放射線を照射します。
✔それ以上に進展したIII期・IV期のがんは主として放射線治療の対象です。

[子宮全摘術の切除範囲]（図1の①③）
①単純子宮全摘術：子宮頸部のみを切離し頸部周囲の組織（子宮傍組織）は切除しない。子宮筋腫等の良性疾患や上皮内癌、IA期に使用します。
②広汎子宮全摘術：頸部と同時に子宮傍組織を一塊に広範囲に切除します。頸がんIB期・II期に用います。また骨盤のリンパ節もすべて摘出します（骨盤リンパ節郭清）。

[広汎子宮全摘術を用いる理由（＝根治性の確保）]
IB期を越えると子宮傍組織にがん細胞が転移・進展（図1）するからです。術前の画像診断でがんが頸部にとどまっているように見えるIB期でも顕微鏡的ながん細胞が子宮傍組織に転移している場合が少なからずあります。子宮傍組織を切除しないとがん細胞が残存し、患者さんは亡くなります。

[広汎子宮全摘術の欠点と矛盾]
✔**尿意の喪失と排尿障害（残尿）が必発（100%）。**
術後排尿訓練（定時的な導尿と腹圧による排尿訓練）が必要です。切除する子宮傍組織に尿意・排尿をつかさどる骨盤内蔵神経が分布しているため、神経も切除されるが故に生じる重い合併症。
✔単純子宮全摘術では神経が温存されるため排尿機能の障害はないが、根治性がない。根治性を確保しようと切除すると排尿障害が出ます。
✔そこで、術前に子宮傍組織転移のリスクが小さい患者さんを抽出して、子宮傍組織の切除範囲をできるだけ小さくして排尿機能を温存し、かつ根治性を損なわない手術法の開発を考えました。

[調査研究]
計画前に行った広汎子宮全摘術を受けた患者さんの調査研究では、術前のMRI（図2）で腫瘍径2cm以下の頸癌IB期における子宮傍組織への転移割合は1.5%と低く、5年生存割合は96%と高いことがわかりました（表1）。

[臨床試験JCOG1101]
✔そこで、術前のMRIで、腫瘍径2cm以下の患者さんを対象として、子宮傍組織の切除範囲を最小にした手術（図1の②）＝**準広汎子宮全摘術**を施行し、5年生存割合が広汎子宮全摘術の96%に劣らないことを検証する試験（図3）を考案し、現在施行中です。準広汎子宮全摘術は排尿障害がなく、その他の合併症、手術侵襲（出血量・手術時間）も広汎全摘に比し、軽度です（表2）。
✔2022年8月に追跡期間が終了します。準広汎子宮子宮全摘術の5年生存割合が広汎子宮全摘術の5年生存率に劣らなければ、排尿障害がなく手術侵襲が少ない準広汎子宮全摘術があらたな標準治療となり（学会ガイドラインを変更する）、多くの頚癌患者さんにとって有用な治療法が確立します。

図1　頸がんと子宮全摘術の切除範囲

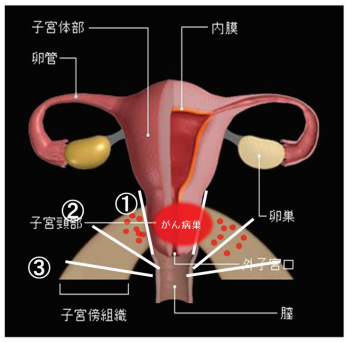


図2　術前MRI

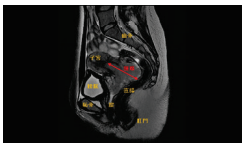


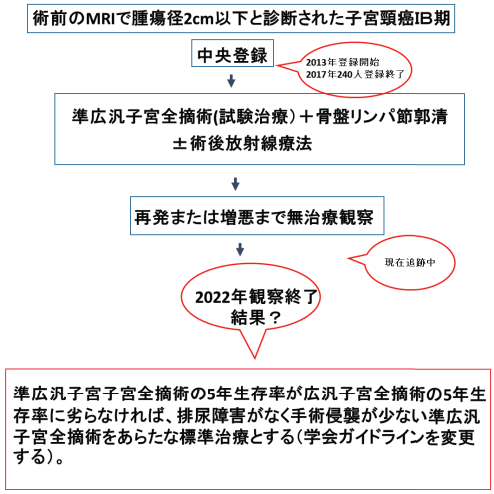
表1　術前の腫瘍径と予後

調査研究		
術前腫瘍径	5年生存割合	子宮傍組織転移・浸潤割合
2cm ≥ （413人）	96.0%	1.50%
2cm ＜ （291人）	92.0%	12.40%

表2　手術合併症の比較

手術侵襲の比較（全国子宮頸癌調査成績7報）						
	尿管ろう	直腸ろう	高度腎機能障害	腸閉塞	重症感染症	手術関連死
広汎（895人）	2.8%	0.2%	3.3%	4.4%	4.4%	0.1%
準広汎（504人）	0.4%	0.0%	0.2%	0.2%	0.2%	0.0%

図3　臨床試験JCOG1101
MRI（術前画像診断）で腫瘍径2cm以下と診断された子宮頸癌IB期に対する準広汎子宮全摘術の有効性を検証する試験。



［座右の銘］ 無償の巧名主義（心）
［休日の過ごし方］ 関東学生アメリカンフットボールリーグ観戦

切らずに治す早期乳がん治療法の開発



国立がん研究センター
木下　貴之

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摘出手術を行いましたが、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。より小さな乳房のしこりで発見されることが増えた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。

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し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。
皆様のご協力のお陰をもちまして、2017年11月末に、目標症例数である372例に到達いたしました（右表）！
現在は5年間の経過観察中ですが、今のところ大きな副作用は報告されておりません。

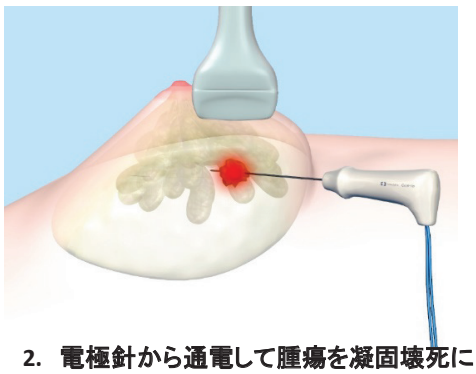
試験の進捗

参加施設	症例数
国立がん研究センター中央病院	163
広島市立広島市民病院	49
国立がん研究センター東病院	39
岡山大学付属病院	30
千葉がんセンター	26
北海道がんセンター	24
群馬県立がんセンター	23
四国がんセンター	17
岐阜大学付属病院	1
合計	372

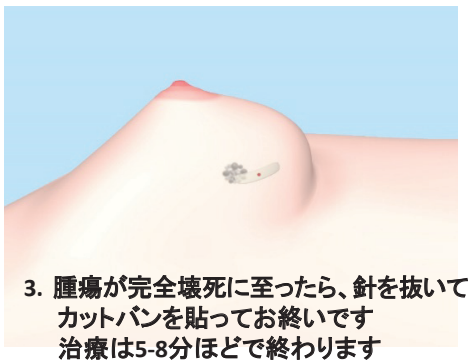
治療の流れ



1. 超音波ガイド下に電極針で腫瘍を貫きます



2. 電極針から通電して腫瘍を凝固壊死に至らせます



3. 腫瘍が完全壊死に至ったら、針を抜いてカットバンを貼ってお終いです
治療は5-8分ほどで終わります

［座右の銘］ It's necessary for moderate purpose to confront something in front of it.
［休日の過ごし方］ 多くのナショナルパークを訪れて、自然を満喫するのが夢です。

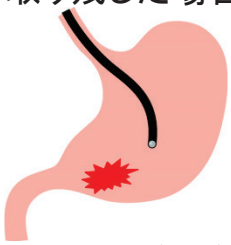
胃カメラしながら顕微鏡を使って胃がんを診断
レーザープローブでなんと1000倍の超拡大?!



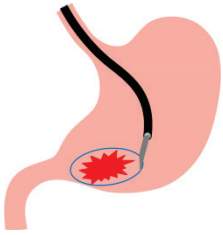
国立がん研究センター
高丸　博之

早期胃がんの治療法は？
最近では多くの早期胃がんは、手術をせず、「胃カメラによる切除」ができるようになってきています。

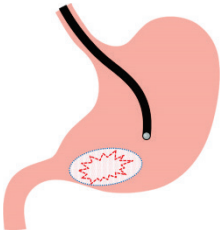
範囲診断が重要！
胃カメラによる胃がん切除では、がんがどこからどこまであるのかを正確に診断しないと、がんを取り残してしまうことがあります。
取り残した場合は手術が必要になったり、再発の原因となります。



胃カメラで胃がんが見つかった！



胃カメラによる切除。青丸部分を切除します

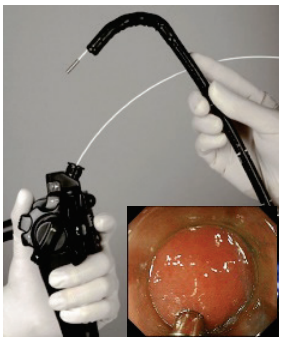


取り切れました！

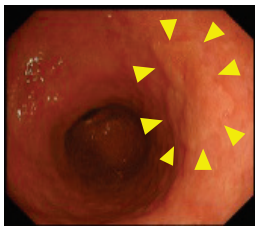


取った組織は顕微鏡検査で確認します

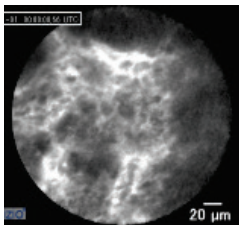
標準的な診断方法は？
胃粘膜の表面をピンセットでつまんでくる、生検という方法が標準的な範囲の診断法です。
私たちは、さらに正確な診断のために**プローブ型の共焦点レーザー顕微内視鏡**という新しい方法について研究しています。



胃カメラの鉗子孔（細い穴）から専用プローブを挿入します。先端から出たプローブを胃の表面に接触させて検査を行います。



通常の胃カメラ

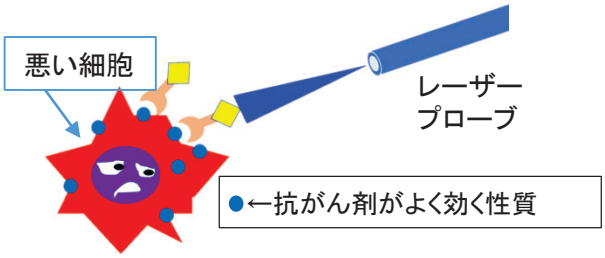


共焦点レーザー顕微内視鏡

1000倍の拡大観察

胃カメラをしながら、まるで顕微鏡で見ているような写真を撮ることができます。
この検査では、生検をしなくてもがんかどうかの診断ができます。

分子イメージへの応用も期待されます

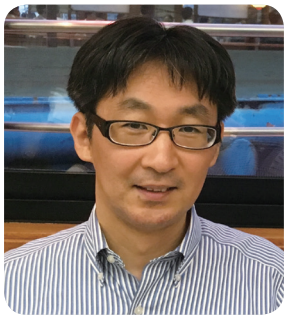


抗がん剤がよく効く性質があると光って見える**新しい技術の開発**を目標

抗がん剤がよく効くか胃カメラをするだけで**瞬時にわかる！**

［座右の銘］私「俺の人生は七転び八起き！」　家内「･･･七転八倒の人生かしらね？」
［休日の過ごし方］印象派や16～17世紀のヨーロッパ絵画をときどき見に行きます。肩の力が抜けて内視鏡治療が上手に行くような気がします。

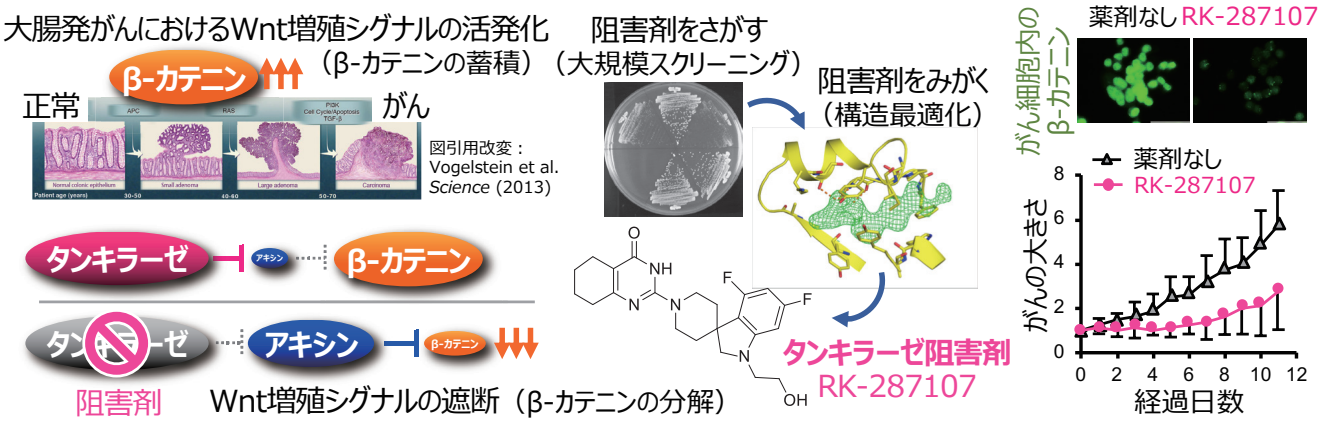
がんを叩く「小さな分子」を創る



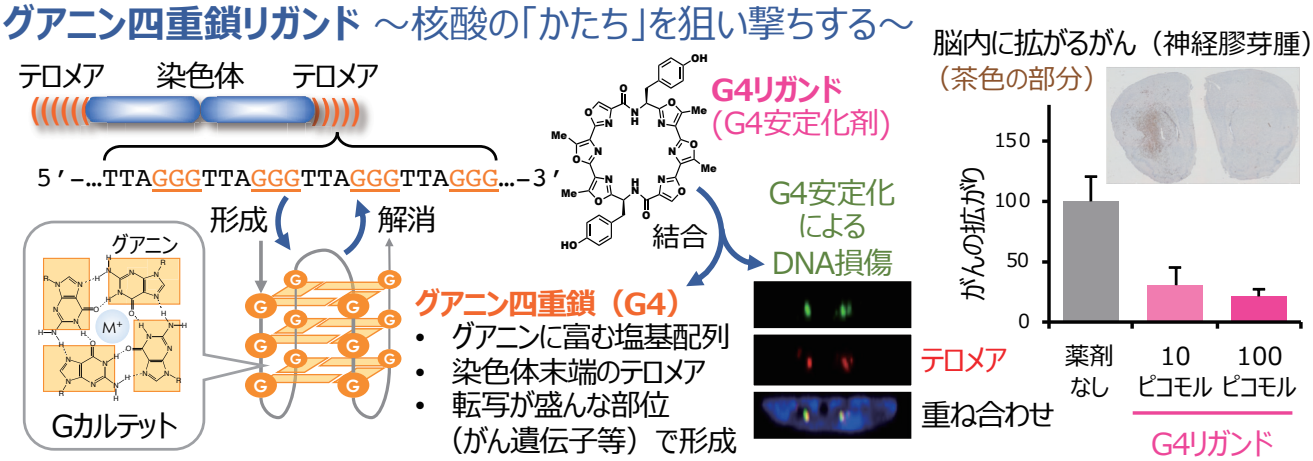
がん研究会
清宮　啓之

がん薬物療法は、手術前に用いることで手術の負担を減らしたり、手術後に用いることでがんの再発を防いだりするばかりでなく、手術では治しきれない進行がんに対抗する手段として重要です。中でも、がん細胞の目印やアキレス腱を判別して働くものを分子標的治療薬といいます。私たちは、がん細胞の分裂増殖を支える「**Wntシグナル**」を打ち消す「**タンキラーゼ阻害剤**」や、「**グアニン四重鎖（G4）**」という核酸の特殊なかたちに結合する「**G4リガンド**」を創製し、これらを治療薬として実用化することを目指しています。タンキラーゼ阻害剤は罹患者数の多い大腸がんなどに、G4リガンドは脳腫瘍や膵臓がんなどの治りにくいがんに対する治療効果がそれぞれ期待されます。

タンキラーゼ阻害剤 ～がんを増やす信号（Wntシグナル）を遮断する～



グアニン四重鎖リガンド ～核酸の「かたち」を狙い撃ちする～

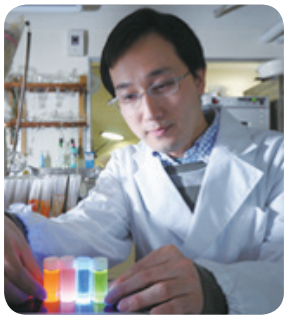


［座右の銘］『ブレインとハートの調和』
自動車の教習所で「アクセルとクラッチの調和」ってやりましたよね。これって何だか、研究者の在り方に通じるような気がしています。頭を使ってよく考えないと研究は成り立ちませんし、そこに心がなければ個人としてもチームとしても底力は生まれません。座右の銘というほど普段から意識しているわけではありませんが、頭は使うがアタマでっかちになっていないか、ハートは熱いがカラ回りしていないか、折に触れて自問しています。

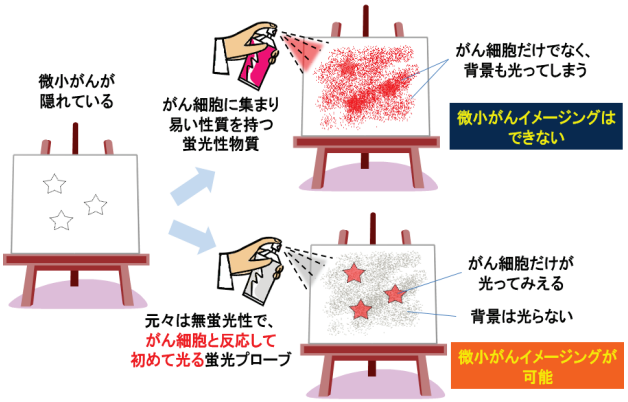
［休日の過ごし方］休日も仕事に追われるばかりですが、寝坊と晩酌で心身ともに充電。何の変哲もありませんが、家族揃っての夕食は休日ならではの貴重なひとときです。趣味は、温泉・散歩・読書・ジャズなど。

化学を駆使して微小がんを可視化する

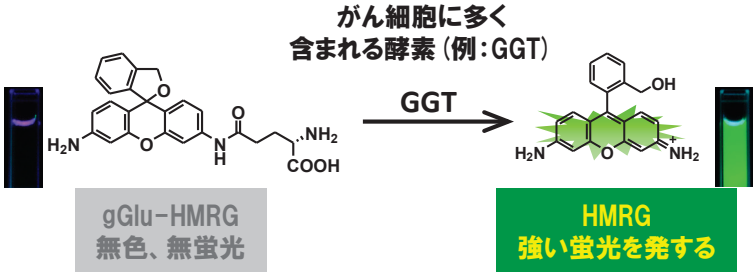
外科手術、内視鏡手術では、術中に微小がんを発見して、これを全て取り切ることが極めて重要です。しかしがん細胞自身も、周りの正常細胞も無色なので、普通に見るだけでは微小ながんがどこにあるかはわかりません。そこでこの研究では、がん細胞に出会ったときだけ蛍光を発する、「蛍光プローブ」と呼ばれる化学物質の開発を目指しました。



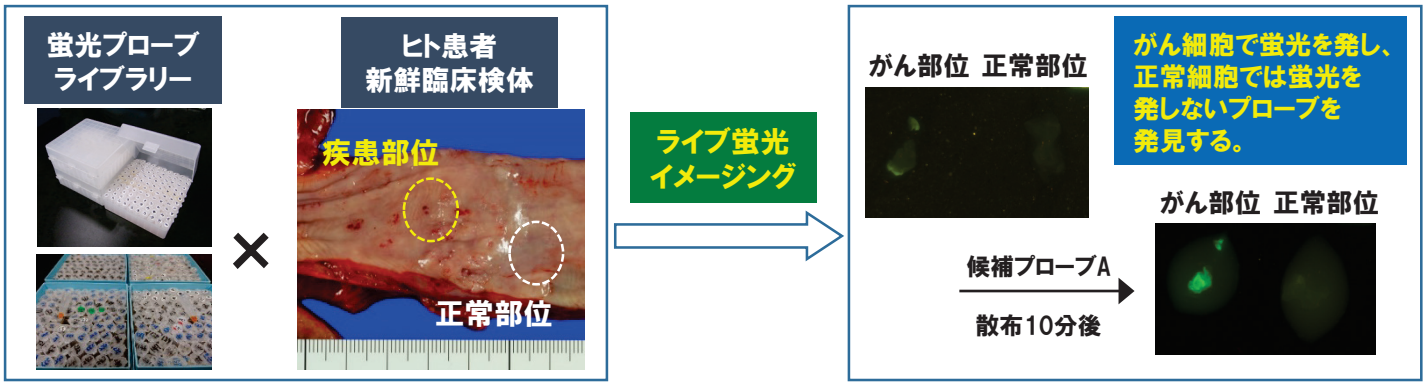
東京大学
浦野　泰照



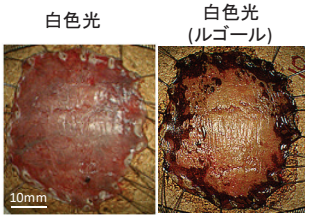
＜タンパク質分解酵素活性検出蛍光プローブの開発＞



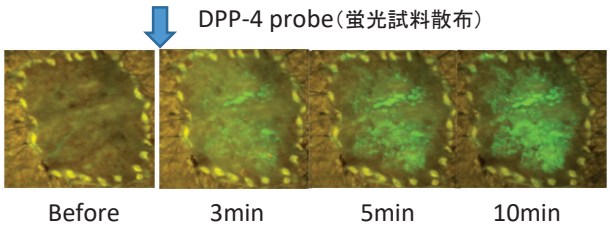
＜新鮮臨床検体のライブイメージングに基づく、微小がん部位可視化を実現する蛍光プローブのスクリーニング＞



＜ヒト食道がん新鮮臨床サンプルでの機能実証＞（共同研究：東京大学病院　胃食道外科　瀬戸 泰之 教授）



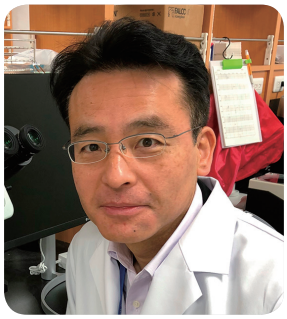
現行法：
ルゴールは癌のない部分が茶色く染まる。
刺激性が強く苦痛を伴う。



本法：
蛍光試料を散布すると10分後では、癌部位がはっきりとした緑色に蛍光。
刺激性をほんんど持たず、下咽頭がんにも適用可能。

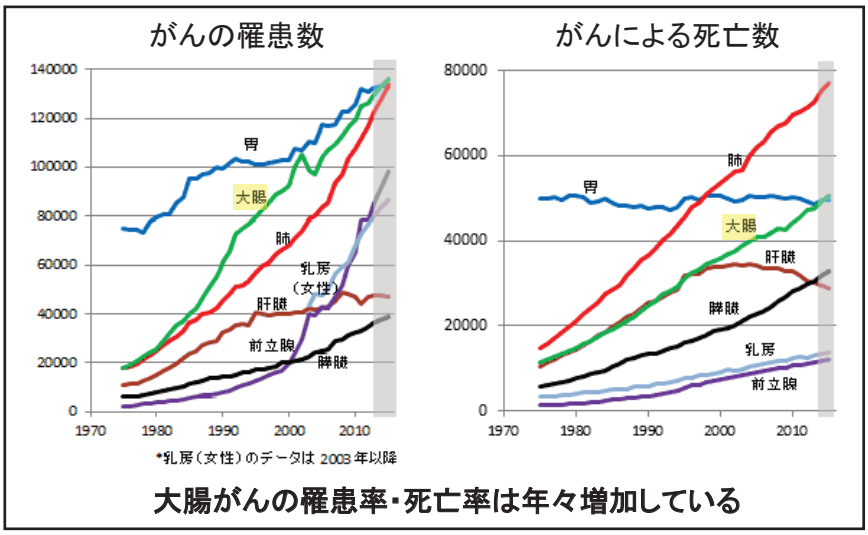
［座右の銘］ No Chemistry, No Life（化学のない生活なんて！）
［休日の過ごし方］ 観劇、家で4K映画を見て過ごす、水泳、バドミントン、子供の弁当作り

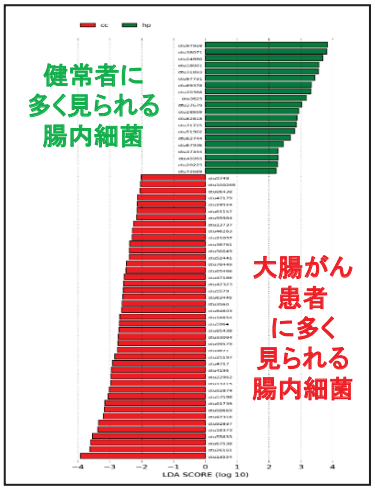
腸内細菌を利用した大腸がんの診断・予防法開発

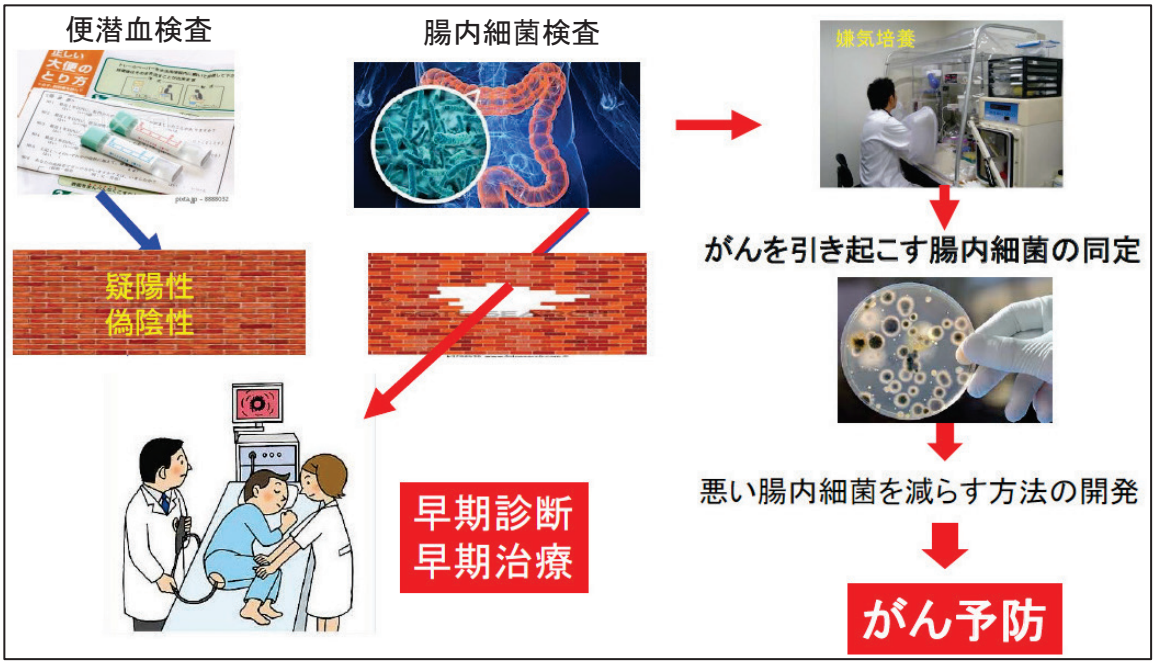


がん研究会
大阪大学
原　英二

近年、我が国においては、高齢化や食生活の変化に伴い大腸がんの発症率が著しく上昇してきており、その効果的な予防法の開発が急務となっています。本研究では、腸内細菌を指標とすることで大腸がんの早期発見及び発症リスクの予測を可能にする簡便かつ精度の高い検査（スクリーニング）方法の開発を目指します。また同時に、発がんに関わる腸内細菌群を同定し、それらの作用機序を明らかにすることで、腸内細菌を標的とした安全かつ効果的な大腸がん予防法の開発につなげることも目標としています。







［座右の銘］七転八起
［休日の過ごし方］散歩（飲み歩き）

消化器がんオルガノイドを標的とした創薬スクリーニング



研究代表者
慶応義塾大学
佐藤　俊朗
（写真右から1人目）
発表者
慶応義塾大学
高野　愛
（写真右から3人目）

研究背景

現在、**大腸がんの部位別死亡数は男性が第3位、女性は第1位**であり、大腸がんの死亡者数は年々増加傾向にあります。近年、診断技術の進歩により、発症や転移が比較的早期に発見されるケースも増えてきましたが、より早期に治療することが求められています。

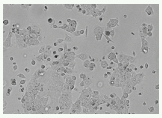
これまでも、**がん細胞株**を用いた網羅的探索により、様々ながんに対する新規創薬標的分子の探索が行われ、多くの候補分子が見出されましたが、臨床試験において重篤な有害事象が発生したり、有効性が認められず中止に至る例も多く、**ヒトにおける予測性が高い試験法の開発が求められています。**

薬剤スクリーニングにおける問題点

これまでの**がん細胞株(2D培養)**を用いた薬剤スクリーニングで得られた活性を有する薬物のほとんどが**生体内と異なる**ことが多く、ほぼ95%は臨床試験には至っていない。

2D

利点: 評価しやすい



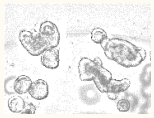
我々の開発した**オルガノイド細胞(3D培養)**では、より**生体内に近いアッセイ**が期待でき、薬物有効性のより有益な情報を得ることが可能。

3D

オルガノイド

臓器に似た立体構造体

利点: 生体内と応答が近い



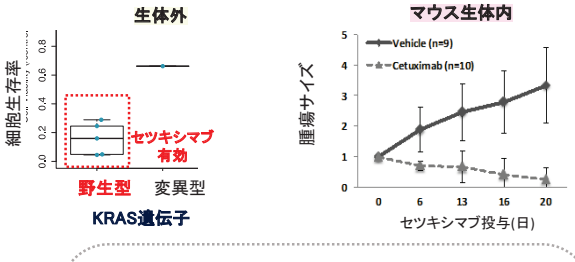
オルガノイド細胞を用いた薬剤スクリーニングの利点
- 予測性向上により臨床試験の削減や被験者の安全性確保につながる
- *in vitro*(試験管内)でメカニズムに基づく検証が可能
- 医薬品の承認審査の迅速化に期待

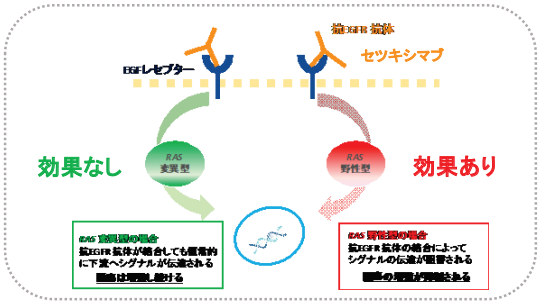
まとめとメッセージ

オルガノイドはDrug スクリーニングにおいて強力な研究ツールであり、本研究では、この技術を患者一人一人に適した薬を、効率的かつ短期間で提案できる**個別化医療**につなげたいと考えています。

結果

オルガノイドを用いた薬剤スクリーニングにおいても、2008年7月に本邦で承認された新たな分子標的治療薬、セツキシマブ(抗EGFR抗体薬)が**KRAS遺伝子が野性型のがん細胞のみに有効であることが実証されました。**





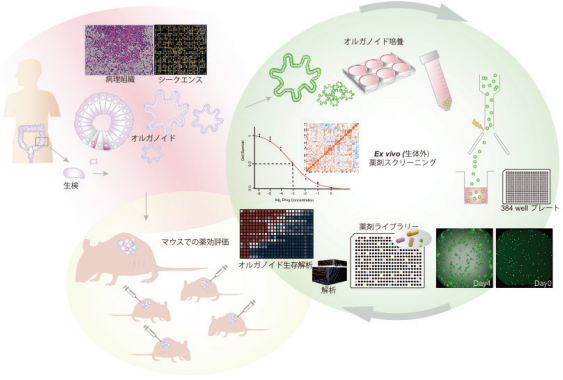
オルガノイド細胞を用いた薬剤スクリーニングの実験の流れ

大腸がんオルガノイドライブラリー作成

実際の大腸がん患者さんから、内視鏡や手術によってがん細胞を採取。



臨床試験の実施



オルガノイドの培養

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。

異種移植モデル

がんオルガノイドの *in vivo* における腫瘍学的な評価として、免疫不全マウスへの異種移植を行い薬効評価を行う。

薬剤 スクリーニング

384 well プレートに細胞を撒いて、化合物ライブラリーを添加し、薬の作用を評価する

非臨床試験による効果予測

[座 右 の 銘] 人生一度きり!
[休日の過ごし方] 写真が趣味なのでカメラを持って旅に出かけることが多いです。また夏は湘南の海でボディーボードをしています。（発表者:高野　愛）

2-4 もっとコアな話が聞きたい！最先端のがん研究ツアー
8-1 メディアで話題のがん研究ツアー

呼吸で動くがんを狙い撃ち ～安全で低侵襲な 放射線治療へ向けて～





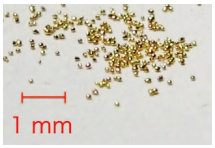
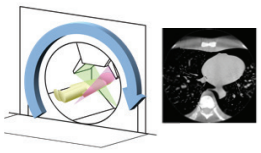
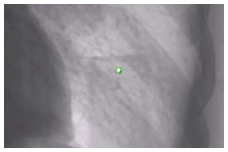
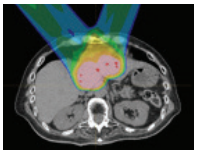
研究代表者
北海道大学
白土　博樹

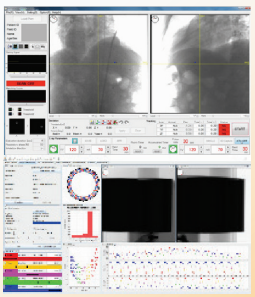
発表者
北海道大学
清水　伸一

研究の目的

呼吸により体内で動く肺がん、肝臓がん（男女ともに死亡数上位）に対し、ピンポイントでがんのみに放射線を照射して、正常な組織へ照射するリスクを減らします。

一般的な放射線治療の流れ、現状の治療の課題、研究のポイントを以下に示します

CT撮影/治療計画	患者セットアップ	放射線照射	翌日以降も照射の繰り返し
できるだけ照射領域を減らして、正常組織に照射したくない。	より高精度なセットアップでがんのみに精度よく照射したい	呼吸で動くがんの位置を見ながら正確に照射したい。	どのように照射されたのか確認して、修正したい。
がんの位置の目印となる新しい低侵襲マーカの研究開発	放射線治療システムと一体型のCT撮像技術の研究開発	体内マーカをX線画像で把握して照射する技術の研究開発	時間的、空間的な記録から線量を再構成する技術の研究開発
 留置するマーカのサンプル画像	 システム概要図と再構成画像の例	 X線透視による体内マーカ追跡の例	 再構成された線量分布の例





研究開発のベースとなる北大病院の陽子線治療システム

まとめ：
がん周辺の正常組織への放射線の影響を極小化し、患者の身体への負担を圧倒的に軽減できる次世代がん治療技術の実現へ向け、研究を進めています。

［座右の銘］ 小人閑居して不善を為す（小人は暇でいるとよくないことをする。自分への戒めです。）

［休日の過ごし方］ 希望：ボート・ヨットに乗って海の上・リュックを背負って山の中。
現実：玄関で靴磨き。　（発表者：清水　伸一）

進行がんと共存するための栄養サポートと運動療法の開発

― 第一相試験（NEXTAC-ONE）の結果から ―





研究代表者
京都府立医科大学
髙山　浩一

発表者
静岡県立静岡がんセンター
内藤　立暁

【研究の背景】
がんの進行により体が痩せ、筋肉が失われる状態を「がん悪液質」と呼びます。特に高齢者では、がん悪液質によって足腰の力が衰え、要介護状態になりやすくなります。私達は、高齢のがん患者さんの健康寿命を延ばすために、栄養（Nutrition）と運動（Exercise）を組み合わせたNEXTACプログラムを開発しています。

【目的】
NEXTACプログラムの安全性と実施状況（参加率など）を確かめること

【対象者】
70歳以上の方で、進行非小細胞肺がんまたは膵がんを有し、初めて抗がん剤治療を開始する患者さん

【治療内容】
NEXTACは以下の3つのプログラムから構成されます。

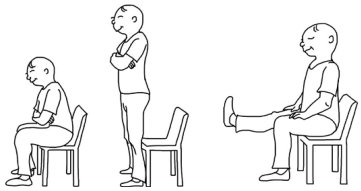
① 栄養カウンセリング



- 栄養バランス
- 副作用対策
- サプリメント

② 在宅筋力トレーニング

- 歩き続けるための筋トレ
- 毎日2セット、コツコツ継続



③ 身体活動の促進



- 万歩計をつけて
- 適切な目標歩数
- 外出促進
- 転倒予防

【研究成果】

1. 参加者の特徴（計30人）

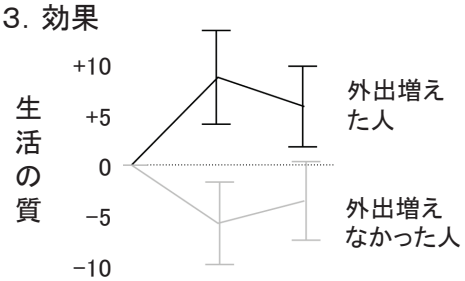
年齢中央値	75才
女：男	10：20人
肺がん：膵がん	24：6人
がん悪液質	40%

2. 実施状況と安全性

参加率	97%
サプリ消費率	99%
筋トレ実施	91%
外出増加	69%

※ 捻挫、腱鞘炎などの軽い副作用のみ

3. 効果



【結論と将来】

1. NEXTACは、進行がんを有する高齢者に安全に実施でき、実施可能であるだけでなく、身体機能の維持や生活の質の改善にもつながる可能性のある治療と考えられます。
2. 現在は次の段階である第二相試験（NEXTAC-TWO）が進行中であり、NEXTACプログラムが健康寿命を延ばすことができるかどうかを検証しています（2021年に最終結果を報告予定です！）。

［座右の銘］「方を用ゆること簡なる者はその術、日に詳し。方を用ゆること繁なる者はその術、日に粗し」江戸時代の名医、和田東郭の言葉です。医術に詳しい医者は処方がシンプルで分かりやすい。私もそうありたいものです。

［休日の過ごし方］ペン画をよく書きます。最近は、カリグラフィーに凝っています。

（発表者：内藤　立暁）

患者さん、ご家族と医師のコミュニケーションを促進するための支援プログラムの開発



国立がん研究センター
藤森　麻衣子

背景と目的： がん医療においては、医師が病気の説明や治療の内容、治療の目標、病気の日常生活への影響などを患者さん、ご家族にわかりやすく説明し、患者さん、ご家族がよりよく理解し、心から納得した上で治療を行っていくというインフォームド・コンセントに基づく医療の実践が必須です。

そのため、患者さん、ご家族、医師の間のコミュニケーションが十分に行われるように、私たちはこれまで、医師に対するコミュニケーション技術研修（Communication Skills Training: CST）プログラム（図1）を開発して、その有効性を無作為化比較試験で報告し（Fujimori et al., J Clin Oncol, 2014）、厚生労働省の委託事業として実施してきました。また、その一方で、患者さんからよくある質問をリストにしたパンフレット（Question Prompt List: QPL、図2）を患者さんにお渡しし、事前に目を通していただくことで、面談の際に医師に対する質問を促したり、医師の説明の理解に役立てていただけることを無作為化比較試験で報告しました（Shirai et al., Psychooncology, 2012）。

今回、私たちは、心理士、看護師が、抗がん剤治療早期の患者さん、ご家族、医師に対して、QPLを用いてコミュニケーションについてのコーチを短時間行うことで、互いのコミュニケーションがさらに促進され、患者さん個々の意向に即した医療が実践されるかどうかを検討します。

意義： 治療早期からお一人お一人の自由意思に沿った医療の提供を促す支援法が実用化することで、患者さんやご家族の生活の質を高めることに繋がることが期待されます。

対象となる方： 膵がんに対する化学療法を受けている患者さんとご家族、膵がんに対する抗がん剤による治療に携わっている医師で本研究の説明を聞き、同意を頂ける方です。本研究を実施しているのは、国立がん研究センター中央病院、東病院、がん研有明病院、神奈川県立がんセンターです。

方法（図3）： 1. 本研究に参加する患者さん、ご家族、医師に基準となるベースライン調査として、診察中の会話の録音とアンケート調査にご協力いただきます。
2. 無作為化比較試験という方法を用いて、くじ引きによりQPLを用いたコミュニケーションのコーチを受けていただくグループ1（G1）とコーチは行わず、通常診療のみのグループ2（G2）に分かれていただきます。
3. フォローアップ調査として、診察中の会話の録音とアンケート調査にご協力いただきます。3か月後、6か月後、1年後、2年後、3年後にもアンケート調査にご協力いただきます。

評価項目： 1. 患者さん、ご家族、医師とのコミュニケーション：録音された会話から第3者がマニュアルに基づき①場の設定、②伝え方、③話す内容、④共感の言動や印象を評定します。また、患者さん、ご家族による医師への信頼感やコミュニケーションへの満足感をアンケートにて評価していただきます。
2. 生活の質（QOL）：患者さん、ご家族の身体的、心理的、社会的なQOLをアンケートにて評価していただきます。
3. 治療内容：カルテや保険等から患者さんの診療情報を取得します。

分析： G1とG2の診察中の会話、QOL、治療内容を比較します。

仮説： G1の望ましい会話、患者さん、ご家族のQOLはG2よりも高く、G1の患者さんの治療内容は、G2よりも患者さんの希望に即していることを期待しています。

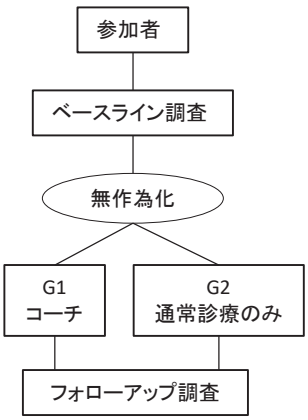
図1 CSTプログラム
- ロールプレイ8時間
- 講義/討論2時間
- 学習内容（望ましいコミュニケーション行動）
  - ①場の設定
  - ②伝え方
  - ③話す内容
  - ④共感的行動



図2 質問促進リスト



図3 本研究の方法



［座右の銘］ 中庸
［休日の過ごし方］ 津軽三味線、おいしいものを食べる、読書

肝胆膵外科における安全な手術法の確立と周術期のQOLの向上を目指した多施設共同第三相試験

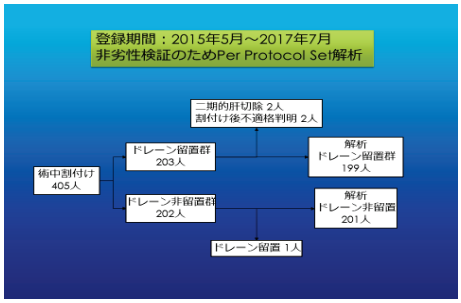


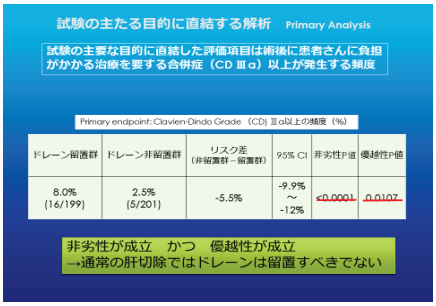
国立がん研究センター
島田　和明

①　肝臓外科手術におけるドレーン非留置の安全性に関する多施設共同無作為化比較臨床試験

従来肝切除は危険な手術で術後出血や腹腔内膿瘍を危惧してドレーン（肝切離面近傍に術中から留置する管）を挿入することが標準的な手法でした。しかしながら現在では肝切除が安全に行われ、ドレーンを留置する方が弊害の原因であるとの意見も出てきました。本研究ではドレーンの留置が必要かどうか検証するために行われました。

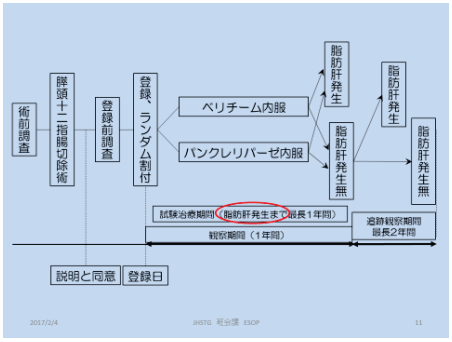


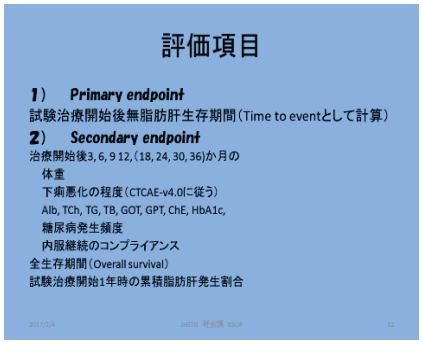


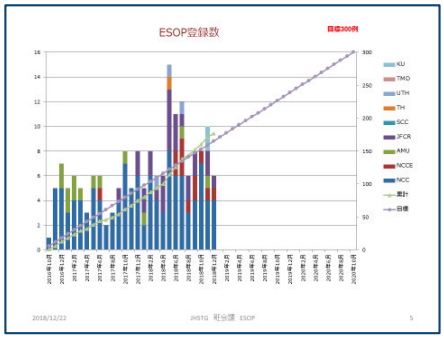


②　膵切除後消化剤の脂肪肝発生抑制効果無作為化比較試験

膵切除後、膵外分泌機能不全の一症状である脂肪肝のリスクを、膵消化酵素剤、パンクレアリパーゼの投与により、減少させることができるかを評価します。術後の消化剤投与につき、標準治療A群では、従来の混合消化剤であるベリチーム®を試験登録後より、Primary endpointであるCTによる脂肪肝の診断がなされる時点まで最長で1年間定時投与、試験治療B群では、パンクレアリパーゼを同様に1年間定時投与を行います。







③　術前減黄処置と術後合併症発生の検討: 多施設共同後ろ向き研究

本邦では膵頭十二指腸切除の術前減黄処置は必須であり、従来経皮経肝的ドレナージが広く行われてきましたが、内視鏡的逆行性胆道ドレナージ（ERBD）が行われるようになってきました。ERBDの留置による内瘻化のため手術までの待機期間に、逆行性感染による胆管炎の発生は26%-49%との報告もあります。手術のさらなる延期だけではなく、術後の創感染の増加や重篤な合併症の原因となることが懸念されています。術前減黄処置の前向きランダム化試験の実施が困難であるため、最近の黄疸症例に対しどのような減黄処置が行われ、術後合併症にどのような影響を与えたか多くの膵頭十二指腸切除を行っている専門施設でのビッグデータの集積・解析が重要です。

［座右の銘］　やるだけのことはやって後のことは心の中でそっと心配しておれば良いではないか。どうせなるようにしかならないよ。（勝海舟）

［休日の過ごし方］　ジョギング（マラソン）

乳がん患者さんの再発不安をスマフォ・アプリで和らげます



名古屋市立大学
明智　龍男

乳がんは我が国の女性のがんでもっとも頻度が高く、毎年9万人以上の方が診断されています。乳がんの予後は良好とされていますが、再発すると根本的に治すことが難しいため、多くの患者さんが再発に対する不安を経験しています。一方、再発不安に対する確立された治療法がないため、私たちは、その症状を和らげる精神療法に取り組んできました。
今回私たちは、患者さんの多さや使用の簡便さを考慮し、スマートフォンを使って精神療法を提供することに着目し、その効果を検証するための臨床試験を行っています。



［座右の銘］ 一日一生
［休日の過ごし方］ 音楽鑑賞（特にジャズ）、読書（日本文学）

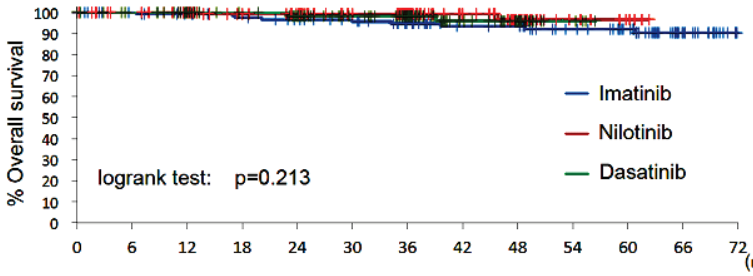
慢性骨髄性白血病：治療薬の中止を目指した研究



近畿大学
松村　到

研究の背景

慢性期の慢性骨髄性白血病(CML-CP)の治療成績は第一世代チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)のイマチニブが登場し、劇的に改善しました。さらに、より強力な第二世代TKIであるニロチニブ、ダサチニブが初発CMLに使用できるようになりました。日本血液学会が実施したわが国の日常診療におけるTKI治療を受けたCML患者の予後は極めて良好です(下図)。



日本血液学会　学術・統計調査委員会
CMLの観察研究：新TARGET 観察研究1 SH2016

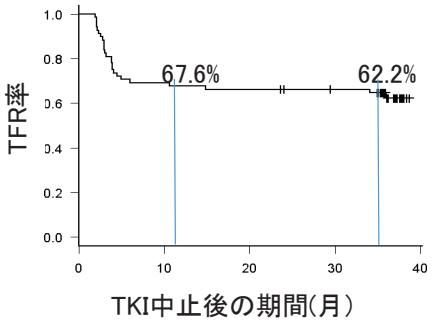
このようにCML患者さんの多くは、CMLが原因で死亡することはなくなりましたが、浮腫、下痢などの身体的苦痛に耐えつつTKI治療を継続しています。また、高額のTKIの服薬継続は、患者にとって経済的にも大きな負担となっています。

一方、日本血液学会、NCCNの治療ガイドラインでは、「深い分子遺伝学的寛解(MR$^{4.5}$以上の治療効果)を達成・維持しても日常診療ではTKIを中止すべきではない」とされています。

しかし、イマチニブ治療で深いMR$^{4.5}$を2年以上維持すると、イマチニブ中止後も約40%で無治療寛解(TFR)が長期間維持されることが欧米のSTIM1試験で示されました。

我々は、わが国の患者さんにおいてイマチニブを中止する臨床試験(JALSG STIM213試験)を実施し、イマチニブ中止3年後でも62.2%の患者さんがTFRを維持することを示しました(右図：IJH2017)。

JALSG STIM213試験



研究内容

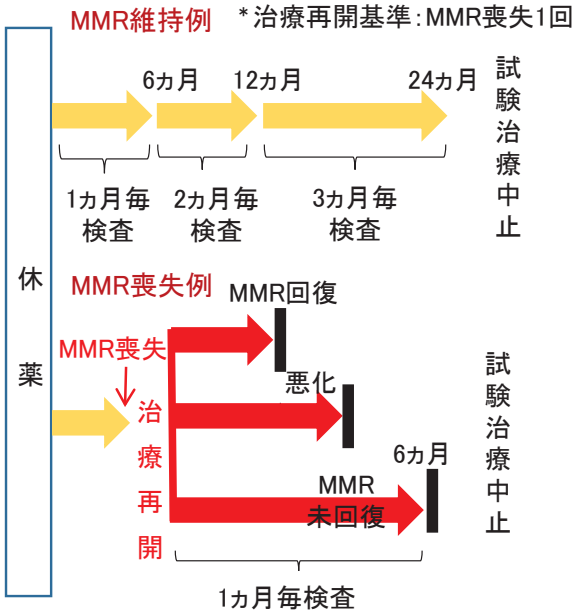
① 本研究では、ニロチニブまたはダサチニブの投与によりMR$^{4.5}$を2年以上維持した症例を対象として、各TKIの中止試験(右図)を実施し、わが国の患者さんにおけるニロチニブ、ダサチニブの中止が可能かどうか、どの程度のTFR率が得られるかを検討します。

② TFRに関わる臨床病態(治療期間、MR4.5の維持期間など)を明らかにします。

③ NK細胞、T細胞などの抗腫瘍免疫能の変化を検討し、TFRとの関係を明らかにします。

④ CML細胞における遺伝子異常とTFRの関係を明らかにします。

STOP試験の試験デザイン



最終的な目標

① CML-CPでどのような症例でTKIの中止が可能か、その選別法を確立します。

② TKI中止のためのわが国のエビデンスを確立し、日常診療におけるTKIの中止を可能とします。

［座右の銘］「天を敬い、人を愛し、医に生きる」
［休日の過ごし方］ミュージカル・演劇鑑賞。しかし、しかし、一番の趣味は仕事です。

日本人のためのがんリスク評価モデルの開発と疫学研究の推進



国立がん研究センター
岩崎　基

● 研究の概要

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」を公開しています（http://epi.ncc.go.jp/riskcheck/index.html）。今回は、「研究内容1」として、大腸がんのリスク評価モデルを紹介します（Ma E, et al. Eur J Epidemiol. 2015 Jul;30(7):589-94.）。

現在公開している「がんリスクチェック」の中には、まだまだ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、個人の血液などから得られた生体情報です。「研究内容2」として、多目的コホート研究のデータを用いて血中ビタミンD濃度とがん罹患リスクとの関連を調べた結果を紹介します（Budhathoki S, et al. BMJ. 2018 Mar 7;360:k671.）。

● 研究内容 1

下に示すのは、大腸がんのリスク評価モデルを簡易化したスコアシートです。5つの要因（年齢、肥満度（BMI）、身体活動、飲酒習慣、喫煙習慣）の点数を合計することで、10年間のうちに大腸がんに罹患する確率が求められます。

ステップ1：点数の当てはめ

年齢	点数
40-44	0
45-49	1
50-54	3
55-59	4
60-64	5
65-69	6

BMI(kg/m²)	点数
25未満	0
25以上	1

身体活動 (メッツ・時間/日)*	点数
24.7未満	0
24.7-34.6	-1
34.6以上	-1

飲酒習慣	点数
なし	0
時々(つきに1-3回)	0
あり(週に1回以上)、(週300g**未満)	1
あり(週に1回以上)、(週300g**以上)	2

喫煙習慣	点数
なし	0
過去喫煙	0
あり	1

ステップ2：点数の合計

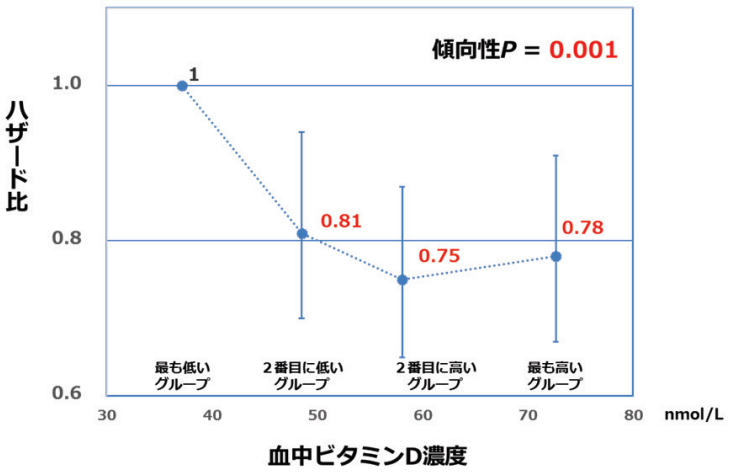
危険因子	点数
年齢 BMI 身体活動 飲酒習慣 喫煙習慣	
合計	

ステップ3：10年間で大腸がんを発症する確立

点数合計	10年間における発生確立(%)
-1	0.2
0	0.3
1	0.5
2	0.7
3	0.9
4	1.3
5	1.8
6	2.4
7	3.3
8	4.6
9	5.9
10	7.4

● 研究内容 2

右に示すのは、血中ビタミンD濃度とがん罹患リスクとの関連です。血中ビタミンD濃度が最も低いグループを基準としたところ、血中ビタミンD濃度が2番目に低いグループから何らかのがんに罹患するリスクが統計学的有意に低下し、血中ビタミンD濃度が2番目に高いグループで最も低下していました。今回の研究から、血中ビタミンD濃度が上昇すると、何らかのがんに罹患するリスクが低下することが分かりました。ただし、血中ビタミンD濃度が最も高いグループでは、がん罹患リスクの更なる低下が見られなかったことから、血中ビタミンD濃度が一定のレベルを超えるとそれ以上のがん予防効果は期待できない可能性があります。



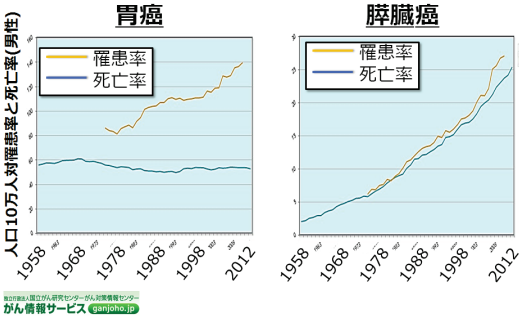
［座右の銘］人事を尽くして天命を待つ
［休日の過ごし方］小学生の子供たちと野球

血液1滴でわかる、がんの超早期診断



研究代表者
国立がん研究センター
落谷　孝広

早期診断の重要性と、がん検診

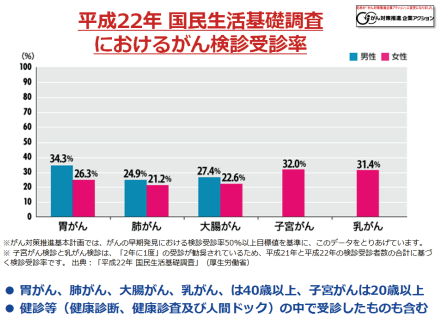






検診にて早期診断された胃癌は
内視鏡治療や手術で治癒できます
→死亡率の低下につながります

低い日本のがん検診率



※がん対策推進基本計画では、がんの早期発見における検診受診率50%以上目標値を基準に、このデータをとりあげています。
※ 子宮がん検診と乳がん検診は、「2年に1度」の受診が勧奨されているため、平成21年と平成22年の検診受診者数の合計に基づく検診受診率です。 出典：「平成22年 国民生活基礎調査」（厚生労働省）

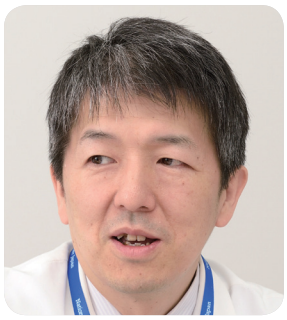
- 胃がん、肺がん、大腸がん、乳がん、は40歳以上、子宮がんは20歳以上
- 健診等（健康診断、健康診査及び人間ドック）の中で受診したものも含む

生命予後延長効果のある検診方法

対象臓器	効果のある検診方法
胃	胃X線
子宮頸部	子宮頸部ぬぐい液細胞診
乳房	視触診とマンモグラフィ（乳房X線）の併用
肺	胸部X線と喀痰細胞診（喫煙者のみ）の併用
大腸	便潜血検査、大腸内視鏡

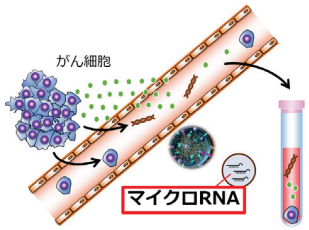
検診に行かない理由：怖い、忙しい、つらい、やっても意味ない

侵襲が低く、感度が高い検診方法が必要



発表者
国立がん研究センター
加藤　健

血清中マイクロRNAとは



血清中マイクロRNAは、がん細胞が、その発生の初期から、浸潤、転移に至る総ての過程で、がん細胞が宿主（患者）中で生き延びるための手段として、積極的（機能的）に分泌され、血液中を循環しています。

血清中マイクロRNAによるがん早期診断



National Cancer Center Biobank

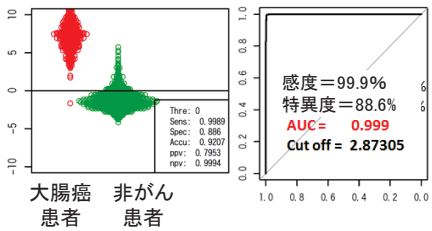




国立がんセンターバイオバンクのがん患者血清の約2600のマイクロRNAをチップを用いて網羅的に測定し、健常者と比較し、がんに特異的なマイクロRNAを同定します。

3つの血清中マイクロRNAを用いた、大腸癌早期診断の例

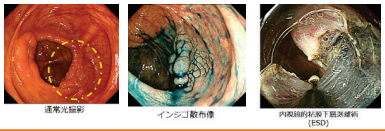
大腸癌患者887名非がん患者2000名での検討



原発部位、ステージによらず、高い感度で判定が可能であった。

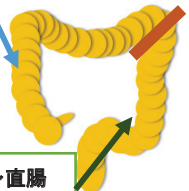
	ステージ 0	ステージ I	ステージ II	ステージ III	ステージ IV	計
陽性例（感度）	145 (98.0%)	198 (100%)	408 (100%)	229 (98.7%)	101 (100%)	1081
陰性例	3	0	0	3	0	6
症例数	148	198	408	232	101	1087

99.1%　　99.6 %



盲腸のStage I大腸癌に対するESD治療は6日間の入院にて治癒切除可能

盲腸～横行結腸
感度 99.0％

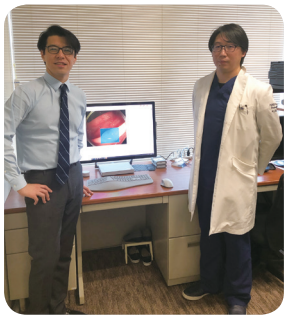


下行結腸～直腸
感度 99.6%

13癌種について、臨床現場と同じ方法で血液を収集し、
診断キットの作成を行う試験が進行中

［座右の銘］ 研究は楽しく、教育は忍耐をもって、臨床は一生懸命行なう
［休日の過ごし方］ 自転車で遠くに行くこと　（発表者：加藤　健）

～ポリープを発見・診断する！～
人工知能による大腸内視鏡支援システムの開発

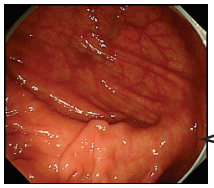


研究代表者
東京慈恵会医科大学
炭山　和毅（写真左）
発表者
東京慈恵会医科大学
樺　俊介（写真右）

＜本研究開発に至った背景＞

- 大腸内視鏡の腺腫（前がん病変）見逃し率は20～40%[1-2]と報告されています。
- 腺腫の発見率が低い内視鏡医がスクリーニングを行うと、将来の大腸癌リスクが有意に高く[3]、トレーニングでも改善が望めません[4]。
- ポリープを見つけた場合でも、リスクを過少評価し、治療せずに見過ごすこともあります。





この写真の中にポリープが隠れています。
すぐに見つけられますか？

1) Gralnek IM. Lancet Oncol. 2014
2) Triantafyllou K. Endoscopy. 2017
3) Corley DA, N Engl J Med 2014
4) van Doorn SC. GIE. 2015

➡ ✓ 大腸がんを減らすため、前がん病変である腺腫の発見率、正診率を上昇させる必要があります。
✓ 効率的・安価・簡便な方法を模索したい。

＜人工知能による物体認識について＞

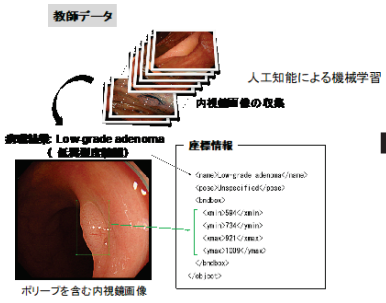
- 人工知能は、物体認識における技術革新によって第3次ブームが到来・・・・・「ディープラーニング」の登場が契機
- 自動運転技術における歩行者検知など、高速移動中や動画の中における物体認識も可能となりました。



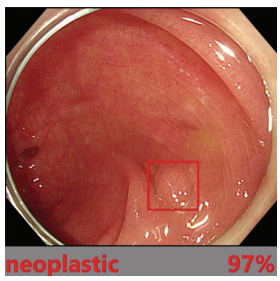
➡大腸内視鏡検査にも応用できないか？

＜人工知能による大腸内視鏡支援システム　ー現在までの研究開発状況ー＞

- 大腸内視鏡検査中、リアルタイムにポリープを発見し、診断まで自動で行う、検査支援システムの開発を進めています。
- 現在までに約 7万枚の大腸内視鏡画像を使用し、プロトタイプが完成しました。実際の患者さんを対象に臨床試験が進行中です。



人工知能の学習用データの作成



ポリープを発見・診断している様子

静止画像を用いた精度検証結果：

ポリープ検出精度
感度（ポリープを正しく発見できた率）　98.0 %
偽陰性率（ポリープを見逃した率）　2.0 %

ポリープ診断精度
感度（癌・腺腫を正しく診断できた率）90.7%
特異度（非腫瘍のポリープを診断できた率）65.9%

［座右の銘］挑戦を尊び　失敗に寛容
［休日の過ごし方］ゴルフ
（発表者：樺　俊介）

大腸がんを予防するために あと何が必要か？





研究代表者
京都府立医科大学
石川　秀樹

発表者
国立がん研究センター
武藤　倫弘

➢ がんの予防には どのような方法があるか？

第1次予防　：　がんになる人を減らす

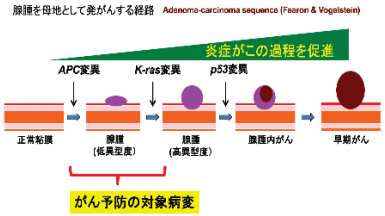
例：ライフスタイルの改善
（危険因子を避ける、予防因子を取り入れる）

化学予防　：　第1次予防にも含まれる、化合物を用いるがんの予防方法

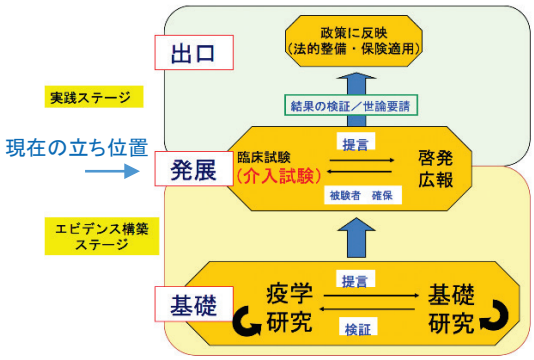
第2次予防　：　がんから治る人を増やす

例：早期発見（がん検診）・早期治療

ライフスタイルを見直すことは1次予防としてがんの予防に繋がります。がんのリスクの高い方や不安の強い方は、更にがん化学予防剤の使用を考えても良いでしょう。化学予防と呼ばれるこの方法では、アスピリンなどの既存のお薬を再利用するドラッグリポジショニングが進められています。



➢ 現在のがん予防研究は介入試験のステージにまで進んできた



多くのヒト集団で集められたデータの解析（疫学研究）や動物実験・培養細胞などを用いた基礎研究により、がん予防に有効な薬剤がいくつも提案されてきました。 最近では実際の医療で用いられているレセプトデータを用いたビッグデータの解析からも、がん予防に有効な薬剤のがん予防効果を検証することができるようになってきました。

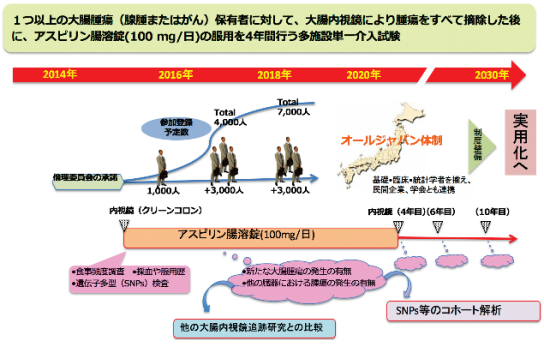
➢ なぜアスピリンなのか？



我々は低用量アスピリン腸溶錠に大腸がんの前がん病変の発生リスクを4割、たばこを吸っていない人では6割も下げる働きがあることを報告し、新聞などでも大きく報道されました。
これはがんを育ててしまう炎症環境を、アスピリンが抑制するためだと考えられます。

➢ AMED研究費による我々の研究で、何がどこまでできるようになるのか？

実際のヒト被験者での臨床試験（介入試験）で得られた貴重な研究結果を、実際の社会に役立つ実践ステージという出口へと持っていくためには、規則づくり、つまりガイドライン化が必要です。そこではがん予防（化学予防）を行う意義のある大腸がんのハイリスク者をどのように見極めるか、そしてアスピリンを摂ることがん予防に有効なヒト、さらにそのときに副作用がないヒトをきちんと絞り込めるか、が大切になります。またこの時、保険適用や補助金などの政策的な実施体制を実現するためには医療経済学的な裏付けも必要になります。 AMED研究費でサポートされた大規模臨床試験を着実に行うことで、アスピリンを用いた大腸がん予防のガイドライン化、そして＜治療が必要ながんにさせない＞がん予防の実用化に向けて一歩前進することができます。



［座右の銘］ 研究者としてはAutonomy, Magic and Happy 。日常生活においては、工夫をすることでしょうか。

［休日の過ごし方］ 最近、新潟県の六日町でスキーを楽しみました。体を動かすことは好きですが、体力の衰えは隠せません、、、。（発表者：武藤　倫弘）

ダウン症の白血病進展予測バイオマーカーの開発



弘前大学
伊藤　悦朗

ダウン症新生児は、前白血病であるTAMを5～10%の頻度で発症し、その20%がコヒーシンなどの遺伝子異常が蓄積し急性巨核球芽性白血病（AMKL）に進展します。長期の入院が必要で、再発例は極めて予後不良です。また、最近の次世代シーケンサーを用いた高感度*GATA1*変異の解析から、無症状のダウン症新生児の約20%に、「サイレント TAM」が存在していることが報告されました（図1）。このため、「サイレントTAM」の病態解明も急務であると考えられます。最近、我々は、TAMとAMKLではDNAメチル化状態が異なり（図2）、AMKLに進展したTAM症例では特に高メチル化状態であることを見出しました（図3）。この結果より、DNAメチル化パターンの解析から、将来白血病に進展するTAMの患者さんを予想できる可能性が示唆されました。

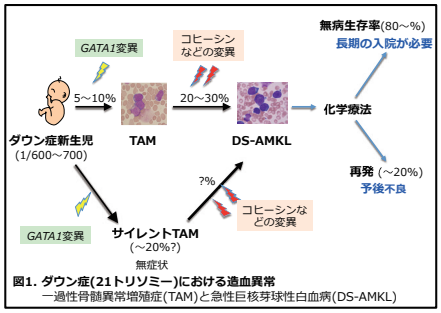


図1. ダウン症(21トリソミー)における造血異常
一過性骨髄異常増殖症(TAM)と急性巨核芽球性白血病(DS-AMKL)

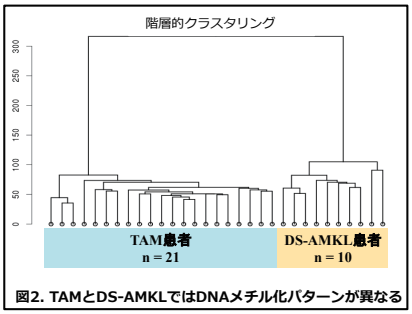


図2. TAMとDS-AMKLではDNAメチル化パターンが異なる

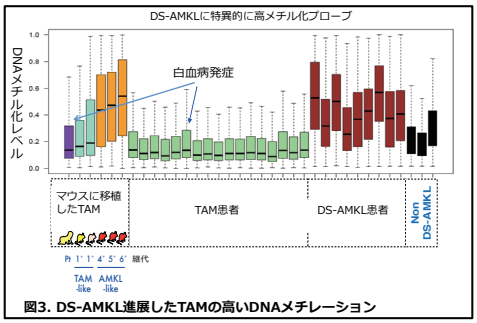


図3. DS-AMKL進展したTAMの高いDNAメチレーション

以上の背景から白血病発症予防法を目指す本研究開発の着想に至りました（図4）。
本研究開発の目的は、以下の2点です。

1. 白血病に進展するTAMを正確に予測できるDNAメチル化マーカーを同定し、白血病予防法を開発する。
2. ダウン症新生児に潜在している「サイレント TAM」の診断と臨床像の解析を行う。

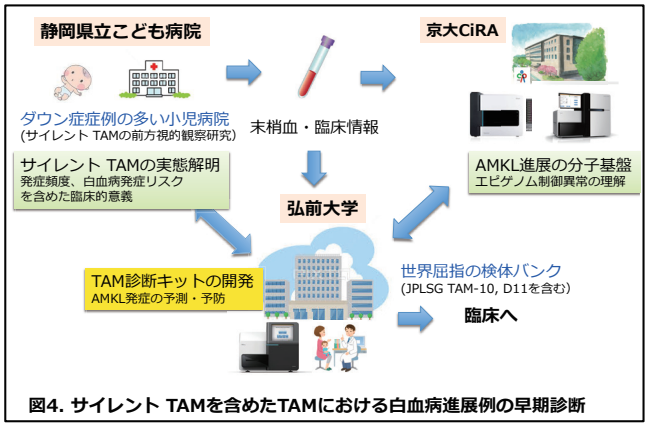


図4. サイレント TAMを含めたTAMにおける白血病進展例の早期診断

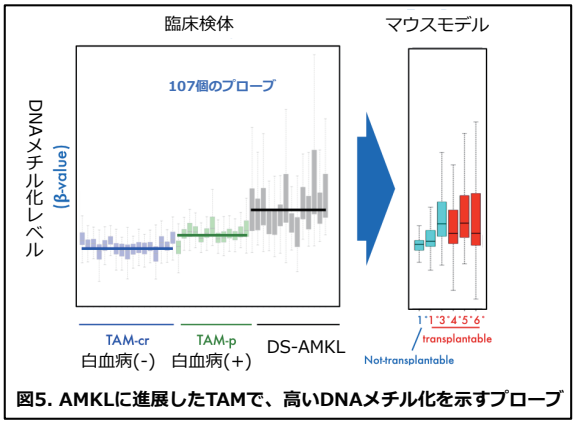


図5. AMKLに進展したTAMで、高いDNAメチル化を示すプローブ

後にAMKLを発症した13例のTAM と AMKLを発症しなかったTAM 検体を比較し、両者を区別することが可能な107個のプローブを抽出しました（図5）。この結果は、マウスを使った異種移植モデルでも確認することができました。今後は、検体数を増やして正確に白血病発症を予測できるプローブ群を同定し、キット化を進める予定です。

サイレント TAMの病態解明のために、ダウン症の症例数が多い小児病院を中心に「サイレント TAMの診断と白血病発症の危険率などの臨床的意義に関する前方指的観察研究」の体制を確立しました。現在、11施設が参加しています。

［座右の銘］ 足るを知る。
［休日の過ごし方］ 趣味は釣りです。

脳腫瘍の子どもたちを救うための わが国初の全国多施設共同研究



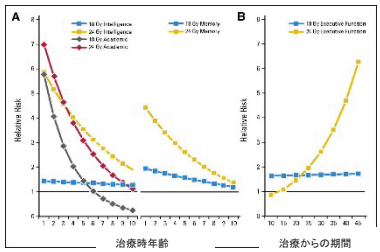
大阪市立総合医療センター
原　純一

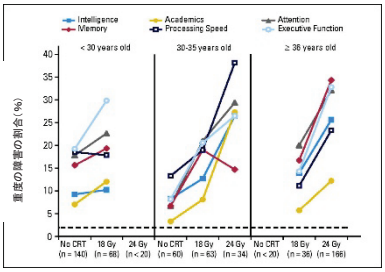
我が国での小児脳腫瘍治療の問題点

1. 診断が困難
   - 誤診断（習熟した病理医が少ない）
2. 高度の治療技術を要するが
   - 手術、放射線治療、化学療法
   - 各科の連携が不十分
3. 命が救えても重篤な晩期合併症
   - 合併症の評価がされず、介入治療もなし
4. 標準的な治療法がない（普及していない）
   - 全国100施設程度でバラバラの治療
5. 包括的な診療が行われない
   - 低いQOL、不十分な緩和ケア

→ 低い救命率
重篤な晩期合併症
治療開発の遅れ

放射線治療の合併症





頭部（全脳）への放射線治療時の年齢が低いほど認知能（学力、記憶、高次機能）は低下する。

治療した後、年齢を経るに従ってこれらの障害が重篤となる。

全脳への照射線量が18Gyだと、24Gyよりかなり軽減される。

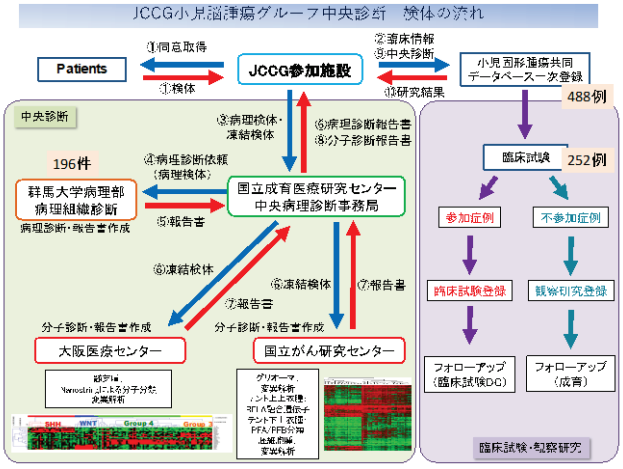
↓

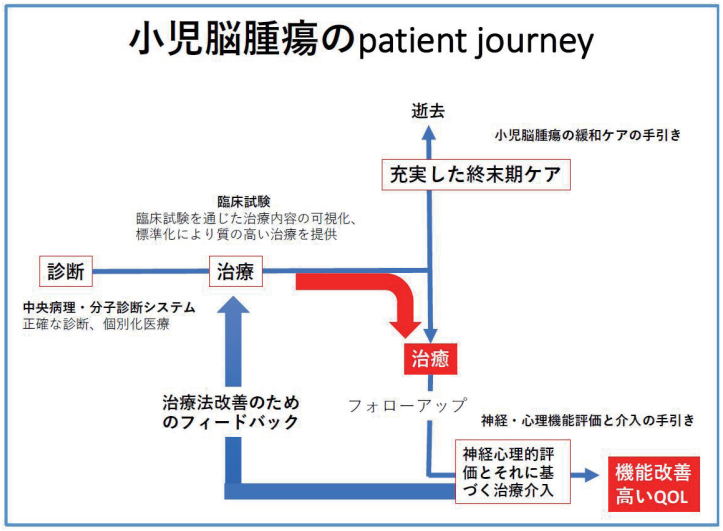
全脳への放射線治療の線量が18Gyに減らせるような治療開発が必要（髄芽腫、一部の胚細胞腫では24-36Gyが現在の標準）

当研究班のミッション

1. 治療・研究施設の組織化
   - 日本小児がん研究グループ内に脳腫瘍委員会を設置
2. 正確な診断
   - 中央病理・分子診断システムの立ち上げ
3. 治療施設の質の向上
   - 上衣腫に対する臨床試験の実施
     手術の評価（中央での画像評価）
     放射線治療の施設基準の策定と実施
4. より有効で後遺症の少ない治療法の開発
   - より少ない放射線量での治癒を目指す（晩期合併症の軽減）
   - 臨床試験の実施（髄芽腫、胚細胞腫、ATRT）
5. 緩和ケアを含む包括的診療体制の確立
   - 小児脳腫瘍緩和ケアの手引きの作成
   - 脳幹グリオーマでの観察研究
     脳腫瘍治療と緩和ケアの診療実態の調査
6. 晩期合併症の評価と対策
   - 神経認知機能の評価と対応の手引きの作成
   - 脳腫瘍治療後の継続的神経認知機能の評価を行う臨床試験の実施

当研究班の目標





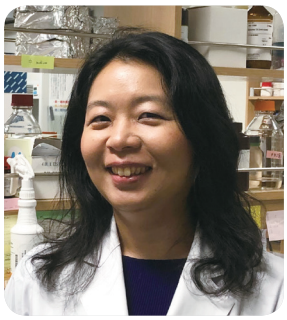
［座右の銘］「なんとかなる」がモットーです。「小児がんの子ども達のために」がライフワークです。

［休日の過ごし方］陽だまりで音楽を聴いたり映画を見たりしながら昼寝。音楽はブラームス、ビルエバンス、ちあきなおみ、印象に残っている映画は、男と女、ニューシネマパラダイス、ゴッドファーザー、日の名残り、東京物語など。

がん患者さんに妊孕性温存治療を届けるために



研究代表者
東京大学
大須賀　譲



発表者
東京大学
原田　美由紀

＜背景と目的＞

抗がん剤や放射線などによるがん治療は、卵巣や精巣にダメージを与え、妊孕性＝妊娠する力を低下させたり、なくしてしまったりすることがあります。それに備えて事前に胚（受精卵）、卵子、卵巣組織、精子を保存しておく妊孕性温存治療が10年ほど前から行われ始めましたが、まだまだ十分に普及しているとはいえません。2017年私たちの班も協力して、日本癌治療学会より「小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン（以下、ガイドライン）」が出版され、わが国における普及の道筋が開けてきました。

この研究では、がんは治ったけれども、その治療の影響で子供が欲しいのに妊娠できなくなってしまったという方を一人でも減らすために、妊孕性温存治療を広くかつ秩序だった形で普及させ、必要としている方に適切に届くようにすることを目的としています。

＜方法と成果＞

ガイドライン発刊前のわが国の診療実態を調査しました。これらの結果と、海外の文献を基に作成されたガイドラインとを比較検討し、我が国の現状に適した形でガイドラインの運用が可能となることを目指して、生殖医療従事者向けに実地臨床に有用な手引き書を作成し、2019年夏頃刊行予定です。また、これらの調査結果から抽出した問題点を反映させて、がん・生殖医療ネットワークの充実を図り、さらに日本がん・生殖医療学会と連携し、がん生殖の登録システムを構築しました。

ガイドライン発刊前の診療実態の調査

① 生殖治療施設での治療実態
② がん治療施設での治療実態
③ がんサバイバーの出産の実態
④ 地域ネットワークの実態

把握した実態に基づいた問題提起、成果の還元

手引き書刊行
地域ネットワークの充実
登録システム稼働



日本がん・生殖医療オンライン登録システム（JOFR）
https://database.j-sfp.org

がん患者の妊孕性温存のための診療マニュアル

Coming soon

① 2015年までの5年間で
凍結実施件数：胚・卵子1,085件、卵巣組織122件
対象疾患：乳がん69%、血液がん20%
すでに移植に用いられた胚や卵子数：胚361個、卵子19個

② 2014年1年間では
初診患者に対して妊孕性温存の説明をするか否かは施設や医師による格差、疾患領域による差が大きかった。

③ 2015年までの5年間で回答された1,102,179分娩のうち
がんサバイバーの出産例：1,450例（子宮腫瘍除く）
がん治療前に凍結した卵子・胚を用いた妊娠：28例（1.9%）
出産例の約1/4は不妊治療後の妊娠だった。

④ 2017年7月時点で
地域ネットワークのカバーエリアは基本的には県単位。
稼働状況に関しては、年間相談者数や院外紹介率がネットワーク毎に大きく異なっていた。
がん治療施設数、がん治療医数の多い東京をはじめとする都市部ではネットワークを介しない連携が行われていた。

［座右の銘］ 学問に王道なし
［休日の過ごし方］ 天気の良い日に丸の内界隈をショップをのぞきながらお散歩するのが好きです。
（発表者：原田　美由紀）

認知症の人も安心してがん治療を受けられるために



国立がん研究センター
小川　朝生
（写真中央）

超高齢社会を迎え、がんに罹患される方の4人に3人は、65歳以上の高齢者が占めています。高齢の方は、高血圧や糖尿病など、がん以外の病気の治療をしつつ、がんの治療を進めていく場合が多くあります。そのようななかに認知症も含まれます。いま、入院をして治療を受けられる方の5人に1人は認知症があると考えられています。

認知症は、「ものわすれ」のイメージが強いのですが、実は、「ものわすれ」以外にも患者さんを悩ませる症状があります。たとえば、

① 治療を理解して、治療するかどうかをご自身で決めることが難しくなる、
② 痛みや体調不良を伝えることが苦手になるため、体調を崩しやすくなる、
③ せん妄という意識障害を起こしやすくなり、転倒したり、点滴を抜いてしまうなど、安全に治療を進めるのが難しくなる、
④ 治療を受けて家に戻っても、体調を崩して再入院をしやすくなる、

などがあります。認知症があっても、安心してがん治療を受けられるような体制を、専門的ながん治療を提供する拠点病院（がん診療連携拠点病院と言い、全国に約430施設指定されています）で整える必要があります。

この研究では、認知症の方に生じやすい問題について、がん専門スタッフが対応できるような支援方法を作り、全国の病院に提供することを目指しています。

認知症があっても安心して治療を受けられるために、認知症にあわせたケアのプログラムを用意します

①治療の内容をわかりやすく伝え、
治療の方針を自分で決められるように
サポートします



②痛みを早くみつける
ケアの工夫をします



③せん妄を防ぐケアを
用意します



④退院した後に体調を崩さないような
サポートをします



［座右の銘］ とりあえずやってみる
［休日の過ごし方］ 読書、能など

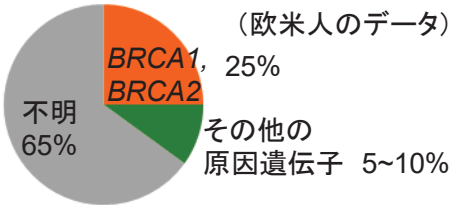
家族性乳がんの新しい原因遺伝子・変異を見つけ、正確な診断法を開発する



昭和大学
中村　清吾

家族性乳がんとは、血縁者の中に乳がんを発症した方が複数いる場合を指し、乳がん全体の15～20%を占めます。
家族性乳がんの症例のうち、約25%は*BRCA1*, *BRCA2*という遺伝子、さらに10%はその他の遺伝子が原因と判明していますが、65%は原因遺伝子が不明とされています。

家族性乳がんの原因遺伝子

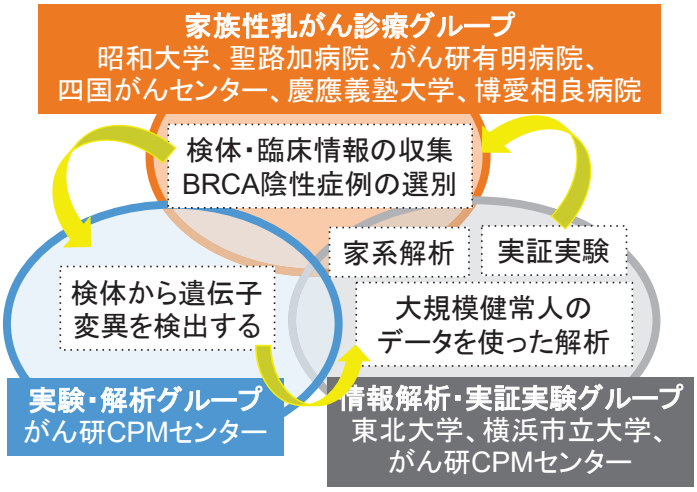


家族性乳がんの診断は、患者さんの人生（早期発見、予防的切除、結婚・出産、家族・親族の検査など）に大きな影響を与えるため、遺伝子診断等を含め正確に行う必要があります。

この研究の目的

1. *BRCA1,BRCA2*以外の遺伝子で、家族性乳がんの原因になると判明している遺伝子について、今までに知られていない変異を見つける
2. 家族性乳がんの今までに知られていない新しい原因遺伝子を見つける

研究グループの役割

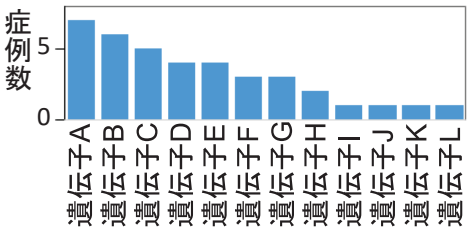


結果　*BRCA1, BRCA2*の遺伝子に変異がない家族性乳がんの症例 **568症例**を集めました。

1.　既に知られている原因遺伝子の今までに見つかっていない変異を見つけました

遺伝子に違い（変異）があるとしても、必ずしも病気の原因になるわけではありません。568症例中に見つかった変異が、家族性乳がんの原因になりうるかどうか、客観的にコンピューターで判定し、下の3種に分類しました。その結果、37症例（6.5%）で12個の遺伝子に病気の原因となる変異がありました。

変異の分類
- 病気の原因となる
- 判定が難しい
- 病気の原因とならない



2.　今までに知られていない新しい原因遺伝子の候補を見つけました

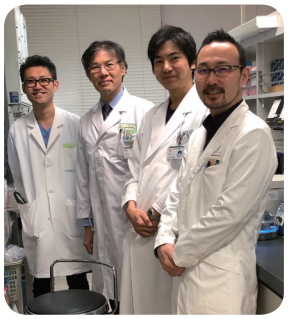
現在、その遺伝子にどのような特徴があるのか調査中です。

今後は、乳がんの検体や、患者さんのご家族の検体を用いて解析を進め、本当に家族性乳がんの原因遺伝子となっているのか確認していきます。

［座右の銘］ 日々是俥日
［休日の過ごし方］ スポーツ観戦（特に野球）、ゴルフ

6-1 ひとりひとり違う！ゲノム医療ツアー
8-3 メディアで話題のがん研究ツアー

進行大腸がんの薬剤感受性を事前に予測する新規診断器の開発



研究代表者
東北大学
石岡　千加史
（写真左から2人目）

発表者
東北大学
大内　康太
（写真右から2人目）

背景

- ✓ 進行大腸がんに対する化学療法において、細胞の増殖や生存を促す信号を制御する上皮成長因子受容体（Epidermal Growth Factor Receptor: EGFR）を阻害する抗体薬（抗EGFR抗体薬）は、有効な薬剤の一つとされています。
- ✓ 進行大腸がんの約50%は特定の遺伝子（*RAS*遺伝子）に変異があり、抗EGFR抗体薬に抵抗性であることが示されたことから、*RAS*遺伝子変異は、抗EGFR抗体薬の治療効果を事前に予測する手段として確立されました。
- ✓ *RAS*遺伝子変異がない大腸がん（*RAS*遺伝子野生型大腸がん）のうち、抗EGFR抗体薬により実際に腫瘍が縮小する割合の上乗せ効果は30%程度であり、治療効果予測精度は十分ではありません。
- ✓ 当研究室では遺伝子の配列変化を伴わない遺伝子発現制御機構であるDNAメチル化に注目して、抗EGFR抗体薬の治療効果との関連を探索しました。

方法と結果

- ✓ *KRAS*遺伝子野生型の進行大腸がんを対象として、遺伝子全体におけるDNAメチル化状態を解析しました。
- ✓ 進行大腸がんは、遺伝子全体に高頻度にDNAメチル化を生じている群（高メチル化群）と、DNAメチル化頻度の低い群（低メチル化群）の2群に分類されることが明らかになりました（図1）。
- ✓ 2群間で抗EGFR抗体薬の治療成績（奏効率：腫瘍の縮小が得られる割合、無増悪生存期間：治療開始から腫瘍が進行するまでの期間）を比較すると、いずれにおいても高メチル化群は低メチル化群に比べて治療成績に劣る傾向が示されました。
- ✓ 高メチル化群における治療成績は、従来治療抵抗性とされてきた*RAS*遺伝子に変異を有する症例群と同等であり、高メチル化群は抗EGFR抗体薬に抵抗性であることが示されました（表1、図2）。
- ✓ 事前にDNAメチル化状態を調べることで治療抵抗性の症例群（高メチル化群）を治療対象から除外することが可能となり、適切な治療を受ける機会を逸するリスクや不要な副作用の発現リスクの回避につながることが期待されます。

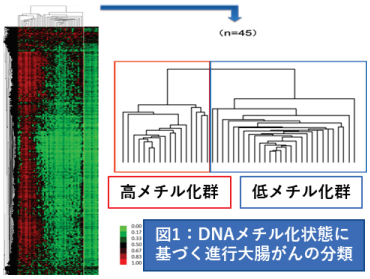
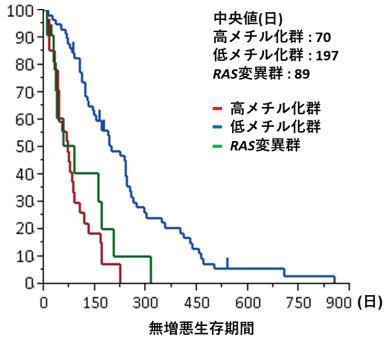


図1：DNAメチル化状態に基づく進行大腸がんの分類

表1：抗EGFR抗体薬の奏効率の比較

	高メチル化群	低メチル化群	*RAS*変異群
奏効率	3.7 %	37.9 %	9.1 %

図2：抗EGFR抗体薬投与後の無増悪生存期間の比較



開発状況と今後の展望

- ✓ 遺伝子上の16領域のメチル化状態を調べることで、高メチル化群と低メチル化群に分類可能である診断器を開発しました。
- ✓ 今後は臨床性能試験を行い、2年を目途に図3に示した位置づけでの臨床導入を目指します。

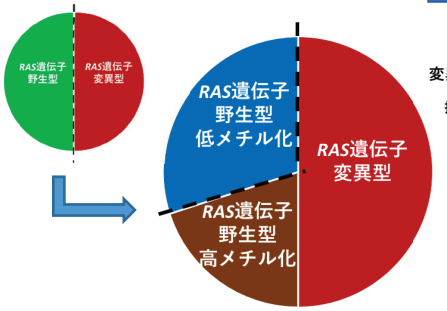
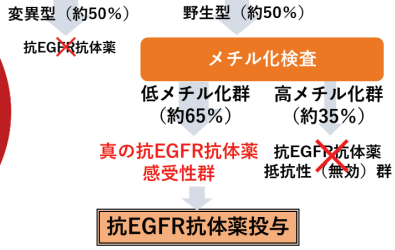


図3：本分類法の位置付け



［座右の銘］ 向上無辺際
［休日の過ごし方］ 市民公開講座（NPO法人でのボランティア活動）、サイクリング、温泉
（研究代表者：石岡　千加史）

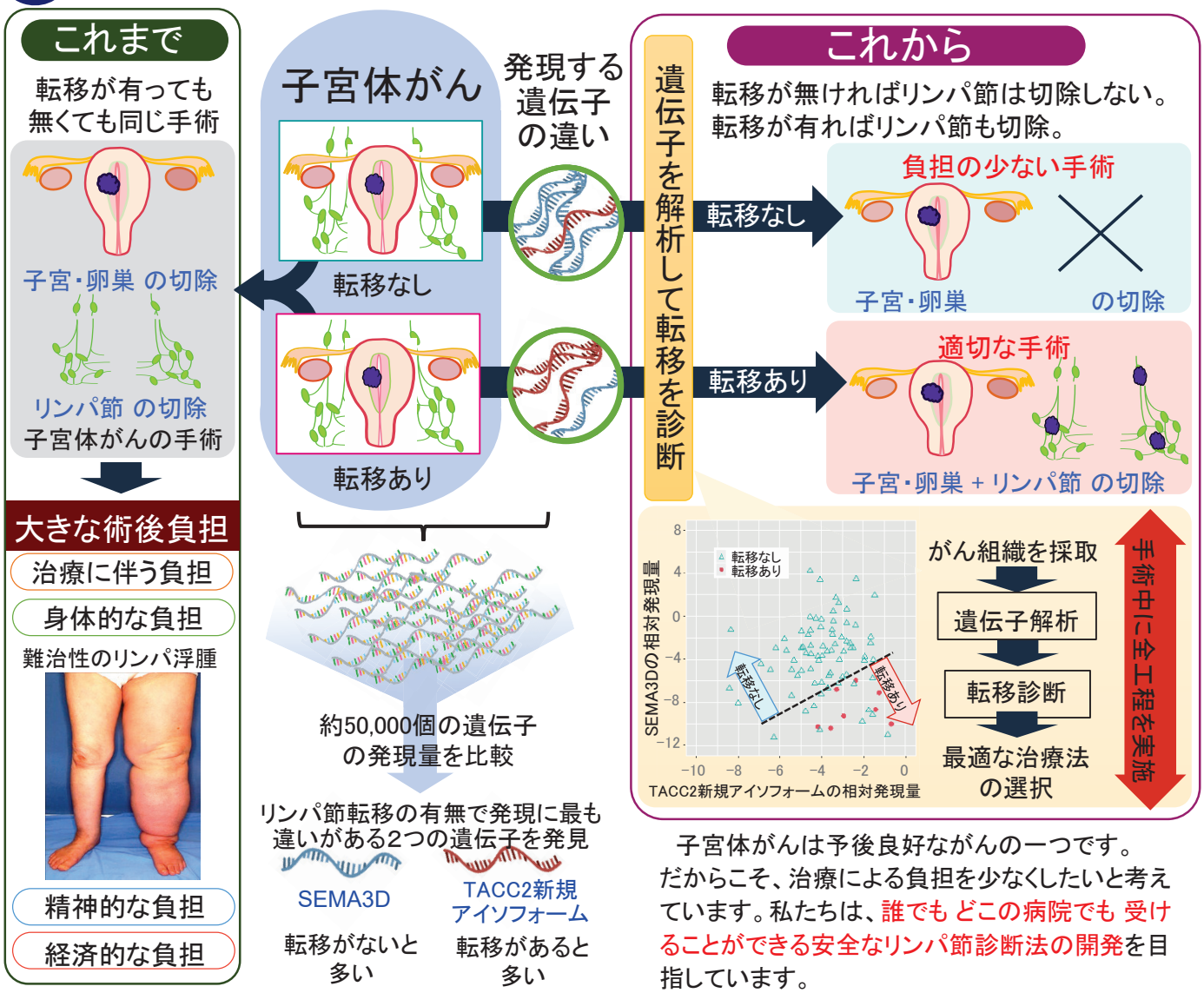
遺伝子でリンパ節転移を見分ける
～女性にやさしい子宮体がんの治療へ～



順天堂大学
寺尾　泰久

子宮体がんは婦人科がんで最多のがんで、治療は手術が基本です。手術では、がんが転移している可能性があるリンパ節も切除するのが一般的ですが、リンパ節に転移がなかった場合、結果的にリンパ節切除は過剰実施であったことになってしまいます。過剰なリンパ節郭清は治療的意義に乏しいだけでなく、難治性のリンパ浮腫を引き起こしたり、術後の日常生活が著しく妨げられる原因になっています。もしもリンパ節転移の有無を遺伝子で見分けることができれば、多くの女性が負担の少ない ”やさしい“ 手術治療を選択することが可能となります。

識 発現する遺伝子の違いを治療法選択へ役立てよう



子宮体がんは予後良好ながんの一つです。だからこそ、治療による負担を少なくしたいと考えています。私たちは、誰でも どこの病院でも 受けることができる安全なリンパ節診断法の開発を目指しています。



［座右の銘］ 無駄になる努力は無し
［休日の過ごし方］ スポーツ観戦。特にラグビー。

遺伝子のサビで胃の発がんリスクを予測する

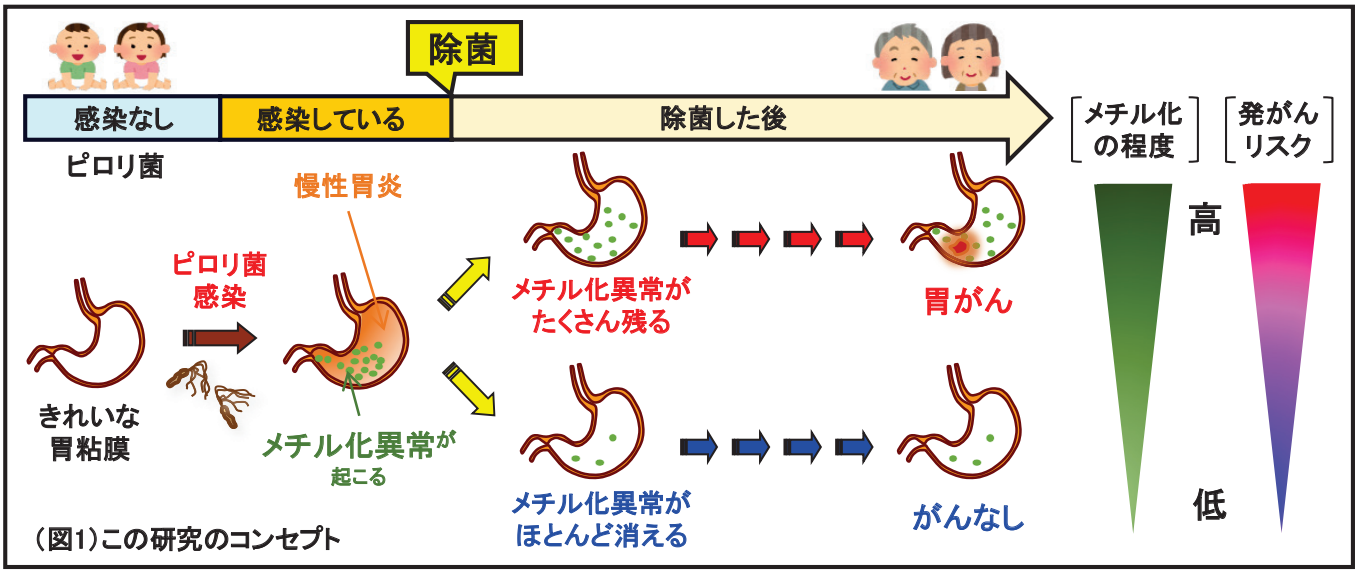


国立がん研究センター
牛島　俊和

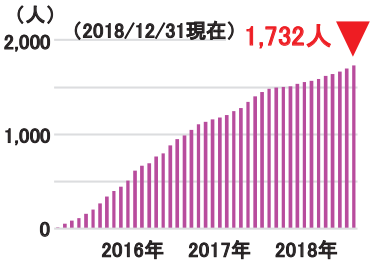
胃がんの原因になると言われているピロリ菌は、お薬で除菌することができます。しかし、一定の確率で**ピロリ菌除菌後も胃がんはできてしまいます**。今までは、どんな人が胃がんになりやすいかを正確に予測することはできませんでした。

がんは、なんらかの理由で遺伝子がうまく働かなくなると発生することがわかっています。ピロリ菌感染によっておこる「**遺伝子のサビ（＝メチル化異常）**」も、がんの原因になります。

そこで私たちは、**正常な胃粘膜の細胞にできたメチル化異常（＝遺伝子のサビ）を測ることで、発がんリスク（＝胃がんのできやすさ）を予測できるか**という研究を行っています（図1）。



（図1）この研究のコンセプト



（図2）研究参加登録者数



（図3）研究協力病院

この研究にご参加いただけるのは、20歳以上75歳以下のピロリ菌除菌後の健康な人です。現在までに約1,700人の方にご参加いただいています（図2）。全国の67病院において、2019年5月31日まで、この研究の登録を行っています（図3）。

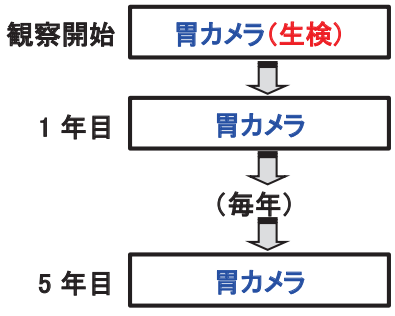
この研究では、採取させていただいた胃粘膜のメチル化レベルを測定し、その後5年間毎年胃カメラで胃がんが発生しないかを観察します（図4）。

この研究により、将来、胃がんの検診は、

- メチル化レベルが高い（＝胃がんのリスクが高い）人：こまめに
- メチル化レベルが低い（＝胃がんのリスクが低い）人：やや間をあけて

その人に応じた適切な間隔で、胃カメラを受けることができるようになると考えています。

（図4）研究の流れ



［座右の銘］・成せばなる　　・大胆にして細心であれ
［休日の過ごし方］日本にいれば研究所で働いています。外国にいれば、街を歩いています。休日に限らず、美味しいワインは大好きです。

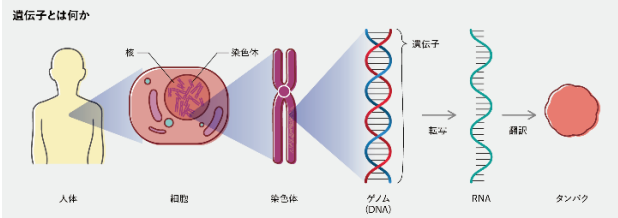
東大オンコパネル（TOP）からがん治療へ



東京大学
鹿毛　秀宣

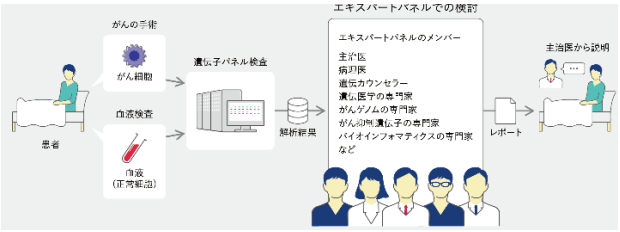
①DNA？遺伝子？ゲノム？

- DNA･･･各細胞の設計図の役割をしている物質
- 遺伝子･･･細胞の中のタンパクを決定するDNAの集まり
- ゲノム･･･人ひとりのすべての遺伝子の全体



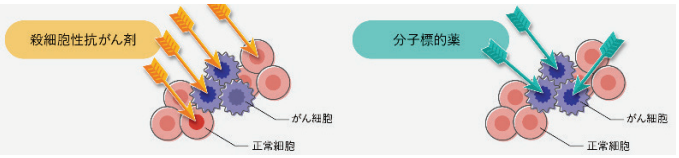
②がん遺伝子パネル検査？がんゲノム医療？

- 2万以上ある遺伝子のうち、がんに関係する数十から数百を選んで、異常を調べる検査

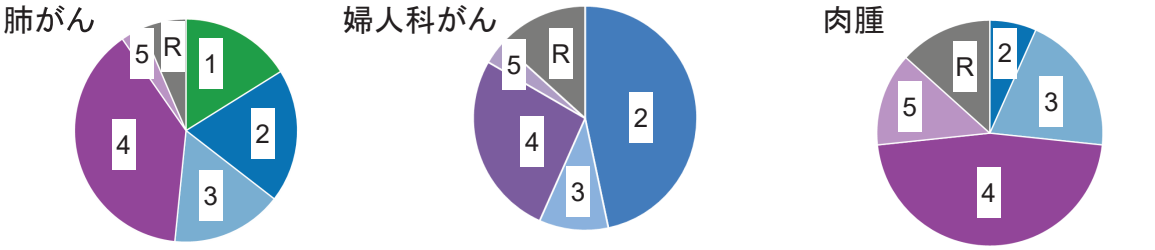


← がんゲノム医療

↓分子標的療法↓

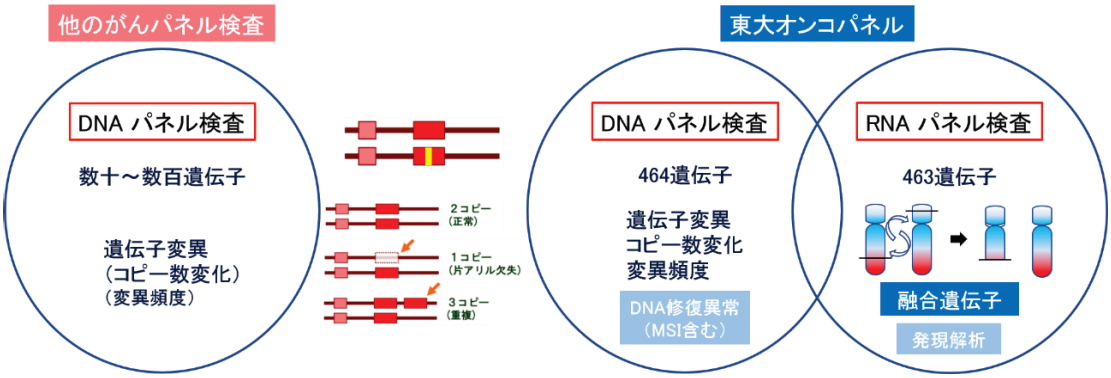


③がんゲノム医療の可能性と限界



1: 保険適応の薬あり　2: 適応外の承認薬あり･臨床試験あり　3–5 : がんとの関係が報告されている　R : 薬への耐性あり

④東大オンコパネルと他のパネル検査との違い

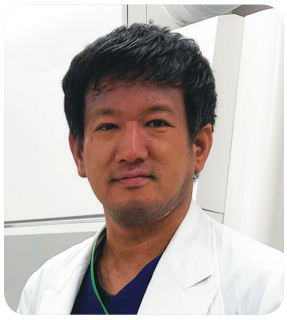


［休日の過ごし方］ 子供と遊ぶ、勉強をみる、バスケットボール、読み聞かせ、仕事

がん細胞と免疫細胞の状態からがん免疫療法の効果を予測し新たながん治療法を開発する

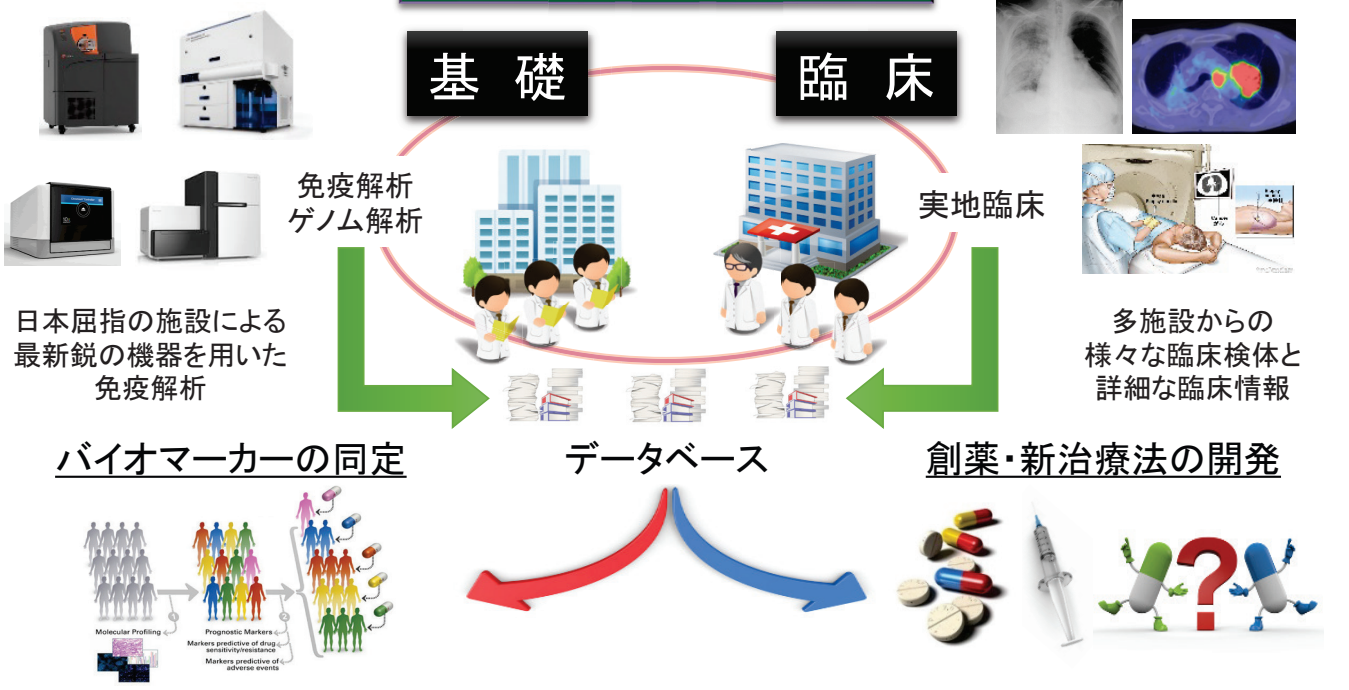


研究代表者
国立がん研究センター
西川　博嘉



発表者
熊本大学
福島　聡

研究内容



抗CTLA-4抗体や抗PD-1/PD-L1抗体などの免疫チェックポイント阻害剤によるがん免疫療法は、劇的な臨床効果を示し、様々ながんへの適応が拡大されています。これらのがん免疫療法は、直接がん細胞を攻撃するのではなく、個々人に備わっているがんに対する免疫力を増強してがんを駆逐する方法です。個々人の免疫力には違いがあり、すべての患者さんで期待された効果が得られるわけではありません。

この研究では、がん免疫療法の投与前後で、がん細胞と血液から採取した免疫細胞の性質を最新鋭の機器を用いて詳細に解析し、**① がん免疫療法に感受性の高い患者さんと低い患者さんを見分ける因子を明らかにします（バイオマーカーの同定）。**さらに、集積した膨大な基礎および臨床データから、がん免疫療法に感受性の低い患者さんで過剰もしくは不足している要因を明らかにし、これらの要因を改善することで**② がん免疫療法に対して“高い感受性をもつ免疫力”を獲得できるような新たながん免疫療法を開発します（創薬・新治療法の開発）。**

［座右の銘］ 人生一度きり
［休日の過ごし方］ 子供とボルダリング。トロンボーン演奏。ジャズが好きです。
（発表者：福島　聡）

PD−1抗体がん免疫治療の増強効果を目指した併用剤の開発

ノーベル賞受賞！画期的な免疫療法につながったPD−1の発見！



研究代表者
京都大学
本庶　佑



発表者
京都大学
茶本　健司

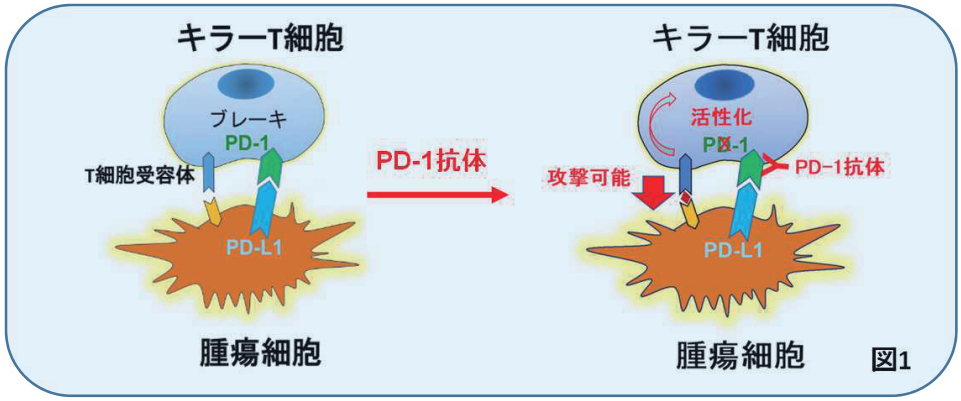


図1　PD-1抗体治療の仕組み。がん細胞は、キラーT細胞上のPD-1ブレーキをPD-L1という足で踏み、キラーT細胞からの攻撃を逃れます。PD-1抗体はキラーT細胞のブレーキをブロックし、劇的ながん治療効果を発揮しました。このがん免疫治療法は今世界中から注目されていますが、依然として無効な患者も存在します。PD-1阻害による抗腫瘍効果メカニズムを解明し、PD-1抗体の腫瘍抑制効果を増強する併用治療法が求められています。

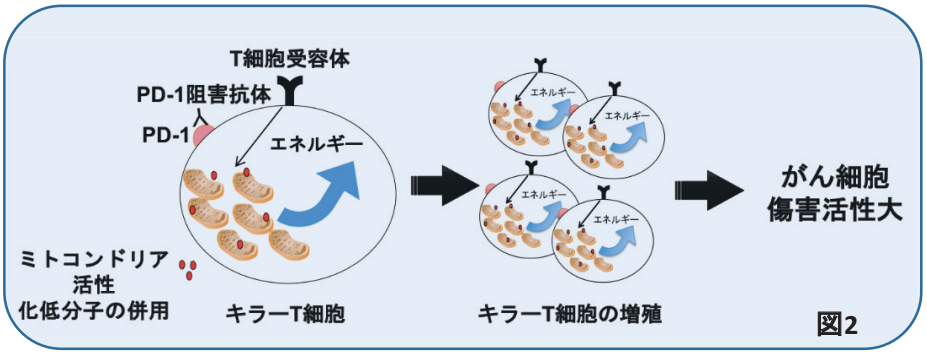


図2　T細胞エネルギー代謝の重要性。ミトコンドリアはT細胞の中でエネルギーを作る役割をします。エネルギーはキラーT細胞の活性化や分裂に必要です。我々は、低分子化合物でT細胞のミトコンドリアを活性化させ、PD-1阻害がん免疫治療を増強できることを動物モデルで実証しました。

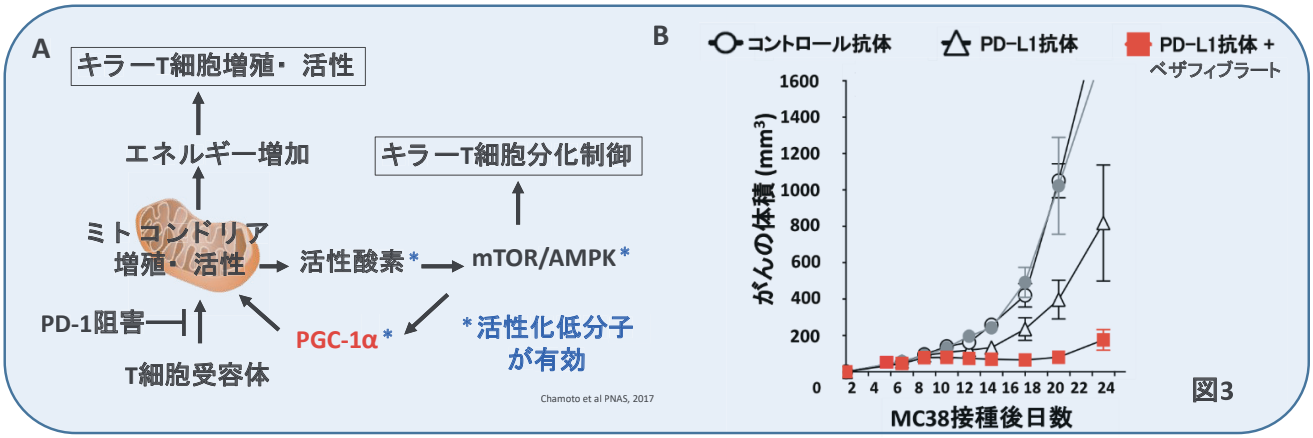
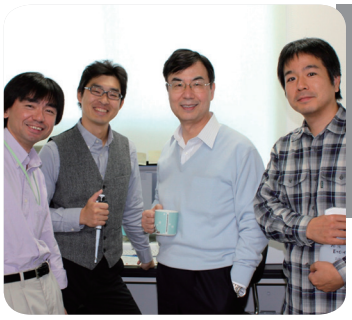


図3 併用剤の開発。A）詳細な解析によりミトコンドリア活性に関連する分子を刺激すると（図中＊）、治療効果を増強できることがわかりました。B) PGC-1αシグナルを刺激するベザフィブラートは、高脂血症の薬として臨床で使用されていますが、PD-1抗体治療効果の増強が期待され、現在臨床治験を行っています。

［座右の銘］有志竟成（ゆうしきょうせい）：志を曲げることなく堅持していれば、必ず成し遂げられるということ。

［休日の過ごし方］ゴルフ。忙しい日でも毎日素振りを欠かさない。Age shoot（年齢と同じスコアをだすこと）が夢である。（研究代表者：本庶　佑）

制御性T細胞を利用したがん治療は可能か？

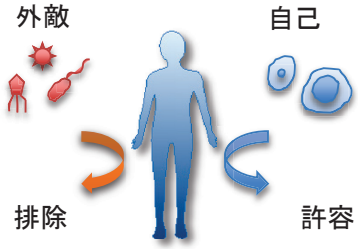


研究代表者
大阪大学
坂口　志文
（写真右から2人目）

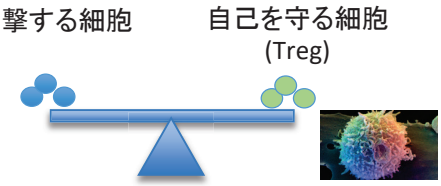
発表者
大阪大学
大倉　永也
（写真左から1人目）

制御性T細胞(Treg)とは？
制御性T細胞(Treg)は、抑制性免疫制御に必須の細胞群であり、異常、過剰な免疫反応を負に制御することにより免疫恒常性を維持しています。この特性からTregのコントロールは、自己免疫疾患や移植臓器拒絶の抑制、がん免疫の強化等に有効と考えられています。

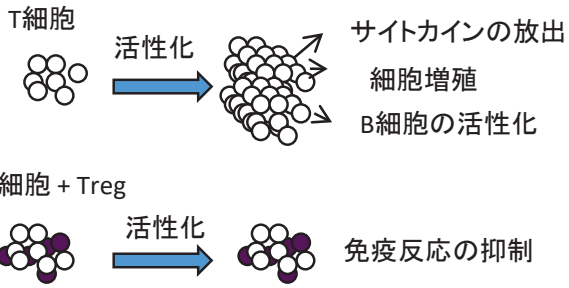
免疫系



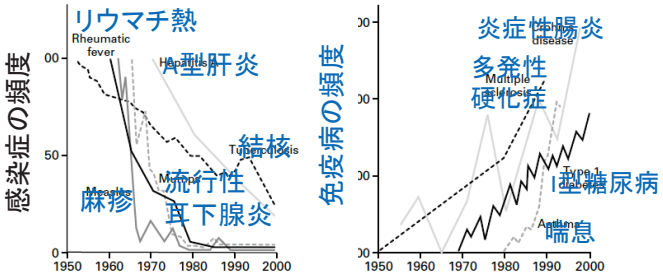
免疫系は、攻撃する細胞と守る細胞でバランスがとられている



Tregによる積極的な免疫抑制



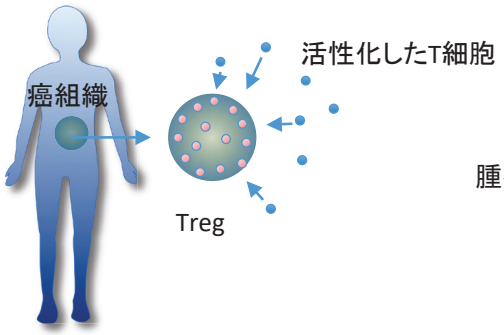
感染症の減少と自己免疫疾患の増加



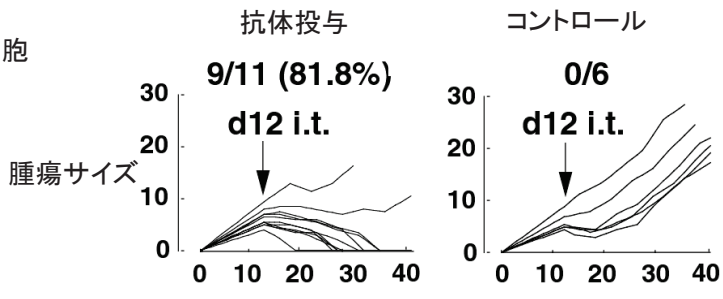
J-F. Bach (2002)

Treg除去による免疫活性化により、癌を排除しうる
Treg除去による免疫活性化は非常に強力であり、動物モデルにおいては癌を完全に排除しうることができます。この結果からTregを標的としたがん免疫療法は、ヒトへの臨床応用が非常に期待されています。一方本法の問題点は、Treg除去により自己免疫疾患を引き起こす危険性があることです。そこで現在、抗腫瘍免疫活性を高めながらも、自己免疫疾患を回避しうる方法の開発が進められており、いくつかは既に臨床での有効性、副作用等の検証が進められています。

癌組織の中にはTregがたくさん存在し、免疫細胞の攻撃を回避している



Tregを除去する抗体を投与すると腫瘍サイズは小さくなる



K. Ko et al. (2005)

Treg除去による癌免疫療法は、他の治療法との組み合わせにより、治療効果を大きく改善できる可能性があります。

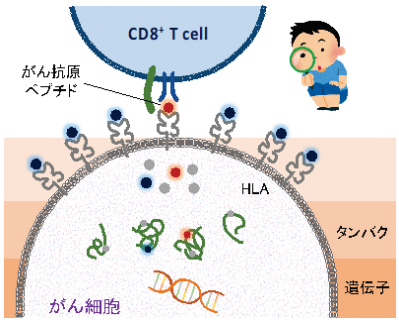
［休日の過ごし方］ 自転車, 好物: 麩まんじゅう（餡麩三乾羅）

（発表者：大倉　永也）

免疫細胞の新しい標的：長鎖ノンコーディングRNAがん抗原

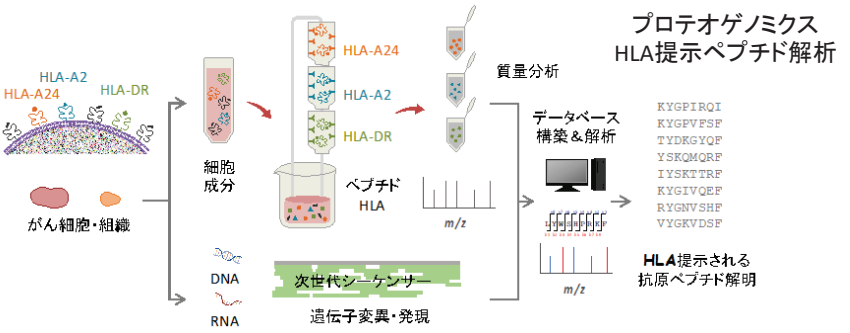


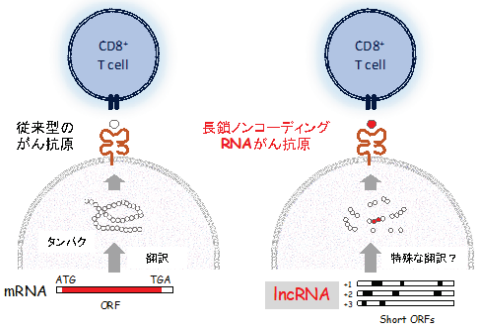
札幌医科大学
金関　貴幸



【背景】 患者体内の免疫細胞（とくにCD8⁺ T細胞）はがん細胞を認識し、ときには消滅させることがわかってきました。CD8⁺ T細胞はどのように、がん細胞と正常細胞を区別しているのでしょうか？答えは、がん細胞表面のHLAクラスI分子にあります。
HLAクラスI分子は常に抗原ペプチド（8-11個のアミノ酸）を提示しており、がん細胞に特有のペプチドが出てくると、CD8⁺ T細胞が感知して攻撃をはじめます。このような免疫細胞の標的・目印を「がん抗原（ペプチド）」と呼びます。

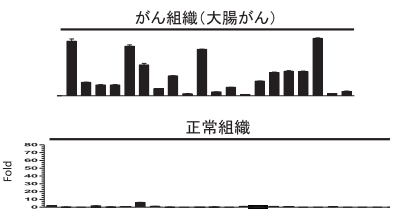
【目的】 どのような分子の断片がHLAに提示され、がん抗原として免疫標的になっているのか、未だに全貌が解明されておりません。私たちの研究グループはプロテオゲノミクスという手法で、がん細胞表面HLAクラスIに提示される数千種類以上のペプチドを網羅的に解析し、がん抗原の正体を探っています。



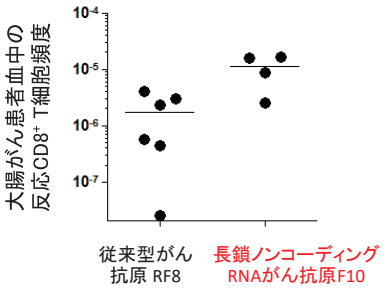


【研究成果】 ① 驚いたことに、タンパクをつくらないとされていた長鎖ノンコーディングRNA（long non-coding RNA, lncRNA）に由来するペプチドがHLAに提示されていました。② 同定した抗原RNA（lncRNA X）は、大腸がん組織で高頻度に発現しています。③患者血中には、このがん抗原（F10）に反応するT細胞が高頻度に存在しています。
以上から、長鎖ノンコーディングRNAからも部分翻訳が生じており、「がん抗原」のソースとなっていることがわかりました。T細胞は（通常タンパクだけではなく）ノンコーディングRNAの異常を感知し、幅広くがん細胞を免疫監視できることが明らかになりました。

【将来】 長鎖ノンコーディングRNAがん抗原は、ペプチドワクチンやT細胞輸注療法などの治療標的として直接活用することができます。また、その翻訳メカニズムを解明し、新しいタイプの免疫治療開発に活かしたいと考えています。



がん特異的な長鎖ノンコーディングRNA X の発現



［座右の銘］ 新しい発見というのは、思いもよらぬところから生まれることが多いと感じています。見逃さないことが大事。
［休日の過ごし方］ リュックに重たいカメラと機材を詰め込んで、写真撮影をしながら小旅行を楽しんでいます。

がんに対する次世代型遺伝子改変T細胞療法の開発

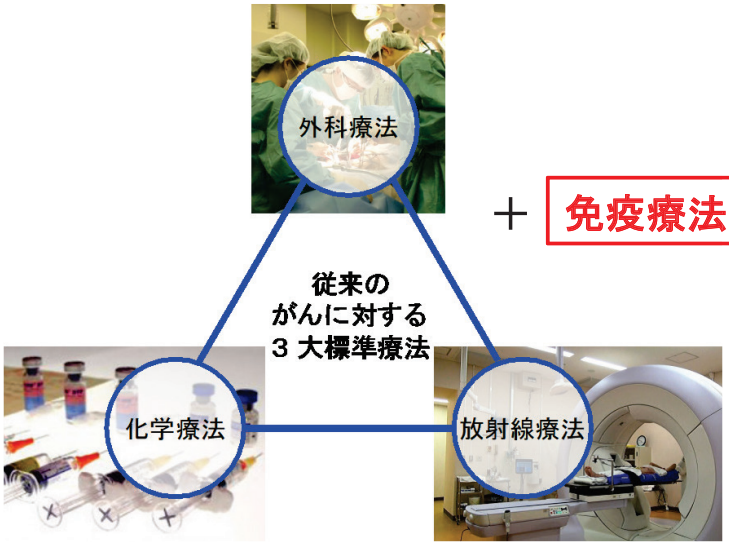




研究代表者
山口大学
玉田　耕治

発表者
山口大学
安達　圭志

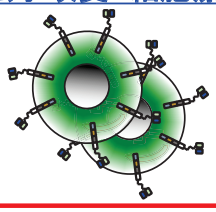
がんの治療には従来、外科療法・化学療法・放射線療法が適用され、多くの命を救ってきました。**免疫療法**は、従来型の治療法では治癒しきれない難治がんや進行がんに対する治療法として基礎研究が始まり、昨年のノーベル生理学・医学賞（本庶佑博士）の対象となった**免疫チェックポイント阻害療法**は、免疫療法の有効性を科学的に確立してがん治療に大きなインパクトを与えました。



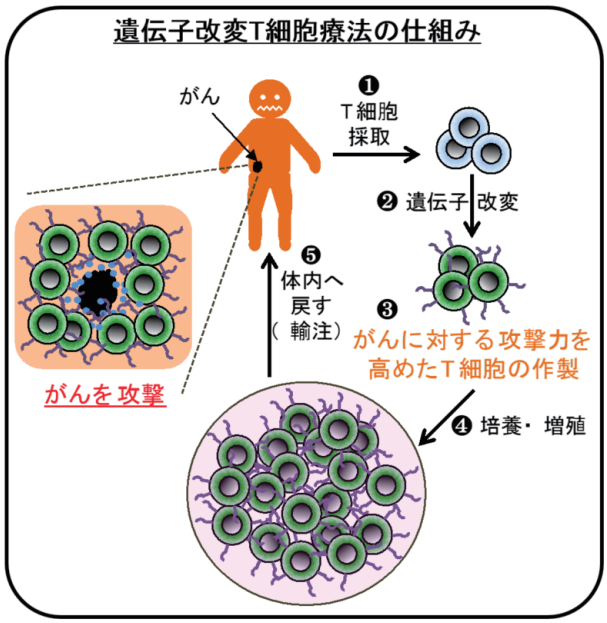
・免疫チェックポイント阻害療法
（ノーベル生理学・医学賞！）



・遺伝子改変T細胞療法

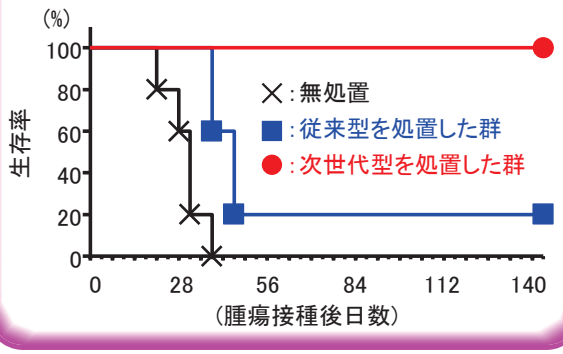


現在、免疫チェックポイント阻害療法に続く免疫療法として、抗がん効果を高める遺伝子改変を加えた患者さん由来の免疫細胞（T細胞）を輸注する**遺伝子改変T細胞療法**にも注目が集まっています。



私達は、がんの中でも特に治療の難しい**固形がんに対して、優れた治療効果を発揮しうる『次世代型遺伝子改変T細胞』の研究開発に取り組んでいます。**

マウスモデルにおいては、極めて高い治療効果を発揮する技術の確立に成功しており（下図）、1～2年以内に臨床試験を開始できるよう、これまで以上に研究を推進しています。



［座右の銘］人間万事塞翁が馬
［休日の過ごし方］ドライブや映画を見て過ごします　（発表者：安達　圭志）

7-5 いま話題！がん免疫療法ツアー
8-2 メディアで話題のがん研究ツアー

MEMO



MEMO

MEMO



JCRP
市民向けがんシンポジウム

AMED

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）
ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト（JCRP）
JCRP市民向けがんシンポジウム　要旨集

平成31年2月

国立研究開発法人日本医療研究開発機構
戦略推進部　がん研究課
〒100-0004　東京都千代田区大手町1-7-1　読売新聞ビル
https://www.amed.go.jp/

許可なく複写、複製することを禁じます。

JCRP

市民向けがんシンポジウム

AMED

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