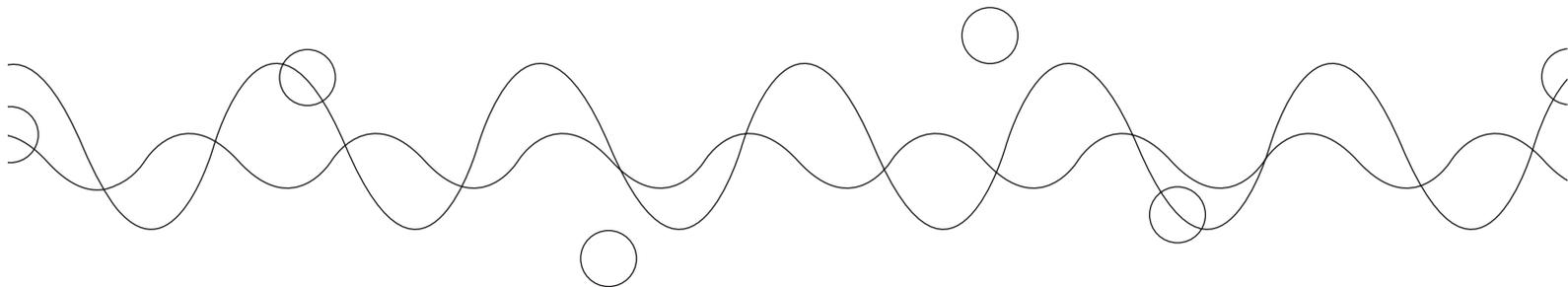


医療の俯瞰報告書

～がん（主に乳がん、肺がん、胃がん、膵がん）について～

平成22年3月



エグゼクティブサマリー

わが国は現在急速に高齢社会を迎えつつあり、高齢者の健康をどう守るかが大きな課題となりつつある。独立行政法人科学技術振興機構研究開発戦略センター臨床医学ユニットは、2007(平成19)年以降「医療の俯瞰」を進めてきたが、こうした超高齢社会に対応するため、いくつかの疾患を取り上げ俯瞰的な調査を行い、研究開発戦略の提言を行ってきた。今回は、日本人の死亡原因の第1位であり、その約3割を占めているがんについての調査結果を報告し、今後推進すべき研究開発の方向を提言する。

がんとは、生命活動の最小単位である細胞の調節機能に異常が生じ、無制限な増殖を繰り返す(自律的な増殖)、周囲の正常組織を壊しながら拡大し(浸潤)、離れた組織へ転移し(転移)、正常組織が必要とする栄養分を奪う(悪液質)などにより生命維持に必要な機能が失われ、生命が脅かされる疾患である。

がんは多くの部位で発症する疾患であり、死亡率・罹患率が多い部位として、肺、乳腺、胃、肝臓、大腸(結腸と直腸を合わせた部位)、膵臓、前立腺、子宮が挙げられる。臨床医学ユニットにおける事前検討の結果、今回は疾病の傾向が異なる4つのがん(乳がん、肺がん、胃がん、膵がん)を中心に調査を実施し、4つのがんを中心にがん全体の視点も含めた研究開発戦略の例を提案することとした。

がん全体に共通すると考えられる今後推進すべきテーマとして、がんの発症機構、診断法や治療法の確立が考えられる。具体的実施すべき研究開発戦略は多いが、代表的なものとして、「①がんの発生・進展機構の研究」、「②がんの診断、特にバイオマーカーの開発」、「③新しいがん治療薬の開発、その他の治療法の探索的研究」、「④疫学研究の推進」などが考えられる。また、インフラに関する実施すべき戦略としては、「⑤臨床研究センターの充実、臨床試験計画を調整する中央機関の設置、人材育成」、「⑥腫瘍内科医、放射線治療医などの人材の育成」、「⑦公的組織バンクの設置」、「⑧アジア地域におけるがんの共同研究、特に臨床試験の推進」、などが考えられる。

また、今後より高齢化が進むことを考慮すると、未発症者に対する“preemptive medicine”の重要性が今後増すと予想される。そのためには正確な発症前診断法の確立が必須であり、“preemptive medicine”実現に向けた研究開発戦略として、「⑨がん予防法の研究と普及」、などが考えられる。

乳がんは、米国を中心に強力に研究開発が進められた結果、診断・治療

法が顕著に進歩している。従って研究開発戦略の例としては、腫瘍サブタイプ別の化学予防、民族差を考慮したリスク因子の探索、リスク評価システムの構築、早期診断技術の確立（特に非浸潤性乳がん）などが考えられる。

肺がんは、喫煙が最大のリスク因子と言われており、禁煙が重要である。日本（アジア）で喫煙との関連のないEGF受容体遺伝子変異に伴うタイプの肺がんが、全肺がんの30%と高頻度に認められることが明らかになった。また、肺がんの約5%の原因と考えられるEML4-ALK遺伝子転座はわが国の研究者が発見しており、今後更に研究を進めることによって世界でリーダーシップを発揮できる可能性がある。従って研究開発戦略の例としては、民族差を考慮したアジア地域での国際共同試験、成因因子とバイオマーカー研究への支援などが考えられる。

胃がんは、特にアジアに多いがんであり、わが国が世界の中心となって予防、早期発見、治療、診断を牽引してきた。胃がんの患者はヘリコバクター・ピロリ（Hp；*Helicobacter pylori*）が陽性であるため、胃がんの発症にこの菌が深く関わっていると考えられている。また最近では、これまでの疾病タイプとは異なる欧米タイプの胃がんが増加傾向にある。今後の研究開発戦略の例としては、Hp除菌の有用性検証、Hp高リスク群のスクリーニング、Hp除菌に伴って増加が予想される欧米型胃がんに対する体制整備などが考えられる。

膵がんは、術後の延命率・期間が最も短い重篤ながんであり、早期診断が困難で、今のところ有効な治療薬が無く、世界的に研究開発が遅れている。従って研究開発戦略の例としては、早期膵がんの検診スクリーニングをめざした非侵襲的検査法の確立、膵がんの早期発見あるいは発症予防のための危険因子の同定を目指した研究の推進、膵がんの特性に対応した膵がん独自の治療法確立などが考えられる。

目 次

1. はじめに	1
1-1 背景	1
1-2 目的	3
2. 乳がん	4
2-1 がんの実態（疫学、予防、診断、治療など）	4
2-2 成因因子の研究状況	15
2-3 新しい診断・治療法の開発状況	16
3. 肺がん	21
3-1 がんの実態（疫学、予防、診断、治療など）	21
3-2 成因因子の研究状況	27
3-3 新しい診断、治療、予防法の開発状況	31
4. 胃がん	35
4-1 がんの実態（疫学、予防、診断、治療など）	35
4-2 成因因子の研究状況	42
4-3 早期診断、治療、予防法の開発状況	46
5. 膵がん	51
5-1 がんの実態（疫学、予防、診断、治療など）	51
5-2 成因因子の研究状況	59
5-3 診断、治療法の開発状況	62
6. 抗がん剤の開発状況と治験	66
7. 今後の研究開発戦略などの例	72
7-1 研究開発戦略などの例（がん全般）	72
7-2 研究開発戦略などの例（乳がん、肺がん、胃がん、膵がん）	78
8. まとめ	83
補足資料	84
(1) 学会動向	84
(2) 抗がん剤の市場規模など	86
(3) 政策状況	88
(4) 研究費、論文数比較	91
(5) 医療の俯瞰調査について	93
(6) 医療の俯瞰ワークショップ報告（2009年12月8日開催）	95
謝辞	101

1. はじめに

1-1 背景

ライフサイエンス分野で得られた成果を迅速かつ効率的に医療の現場へ応用するための仕組みづくりは、わが国における喫緊の課題となっている。高齢社会となったわが国では、医薬品、細胞治療、医療機器などによってより良い医療を実現するため、臨床研究を的確かつ迅速に行なうことが必要である。

独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター（JST-CRDS）臨床医学ユニットでは、臨床研究振興のための方策を検討し、統合的迅速臨床研究（Integrative Celerity Research, ICR）の推進を提案してきた（戦略イニシアティブ 統合的迅速臨床研究（ICR）の推進—健康・医療イノベーション—、2007年、独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター）。ICRは、臨床疫学と基礎研究に始まる臨床試験の各ステップを統合的かつ迅速に進め、臨床応用や企業化まで一貫して進めるために必要な研究方法・開発技術・環境整備、法ないし規制の改革などを提案するものである。また本コンセプトに則り、これまでに臨床研究を推進するための政策として臨床研究基本法の制定、臨床研究拠点の整備などを含むICRの推進、そして医薬品、医療機器の審査・承認機関のあり方などを提言してきた。

今後、国として戦略的に研究開発を推進していくためには、上記の他、基礎研究や臨床疫学などの成果と多様な社会ニーズに立脚した具体的な目標設定を行なう必要がある。しかしながら臨床医学の分野では研究開発戦略の策定に際して確立した方法論がなく、急速に発展しつつある医学の現状と国内外の社会情勢を踏まえた戦略策定が求められている。

JST-CRDSでは従来から専門家などとの意見交換の場の形成、科学技術分野における巨視的な俯瞰図の作成、俯瞰図を用いた推進すべき領域の抽出、諸外国の動向調査、などを通じてわが国の科学技術政策に関する提言を行ってきた。臨床医学ユニットでもこの手法に基づいた検討を行なってきたおり、社会的な状況を考えて糖尿病、がん、認知症という3つの重要疾患を抽出し、2008（平成20）年度には2型糖尿病を1つのモデルとした俯瞰のとりまとめを実施した（医療の俯瞰報告書～2型糖尿病について～、2009年、独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター）（図1参照）。また2009（平成21）年度は、がんと認知症について俯瞰のとりまとめを実施することとした。本書は、そのうちのがんに関する医療の俯瞰報告書である。

がんは多くの部位で発症する疾患である。その中でも死亡率・罹患率が多い部位は、肺、乳腺、胃、肝臓、大腸（結腸と直腸を合わせた部位）、膵臓、

前立腺、子宮が挙げられる。そこで、臨床医学ユニットで事前に検討し、今回は疾病の傾向が異なる4つのがん（乳がん、肺がん、胃がん、膵がん）を中心に取り上げることとした。4つのがんについて疾病の疫学、基礎研究、予防、診断、治療法の開発、臨床、などに関する調査を行い、それらの実態に基づき4つのがんを中心にがん全体の視点も含めた研究開発戦略の例を提案することとした。以下、本報告書で取り上げる4つのがんの特徴を記す。

①「乳がん」

罹患者数は女性で1位となっており、近年日本において急速に増加しているがんである。一方で、乳がん罹患者率が高い米国では、他のがん疾病と比較して多額の研究開発費が投下され、活発に研究開発が行われた。その結果、診断・治療法が顕著に進歩し、早期発見・早期治療によって死亡率が減少傾向を示している。

②「肺がん」

死亡数が男女共に1位、罹患者数は男性が2位であり、高齢化に伴って今後さらなる増加が予測されるがんである。最大のリスク因子は喫煙であり、わが国を含めた世界的な禁煙対策は重要である。欧米の肺がん罹患者はほぼ喫煙者であるが、日本（アジア）の肺がん罹患者には、非喫煙者がかなり多く見られることが知られている。その中にはEGF受容体変異やALK遺伝子変異をはじめとして特定の遺伝子異常を伴うものがあることが明らかになってきた。

③「胃がん」

特にアジアに多いがんであり、わが国が世界の中心となって予防、早期発見、治療、診断を牽引してきた。他のがんと比較すると、欧米における研究及び医薬品開発は活発でない。わが国では、死亡数は男女共に2位、罹患者率は男性1位、女性2位である。診断法の開発が進み早期診断が可能となってきたが、患者数は未だに多く、また進行がんの予後が悪い重篤ながんである。胃がんの患者はヘリコバクター・ピロリ（Hp；Helicobacter pylori）が陽性であるため、胃がんの発症にこの菌が深く関わっていると考えられている。最近では、これまでの疾病タイプとは異なる欧米タイプの胃がんが増加傾向にある。

④「膵がん」

罹患者数は6位、死亡数は5位と多い上に、術後の延命率・期間が最も短い重篤ながんである。その理由として、早期診断が難しく、また今のところ有効な治療薬が無いことが問題とされている。世界的に研究および医薬品の開発が遅れているが、増加傾向にあり、難治性がんの代表として取り上げることとした。

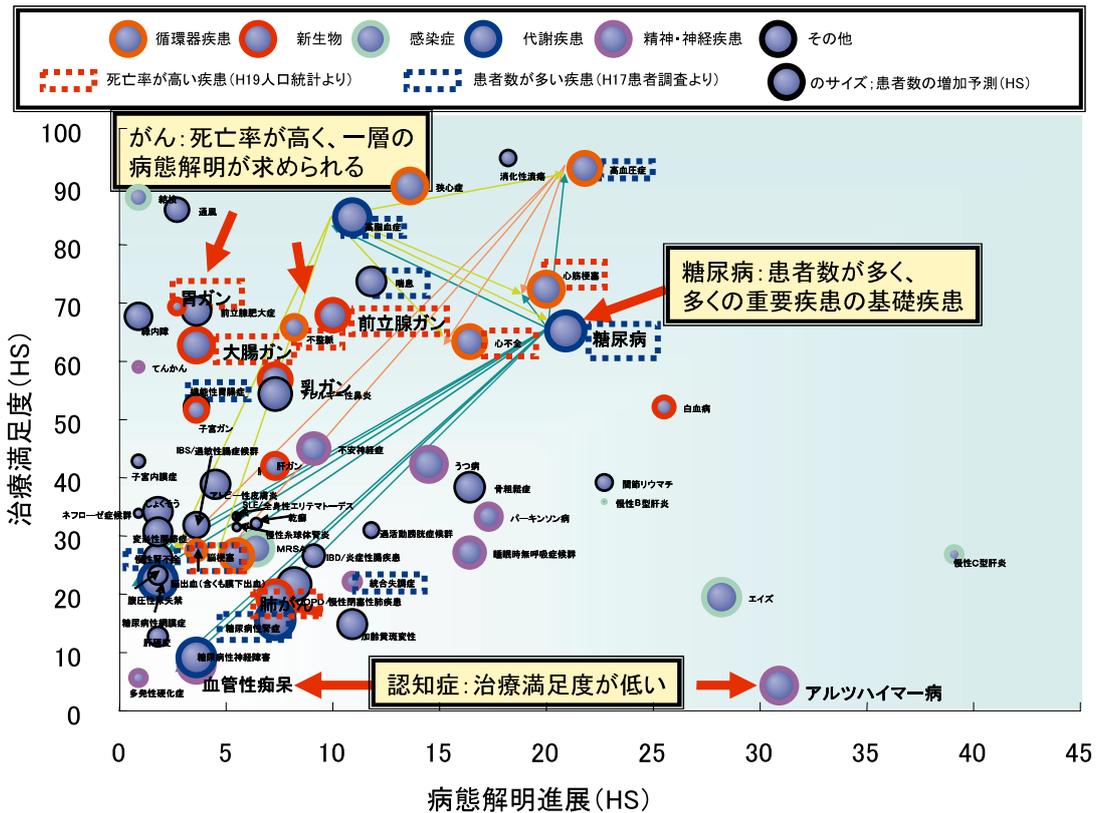


図1. 国として取り組むべき重要疾患抽出のための疾病俯瞰図。

(病態解明進展と治療満足度の関係を表し、丸の大きさは患者数の増加予測を表す。その他の凡例については図中を参照のこと。「国内基盤技術調査報告書2015年の医療ニーズの展望（ヒューマンサイエンス振興財団）」中の「医師に対するアンケート調査結果」をもとにJST-CRDSにて図作成。)

1-2 目的

医療の俯瞰では、わが国の臨床研究の現状をICRのコンセプトに則って整理・検討し、その結果に基づき今後わが国で必要となる研究開発戦略案を検討することを目的とした。ICRではまず現在の疾病状況を疫学の観点から科学的に理解し、その上で基礎研究並びに病因研究から明らかにされる治療ターゲットについて、医薬品、再生医療、医療機器などの治療法を選択し、これを的確に臨床研究のトラックに載せて臨床応用に向けた開発を行い、患者への提供を目指す。従って治療医学が対象となるが、実際の臨床では患者数やその重症度などに関する臨床疫学データ、および疾病の正確な診断が基盤になくてはならない。また急速に高齢者が増加するという人口学的側面も考慮する必要がある。そのため疾病予防は大きな課題となってくる。医療の俯瞰では以上のような観点を含めた検討を行なった。

2. 乳がん

2-1 がんの実態（疫学、予防、診断、治療など）

1) 疫学

乳がん発生率は急速に増加しており、2000(平成12)年の時点でわが国の女性のがん罹患の1位となった。年齢階級別乳がん発生率の年次推移をみると、1975(昭和50)年以降現在に至るまで、全ての年齢層で増加が認められている(図2)。また、欧米と比較するとわが国の乳がん発生率は2000(平成12)年の時点で約40%となっている(図3)。

年齢階級別の乳がんの発生率が、国によって違うことが知られている。シンガポールとスウェーデンにおける年齢階級別乳がん発生率を年代別に調べたデータによると、40代前半までの発生率には大きな差がないが、50代以降(およそ閉経後)の発生率に明らかな違いが見られる(図4)。50歳前後をピークに発生率が横ばいとなるパターンはアジアに多く見られ、50歳以降も発生率が増加するパターンは欧米に多く見られる。また、アジアのパターンは徐々に欧米型のパターンへシフトしつつある。

Seowらの行ったシンガポールのbirth cohort研究によると、乳がんの発生増加は20代の後半には始まっている(図5)。正常細胞ががん化を始めてから臨床的に検出される乳がんになるまでには通常10年以上かかると考えられており、その推算を用いれば、10代あるいはそれよりも若年時に乳がん発生増加の要因があると予想される。

ハワイ在住日系人の研究からは、移民初代の乳がん発生率はわが国の水準とかわらないが、ハワイで生まれた日系人の乳がん発生率は米国の水準に近いことが分かっている。他のアジア系米国移民でも同じ傾向が認められている。これらの疫学研究から、わが国における乳がん発生率の急速な増加には、環境要因が深く関与していると予想される。

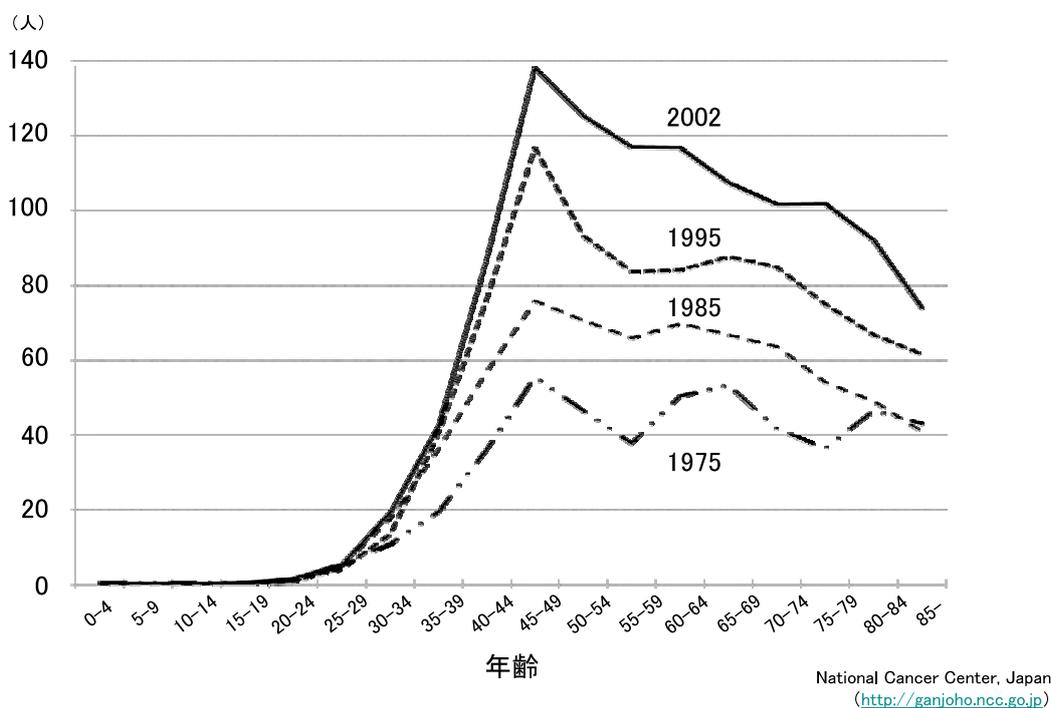


図2. 日本の年代別、年齢階級別乳がん発生率（人口10万人当たり）

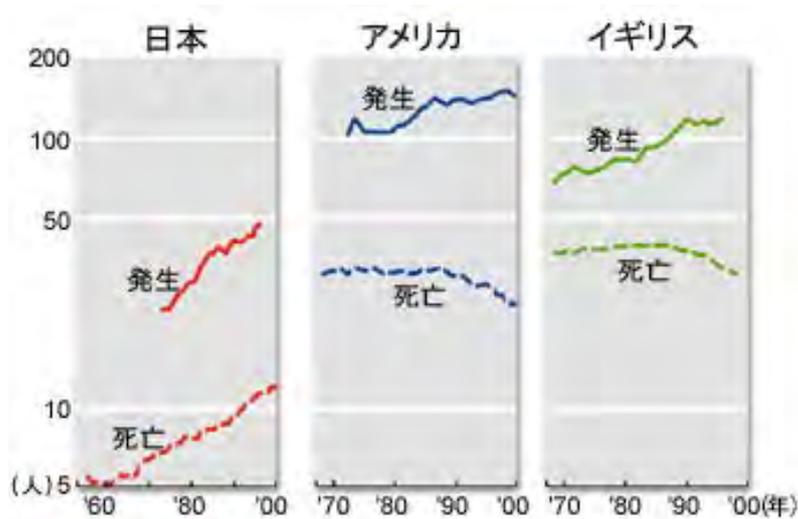


図3. 乳がんの発生と死亡率に関する日米英の年次比較

1. はじめに

2. 乳がん

3. 肺がん

4. 胃がん

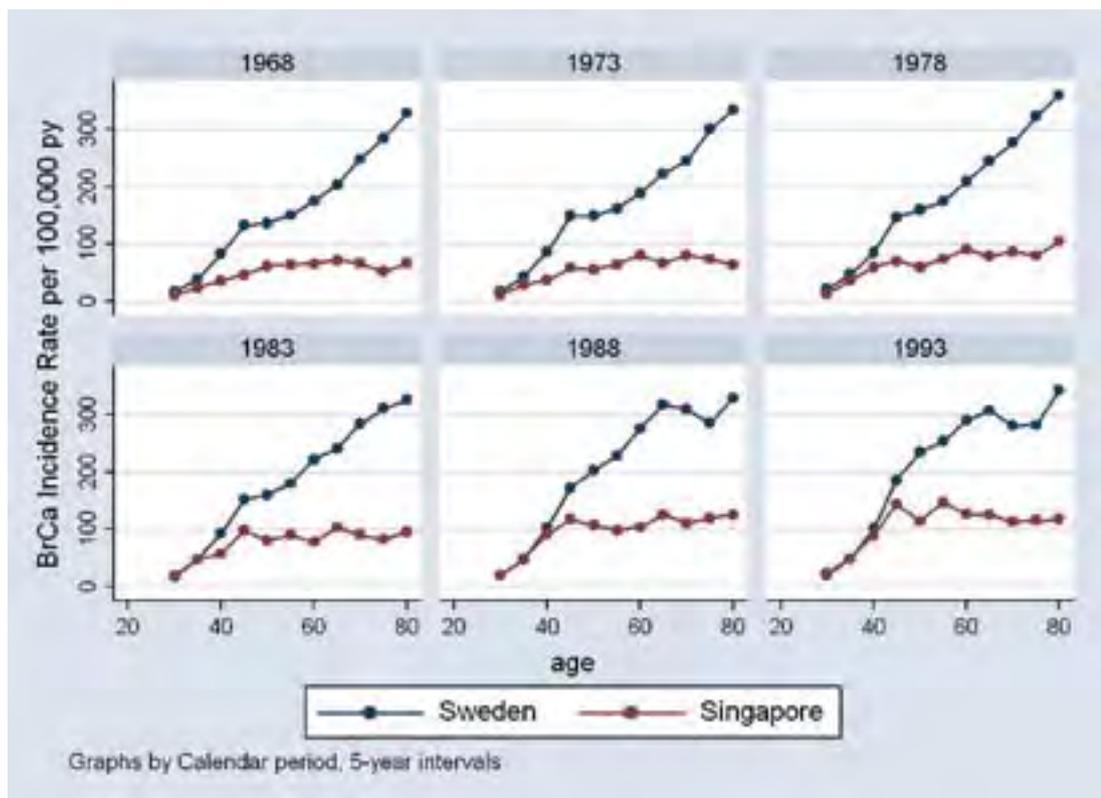
5. 膵がん

6. 状況とがん
治療の
開発

7. 戦後
研究
開発

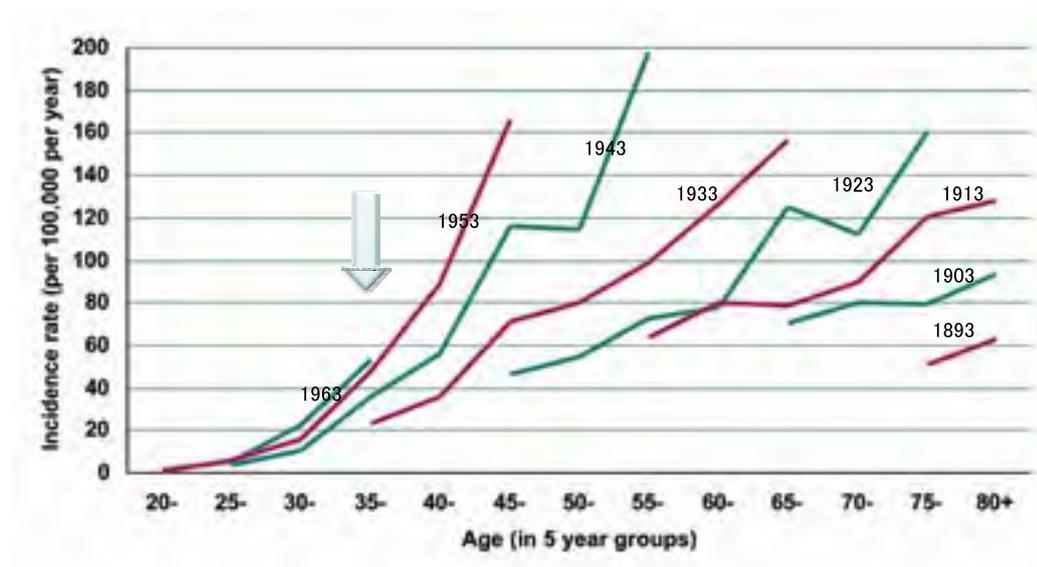
8. まとめ

補足資料



Chia KS et al, Int J Cancer 2005

図4. 年代別、年齢階級別乳がん発生率
(シンガポールとスウェーデンの比較)



Seow A et al (1995) Int J Epidemiol, 25: 40-45 (updated). Data from Singapore Cancer Registry

図5. 年齢階級別乳がん発生率に関するbirth cohort研究
(シンガポール在住女性、1968～2002)

2) 予防

【リスク因子】

乳がんの発生リスクは、がん抑制遺伝子であるBRCA1(転写因子) 遺伝子、BRCA2(転写因子) 遺伝子、p53(転写因子) 遺伝子、PTEN(脱リン酸化に関連) 遺伝子などの異常に関する遺伝的要因、放射線被爆などの外的要因、ホルモン/ライフスタイルに関連する因子などに大別され、異型性病変(前がん病変) や乳がんの既往などもリスク評価の際には重要な要素である。

身長、体重、体格、若年期や思春期におけるその増加速度、また、出生児体重、成人での体重、BMI (Body Mass Index、体重/身長²) の変化と乳がんリスクとの関連性は重要なテーマである。これまでに行われた疫学研究では必ずしも一定の結論が得られていないが、欧米とアジアの違いは留意すべきポイントと考えられる(表1)。胎児期から幼年期の成長、思春期の生育と乳腺の発達、エネルギー、脂質代謝などの観点からの検討や、乳腺の幹細胞の数や変化に関する基礎的な研究、民族間、地域間比較も重要課題と考えられる。

表1. BMIと乳がんのリスクの関連性

		研究数	Risk ratio per 5kg/m ²	95%CI
閉経前	北米	5	0.91	0.85-0.98
	欧州、豪州	9	0.89	0.84-0.94
	アジア、パシフィック	5	1.16	1.01-1.32
閉経後	北米	11	1.15	1.08-1.23
	欧州、豪州	14	1.09	1.04-1.14
	アジア、パシフィック	5	1.31	1.15-1.48

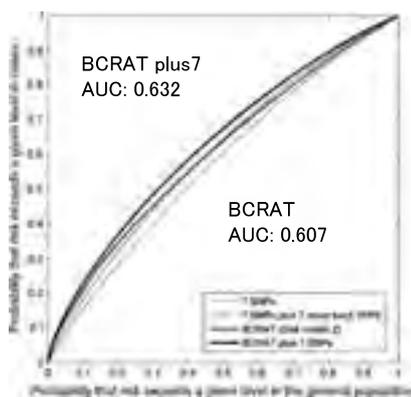
(Renehan et al. Lancet 2008; 371: 569-78. より引用)

【リスク評価】

GWAS (Genome-Wide Association Study、ゲノムワイド相関解析) を導入した乳がんのリスク評価について、最近いくつかの報告が行われた。その中でも、Gail MHのJ Natl Cancer Inst論文(2008 100:1037-1041) は代表的なものである。NCI (National Cancer Institute、米国) の乳がんリスクの評価ツール (BCRAT ; Breast Cancer Risk Assessment Tool) にGWASから得られた7つの一塩基多型 (SNP ; Single Nucleotide

Polymorphism) {10q26(FGFR2)、16q12.1(TOX3)、5q11.2(MAP3K1)、8q24、11p15.5(LSP1)、2q35 CASP8 }を加え、BCRAT plus 7、BCRAT単独との比較において、リスク評価の改善度やタモキシフェン（ノルバデック、タスコミン）を用いた際の変化予想などを行っているが、顕著な改善や変化は認められていない（図6）。また、腫瘍のintrinsic subtypeによって乳がんのリスク要因が異なる可能性が最近報告されており、腫瘍のサブタイプ別の分析も重要である（表2）。

NCCN（National Comprehensive Cancer Network）は、乳がんのリスクの種類や程度によって対応策を考慮するための、乳がんリスク評価アルゴリズムを作成している（表3参照）。



Gail, M. H. J. Natl. Cancer Inst. 2008 100:1037-1041

Table 2. Distribution in percent of joint risk categories defined by five-year probabilities of invasive breast cancer in white women aged 50-59 years from BCRAT and from BCRATplus7*

Categories of 5-year risk from BCRAT	Probability of invasive breast cancer, %					Total
	Categories of 5-year risk from BCRATplus7					
	<1.0%	1.0% to <1.5%	1.5% to <2.0%	2.0% to <2.5%	>2.5%	
<1.0%	29.8	9.0	0.0	0.0	0.0	38.8
1.0% to <1.5%	15.8	21.6	8.0	0.9	0.1	46.4
1.5% to <2.0%	0.2	3.0	3.7	1.9	0.8	9.7
2.0% to <2.5%	0.0	0.6	1.8	1.8	1.3	5.5
>2.5%	0.0	0.0	0.3	0.4	2.3	3.0
Total	45.8	34.2	12.3	4.8	4.5	101.6

* BCRAT = Breast Cancer Risk Assessment Tool; BCRATplus7 = Breast Cancer Risk Assessment Tool plus genotype from seven single-nucleotide polymorphisms

図6. BCRAT plus 7によるリスク評価

表2. 乳がんのタイプ別のリスク因子の比較

(Luminal-type (ER and/or PR陽性、HER2陰性型) とbasal-type (基底細胞型))

Population-based Study N=1424	Adjusted OR cases v. controls	
	Luminal A N=796	Basal-like N=225
Menarche < 13	1.1 (0.9-1.3)	1.4 (1.1-1.9)
Waist:hip \geq 0.84	1.5 (1.1-1.9)	2.3 (1.4-3.6)
\geq 3 children	0.7 (0.5-0.9)	1.9 (1.1-3.3)
First birth < 26	0.7 (0.5-0.9)	1.9 (1.2-3.2)
Breastfeeding \geq 4m	0.9 (0.7-1.1)	0.7 (0.4-0.9)
BMI \geq 30	0.8 (0.6-1.0)	0.8 (0.6-1.2)

(Millikan et al, Breast Cancer Res Treat, 2008より引用)

表3. NCCNの乳がんリスク評価アルゴリズム (抜粋、改変)

● 遺伝子変異(BRCA1/2、p53、PTEN遺伝子などに変異がある、あるいは疑われる)
● 第一度近親者に2人以上の乳癌あるいは卵巣癌患者がいる
● 胸部への放射線の既往
● 異型過形成または非浸潤性小葉がんの既往
● Gailモデルによるリスクの評価 (年齢、初潮年齢、未産婦または初回出産時の年齢、乳房生検の実施回数、異型過形成の病理診断、血縁に乳癌患者が何人いるか)

【化学予防】

乳がんリスク要因の中でもとりわけ重要なのは女性ホルモンに関連する事象である。若年時に何らかの理由によって両側の卵巣を切除、あるいは機能不全を生じた女性の乳がんリスクはきわめて低いといわれる。

タモキシフェンやラロキシフェン（エビスタ）というSERM (Selective estrogen receptor modulator)を用いた化学予防試験の結果、35歳以上の乳がん高リスク女性におけるSERMの5年間投与は乳がんの発生を有意に抑制するが、その抑制効果はエストロゲン受容体陽性の乳がんに限られることが分かった(図7)。また、SERMを用いた予防については、予防タイミ

ングが今後の重要な研究課題になると思われる（図8）。エストロゲン受容体陽性と陰性、HER2(human EGFR-related 2、多くの種類のがんで遺伝子増幅が見られる)陽性陰性、BRCA遺伝子の異常の有無などによって、予防法が異なると考えられる。腫瘍のintrinsic subtype別のリスク評価システムは今のところ無いが、サブタイプ別の予防が今後重要になる可能性がある。COX-2(cyclooxygenase) 阻害剤を用いた予防試験は、ホルモン受容体陰性の乳がんの予防を視野に入れながら立案されたものである。残念ながら毒性の問題で中止されたが、その視点は重要である。

また、peptide-based vaccine (BRCA、HER2など)などの探索的な研究も始まっている。わが国では、発生頻度が高くなかったこと、保険適応がないことなどの理由から、これまで乳がんの化学予防はほとんど行われてこなかったが、今後は重要な研究テーマになると考えられる。

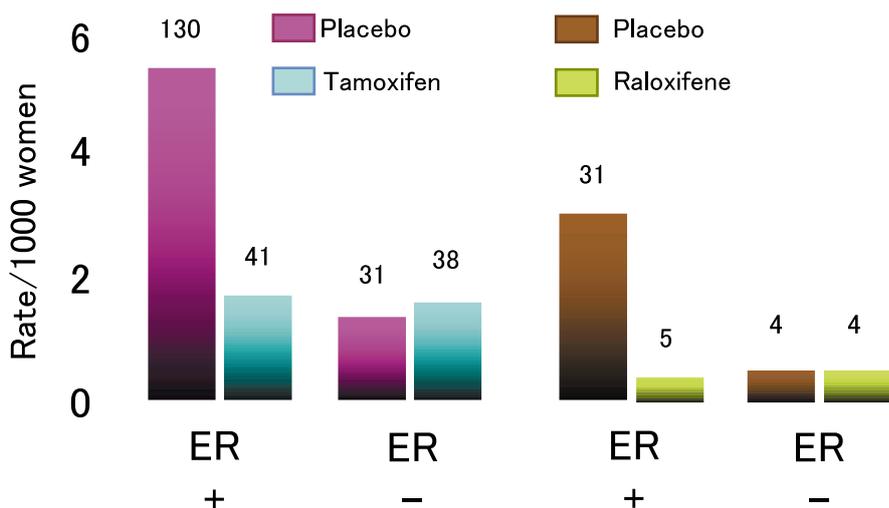


図7. SERMIによる乳がん化学予防試験の成績 (NSABP P1 & MORE)
(Placebo : 偽薬、ER: Estrogen receptor)

(JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ (2009年12月8日開催)
における戸井教授の発表資料より抜粋)

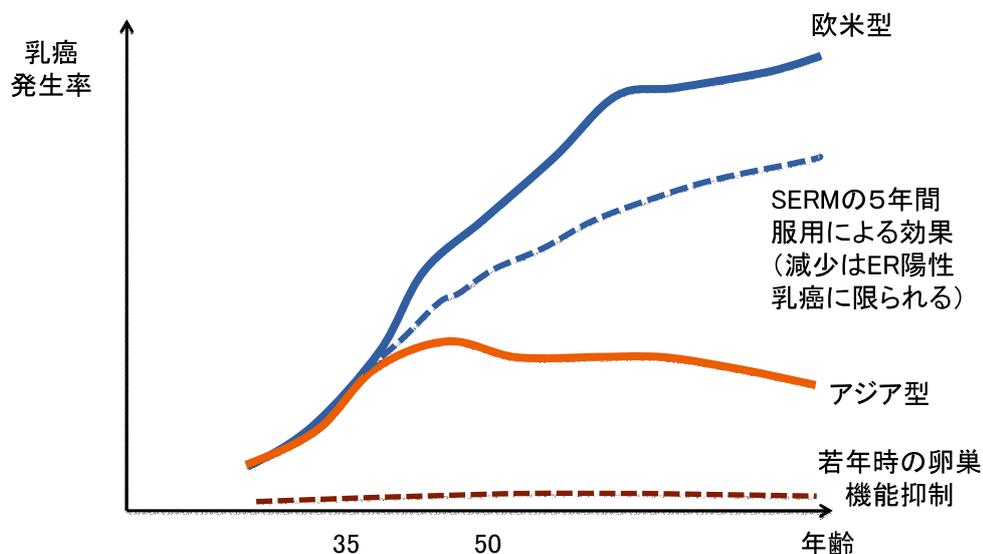


図8. ホルモン調節による乳がん化学予防効果の推定

(JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ（2009年12月8日開催）
における戸井教授の発表資料より抜粋）

【化学予防以外の予防】

発がんリスクを軽減する因子として食事が考えられている。特に、大豆類のイソフラボン摂取と乳がんリスク低下との関連性が注目を集めている。アジアの研究では概ね30%前後のリスク軽減の可能性が示唆されている。これに対して、欧米の研究では、有意に関連しないという報告が多い（表4）。なお、欧米の研究におけるイソフラボン摂取量は全体に低く、アジアの摂取量とは異なるため、単純に比較することはできない。発がんリスクを軽減する因子として食事はきわめて重要であり、摂取時期、期間との関係、発生する乳がんの分子特性などの観点からの詳細な分析、検討が必要である。

表 4. 大豆：イソフラボン (Isoflavone) 摂取と乳がんリスク

Description	No. of studies	Odds ratio	95% confidence interval
<i>Highest (~0.8 mg or more isoflavone per day) vs lowest (~0.15 mg or less isoflavone per day)</i>			
All ^a	11	1.04	(0.97–1.11)
Cohort/nested case-control ^b	4	1.08	(0.95–1.24)
Case-control studies ^c	7	1.02	(0.95–1.11)
Description	No. of studies	Odds ratio	95% confidence interval
<i>Highest (~20 mg or more isoflavone per day) vs lowest (~5 mg or less isoflavone per day)</i>			
All studies ^a	8	0.71	(0.60–0.85)
All studies in Asia ^b	7	0.73	(0.61–0.89)
Case-control studies ^c	7	0.75	(0.62–0.89)
Premenopausal women ^d	6	0.65	(0.50–0.85)
Postmenopausal women ^d	6	0.63	(0.46–0.85)
<i>Moderate (~10 mg isoflavone per day) vs lowest (~5 mg isoflavone or less per day)</i>			
All studies ^e	8	0.88	(0.78–0.98)

Wu et al. Br J Cancer 2008; 98: 9–14

3) 治療

【治療法の選択】

乳がんの治療は、ホルモン療法、抗HER2療法に代表されるように、標的を中心に治療法を考案する手法が一般化している。表5に示すような molecular subtype に基づいて乳がんを分類し、例えば、表6のように治療法の選択と組み合わせを行う。遺伝子シグナチャー（遺伝的な特性）や増殖マーカーが化学療法の感受性予測に用いられる場合もある。

表5. 乳がんのmolecular subtype

Luminal A	Luminal B	HER2	Triple negative
	<ul style="list-style-type: none"> ER and/or PR negative Rapidly proliferative 	<ul style="list-style-type: none"> ER and PR negative HER2 positive 	

(JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ（2009年12月8日開催）
における戸井教授の発表資料より抜粋)

表6. 乳がんのIntrinsic subtypeと治療感受性

	Luminal A	Luminal B	Normal-like	Basal	HER2
ホルモン療法感受性	++	+	-	-	-
化学療法 (pan)感受性	-/+	+ / ++	-/+	- / +++	++ / +++
抗HER2療法	-	++ (if HER2+)	-	-	++
To maximize the benefit (Combo.)	FU, GEM Anti-angio mTOR In Hormone Zoledronic Acid	FU, GEM Anti-angio mTOR In Zoledronic A		Platinum CPT11, FU, GEM.. Anti-angio PARP In Src In...	Anti-HER Anti-angio mTOR In IGF-R In...

(JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ（2009年12月8日開催）
における戸井教授の発表資料より抜粋)

【術前化学療法】

原発性乳がんに対する抗がん剤の効果は、CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-FU (フルオロウラシル))、アントラサイクリンの導入、タキサンの導入とともに順次向上したが、改善の程度はサブタイプ別に異なる。術前化学療法におけるアントラサイクリン、タキサン逐次併用型レジメの効果を見ると、エストロゲン受容体発現、HER2発現の状況により大きく異なっている（図9）。今後は個別の治療法に関して更に精度の高い効果予測が求められるが、同時に、分子標的治療との併用が主流になるため、異なる治療モダリティ間の併用に着目した検討が必要になるであろう。

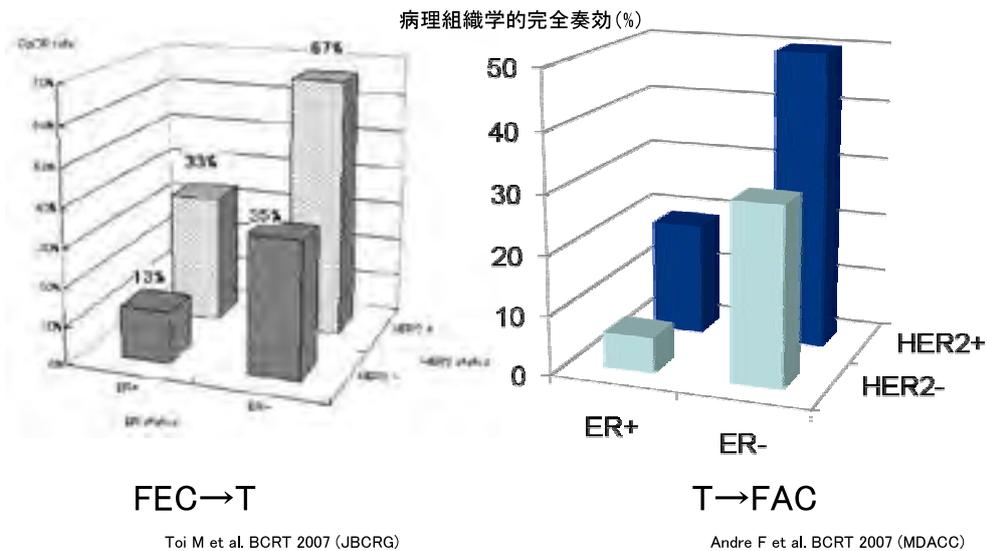


図 9. Intrinsic subtype別の術前化学療法の効果

【術後補助療法】

乳がんの術後補助療法では、治療効果が治療期間を超えて持ち越される carry over効果が見られることが分かっている。特に、ホルモン療法において顕著に見られ、5年間のホルモン療法の効果が治療終了後10年間以上もcarry overされることが分かっている。多剤化学療法、トラスツズマブ（ハーセプチン）投与においても同様の結果が認められている（図10）。Carry over効果のメカニズムは明らかになっていないため、詳細を更に深く検討する必要がある。検討に当たっては、内分泌学的側面や免疫学的側面なども含む多角的なアプローチ、バイオマーカー研究とのリンクなども視野に入れる必要と考えられる。この研究は、単に原発性乳がんの治療に寄与するだけでなく、今後の新薬の開発全般や乳がん以外のがんの治療法開発にも影響を与えようと考えられる。

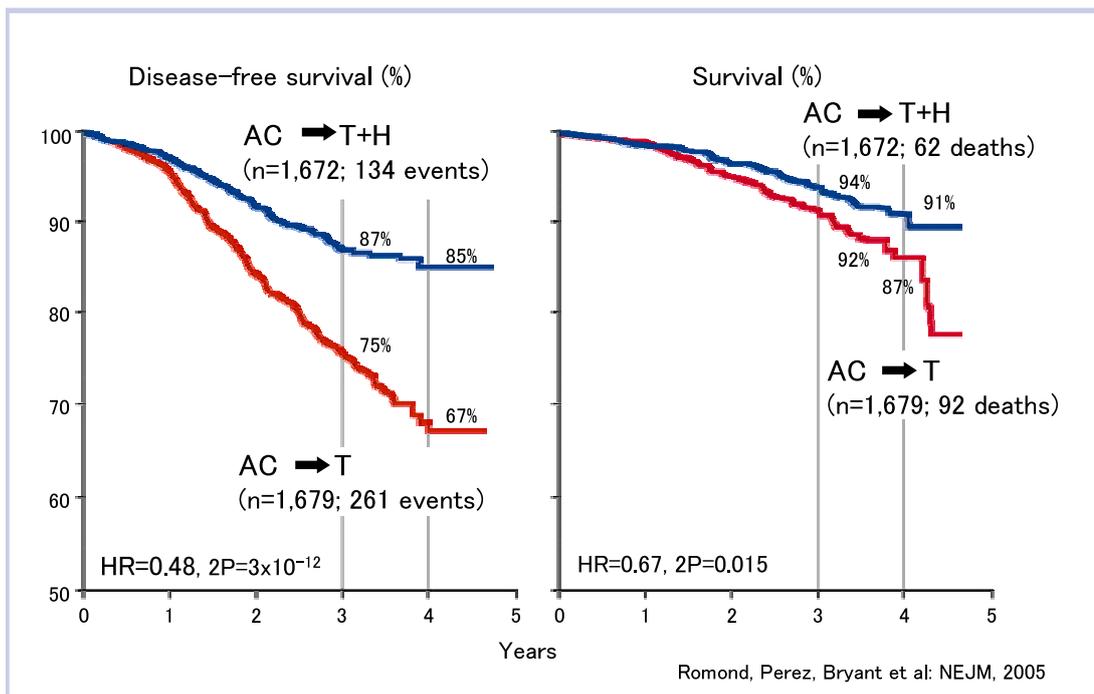


図 10. トラスツズマブ 1 年投与のHER2陽性乳がんにおける再発抑制効果

2-2 成因子の研究状況

【GWAS】

乳がんの成因子に関するGWAS研究が進められている（表7）。GWASの成果は、民族間の差異の解析への応用、治療効果予測への応用、また治療標的の探索、発がんメカニズムの解析に有用と考えられる。しかし、GWASの成果を乳がん発生リスクの予測、化学予防への導入、早期診断への応用などに活用するためには、研究体制的な面も含めた更なる工夫が必要と考えられる。

表7. 乳がんリスク関連因子（GWAS）

10q26(FGFR2) 16q12.1(TOX3) 5q11.2 (MAP3K1) 8q24 11p15.5(LSP1)	Easton et al., Nature 447, 2007
FGFR2	Hunter et al., Nat Genet 39, 2007
2q35 16q12 (ER+)	Stacy et al., Nat Genet 39, 2007
5p12 (ER+)	Stacy et al., Nat Genet 40, 2008
6q25.1	Zheng et al., Nat Genet 41, 2009
3p24 17q23.2	Ahmed et al., Nat Genet 41, 2009
1p11.2 14q24.1	Thomas et al., Nat Genet 41, 2009

【プロテオーム】

乳がんのプロテオーム研究（発現している全タンパクに関する研究）に関しては、最近 Breast Cancer Research Treatment 誌に総説（2009;116:17-29）が掲載されており、MALDI（Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization、高分子化合物の質量分析を可能にするイオン化法）〔Factor XIII、Transthyretin など〕や SELDI（Surface-enhanced laser desorption/ionization、MALDIを発展させたイオン化法で定量的な分析が可能）〔Bradykinin、C3aなど〕の臨床的意義が指摘されているが、今後は早期診断への応用、治療効果の動態解析への応用、特に分子レベルでの分析が重要になると考えられる。

【バイオマーカー】

バイオマーカー解析は、乳がん治療の個別化と効率化を図る上で今後も必須である。新規の多くのマーカーを開発する必要があることに疑いは無いが、手法的には、治療法の臨床試験などと同時に、その中で一体化して行う必要がある。企業主導の試験として行われる場合においても同様である。Central laboratoryの整備、研究予算の支援が必要であり、それらを実施することで、最終的には医療経済的なメリットが得られると考えられる。

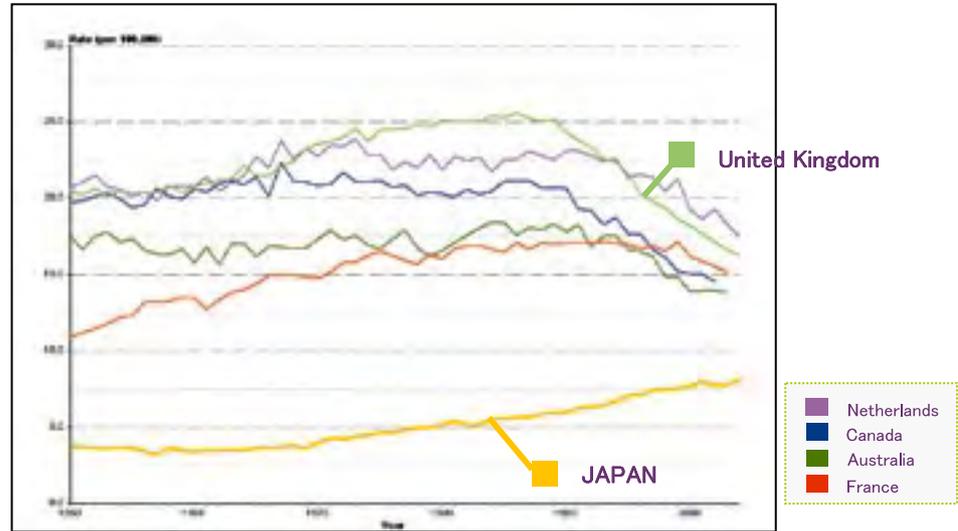
2-3 新しい診断・治療法の開発状況

【診断法の開発状況】

欧米主要国の乳がん死亡率の年次推移をみると、90年代後半から顕著な減少傾向が認められるものの、わが国では増加傾向に歯止めがかかっていない（図1-1）。欧米の乳がん死亡率低下の主因は、検診システムの普及による早期発見の効果と、薬物療法の効果であると推測されている（図1-2）。米国SEERプログラム（Surveillance, Epidemiology, and End Results Program）のデータによると、乳がん全体に占める非浸潤性乳がんの割合は80年代以降漸増し、2000（平成12）年以降は4人に1人は非浸潤性乳がんで見られていることが分かる（図1-3）。非浸潤性乳がんは基本的に局所療法のみで治癒するがんであり、治療成績はきわめて良好である。

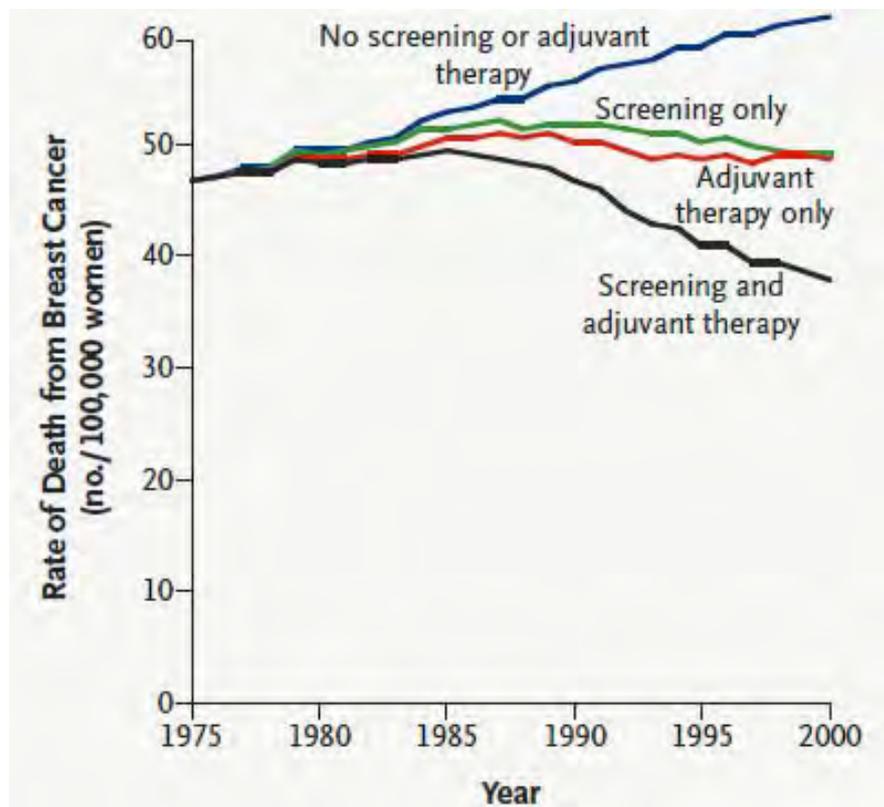
これに対し、わが国の非浸潤性乳がんの割合は10%程度（2004年度日本乳がん学会登録データでは8.5%）と推定され、米国とは大きな隔りがある。従って、特に、非浸潤性乳がんのような初期乳がんの発見を可能にする技術開発を重点的に進めるべきであると考えられる。例えば、診断法として、画像診断ではMamma-PET（Positron Emission Tomography）や光技術を導入したマンモグラフィなどが考えられる。血液、尿、乳管分泌液などで診断が可能なバイオマーカーの開発も重要である。更に、各種診断

法間の組み合わせや順序に関するアルゴリズム研究も同時に行う必要がある。これ研究は、医療経済的なメリットにもつながると考えられる。



Mammography and adjuvant therapy contribute to decrease of mortality; The Impact of Mammography and Adjuvant Therapy on U.S. Breast Cancer Mortality (1975–2000), NCI Monograph 36, 2006

図 1 1. 乳がん死亡率の年次推移



NEJM 2007 Berry D et al.

図 1 2. 欧米に於ける乳がん死亡率の低下

1. はじめに

2. 乳がん

3. 肺がん

4. 胃がん

5. 膵がん

6. 状況と抗がん剤治療の開発

7. 戦後など研究例の開発

8. まとめ

補足資料

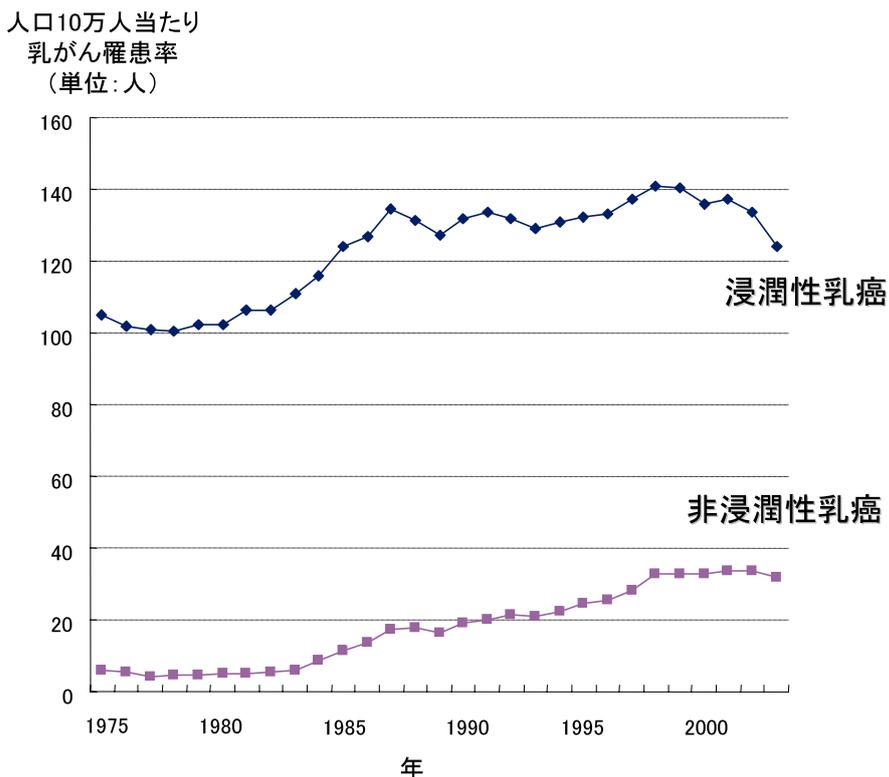


図 1.3. 米国の年齢補正乳がん罹患率
(JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ (2009年12月8日開催)
における戸井教授の発表資料より抜粋)

【治療に用いる診断法の開発】

治療法の適応や治療効果のモニタリングに関連する診断法の開発としては、治療効果を予測する遺伝子シグナチャー、腫瘍や血液を用いた薬力学的解析が重要性を増すと考えられる。遺伝子シグナチャーについては、既に実地臨床に應用されているものもあるが、わが国では未だ導入されていない。これらのアッセイは治療個別化によって過剰な治療の回避やQOLの改善に貢献するだけでなく、治療成績の向上にも寄与する。従って、柔軟な対応と検討を行う必要がある。

新規診断機器、診断法の開発においては、斬新なアイデアによる技術の開発が必須であるが、同時に臨床試験システムの整備、いかに実用化までの速度を保つか、という点が大切である。先端医療開発特区（スーパー特区）はそれらを実現させるために重要である。

今後新たに導入されると予想される種々の診療法のコスト、あるいは医療先進国でない地域への普及などを考慮すると、診断法の低コスト化にも留意をする必要があると考えられる。

【治療法の開発状況】

新規薬剤開発は製薬企業を中心にきわめて活発に、世界規模で行われている。HER2陽性乳がんに対する治療は、2剤の組み合わせ効果の評価がグローバル試験として実施されている（図14）。その他、周知のものだけでも5つ以上の新規抗HER2療法薬の臨床開発が世界規模で行われている。HER2陰性のluminal-type乳がん、triple negative乳がんを対象にした新規治療法の開発も進んでいる。従来、triple negative乳がんの治療は困難とされていたが、PARP-1(poly ADP ribose polymerase 1) 阻害剤がtriple negative進行再発乳がんに対し有効であることを示す結果が得られており、注目されている。（図15）。

また、治療効果の予測システムの研究は薬剤の臨床試験と同じ歩調で遂行され、その検証の多くは国際共同試験の場において行われている。更に、DDS (drug delivery system) による効果増強、毒性軽減に関する臨床試験、研究も活発に行われている。

術前治療系におけるバイオマーカーの研究を柔軟に行い、多数症例を必要とする長期生存成績をエンドポイントとした臨床試験にリンクさせる方法が用いられている。また、効果予測因子と効果のモニタリングに関する検討を逐次行いながら、症例を選択する手法も導入されている（図16）。

HER2 positive: to improve survival,
to suppress brain metastasis,
to personalize the therapy (TR)

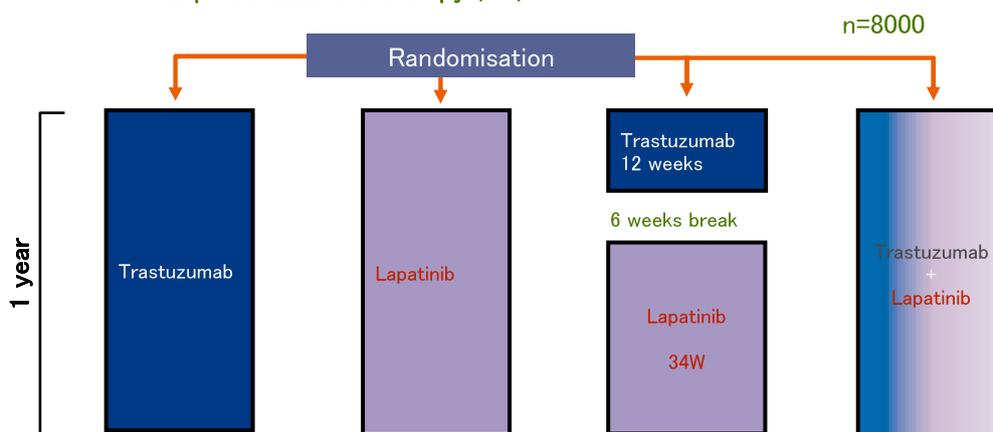


図14. ALTTO study design (ラパチニブ/トラスツズマブ)

(JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ（2009年12月8日開催）
における戸井教授の発表資料より抜粋)

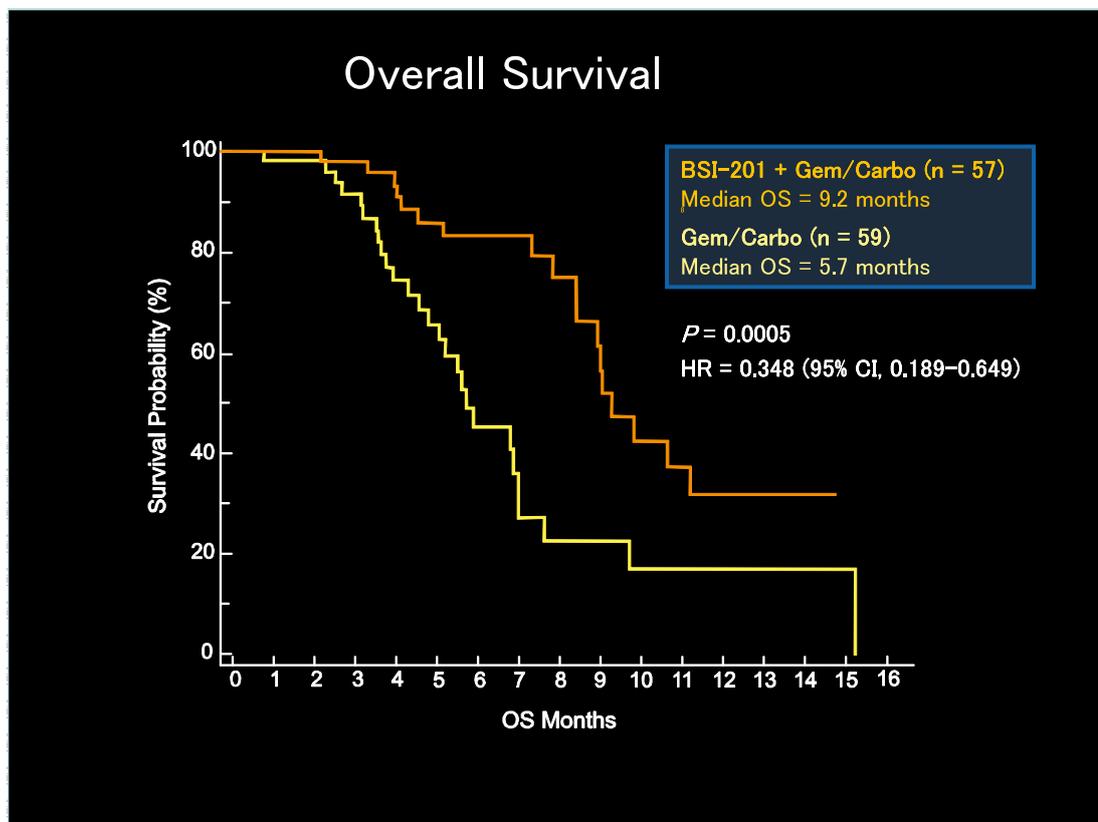


図 1 5. PARP-1阻害剤の乳がんtriple negative進行再発乳がんに対する効果
 (JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ (2009年12月8日開催)
 における戸井教授の発表資料より抜粋)

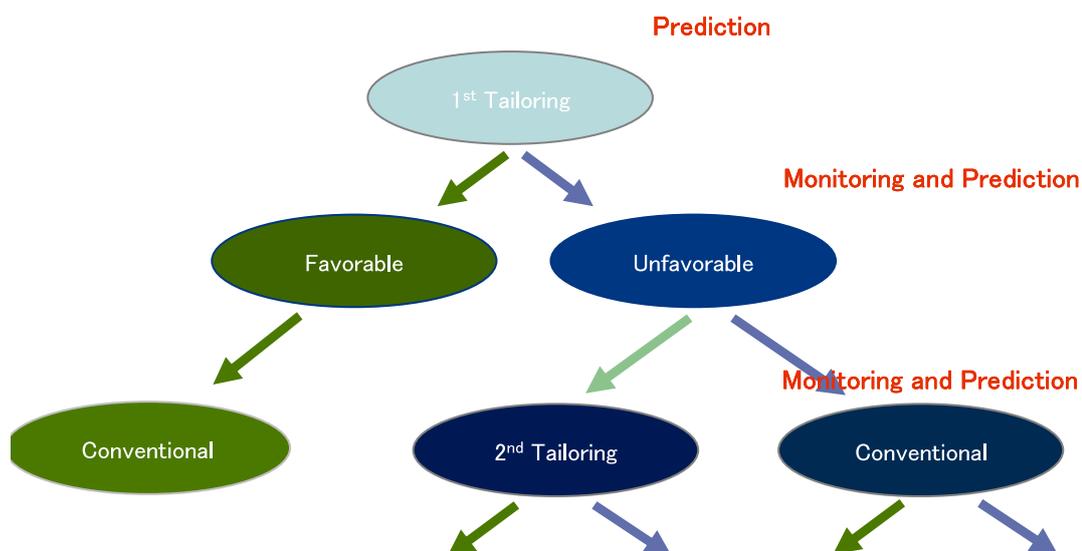


図 1 6. 治療の個別化

(JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ (2009年12月8日開催)
 における戸井教授の発表資料より抜粋)

3. 肺がん

3-1 がんの実態（疫学、予防、診断、治療など）

1) 疫学

肺がんは、わが国を含め世界的に急増傾向にある。「平成20年人口動態統計（確定数）の概況」(厚生労働省大臣官房統計情報部 人口動態・保健統計課)によると、2008(平成20)年の国民総死亡1,142,407名のうち、全がん死亡は342,963名、肺がん（気管、気管支及び肺の悪性新生物）死亡は66,849名であり、肺がん死亡は全がん死亡の20%近くを占めている。増加傾向は今後も続き、10年後（2018年）には9万4000人、20年後（2028年）には12万7000人になると推測されている（国立がんセンター がん対策情報センターがん情報・統計部 祖父江友孝部長）。また、世界保健機構（WHO）の報告によると、肺がんは1990年における全人類の死因第10位であったが、2020年は第5位になると予測されている（Murray C.J.L, et al, Lancet 349: 1498,1997）(図17)。その大きな原因は、社会の高齢化と禁煙対策の遅れと考えられる。特に発展途上国では喫煙率が上昇しているため、そうした国での肺がんの増加が懸念されている。

1990年	2020年
1 虚血性疾患	1 虚血性疾患
2 脳血管障害	2 脳血管障害
3 肺炎	3 COPD
4 下痢性疾患	4 肺炎
5 分娩に伴う傷害	5 肺がん
6 COPD	6 交通事故
7 結核	7 結核
8 麻疹	8 胃がん
9 交通事故	9 HIV
10 肺がん	10 自殺

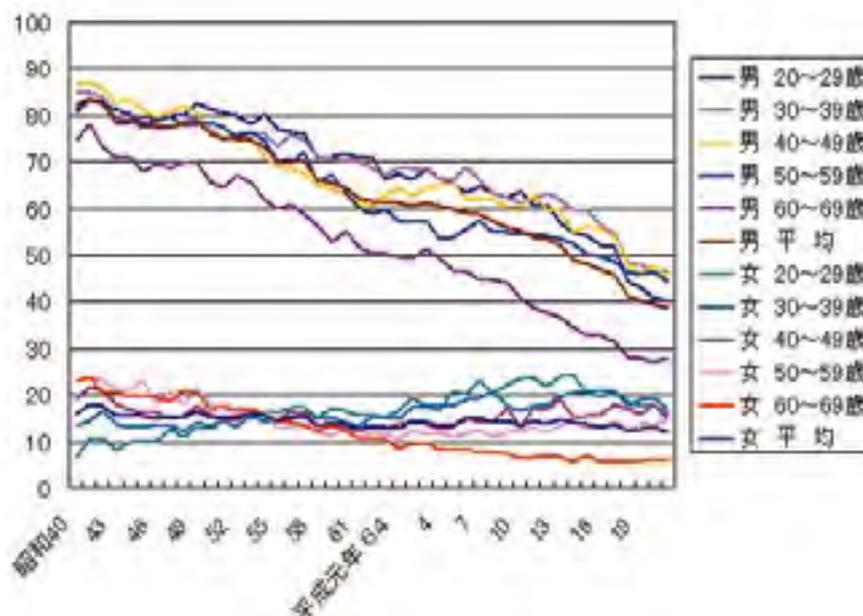
Murray, C.J.L. et al.: Lancet 349: 1498,1997

図17. WHOによる死亡順位の予測

2) 予防

肺がんの最も有効かつ確実な予防法は禁煙である。しかし、わが国の禁煙対策は遅れが目立つ。日本たばこ産業株式会社の調査では、平成21年における男性の喫煙率は38.9%と先進諸国では最高であり、女性の喫煙率は11.9%とこの40年間不変である（図18）。特に若者で喫煙率が高いことが問題視される。禁煙対策には、社会的アプローチと医学的アプローチとがある。社会的アプローチとしては、政策面で健康増進法（平成14年8月2日公示）や、がん対策基本法（平成19年4月1日施行）などで禁煙対策についての法整備が行われ、数値目標の設定や分煙対策が実施されている。医学的アプローチとしては、禁煙補助薬が上市され、禁煙外来に対する加算が認められた。これらの総合的対応により肺がん予防が進むことが期待されるが、その効果が肺がん減少につながるには相当の時間がかかると思われる。

一方で、わが国にはタバコとは無関係な肺がんが多いことも知られている。しかし、その成因は不明であるため現状では有効な予防手段はない。



日本専売公社、日本たばこ産業株式会社による調査より
厚生労働省最新たばこ情報より転用 (<http://www.health-net.or.jp/tobacco/product/pd090000.html>)

図18. 日本人の喫煙率

3) 診断

肺がんの診断には存在診断と病態診断がある。本項目では存在診断についてまとめる。存在診断に関して、飛躍的な進歩を遂げたのは画像診断である。特に、CT (computed tomography) スキャンの普及に伴い早期肺がんの発見が増えている。また、高分解能CTスキャンの導入で、胸部レ線では検出不能な微小肺がんや前がん病変が容易に検出されるようになった(図19)。米国で実施された大規模試験では、CT検診を受けることで治癒可能な早期肺がんの発見が増えたことが報告された(Henschke CI, et al, N Engl J Med, 355:2763,2006)。

もう一つの画期的な技術革新はPET (あるいはPET-CT) の導入である。これにより、微小な病変でも腫瘍性病変(細胞が際限なく増殖する病変で、転移をするかどうかで「悪性」「良性」に分類される)か陳旧性病変(既に治癒した痕)かの鑑別が容易になった(図20)。同時に転移や他の腫瘍性病変を検出する全身のスクリーニングが容易になった(図21)。最近の肺がん治療成績向上の一因は、これら画像診断の発展に負うところが少なくない。

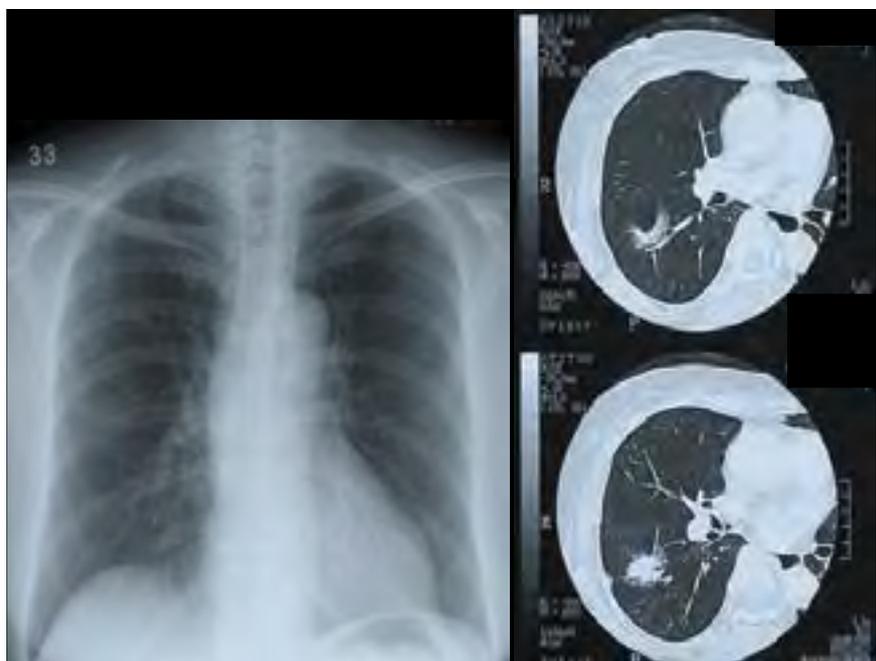
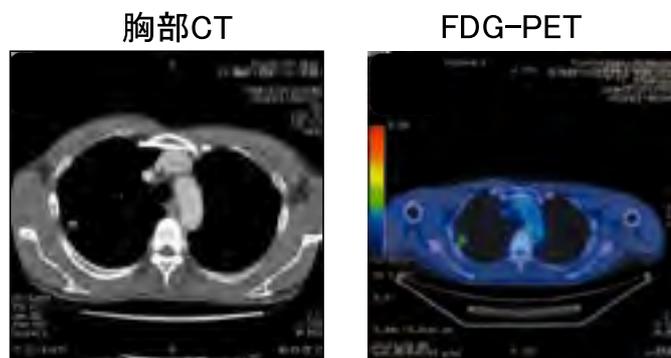


図19. 微小肺がんや前がん病変の検出
(左：胸部レ線、右：高分解能CTスキャン)

(JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ(2009年12月8日開催)
における中西教授の発表資料より抜粋)

60歳男性、原発性肺癌（腺癌）(1)

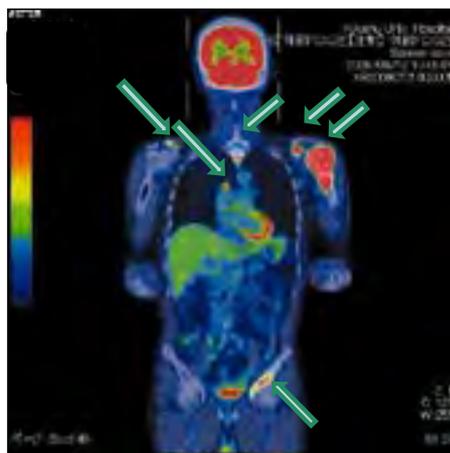


右上葉に結節陰影あり。PETにて強い集積を認めた。生検により肺癌と診断された。

図 2 0. 胸部CT、FDG-PET (fluoro-2-deoxyglucose PET) を用いた
微小な病変部位の鑑別

(JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ (2009年12月8日開催)
における中西教授の発表資料より抜粋)

64歳男性、原発性肺癌（腺癌）(2)



多発転移(矢印)を認める

図 2 1. FDG-PETを用いた、全身スクリーニング

(JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ (2009年12月8日開催)
における中西教授の発表資料より抜粋)

4) 治療

【治療成績の現状、ガイドライン】

肺がん登録合同委員会（日本肺癌学会、日本呼吸器外科学会、日本呼吸器学会）による大規模な前向き調査によると、肺がんの5年生存率は44.3%、手術例では70%、非手術例では14.7%であった。手術を受けた者の5年生存率は、Ⅰ期症例で73.7%、Ⅱ期症例で54.1%であった。一方、非手術例の5年生存率は、ⅢB期症例で10.5%、Ⅳ期で3.9%であった。バイアスの存在は否定できないものの、海外の報告と比較すると予想以上に良好な成績である。

肺がんの治療は、臨床病期、臓器機能、全身状態（パフォーマンス・ステータス）に応じて決定される。特に臨床病期が重要である。切除可能なケースでは外科療法が、切除不能でも病変が放射線照射領域に局限していれば放射線療法が、遠隔転移がある場合は薬物療法が選択される。ただし、ごく早期の小型肺がんを除けば、外科療法の場合も放射線療法の場合も、薬物療法を併用することで治療成績が向上することが明らかになっており、そのことが診療ガイドラインに明記されている（表8）。薬物療法の主体は化学療法薬である。外科手術を受けた患者で、全身状態が良好な患者では、術後補助化学療法としてプラチナ製剤を軸とした2剤併用療法（プラチナ・ダブレット）が行われ、放射線療法においてもプラチナ・ダブレットとの同時併用で良好な成績が得られることが証明されてきた。遠隔転移を有する患者においても標準的治療はプラチナ・ダブレットである。EBMの手法による肺がん診療ガイドライン2005年版（日本肺癌学会編、金原出版株式会社）には、表9のように記述されている。

表8 肺がんの病期と治療選択（肺がん診療ガイドライン2005より抜粋）

病期	治療選択
Ⅰ A 早期	手術のみ
Ⅰ B 早期	手術＋抗癌剤
Ⅱ 早期	手術＋抗癌剤
Ⅲ A 局所進行期	手術＋抗癌剤 放射線＋抗癌剤
Ⅲ B 局所進行期	放射線＋抗癌剤 抗癌剤
Ⅳ 進行期	抗癌剤 分子標的薬 支持療法

表9 肺がんの化学療法（肺がん診療ガイドラインより抜粋）

1-1-1. 化学療法の役割

推奨 IV期の非小細胞肺がんに対する抗癌剤治療は、生存期間を延長しQOLも改善することから、行うよう強く勧められる(グレードA)。

1-1-2. 対象患者

推奨 全身状態が良好な患者(ECOGのPS0,1ときにPS2)に化学療法を行うよう強く勧められる(グレードA)。

1-1-3. 薬剤の選択

推奨 a. 75歳未満、全身状態良好(PS0,1)の患者にはシスプラチンを含む併用療法を行うよう強く勧められる(グレードA)。

【最近のトピックなど】

最近、上皮成長因子受容体に遺伝子変異を有する症例では、EGFR-TKI (Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ拮抗薬)の有効性が大きな注目を集めている。とりわけ、アジア人の非喫煙者、女性、肺腺がん患者で著効例が多い(図29参照)。また、初回治療無効時や再発時の二次治療についてのエビデンスも確立した。一方で、肺がんは高齢者に多いという臨床的背景も重要である。高齢者の場合は、全身状態や臓器機能の関係で必ずしも若年者同様の化学療法が実施できるわけではない。特にわが国のような超高齢社会では、高齢者肺がんの最適治療の確立は重要なテーマである。

上記の標準的治療は経験的なものではなく、大規模比較試験によって確立されてきたものである。肺がんの最適治療は、最新の比較試験の結果により年々更新されて行くべきものである。ただし、わが国の臨床試験を推進する体制は必ずしも十分とはいえないのが現状である。

5) 人材育成

肺がんが急速に増えているにもかかわらず、肺がんを診療する人材の増加は遅々たるものがある。現状では人材不足が深刻である。また、最適治療の提供には外科・放射線科・内科領域を含む集学的治療が欠かすことができない。診療を担う人材としては、がん薬物療法専門医と呼吸器外科専門医が挙げられるが、呼吸器専門医・放射線腫瘍治療医も含めた関連領域の専門医の連携なしには全患者をカバーできないことから、これらの専門医の人材育成が求められている。

3-2 成因子の研究状況

【非喫煙者の肺がん】

肺がんの最大の要因は喫煙である。WHO（World Health Organization）や国際肺癌学会によると肺がんの90%はタバコによるとされている。しかし、わが国の疫学研究では、たばこが原因とされる肺がんは男性の69%、女性の20%に過ぎない（平成18年、祖父江班）。成因子の研究において、非喫煙者肺がんに対する検討はわが国において特に重要と考えられる。

成因子研究における重要な知見に、肺腺がんにおけるEGF関連遺伝子の異常がある。この経路の異常は肺がんへの関与がきわめて多いと予測される。日本人を対象とした研究では、EGF受容体チロシンキナーゼ、K-ras遺伝子（細胞増殖関連遺伝子。多くのがんで変異が見られる）、EML4-ALK遺伝子（ある種の肺がんでは変異が見られる）、MET遺伝子（細胞増殖因子の受容体遺伝子。多くのがんで変異が見られる）、HER2遺伝子、BRAF遺伝子（多くのがんで変異が見られる）などの異常が知られている（図2-2）。EGF受容体遺伝子とK-ras遺伝子の異常に関する解析が最も進んでおり、EGF受容体遺伝子の異常はアジア人非喫煙者に多くK-ras遺伝子の異常は白人喫煙者に多い。また、お互いに排他的である（図2-3）。言い換えると、肺がんの発生にはこの経路のいずれか1カ所に発がんを促進する異常が発生すれば肺がん発生要件が満たされるということである。

EGF受容体の遺伝子異常はタバコとの関連がないことは明らかである。しかし、なぜ生じるのか、なぜ女性に多いのか、なぜアジア人に多いのかは大きな謎である、現在多方面でその研究が行われている。

EGFR-TKI（ゲフィチニブ（イレッサ）など）無効の症例についての研究もきわめて重要な課題である。ゲフィチニブが奏効しなくなった数名の肺がん患者の腫瘍において、MET遺伝子のコピーが発見された。薬剤抵抗性細胞を用いた研究から、このような遺伝子変異（遺伝子増幅）は薬剤の奏効を阻害し得ることが示された。METを標的とする10以上の薬剤がすでに開発段階にある。また、ゲフィチニブが奏効しなくなった症例の中に、EGF受容体チロシンキナーゼの遺伝子変異（T790M）があるものが存在することも明らかになった。この遺伝子変異は、EGFR-TKIの結合部位の3次元構造に影響を与えることで薬剤耐性につながるということが明らかになった。この耐性を克服する分子標的薬の開発も進行中である。

図2-2に示すように、EGF経路のどこに遺伝子異常があるか不明のものが20%程度存在する。この異常を解明することで、肺がんの決定的因子を洗い出すことが期待されるし、決定的因子が発見できれば分子標的治療の対象となり得る。更に、その成因を究明することができれば予防策を

1. はじめに

2. 乳がん

3. 肺がん

4. 胃がん

5. 膵がん

6. 抗がん剤
状況と
治療の
開発7. 戦後
の
研究
例
開発

8. まとめ

補足資料

打ち出し得ることが期待される。

加えて、EGFR-TKIの重篤な副作用である肺障害の克服もわが国が先導すべき重要な研究テーマである。複数の大規模な調査により、わが国の肺がん患者ではEGFR-TKIを処方された者のうち4～5%程度に重症の肺障害が発生し、その40～50%の患者は死に至る（通常の化学療法薬でも2%程度に重症肺障害が生じること明らかに）。薬剤性肺障害、間質性肺炎の発生頻度は欧米人と比較して日本人でかなり多いことが明らかになりつつある。治療薬に対する副作用にも民族間の差が示唆される。

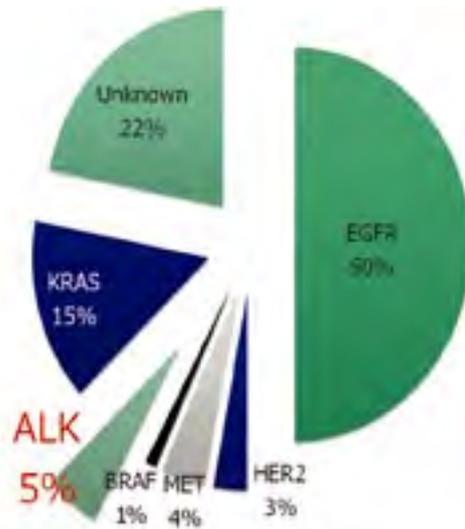
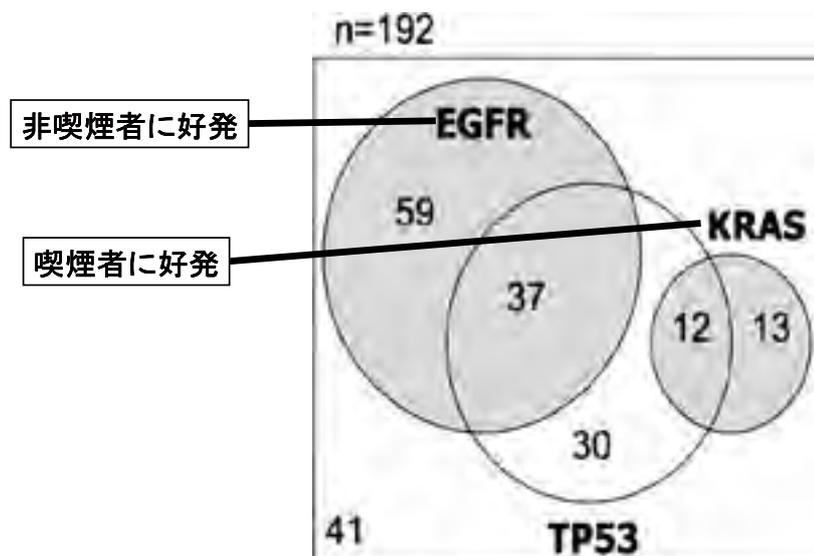


図 2 2. 肺腺がんにおけるEGF関連遺伝子の異常
 (JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ（2009年12月8日開催）
 における中西教授の発表資料より抜粋)



Kosaka, Cancer Res, 2004

図 2 3. 喫煙者と非喫煙者における遺伝子異常のパターンの違い

【EML4-ALK遺伝子転座による肺腺がん】

EGF関連遺伝子の中で現在最も注目を集めているものがEML4-ALK遺伝子転座である（図24）。ヒト2番染色体単腕に存在する2つのタンパクをコードする遺伝子EML4とALKが転座することにより、融合タンパク（活性型チロシンキナーゼ）をつくる。動物実験で、肺胞上皮特異的にこの融合タンパクを発現するトランスジェニックマウスを作成したところ、若年のうちに肺腺がんが多発すること、その阻害薬を投与することで肺がんが治ることが明らかになった（Soda et al, Nature 448:561-566,2007）。ヒトではこの遺伝子転座により若い年代で肺がんが発生することが明らかになった。その詳細については現在も研究が進行中ではあるが、全腺がんの5%程度はこの遺伝子異常によるものと予想されている。日本人の場合、年間4,000人程度がこの遺伝子転座により肺がんを発症すると予測される。本研究成果は、自治医科大学の間野博行教授らを中心としたわが国発のものであったが、残念ながらこれを分子標的とした治療薬の開発はわが国では叶わなかった。ファイザー株式会社、ノバルティスファーマを始め、複数の製薬会社がALK阻害剤の開発を行っており、まずファイザー社が先行して米国でフェーズⅠを開始し、良好な治療成績が報告されている。また、韓国でもフェーズⅠが実施されているが、きわめて良好な治療成績が報告されている（図25）。

肺がんにおけるEML4-ALK 遺伝子の転座

Soda et al., Nature 2007

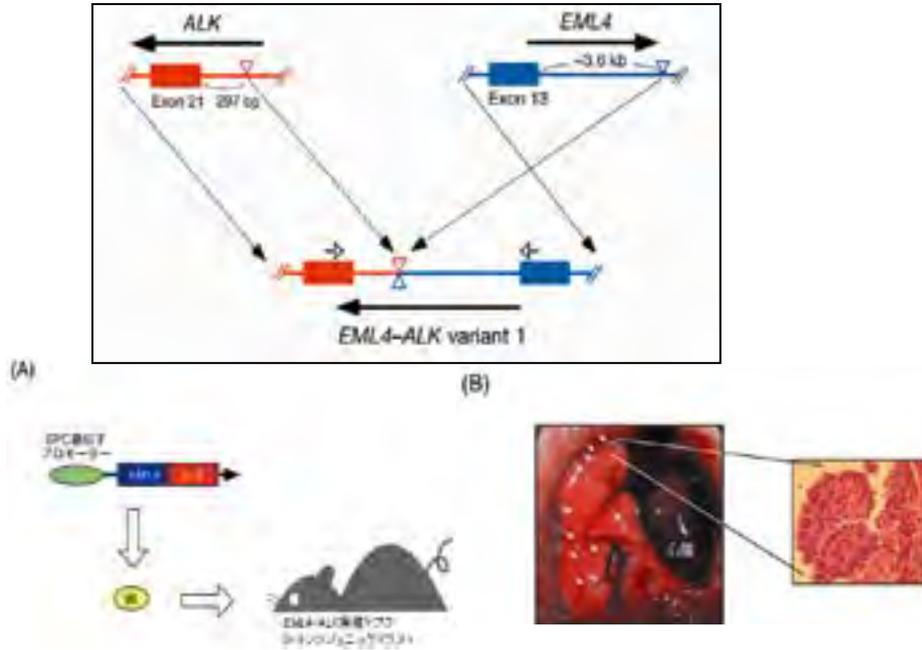
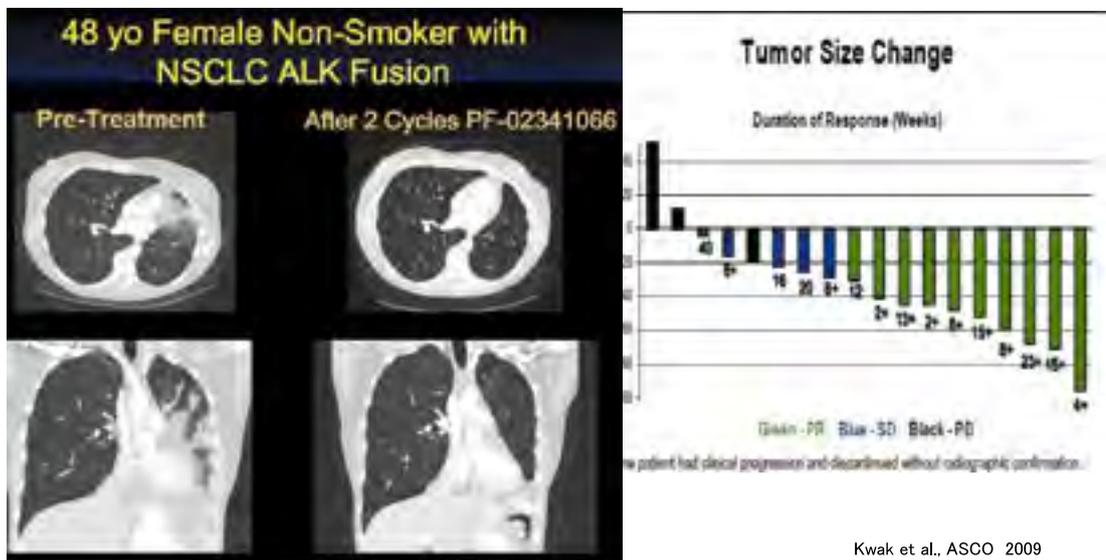


図 2 4. EML4-ALK遺伝子転座による肺がんの発生について



Kwak et al., ASCO 2009

図 2 5. フェーズ I における臨床効果(MET and ALK阻害薬傾向剤,PF234 1066)

3-3 新しい診断、治療、予防法の開発状況

1) 予防法

これまでの肺がんの化学予防に関する大規模比較試験は、すべて否定的な結果となっている。現状で肺がんに対する最も有効とされる予防法は禁煙であるため、禁煙補助薬の有効性が期待されている。禁煙補助薬についてはニコチン代替療法が主流であったが、近年臨床の場に供されるようになったのがニコチン受容体阻害薬である。医療者の助言や指示の下にこれらの禁煙補助薬を使用することで禁煙成功率が増加することが報告されている。

2) 診断法

診断法開発において、現在最も注目されているのは病態診断に関するものである。とりわけ、最近の病態診断は肺がん細胞の遺伝子異常に関する話題が中心である。きっかけは、2002(平成14)年にEGFR-TKIが上市され、いわゆるsuper responder（劇的に奏効する患者）が存在すること、その臨床背景因子がアジア人、女性、非喫煙者、肺腺がん患者であることが明らかになってきたことに由来する。2004(平成16)年に、EGFR-TKIの奏効例はEGFRチロシンキナーゼに遺伝子変異を有する症例であること（Lynch TJ et al, N Eng J Med, 350:2129,2004）、遺伝子変異は米国人より日本人に多いこと（Paez JG, et al Science, 304:1497,2004）が報告されたことで更に注目を集めた。現状では、アジア人肺がん患者では30%（腺がんでは50%）以上にEGFR遺伝子異常がみられるのに対し、欧米人では8%程度であることが明らかになった（図26；Fukui T and Mitsudomi T, Gen Thorac Cardiovasc Surg, 56:97,2008）。現時点では、肺がんに対するEGF遺伝子変異検査が保険収載され、治療方針決定に際しての重要な所見として臨床応用されている。

薬物に対する副作用という点では、薬理遺伝学的研究が注目されている。化学療法薬であるイリノテカンの薬物代謝にはUGT1A1の遺伝子多型の関連が深いことが知られているが、UGT1A1野生型を有する者に比べて、UGT1A1の遺伝子多型を有する者ではイリノテカンに対する副作用が強く出る。日本人にはこの酵素の遺伝子多型が少なく、欧米人では遺伝子多型が多い（図27）。進展型小細胞肺がんを対象に〔イリノテカン+CDDP（シスプラチン。白金錯体に分類される抗がん剤）〕と〔エトポシド+CDDP〕の併用療法を比較した臨床試験の結果、わが国ではイリノテカン併用群の予後が有意に良かった（JCOG（Japan Clinical Oncology Group）9511試験）のに対し、米国での追試（S0124試験）では差がなかった。一因としてUGT1A1遺伝子多型の影響が予測される。

これらの知見の集積により、民族間の違いに対する認識が高まり、同時に個別化治療への道が開けたと言える。

EGF受容体変異はアジア人が多い

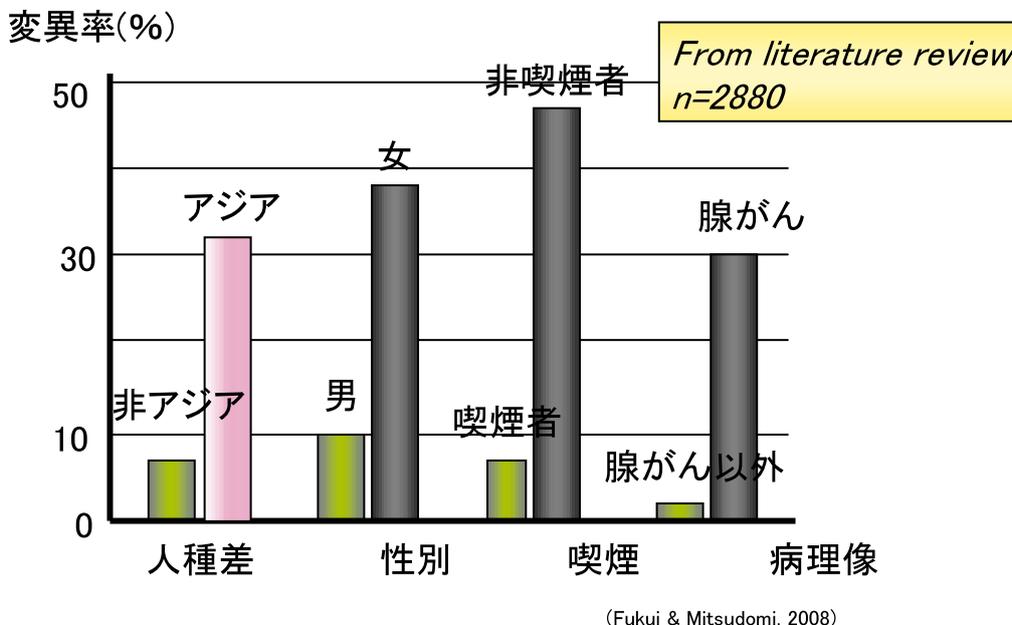


図 2 6. EGF受容体変異の民族差、性差など

母集団	数	遺伝子多型			報告者
		6/6	6/7	7/7	
日本人	58	76%	21%	3%	Ando Y, 1998
アジア人	47	70%	27%	3%	Sampietro M, 1998
カナダ人	88	34%	49%	17%	Monaghan G, 1997
白人	77	40%	48%	12%	Monaghan G, 1996
アフリカ人	82	30%	45%	23%	Sampietro M, 1998

図 2 7. UGT1A1 プロモーター遺伝子多型の頻度国際比較(UGT1A1*28)

3) 治療法

外科療法は、低侵襲手術の開発とその有用性の検証が注目されている。肺がん領域における内視鏡手術は技術的には確立されたものと考えられる。これが標準的治療である開胸手術と比較して治療成績においても非劣勢であることを証明するための複数の臨床試験が国内外で進行中である。

放射線療法については、重粒子線、陽子線などの新規技術に基づくものと、従来の放射線照射装置に改良を加えた3次元照射がある。両者ともより安全かつより有効な治療法として大きな期待を集めている。大規模比較試験における検証作業が進行中である。

近年の新規抗悪性腫瘍薬の承認は大半が分子標的薬である（図2-8）が、肺がんに対する薬物療法では他のがん種同様に分子標的薬の注目度が特に高い。EGFR-TKIに加えて、EGFRに対する抗体、VEGFに対する抗体、EGFRやVEGFなど複数の分子を標的とするmulti target drugなどの開発が目白押しである。肺がんの治療法開発においても、最大の話題はEGFR-TKIに関するものである。ゲフィチニブの臨床開発は日欧米の3極でほぼ同時に実施された。生存において対照群との差が検証できなかったために欧米では承認されなかった。しかし、アジア人に限定した解析では生存への寄与が示唆された。そこで、アジア人のみを対象に、非喫煙者で腺がん限定して化学療法との比較試験が実施された（IPASS試験）。結果は、無増悪生存でゲフィチニブが明らかに化学療法より優れているという結果であった。これに続き、国内においてEGF受容体遺伝子変異を有する進行期肺がん患者に対して、EGFR-TKIと標準的治療（プラチナ併用療法）とを比較する2つの臨床試験が実施された。主要評価項目は無増悪生存期間とされた。いずれの試験においてもEGF受容体遺伝子変異を有する場合は、EGFR-TKI群が有意に優れているという結果であった。これに伴い、近日肺がんの標準的薬物療法のガイドラインが書き換えられることは確実である。本薬剤の登場により個別化治療の道が開けたという点で大きな意義を有する。また、日本人（あるいはアジア人）に対する最適治療の提供にはアジア地域での国際共同臨床試験を展開する必要性があることも改めて認識された。

化学療法に関してはペメトレキセド（アムリタ）が新たに上市された。注目すべき点は、本薬剤が非扁平上皮がん特に有効であることが複数の大規模比較試験から示唆されていることである。従来、肺がんの薬物療法については、小細胞がんと非小細胞がんに分類することで十分とされていたが、今後は、化学療法薬についても分子標的薬についても、非小細胞肺がんを病理学的に分類することでより適切な治療を提供するという方向に治療コンセプトが変わって行くものと予想される。すなわち、今後の治療法開発は病理形態学的所見、遺伝子異常を含めた生物学的所見に基づいた最適治療の探索へ進むことは確実であり、その意味でバイオマーカーの開発が急務である。

1. はじめに

2. 乳がん

3. 肺がん

4. 胃がん

5. 膵がん

6. 抗がん剤
状況と
治療
の
開発7. 戦
略
な
ど
の
研
究
例
開
発

8. まとめ

補
足
資
料

新規抗悪性腫瘍薬の承認は分子標的薬へ（米国）

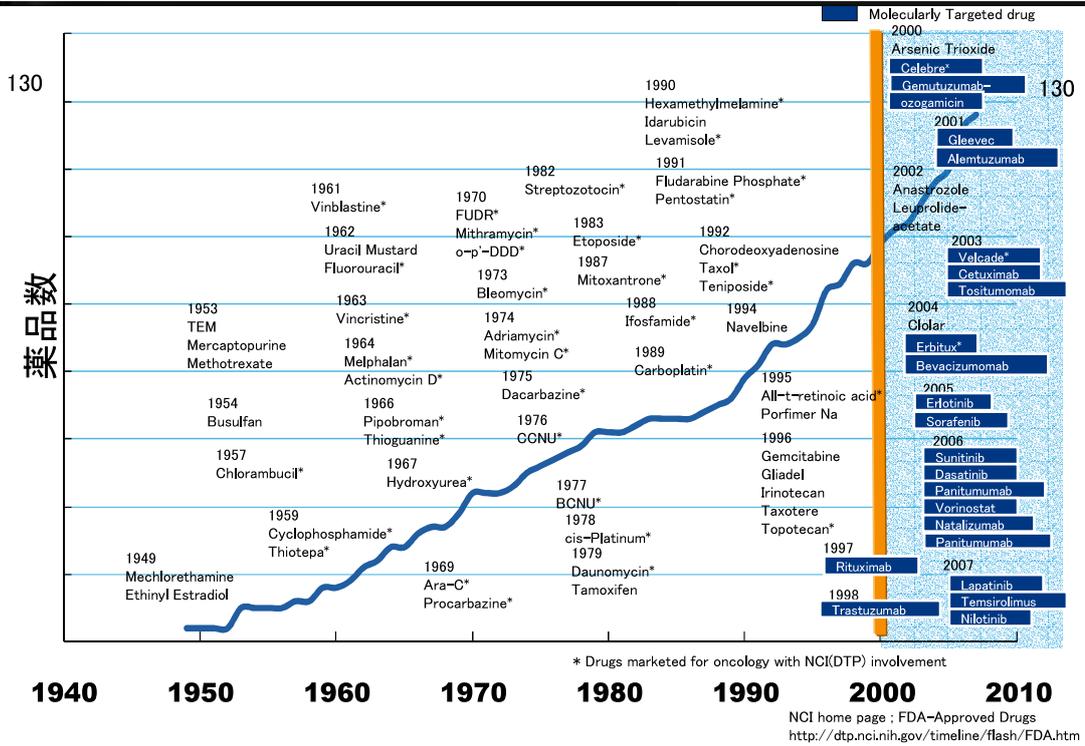


図 2 8. 米国における新規抗悪性腫瘍薬承認の変遷（青マーカー：分子標的薬）

4. 胃がん

4-1 がんの実態（疫学、予防、診断、治療など）

1) 疫学

【疫学データ】

WHOの推計によると、世界の胃がんのほぼ6割が東アジア（中国、日本、南北朝鮮、モンゴル）で発生している。日本は、胃がんの疫学研究、診断・治療法開発の全てにおいて世界をリードしている。

胃がんは世界中で減少傾向にあり、特にOECD加盟先進諸国の年齢調整死亡率は、すべての国で減少している。特に欧米では、何ら対策を講じることなく死亡率の減少を見たため、「Unplanned triumph（計画外の勝利）」と呼ばれるほどである。

日本でも胃がんの年齢調整死亡率は著明な減少傾向を示しているが、それでも死亡率は男で肺がんに次いで2位、女1位、罹患率は男1位、女は乳がんに次いで2位で、男女合わせると胃がんは最も多くの日本人が罹患するがんである（図29）。わが国の胃がん死亡数は、ピークの1950年代の男98人、女51人（人口10万人当たり）から、2008（平成20）年には男30人、女11人まで減少した。ただし、これは1985年の人口構成をモデルとした年齢調整死亡率の変化であり、急激な高齢化が進む今日、特に男では胃がんの粗罹患数・死亡数はいまだ増加傾向にある（女は横ばい）。年齢別の胃がん死亡数の推移をみると、若年者ほど減少が著明であり、今後は胃がん患者の急激な高齢化が進むと考えられ、2020年に新たに発生する胃がん患者の6割以上が70歳以上と推測されている（図30）。これは、今後の胃がんの早期発見、治療方法を開発する上で非常に重要なポイントとなる。

1. はじめに

2. 乳がん

3. 肺がん

4. 胃がん

5. 膵がん

6. 抗がん剤
状況と
治療
の
開発7. 戦後
研究
の
開発

8. まとめ

補足資料

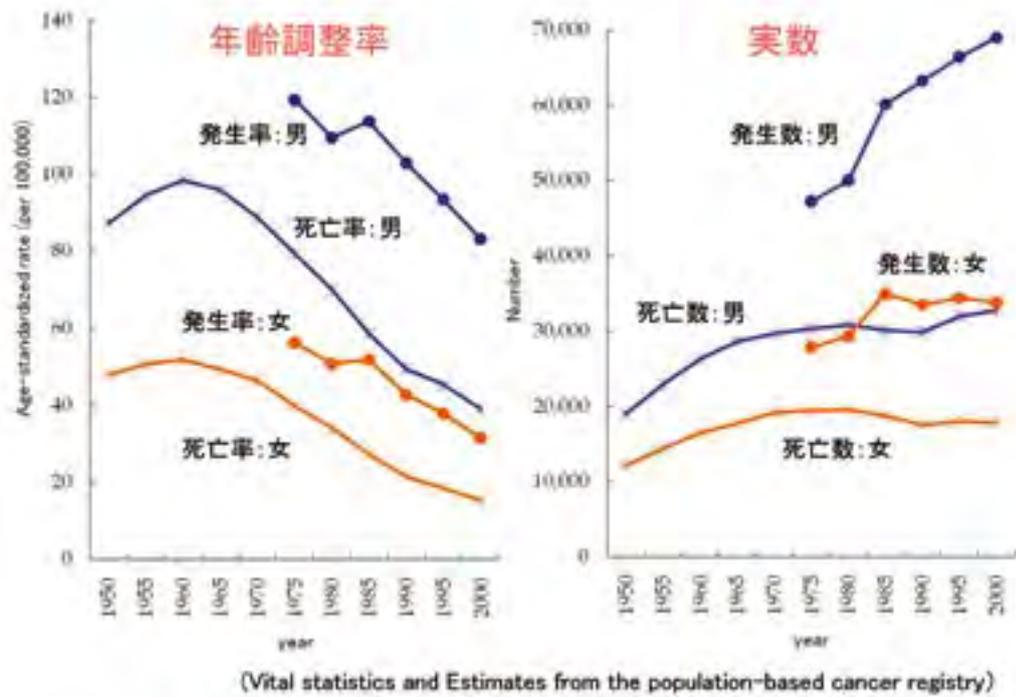


図 29. わが国における胃がん発生率と死亡率の推移

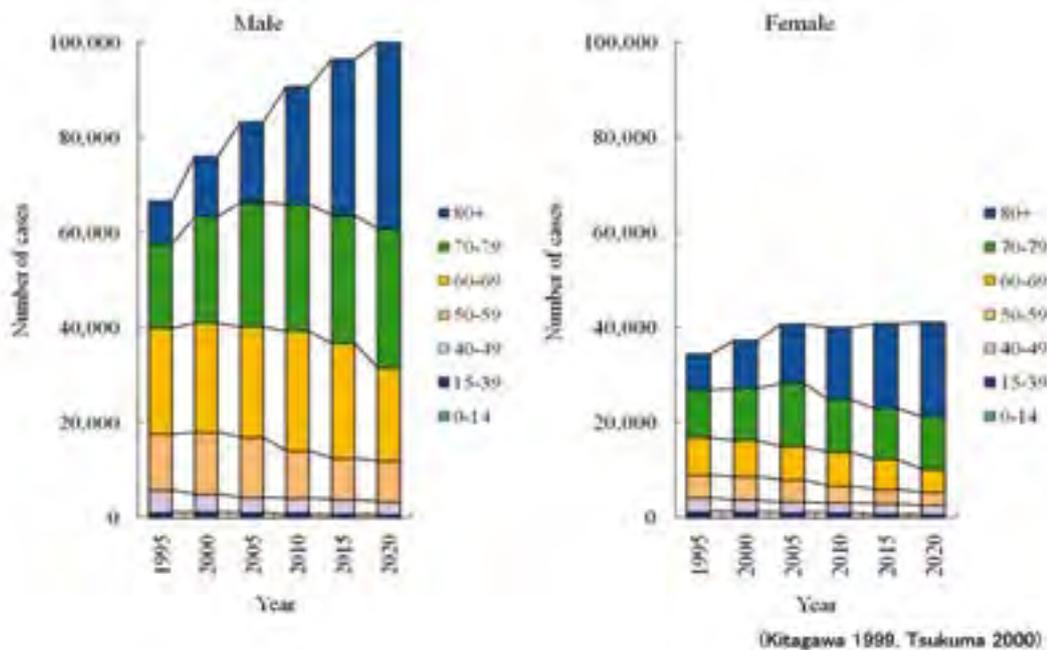


図 30. 将来の胃がん患者数の推移

【Hp感染】

世界的な胃がんの減少に関わる様々な要因のうち最も重要と考えられるのは、Hp感染の世界的な減少である。Hpは1984年にオーストラリアの細菌学者がその存在を報告し、胃の様々な疾患の原因として一躍注目をあびたバクテリアである。1994年にWHOがclass 1の発がん原因として認定してから、胃がんとHpに関する研究が急速に進んだ。

Hpの感染経路はまだ確実には解明されていないが、幼児期に親兄弟などを通じて感染すると考えられており、10代以降の新たな感染はまれである。今日の50歳以上の日本人の8割がHpに感染しているが、若年者の感染率は20%程度に減少してきており、この傾向が続けばやがて日本人の胃からHpがいなくなる日が来る可能性がある（図3 1）。感染減少の原因としては、衛生状態の改善、生活習慣の変化などが考えられている。

日本人の胃の多くに認められる慢性萎縮性胃炎と腸上皮化生（胃の細胞が腸の細胞のような性質に変わること）は、胃がんの発生母地として古くから知られ、加齢による変化と考えられていたが、実はこれがHpの持続感染による慢性炎症が原因であった、と考えられるようになってきた。また、高齢者の萎縮性胃炎に伴う分化型胃がんのみならず、萎縮を伴わない若年者の胃がん発生においてもHpの関与が示唆されている。こうして、胃がん発生の世界的減少が、Hp感染の減少により説明可能となってきている。

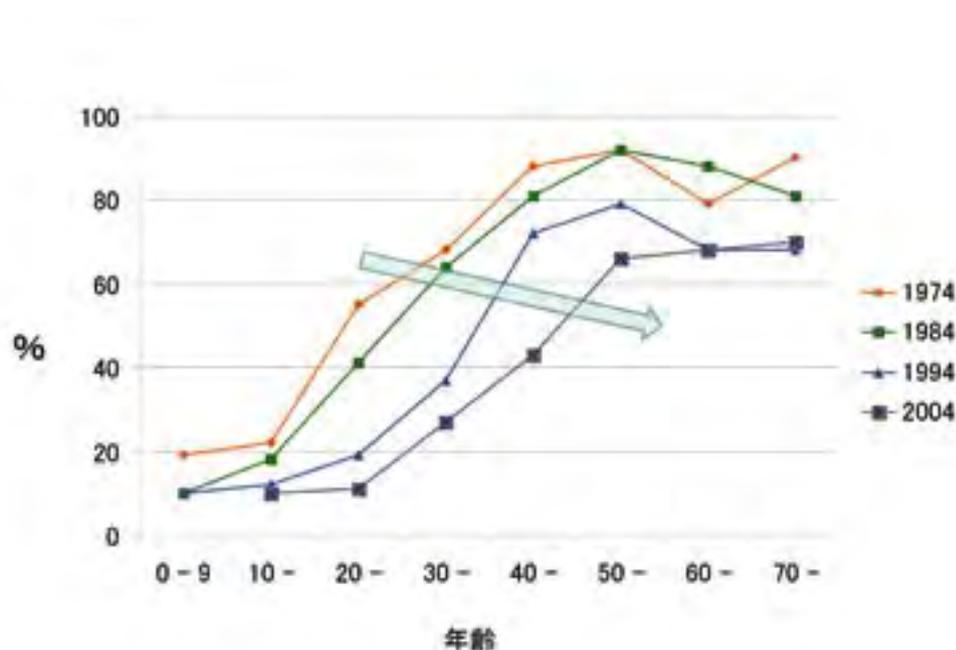


図3 1. Hp保有率の年代別推移

(JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ（2009年12月8日開催）
における佐野教授の発表資料より抜粋)

2) 診断

胃がんは胃の粘膜から発生し、かなり長い期間にわたって転移することなく局所で発育するため、内視鏡などによる早期発見が可能であり、実際早期治療によりほとんど治癒する。早期発見が最も有効ながんの一つである。

わが国では、1960年代からバリウムを用いた胃透視が検診として普及し、多くの胃がん発見に役立ってきた。しかし、微小な病変の発見には内視鏡検査の方が圧倒的に優れており、今日、早期胃がんの発見動機としては、胃透視を用いた集団検診より、内視鏡による個別検診（人間ドック）や有症状者の外来検査が多くなっている。日本ほどすべての国民が「気軽に」内視鏡検査を受けられる国は他になく、これが世界一の早期胃がん発見率に貢献している。

胃がんの治療前のステージ（病期）診断には、CT、超音波検査が広く用いられる。胃がんに対するFDG-PETの感度は高くなく、少なくとも早期発見には役立たない。

わが国の胃がんの治療成績は、世界で群を抜いて高い。早期胃がんの発見が多いことが原因の一つであることは間違いないが、全胃がん患者の生存率のみならず、ステージごとの生存率も他国とは大きな差がある（なお、これにはわが国の非常に細かいステージング（病期分類）によるstage migration effect（進行度に関する診断精度向上に伴う、ステージの移動）の関与も小さくないと考えられる）。

3) 治療

胃がんの治療法としては手術が中心である。手術では、胃の原発巣とともに、周囲のリンパ節が広く切除される。胃がんはリンパ節転移が高率で、しかもその切除により治癒が見込めるため、リンパ節郭清の意義が高いがんである。わが国で開発されたD2郭清術が、最良の術式とされている（図32）。非常に早期に発見された場合には、内視鏡による局所切除のみで治癒するが、これも手術（切除）の一種とみなすことができる（図33）。

手術で切除できた場合でも、微小な転移が体内に遺残する可能性があれば、補助的な全身療法が必要となる。従来、様々な補助化学療法が試されてきたが、確実な有効性が示されたことがなかった。しかし、わが国での大規模ランダム化試験ACTS-GC（Adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer、胃がん術後アジュバント化学療法）が2006（平成18）年に決着し、術後の経口抗がん剤S-1（TS-1、胃がんなどに使用される経口抗がん剤の一種で、わが国で開発された）投与が再発を減らすことが明らかとなったため、ステージⅡ、Ⅲの胃がんに対しては、治癒切除後にS-1を1年

間投与することが今日の標準治療となっている（図3 4）。

切除不能あるいは切除後に再発した胃がんは、予後が非常に不良である。従来、化学療法を行ってもMST（median survival time、平均生存期間）は7、8カ月程度であったが、強力な化学療法剤の開発が進み、治療成績も改善してきた（図3 5、図3 6）。今日のわが国では、いくつかのランダム化試験の末、S-1 + CDDPレジメンが推奨されている（図3 7）。臨床試験では13カ月というMSTを達成した（図3 8）。また、一次治療が無効となった場合の二次治療としても様々なレジメン（投与計画）が開発されている。肺がん、大腸がん、乳がんなど、欧米で多いがんに対しては、分子標的薬を用いたレジメンの開発が進んでいるが、胃がんではようやく緒についたばかりであり、今後が期待される。

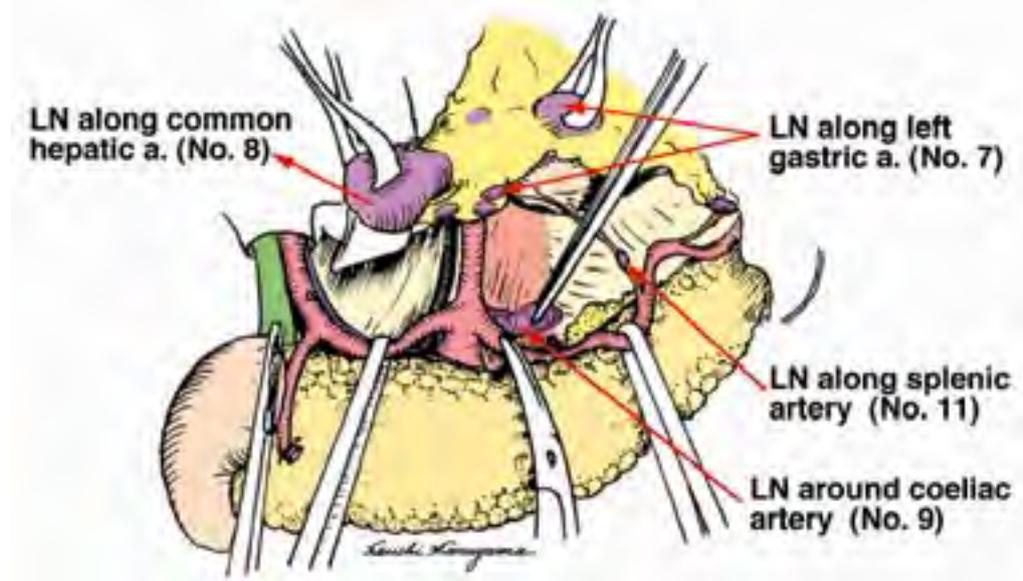


図3 2. D2リンパ節郭清

（JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ（2009年12月8日開催）
における佐野教授の発表資料より抜粋）



図 3 3. 腹腔鏡下胃切除術

(JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ（2009年12月8日開催）
における佐野教授の発表資料より抜粋)

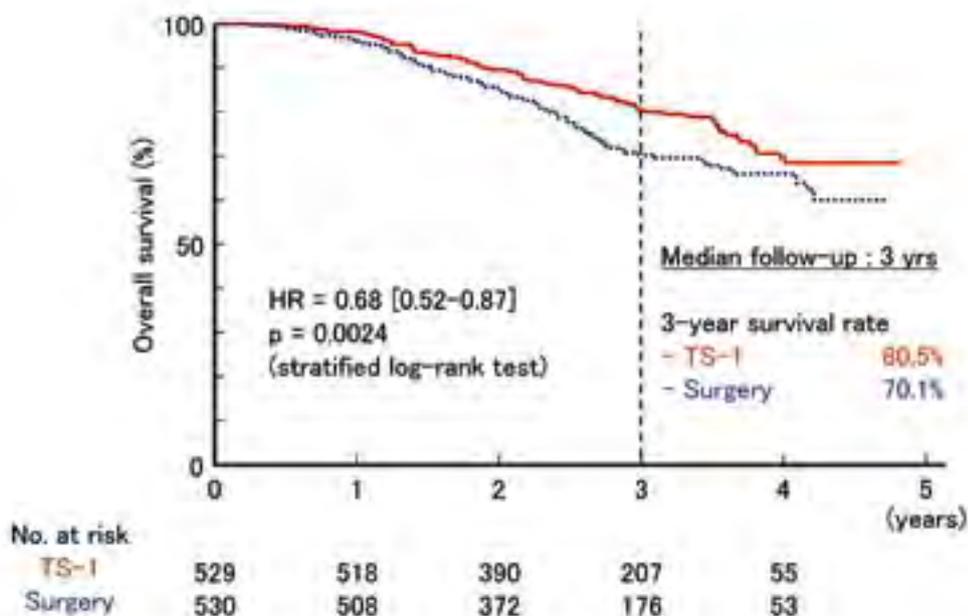


図 3 4. ACTS-GC [S-1補助化学療法のRCT(randomized clinical trial)] の結果（全生存期間）

(JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ（2009年12月8日開催）
における佐野教授の発表資料より抜粋)

【JCOG 9912】

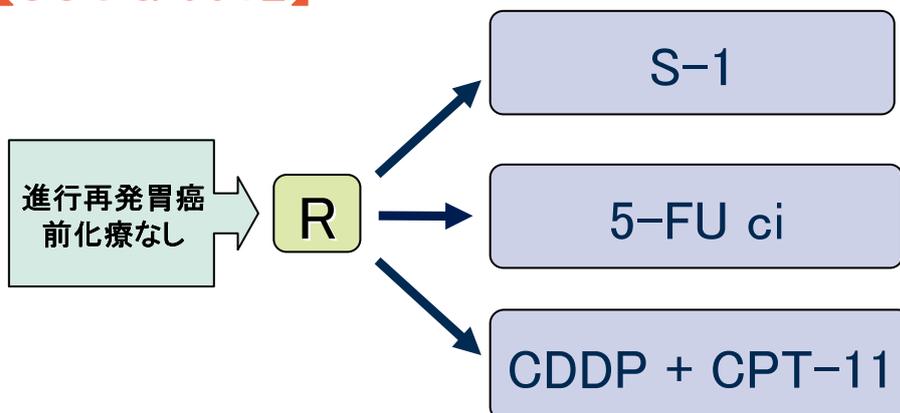


図 3 5. ①【プロトコル】切除不能進行・再発胃がんに対する治療；わが国のRCT（JCOG9912）
 （JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ（2009年12月8日開催）
 における佐野教授の発表資料より抜粋）

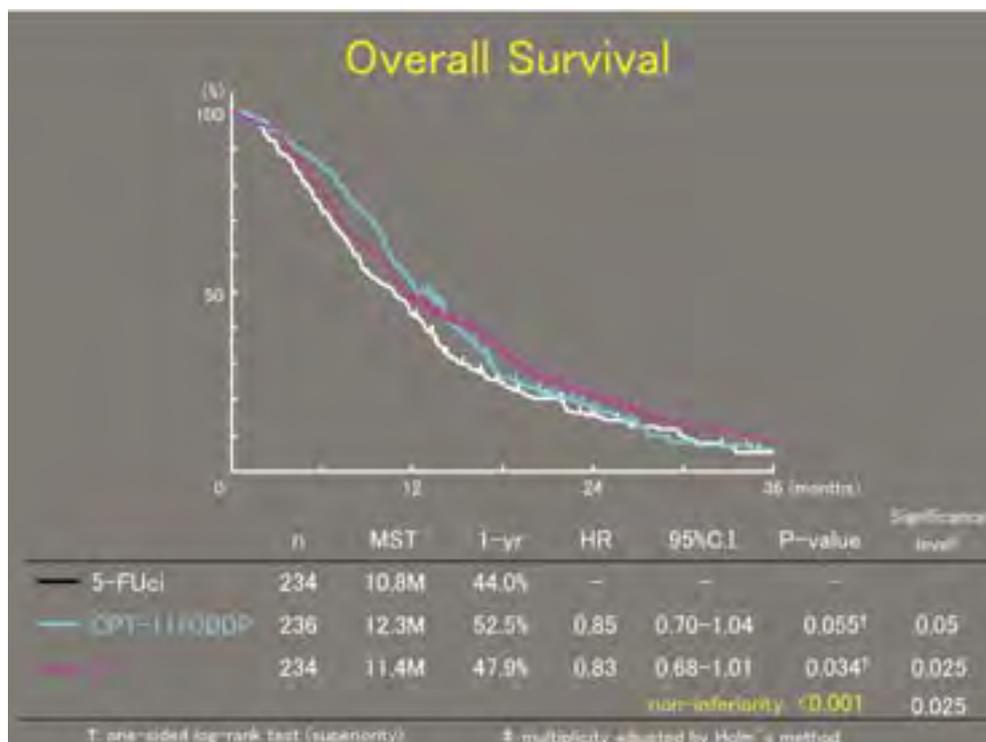


図 3 6. ①【結果】切除不能進行・再発胃がんに対する治療；わが国のRCT（JCOG9912）
 （JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ（2009年12月8日開催）
 における佐野教授の発表資料より抜粋）

1. はじめに

2. 乳がん

3. 肺がん

4. 胃がん

5. 膵がん

6. 抗がん剤
状況と
治療
の
開発

7. 戦
略
な
ど
研
究
例
開
発

8. まとめ

補
足
資
料

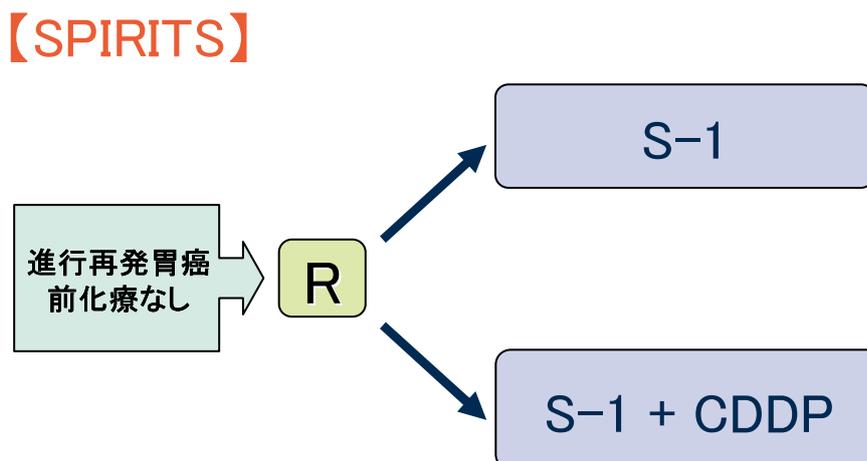


図 3 7. ②【プロトコル】 切除不能進行・再発胃がんに対する治療；わが国のRCT（SPIRITS）

（JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ（2009年12月8日開催）における佐野教授の発表資料より抜粋）

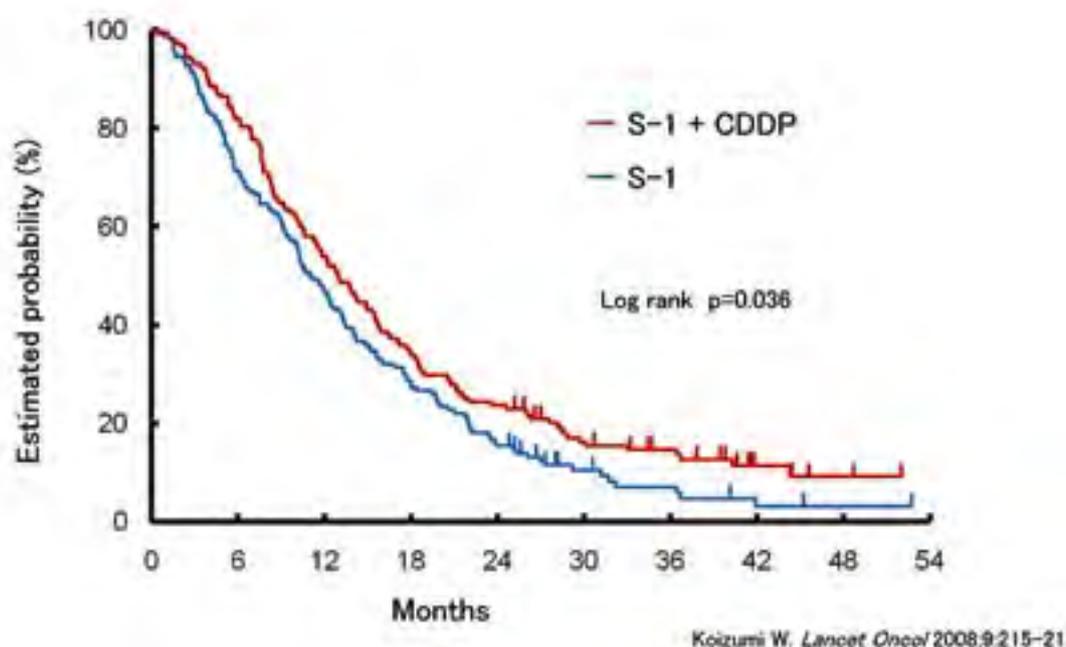


図 3 8. ②【結果】 切除不能進行・再発胃がんに対する治療；わが国の RCT（SPIRITS）

4-2 成因子の研究状況

【胃がんの組織学的分類】

胃がんはその病理組織形態により分化型（Intestinal-type）と未分化型

(Diffuse-type) の2種類に分類される (Lauren分類)。分化型は全胃がんの約55%、未分化型は約45%となっており、がんの発生進展の様式もそれぞれ異なっている。分化型では正常胃粘膜から萎縮性胃炎、腸上皮化生、腺腫のステップを経てがんに行進する組織学的には腺管形成性であり、血行性に肝臓などに転移する。また分化型胃がん患者のほぼ全例にHpの感染が認められ、発がんのプロセスにHpが関与していることが示唆されている。一方、未分化型では腸上皮化生のステップを経ずにがんに行進する。組織学的にはびまん性浸潤像を示す。また進行がんでは腹膜播種によって転移を起こす。

【胃発がんに伴うゲノム異常とメチル化異常】

分化型胃がんでは腸上皮化生の段階でマイクロサテライト（数塩基の単位配列の繰り返し）不安定性が認められる。更にAPC遺伝子の変異、p53遺伝子の変異が生じることにより腺腫へと進展する。更にp53遺伝子、p73遺伝子のヘテロ接合性の消失（LOH；loss of heterozygosity）が起きることによりがんへと進展する。また進行がんではERBB2遺伝子の増幅、染色体1番長腕、7番短腕、18番長腕のLOHなどが報告され、これらの領域にある遺伝子が胃がんの発生進展に関与すると考えられる。

未分化型では、マイクロサテライト不安定性、p53遺伝子の変異やLOH、カドヘリン遺伝子の変異や欠失が蓄積されがんが発生する。進行がんではカドヘリンE遺伝子の増幅やk-sam遺伝子の増幅、C-met遺伝子の増幅が認められる。

また、胃がんではメチル化の異常が認められ、正常では発現しているがん抑制遺伝子がメチル化されて不活性化される、あるいは脱メチル化により正常では発現していないがん遺伝子の発現が認められる、といった遺伝子発現の異常が起きている。胃がんではAPC遺伝子の約80%にメチル化の異常が認められる。MLH1遺伝子では分化型の12～17%、未分化型の4～8%に、p16遺伝子では分化型の8～33%、未分化型の11～67%、CDH1遺伝子では分化型の54～67%、未分化型の70～73%にメチル化の異常が報告されている。図39に胃がんでのゲノム異常とメチル化異常を示す。

胃発がんに伴うゲノム異常とエピジェネティクス異常

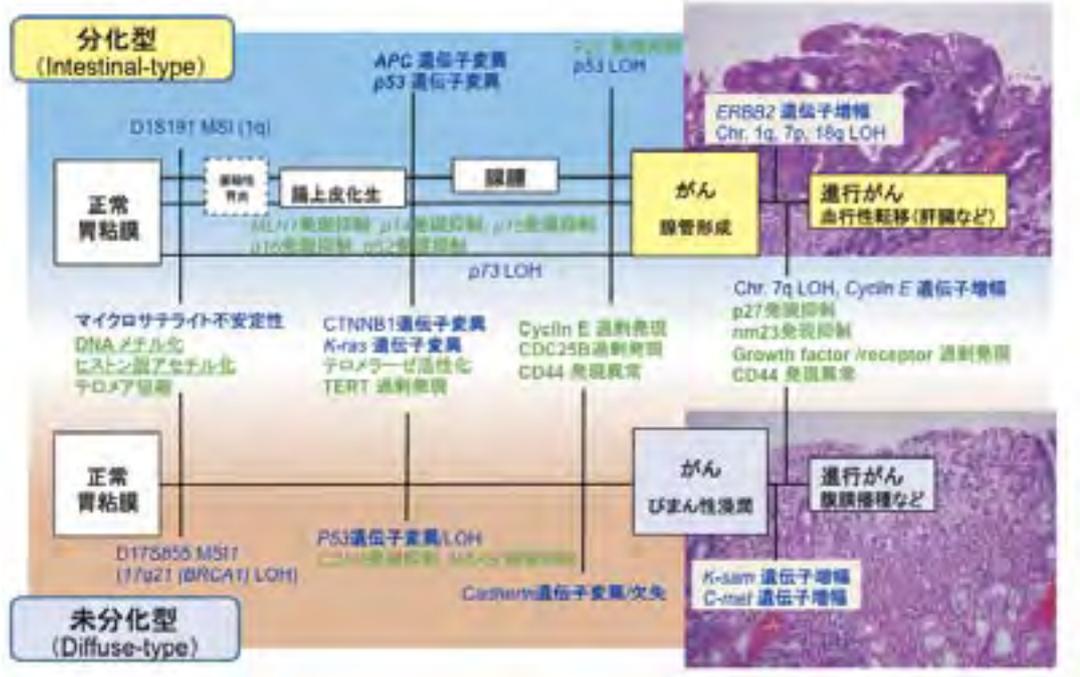


図39. 胃発がんに伴うゲノム異常とエピジェネティクス異常
 (JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ（2009年12月8日開催）」
 における三木部長の発表資料より抜粋)

【ピロリ菌によるメチル化異常誘発】

Hpが感染することで、感染した細胞でのメチル化の異常が報告されている。数十種類の遺伝子についてメチル化の有無をHpに感染した健常者と感染していない健常者の胃粘膜について比較したところ、Hpに感染した健常者ではより多くの遺伝子がメチル化されていることが示された。Hpの感染による炎症、あるいはHpそのものにより正常胃粘膜上皮細胞にメチル化が誘発され、複数の遺伝子にメチル化異常が蓄積されることにより、胃がん発生の素地が形成されるものと考えられる。

【Hpによる発がん機構】

CagAはHpが持つ病原因子であり、Hpが持つ特殊な分泌機構により、感染した胃粘膜上皮内に注入され病原性を発する。胃粘膜上皮に注入されたCagAは微小管の機能調整に関わるPAR-1の機能を抑制する。これにより細胞接着に関わるタイトジャンクションが破壊され、上皮細胞の極性の喪失や粘膜からの脱落を来し、慢性炎症を引き起こす。更にCagAはがんタンパクであるSHP-2を活性化することにより、胃がんの発生に関与していると考えられる。

また、Hpの感染によりAID (Activation Induced cytidine deaminase)の発現が誘発される。AIDは通常免疫系の細胞でのみ発現し機能するタンパクであり、シトシンを脱アミノ化しウラシルへと変化させ、最終的にチミンへ変換することにより、遺伝子に変異を起こさせる働きを持っている。Hpが胃粘膜上皮細胞に感染すると、CagAによる作用や免疫細胞を介したサイトカインの刺激などにより転写因子であるNF-κBが活性化される。活性化したNF-κBは核内に移行しAID遺伝子の発現調節領域に結合する。これによりAIDの発現が亢進する。発現したAIDの働きにより、p53遺伝子をはじめとするがん関連遺伝子に変異をもたらされ、発がんに至るというメカニズムが解明されている(図40)。

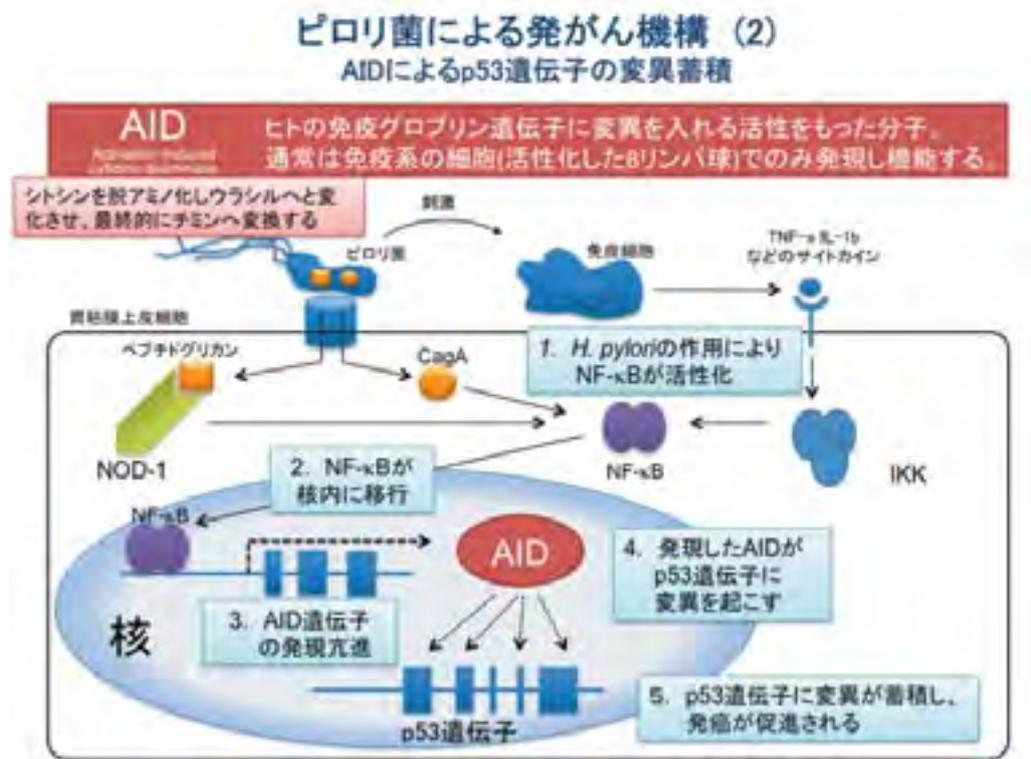


図40. Hpによる発がん機構

(JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ (2009年12月8日開催) における三木部長の発表資料より抜粋)

【GWASによる胃がんの易罹患性遺伝子の同定】

日本人の胃がん患者のサンプルを用いたGWASによる胃がんの罹患性に関連する遺伝子の同定が行われた。二段階の解析が行われており、一段階目では、胃がん症例188例と健常者752例について85,576のSNPを解析している。第二段階では、第一段階で有意差を示した2,753個のSNPについて胃がん症例749例と健常者750例の解析を行っている。その結果、第一・第二段階の解析を通じ、特に未分化型 (diffuse type) の胃がん患者で強

い相関を示すSNPが複数個（rs2976392など）同定された。これらSNPはPSCA（Prostate stem cell antigen）遺伝子がマップされたゲノム領域に存在していた。PSCA遺伝子は胃粘膜上皮の主に峽部と腺頸部で発現しており、この領域には胃粘膜上皮の幹細胞とそれから派生した未分化の前駆細胞が存在する。PSCA遺伝子はこれらの細胞の増殖との関連が示唆されている。今回同定されたSNPはPSCA遺伝子の発現量と関係しており、発現量の違いが胃がんの易罹患性に関連していると考えられている。

また、胃がんの1%未満ではあるが家族性の胃がん患者が存在する。家族性の胃がんではその30~40%に体細胞でのEカドヘリン遺伝子に変異が報告されている。非家族性の胃がん患者でのEカドヘリン遺伝子の体細胞での変異は認められず、非家族性のものでは胃がんの易罹患性との関連性は少ないものと考えられる。

4-3 早期診断、治療、予防法の開発状況

1) 予防法

Hp感染以外の胃がん発生の危険因子として、従来から高塩分食・保存食の摂取が言われてきたが、最近これらがHpの胃粘膜障害を助長することが明らかとなってきた。喫煙は、他の多くのがんと同様、胃がんの危険因子であるが、関与は比較的弱い。以上より、胃がんの予防にはまずHp感染の予防あるいは除菌が有効であると考えられる。

Hp除菌が胃がん発生を抑制するか否かについて、まだ強いエビデンスはない。世界各国で行われた介入試験でも、明確な胃がん死亡率の減少は示されていない。中国での大規模ランダム化試験では、萎縮性変化を来していない胃でHpを除菌すると、胃がん発生が減ることが示された。一方、わが国で行われた早期胃がん内視鏡的粘膜切除後のHp除菌介入ランダム化試験では、除菌により二次胃がんの発生が抑制されたため、萎縮性変化が進んだ後でもHp除菌が効果を持つ可能性もある（図4-1、図4-2）。

わが国では、Hp除菌療法の保険適用が消化性潰瘍に限られているため、胃がん予防のための盲目的な除菌は行えない。もちろん除菌治療そのものにも低頻度ながら有害事象があり、コストもかかるため、除菌治療を一斉に行うには強いエビデンスが必要である（図4-3）。

また、すでにHp感染者が少数となった欧米では、近年、噴門部および下部食道腺がんの発生が急激に増加しており、疫学的にはこの新しい領域のがんに対してHp感染が防御的に働くとされている。これには、元気な胃粘膜からの酸分泌、旺盛な食欲と肥満、逆流性食道炎が関係していると考えられており、Hpを遍く除菌することでこの環境を誘導することにならないか、という懸念もある。

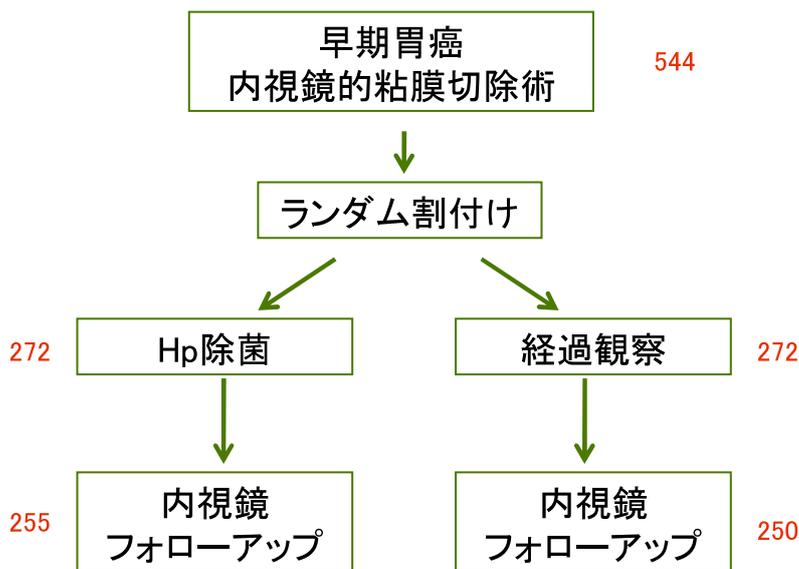
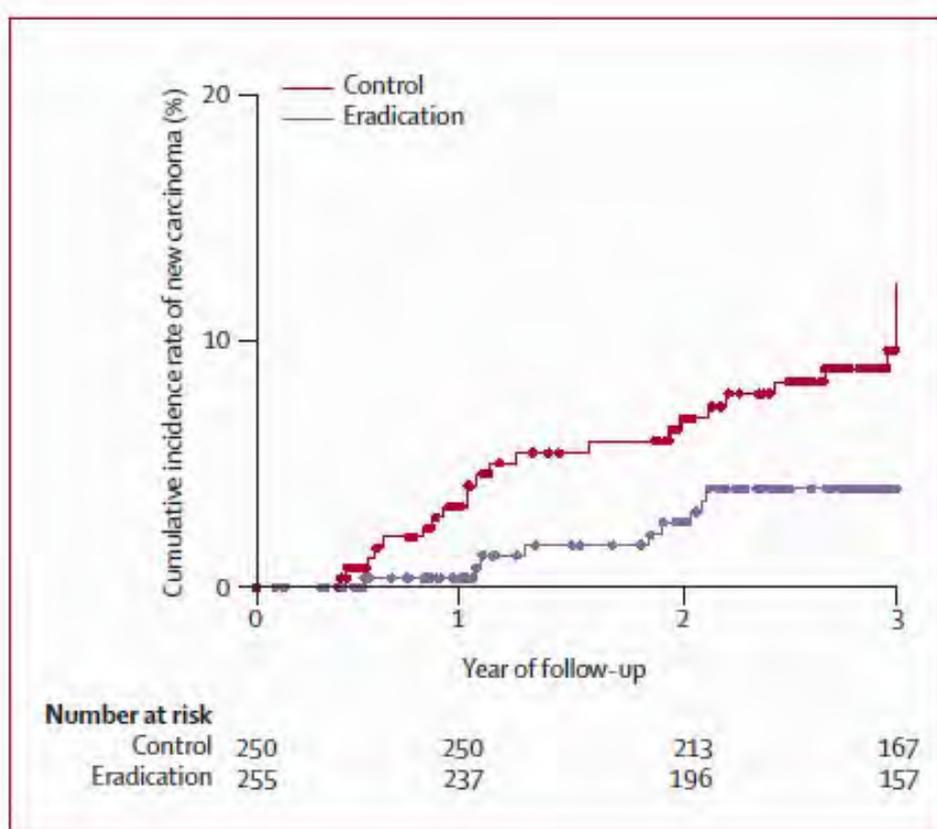


図 4 1. わが国でのHp除菌のRCT

(JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ（2009年12月8日開催）
における佐野教授の発表資料より抜粋）



Fukase K, et al. Lancet 2008;372:392-7

図 4 2. Hp除菌のRCTにおける新病変の累積出現頻度

1. はじめに

2. 乳がん

3. 肺がん

4. 胃がん

5. 膵がん

6. 抗がん剤
状況と治験の
開発

7. 戦後など研究
例

8. まとめ

補足資料

【除菌を積極的に推進すると】

- 被治療者の8割強で除菌成功、2割弱で失敗、あるいは除菌薬による副作用
- 成人から幼児への感染が減少 → Hp感染率の減少が加速
- (ほぼ間違いなく) 将来の胃がん発生・死亡が減少
- (もしかすると) 肥満の増加、逆流性食道炎の増加、下部食道腺がん・噴門がんの増加？

図 4 3. Hpの除菌推進による影響

2) 早期診断法

胃がんの早期診断には、今のところ内視鏡診断以外に手はない。しかしすべての成人に検診として内視鏡検査を行うことは、マンパワー、技術、検査の危険性、費用を考慮すると現実的ではない。従って、胃がん発生の高危険者を絞り込んで内視鏡検査を行うことが望ましい。

少量の血液検査で、Hp感染およびペプシノーゲン異常（胃の粘膜萎縮を検出できる）を組み合わせることにより、この絞り込みが行える可能性が高い（図 4 4）。これまで人口の8割がHpに感染していたため絞り込みの対象とはならなかったが、Hp感染率が低下しつつある今日、40歳以上の成人でこの血液検査を指標に対象を限定して内視鏡検査を行えば、効率よく胃がんを発見できると考えられる。内視鏡検査の安全性および被験者の快適性の向上も重要なポイントである。

カテゴリー	Hp	PG	胃癌リスク	推奨
A	-	-	非常に低い	経過観察
B	+	-	低い	除菌、3年ごとに胃カメラ
C	+	+	高い	除菌、2年ごとに胃カメラ
D	-	+	高い	毎年胃カメラ

Miki K, et al.

図 4 4. 血清Hp/ペプシノーゲン(PG)テストのカテゴリ

3) 治療法

わが国で発見される胃がんの半数が早期胃がんであり、早期胃がんに対する新しい低侵襲治療法の開発が盛んである。内視鏡的粘膜切除（EMR；Endoscopic mucosal resection、ESD；Endoscopic submucosal dissection）は、その適応を徐々に拡大しつつあり、早期胃がん全体の1/3近くが手術なしで治療できるようになる見込みである。

EMR、ESDの適応からはずれる早期胃がんではリンパ節転移の可能性があるが、このような症例で腫瘍から最初に転移するはずのセンチネルリンパ節を正確に同定し、これに転移がないことを診断できれば、胃切除・リンパ節郭清を省略して胃局所切除のみの治療が可能となる（SNNS；sentinel node navigation surgery）。既に乳がんや悪性黒色腫では広く用いられている手法であるが、消化管、特に胃のリンパ流は複雑で、センチネルリンパ節の同定が困難である。現在、この手法が様々に研究されているが、転移リンパ節の見逃しが少なからずあり、まだ実用段階ではない。しかし将来性は大きい。

手術が必要な早期胃がんでは、胃切除術・リンパ節郭清に様々な縮小法が取り入れられ、機能温存、低侵襲化が進んでいる。また、腹腔鏡を用いた手術手技も急速に発達しつつあり、腫瘍学的な安全性が保たれるかどうか（治療成績が落ちないか）の検討が行われつつある。

切除可能な進行胃がんに対しては、D2を超える拡大リンパ節郭清が試されてきたが、わが国の大規模比較試験でその有効性が否定され、D2郭清をGold standard（最も信頼できる方法）とすることが確認された。しか

しD2といえども高度な技術を要求されるため、将来の手術高危険患者（肥満、高齢）の増加に対し、これを安全に行うためのトレーニングシステムの構築が要求される。

補助化学療法はS-1が標準治療となったが、ステージⅢ以上にはまだ十分な成績とはいえず、S-1を対照としてより強力なレジメンの効果を評価する臨床試験が計画されている。また、手術と化学療法を組み合わせる上で、従来の術後化学療法から、術前化学療法へのシフトが話題となっている。以前は、術前に化学療法を行うことで治癒手術のタイミングが遅れてしまうのではないかという懸念が強かったが、強力な化学療法の出現でこの心配は減り、逆に十分な化学療法を行って腫瘍を縮小させるには、体力の低下した術後よりも術前の方が有利であるとの認識が広まりつつある。切除可能かどうかギリギリと思われる症例に化学療法を行い、十分なdownstageが得られて治癒切除が可能となる機会が増えている。胃がんの中でも特に進行が早い上に発見が困難であり、予後不良として知られるスキルス型の腫瘍に対し、現在術前化学療法の意義を検証するランダム化試験が進行中である。この術前・術後の補助療法は、今後臨床開発が最も期待される分野である。

切除不能進行胃がんに対しては、更に強力な化学療法の開発が期待される。わが国ではS-1を軸とした2剤併用療法が主として用いられるが、S-1+CDDPにドセタキセル（docetaxel）を加えたDCS療法は8割を超える高い奏効率を達成しており、今後は更に分子標的薬を加えた3剤、4剤併用療法が主流となる可能性がある。

化学療法剤の選択に当たっては、抗がん剤感受性試験が期待されている。すでに先進医療として実施されているが、この試験の結果に基づく化学療法が真に有益であるか否かは、大規模前向き臨床試験の評価を待たなければならない。

わが国の胃がん抗がん剤治療の特殊性として、腫瘍内科医の絶対的不足により外科医が化学療法を行わざるを得ないという状況があげられる。今後、強力なレジメンが普及するにつれ、有害事象に細かい配慮を払いながらの専門的な治療体制が必要となるのは明らかで、外科医がこれに対応できないために患者が十分な治療を受けられないといった問題が発生しないようにしなければならない。

5. 膵がん

5-1 がんの実態（疫学、予防、診断、治療など）

1) 疫学

膵がんは固形悪性腫瘍の中では予後が最も不良ながんで、地域がん登録共同調査によると、その5年生存率はわずかに6%であると報告されている。

膵がんの罹患数は24,442人（悪性腫瘍別罹患者数：第6位）（2004年の地域がん登録による罹患全国推計）、死亡数は25,976人（悪性腫瘍別死亡者数：第5位）（2008年、人口動態統計（厚生労働省大臣官房統計情報部編））となっており、わが国では膵がん罹患数と死亡数がほぼ同数である（図45）。また、膵がんの膵がんの罹患数、死亡数ともに増加傾向にある（図45）。

男女ともに高齢者ほど罹患率、死亡率が上昇することが分かっており、国内における明らかな地域差は認められない。また、年齢調整死亡率はほぼ横ばい（非常に緩やかな増加）傾向にある。

各国の膵がん5年生存率は、日本が6.7%（1997-1999年、地域がん登録）、米国が5%（1999-2006年、米国SEER Program）（図46）、欧州が5.5%（1995-1999年、欧州Eurocare-4）であり、主要ながん腫の中では最下位となっている。

わが国の膵がん登録（2000年、日本膵臓学会）では、約300の登録施設が参加しており、1,202例が登録（罹患数の6%）されている。登録数は最近の20年間ではほぼ横ばいで推移している。

1. はじめに

2. 乳がん

3. 肺がん

4. 胃がん

5. 膵がん

6. 状況がんと
治剤の
開発7. 戦今
略後
など
研究
例
開発

8. まとめ

補足資料

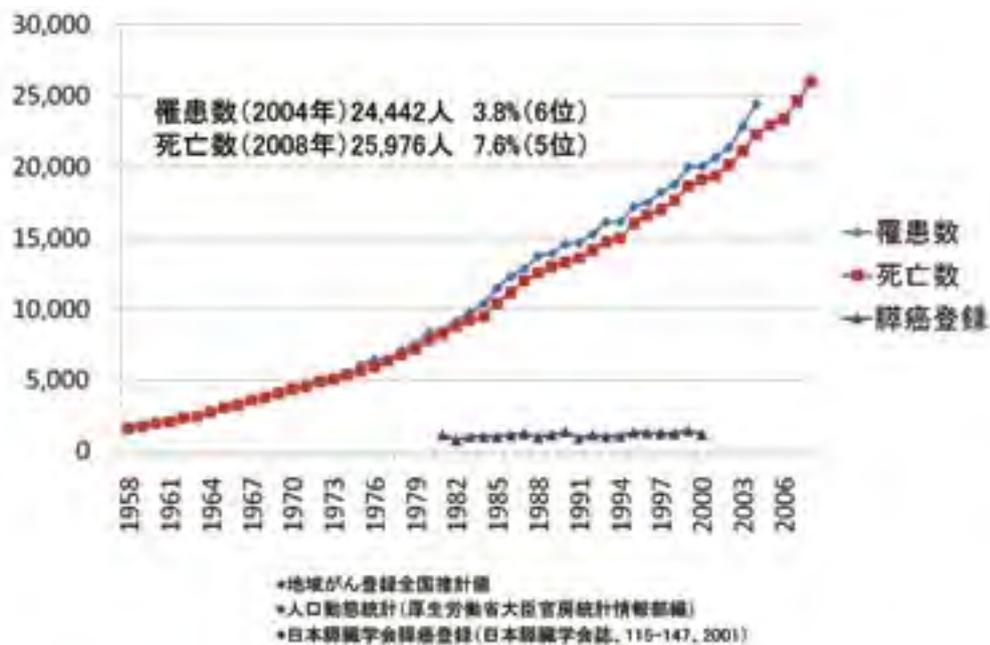


図 4 5. わが国の膵がんの実態（罹患数と死亡数の変遷）

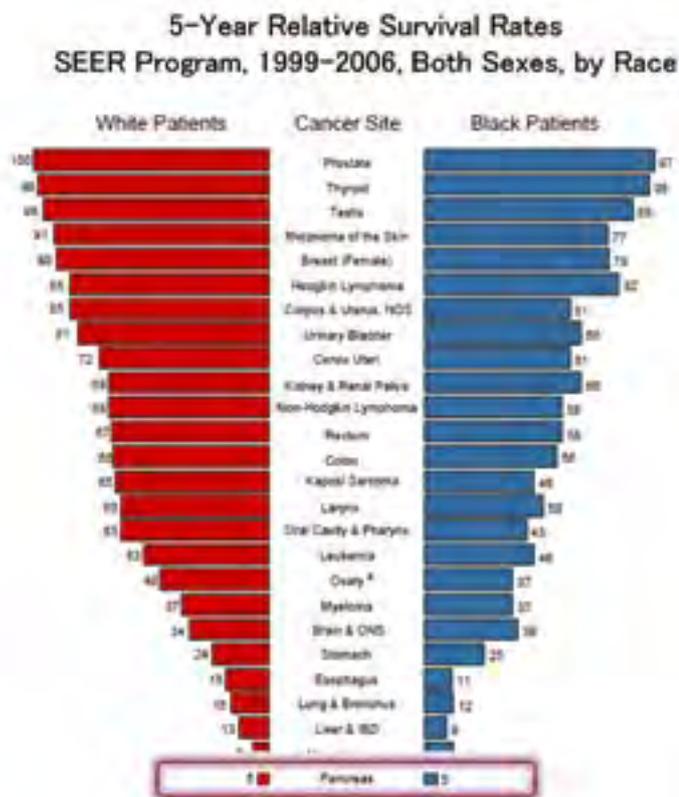


図 4 6. 米国のがん5年生存率（SEERプログラム）
（JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ（2009年12月8日開催）
における奥坂医長の発表資料より抜粋）

2) 予防、リスク因子

膵がんに関しては、確立した一次予防（生活習慣改善・化学予防などによる罹患の防止）、及び二次予防（検診など早期発見による死亡の防止）のいずれも存在しない。「膵がん診療ガイドライン2009年版」に記載されている膵がんのリスク因子は以下の通りである（図47）。

- ・膵がん患者の4～8%は家族歴に膵がんがあり、対照群に比べ13倍と高率である。また、また、遺伝性膵炎、家族性大腸腺腫症、Peutz-Jeghers症候群、familial multiple mole melanoma症候群、家族性乳がんなどの遺伝性疾患では膵がん発生率が高い。
- ・わが国における糖尿病とがんに関する大規模疫学調査でも、糖尿病歴のある男性での危険率が1.85倍と高い。米国でも膵がんの糖尿病合併率が60～81%と報告されている。
- ・わが国で行われた大規模コホート研究によると、BMIが30 kg/m²以上の20歳男性では、正常のBMI男性に比べ膵がん危険率が3.5倍増加する。諸外国では、BMIが5 kg/m²増加すると膵がん危険率が1.12上昇するとの報告がある。膵がん危険率をBMI 25 kg/m²以下と比較するとBMI 30 kg/m²以上で1.81、男性ではBMI 35 kg/m²以上で2.61、女性ではBMI 40 kg/m²以上で2.76と顕著に増加する。
- ・慢性膵炎の膵がん発生の相対危険度は4～8といわれ、わが国でも慢性膵炎の膵がん発生率は一般人口に比べ10～20倍高い。
- ・遺伝性膵炎患者（同一家系に膵炎の患者が複数おり、発症年齢が若く、アルコール多量摂取などの発症要因が見当たらない患者）の膵がん発症危険率は健常人の53倍と報告されている。
- ・喫煙は膵がん危険率を2～3倍に増加させる。男性では禁煙により膵がんの22%は予防できると期待されている。
- ・コーヒーと膵がんの関係は確定されていないが、用量依存性に膵がん危険率が増加するという報告がある。コレステロールの高摂取は低摂取に比べ膵がん危険率が上昇する。Hp感染でも膵がんリスクの増加が報告されている。

1. はじめに

2. 乳がん

3. 肺がん

4. 胃がん

5. 膵がん

6. 状況がん
抗がん剤
治療の
開発7. 戦今
略後の
研究
例
開発

8. まとめ

補足資料

		膵がん発症の危険率
家族歴	膵がん 遺伝性膵がん症候群	13倍 4.46倍
合併疾患	糖尿病 肥満 慢性膵炎 遺伝性膵炎 膵管内乳頭粘液性腫瘍	1.8～2.1倍 BMI30以上で1.8倍 4～8倍 健常人の53倍 0.95～1.1%/年
嗜好	喫煙	2～3倍

膵がん診療ガイドラインの推奨

- 1.危険因子を複数有する場合は、膵癌検出のための検査を行うよう勧められる(グレードB)。
- 2.膵管内乳頭粘液性腫瘍(intraductal papillary mucinous neoplasms: IPMN)は癌へ進展することや膵癌を合併することがあるので、的確な診断と慎重な経過観察が勧められる(グレードB)。

図 4 7. 膵がんの危険因子（膵がん診療ガイドライン2009年版）

3) 診断

精密検査の際に行われる画像診断の高度化が進んでおり、正確な診断に基づく的確な治療に貢献している（図 4 8）。しかし、劇的な早期発見の増加につながっているエビデンスはまだ無い。

膵がん登録データによると、膵がん患者の訪医理由の大部分が「症状あり」(83.2%) であり、「集団検診後の精密検査」(5.3%) はわずかである（図 4 9）。有症状の場合は進行がんが多く、治療は困難であることが多い（表 1 0）。進行度がステージ I やステージ II などの比較的早期の段階であれば5年生存率も比較的高いが、それら段階の患者割合は非常に低く、早期診断が重要な課題であると言える（図 5 0）。なお、進行度にはわが国の取扱い規約とUICC（Unio Internationalis Contra Cancrum、国際対がん連合）分類による規約の2つが繁用されている。進行度を治療方法との関連より、切除可能例（UICCのステージ II）、局所進行例（UICC ステージ III）、遠隔転移例（UICC ステージ IV）に分類することも多い。

膵臓には腹腔動脈、上腸間膜動脈、門脈などの重要臓器が近接して存在し、小さな膵がんでもこれらへの浸潤により切除不能となる場合が多い（局所進行膵がん、膵がん全体の20～30%）。膵がんは肝臓、腹膜、リンパ節、肺への転移を起こしやすい（遠隔転移例、膵がん全体の40～50%）。

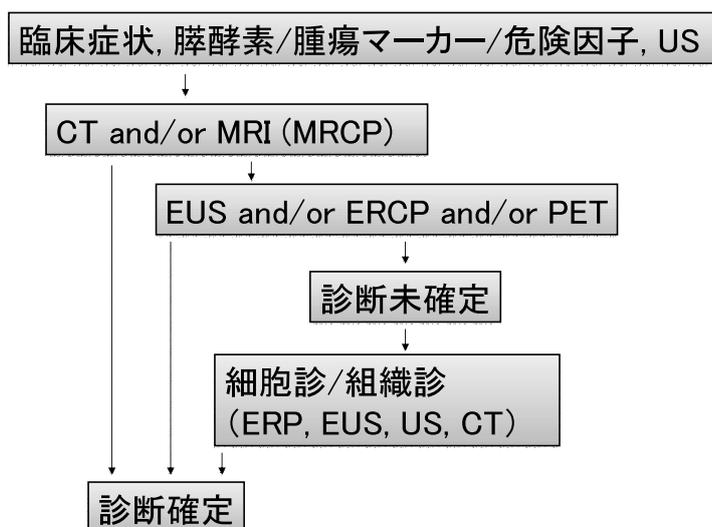


図 4 8. 膵がんの診断アルゴリズム(膵がん診療ガイドライン2009年版)

	患者割合
症状有り	83.2%
不明	5.5%
集団検診後の精密検査	5.3%
健康診断	4.5%
糖尿病の増悪	1.5%
その他	0.02%

患者数 9,777

図 4 9. 膵がん患者の訪問医理由(膵癌登録20年の総括(膵臓:2003年))

表 1 0. 膵がん診療ガイドライン2009年のポイント

- ・他に原因のみられない腹痛、腰背部痛、黄疸、体重減少は膵がんを疑い検査を行うが、有症状の場合は進行がんが多い。
- ・血中膵酵素は膵疾患診断に重要だが、膵がんには特異的ではない。
- ・CA19-9を含む腫瘍マーカー測定は膵がん診断や膵がんフォローアップに勧められるが、早期膵がんの検出には有用ではない。
→2cm以下の膵がんのCA19-9陽性率は52%
- ・US(腹部超音波検査)は膵がんの最初のスクリーニングに勧められるが、検診での検出率は低い。
→職場検診でのUSによる膵画像の有所見率は約1%で、膵がん発見率は約0.06%以下、膵管がんの5年生存率は28.6%
- ・血中膵酵素、腫瘍マーカー、US、CT(造影も含む)で膵がんが疑われ、…質的診断に至らない場合にはMRI(MRCP)、EUS、ERP、必要に応じてPETなどの検査を組み合わせ総合的に診断していくべきである。小さい膵がんでは、これらの検査を駆使しても現在の画像解析能力では腫瘍の描出が困難なことも多い。

	5年生存率	患者割合
Stage I	58.6%	1.6%
Stage II	51.0%	2.5%
Stage III	25.9%	13.3%
Stage IVa	11.9%	23.1%
Stage IVb	2.8%	59.5%

患者数 7,829

図5 0. 進行度（膵がん取扱い規約ステージ）ごとの5年生存率と患者割合
（膵癌登録20年の総括（膵臓：2003年））

4) 治療

膵がんの治療アルゴリズムを図5 1に示す。膵がんは、1) 早期発見が難しく発見時には進行例が多い、2) 生物学的悪性度が高いという特性がある、3) 化学療法や分子標的薬などの治療に抵抗性である、という3つの主要因が複雑に連鎖しており、治療が困難であると考えられている（図5 2、図5 3）。

例えば、生物学的悪性度が高いために、腫瘍径の小さいうちから周囲臓器への浸潤や遠隔臓器への転移を起こす。転移しやすいために、発見時には進行例が多い。進行例が多いということは、個体内の腫瘍量が多く悪液質も強くなるために、全身状態が悪く、様々な治療法が有効ではなくなる。また、腫瘍の病理組織的特性として、間質が多く血管が少ないために、ドラッグデリバリーが不十分で治療法に抵抗性となる。

以上の例が示すとおり、膵がんの3つの主要因は様々な因子を介して相互に影響しあっており、1つの要因に対する対策だけでは効果が限定的である。従って、治療に当たっては多方面からの統合的な対策が必要である。

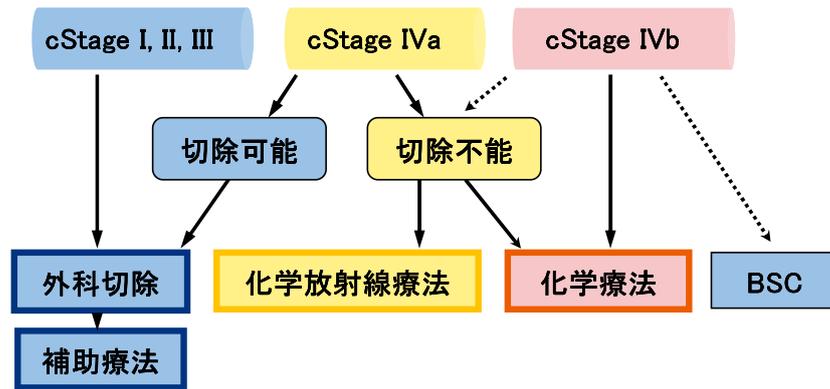
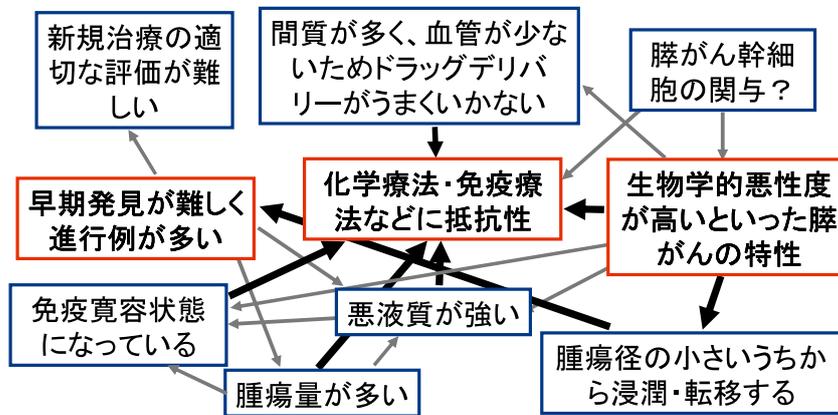


図5 1. 膵がんの治療アルゴリズム（膵がん診療ガイドライン2009年版）



この強固な“難治の連鎖”を断ち切ることが必要
ひとつの要因への対策だけでは効果は限定的

図5 2. 膵がんが難治である絡み合った要因（赤枠：主要因）

“難治の連鎖”を解きほぐしてみると

- **有効な早期診断法が無い**
 - 〔 進行した症例で発見されることが多い
 - 〔 進行例が多いため、新規治療の適切な評価がしにくい
- **生物学的悪性度が高い**
 - 〔 腫瘍径が小さいうちから周囲の重要臓器への浸潤や、遠隔転移をきたす
 - 〔 進行が早い
 - 〔 悪液質が強い
- **化学療法・分子標的薬・免疫療法などに抵抗性である**
 - 〔 間質が多く、血管が少ないため、ドラッグデリバリーが不良
 - 〔 腫瘍が免疫寛容環境を構築している
 - 〔 膵がん幹細胞が関与している可能性がある

図5 3. 膵がんの特性から見た治療法開発の問題点

【手術】

現時点で、根治が期待できる唯一の治療法は手術である。膵がん全体の42.6%（膵がん登録）、教科書的には20～30%の例に対して手術が適応とされる。しかし、切除後早期に再発し死亡に至る例が多い。具体的には、生存期間中央値（膵がん登録）は膵頭部がんで12.3ヶ月、膵体尾部がんで12.1ヶ月であり、5年生存率（膵がん登録）は膵頭部がんで13.0%、膵体尾部がんで18.2%である。

【化学療法】

ゲムシタビン（ジェムザール）が進行膵がんに対する標準治療薬とされている。進行膵がん例（局所進行例+遠隔転移例）を対象にした5-FUとのフェーズⅢにより生存期間の延長が報告され、米国では1997(平成9)年、わが国では2001(平成13)年に承認を受けている。局所進行例には従来5-FUを用いた化学放射線療法が標準治療と考えられてきたが、ゲムシタビン単独治療も繁用されている。

切除後の補助化学療法としてもゲムシタビンが標準治療薬と最近位置づけられ、繁用されている。ドイツを中心に実施されたフェーズⅢにより無再発生存期間の延長が示されている。その後追加の経過観察により、生存期間の延長も報告されている。わが国でも小規模なフェーズⅢが実施され、同様な傾向が示されている。

【放射線療法】

局所進行膵がんに対する化学放射線療法については、従来5-FUを用いた化学放射線療法が標準治療と考えられてきた。ゲムシタビンの導入により、ゲムシタビン単独治療を実施する施設が増えてきている。ゲムシタビン単独治療の方が簡便、外来治療可能、副作用が比較的少ないなどといった利点がある。なお、ゲムシタビン単独治療と化学放射線療法とのフェーズⅢが2本あり、1本でゲムシタビン単独治療（Loehrer et al. J Clin Oncol 2008; 26: (suppl; abstr 4506)）が、もう1本で化学放射線療法が有用と報告されている（Chauffert et al. Ann Oncol 2008; 19(9): 1592-1599）。

術後補助療法としての化学放射線療法については、米国では1980(昭和55)年前後の自国の臨床試験の結果より標準治療として繁用している施設が多い。わが国、欧州の多くの施設では実施していない（最近の臨床試験の結果より、ゲムシタビンが標準的補助療法と考えられている）。

術中放射線療法については、わが国では十分なエビデンスはなかったが、最近まで切除例に対して多くの施設で実施されてきた。最近わが国で実施されたフェーズⅢでは術中放射線療法の延命効果は示されず、実施する施

設も減少傾向にある。

【新たな治療法】

膵がんの特性に応じた治療開発を目指す臨床研究も開始されている。以下、主なものを例示する。

- ・低分子ヘパリンにより進行膵がんを高率に発生する血栓塞栓症の抑制を目指す研究
- ・サイトカイン（IL-6）により多くの膵がんの死因とされる悪疫質のコントロールを目指す研究
- ・アルクチゲニンにより栄養欠乏環境下にある膵がんの増殖抑制をめざす研究

5) 診療体制

膵がん登録の患者数より推定すると、膵がん登録に参加している1施設あたりの平均患者数は年間数例程度と非常に少ない。手術や化学療法などの治療法の高度化に伴い、より効率的な診療と治療成績向上のためには専門施設への患者の集約化が重要であると考えられる。

「膵がん診療ガイドライン2009年」では「手術症例数が一定以上ある専門医のいる施設では合併症が少ない傾向があり、合併症発生後の管理も少ないと推察される」とされており、集約化の重要性が指摘されている。

5-2 成因子の研究状況

膵がんのモデル動物などを用いた基礎的研究が個別に進められているが、現時点では膵がん治療の決定的な突破口となるものは見つかっていない。一刻も早い原因究明が求められている（図5 4）。

糖尿病や糖代謝異常と膵がんの関係が注目されており、メトフォルミン（metformin）投与による膵発がん抑制の関係などが、今後大規模糖尿病罹患患者コホート研究の副次的成果として出てくる可能性がある。

GWASが白人をはじめ、複数の民族で進行中である。今後それぞれの解析対象集団中に比較的頻度が高い（アレル頻度10%程度）が、浸透率は低い（リスク比でも1.5程度あるいはそれ以下）多型が複数、遺伝素因として同定されていくと考えられる。

次世代シーケンサーが急速に普及し、コストも下がっていることから、多くの疾患について全ゲノム配列情報を用いた関連解析や、遺伝子・分子経路・多型などに関するannotation（注釈）情報との統合解析などから、遺伝素因の全貌解明に向けての研究が加速している（図5 5）。また、コホート研究に基づく、多因子疾患として、複数の生活習慣・背景疾患・遺

伝素因などの全貌とその相互作用の解明は今後の課題であろう（図5 6）。これらは多くの疾患に共通の状況であり、膵がんも例外ではなく、特に代表的難治がんであることから重要性は高い。しかし、疾患頻度や研究者層、そしておそらくは患者団体などの規模の差を反映し、世界的に他の主要疾患と比較すると少し遅れ気味である。

一方、がん組織のゲノム解析では、タンパク質コード領域の網羅的解析が行われ、ついでICGC（International Cancer Genome Consortium、国際がんゲノムコンソーシアム）でも、膵がんがカナダとオーストラリアにおいて対象として取り上げられ（http://icgc.org/files/NR_ICGC_March262009English.pdf）、500例を目標に体系的・網羅的な解析が精力的に進められている。

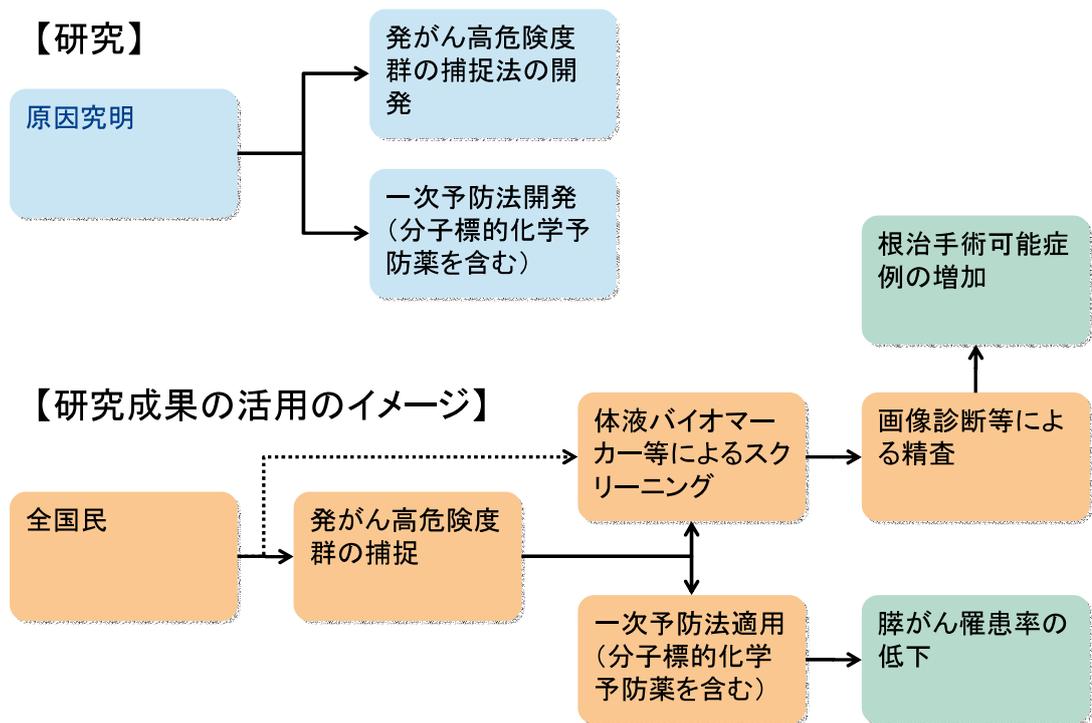


図5 4. 基本的考え方（がんの原因究明に基づく一次、二次予防）
 (JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ（2009年12月8日開催）
 における吉田部長の発表資料より抜粋)

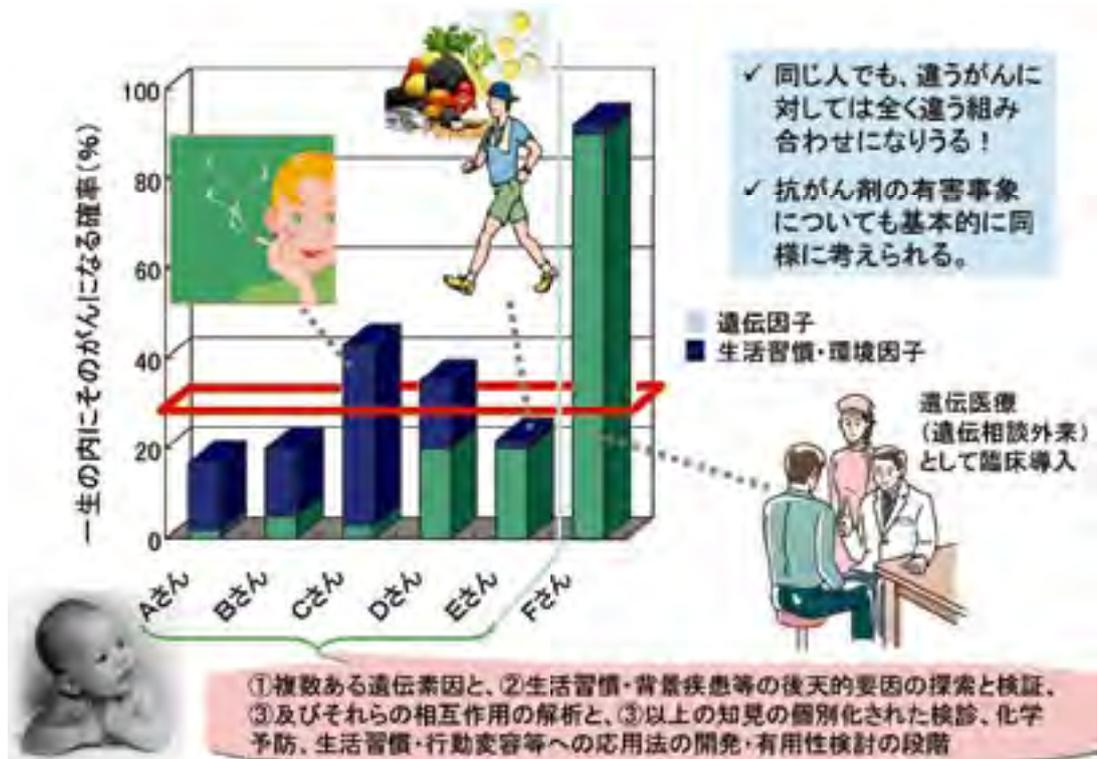


図 5 5. 生活習慣、環境要因と遺伝素因

(JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ（2009年12月8日開催）
における吉田部長の発表資料より抜粋)

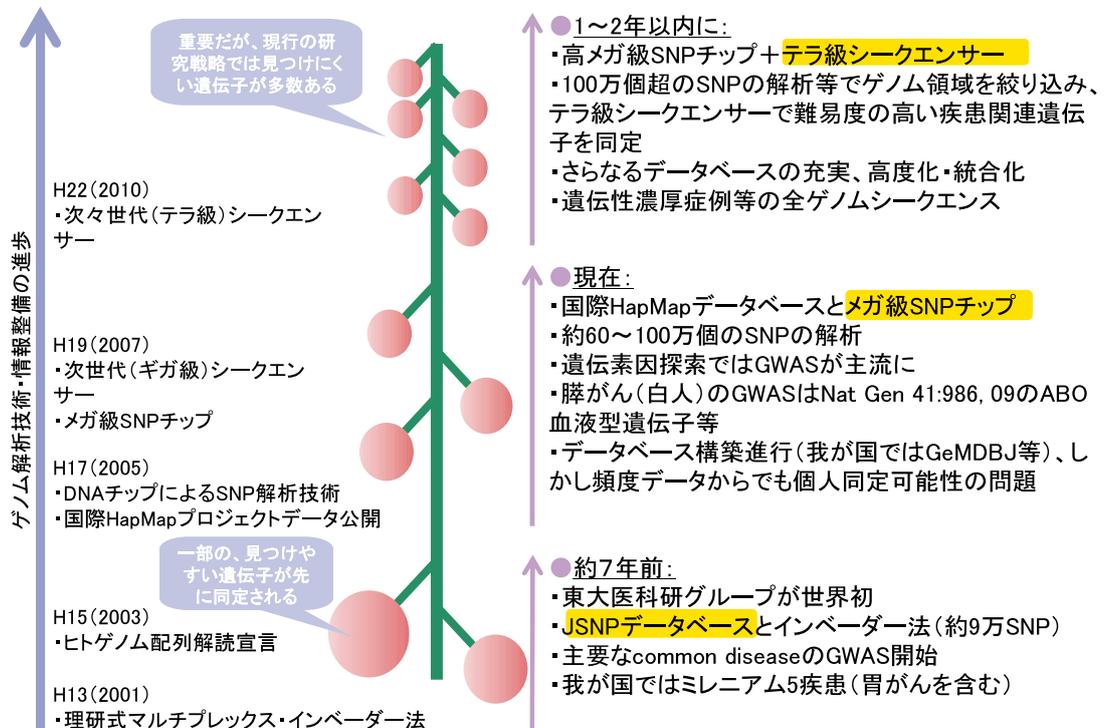


図 5 6. ゲノム解析技術の革新、データベースの進化
(JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ（2009年12月8日開催）
における吉田部長の発表資料より抜粋)

5-3 診断、治療法の開発状況

【治療法の開発状況】

これまで、膵がんの特性を十分に掘り下げた研究があまり行われてこなかった。他の部位のがんに有効な化学療法剤・分子標的薬を膵がんを試すという流れで治療開発が行われており、最初から膵がんの特性を考慮して膵がんの特化した治療法の開発はなかなか進まなかった。

現在、膵がんの新規治療法開発（ワクチン、サイトカイン、遺伝子治療）に関してフェーズⅢまで進んでいる治療法は少数であり、世界的に開発が進んでいない状況である（図57）。

化学療法としては、ゲムシタビンとの併用化学療法の開発が進められている（図58）。現在までに統計的にゲムシタビン単独治療との間に有意差を示した薬剤はエルロチニブ（タルセバ）のみである。両群の生存期間の差は0.3月であり、ゲムシタビン+エルロチニブ併用療法の標準治療として位置づけは定まっていない（多くのフェーズⅢのコントロール群は現在もゲムシタビン単独治療となっている）

ワクチンとしては、進行膵がん患者に対して、CEAとMUC1及びTRICM（B7.1、ICAM-1、LFA3の3つの副刺激分子）を発現するVaccinia virusとFowlpox virusを投与する治療法が、フェーズⅠで7.4ヶ月の平均生存期間と良好であったため（同様の膵がん患者では3ヶ月以下）、現在、best supportive careを対照としたフェーズⅢが行われている。

また、進行膵がん・再発膵がん症例に対する、血管内皮増殖因子受容体VEGFRのペプチドワクチン（OTS102）とゲムシタビン併用療法のフェーズⅡ/Ⅲが、ゲムシタビン単独群を対照として行われている。

サイトカインを用いた治療としては、膵がん切除後症例を対象に、IFN- α タンパク質と5-FUと放射線照射を組み合わせた治療法が、フェーズⅠで5年生存率が55%と良好であったため、現在、5-FUと放射線の併用療法を対照としたフェーズⅢが行われている。

遺伝子治療としては、局所進行膵がんに対して、放射線によりTNF- α を発現誘導するアデノウイルス（TNFerade）を腫瘍局所に注入し、ついで放射線を腫瘍部に照射するフェーズⅠで、膵がん5例に対してPR（partial response、部分寛解）2例とMR（Minor Response、やや有効）1例が認められたという良好な結果を得た。そこで、現在5-FU+放射線照射群のSOC（standard of care）と、TNFerade+SOCを比較するフェーズⅢが行われており、2008（平成20）年の中間解析ではTNFerade+SOC群のほうがSOC群と比較して、死亡リスクが25%減少し、ハザード比が0.753であるなど良好な結果が出ている。2009年11月には、TNFeradeはFDA（Food and Drug Administration、米食品医薬品局）よりorphan drug（希少疾病用医薬品）の

認定を受けている。

報告年	薬剤	効果
1. 分子標的薬		
2004	Farnesyltransferase inhibitor (Tipifarnib) +GEM vs. GEM	Negative
2005	EGFR tyrosine kinase inhibitor (Erlotinib) +GEM vs. GEM	生存期間(月) 6.2 vs 5.9
2007	Anti-VEGF Ab (Bevacizumab) +GEM vs. GEM	Negative
2007	Anti-EGFR Ab (Cetuximab) +GEM vs. GEM	Negative
2. ワクチン		
	CEA +MUC1 +TRICOM (vaccinia and fowlpox virus) vs. best supportive care	Ongoing
	VEGFR (OTS102) +GEM vs. GEM	Ongoing
3. サイトカイン療法		
	IFN- α +5-FU +Rad vs. 5-FU +Rad	Ongoing
4. 遺伝子治療		
2008	TNF- α adenovirus (TNFerade) +5-FU +Rad vs. 5-FU +Rad	中間解析で死亡リスク が25%減少

図 5 7. 膵がんに対する新規治療法の開発状況（フェーズⅢ）
（JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ（2009年12月8日開催）
における奥坂医長の発表資料より抜粋）

	報告年	生存期間(月)	P値
GEM vs. GEM+5-FU	2002	5.4 vs. 6.7	0.09
GEM vs. GEM+Cisplatin	2002	6.0 vs. 7.6	0.12
GEM vs. GEM+Marimastat	2002	5.0 vs. 5.5	0.95
GEM vs. GEM+Pemetrexed	2004	6.3 vs. 6.2	0.84
GEM vs. GEM+Irinotecan	2004	6.6 vs. 6.3	0.79
GEM vs. GEM+Exatecan	2004	6.2 vs. 6.7	0.22
GEM vs. GEM+Oxaliplatin	2004	7.1 vs. 9.0	0.13
GEM vs. GEM+Tipifarnib	2004	6.1 vs. 6.4	0.75
GEM vs. GEM+5-FU+LV	2005	6.2 vs. 5.9	0.68
GEM vs. GEM+Capecitabine	2005	7.3 vs. 8.4	0.31
GEM vs. GEM+Erlotinib	2005	5.9 vs. 6.2	0.04
GEM vs. GEM+Bevacizumab	2007	6.1 vs. 5.8	0.78
GEM vs. GEM+Cetuximab	2007	5.9 vs. 6.4	0.14
GEM vs. GEM+Capecitabine	2009	6.2 vs. 7.1	0.08

図 5 8. 進行がんに対する主なランダム化比較試験
（JST-CRDS「医療の俯瞰ワークショップ（2009年12月8日開催）
における奥坂医長の発表資料より抜粋）

【膵がん治療に向けた研究開発のアプローチ】

膵がんの治療が困難である原因として、主にA) 生物学的悪性度が高いこと、B) 抗がん剤・分子標的薬・免疫療法に抵抗性であることの2点が挙げられる。これら2点の解決に向けたアプローチを表11に以下に示す。

表11. 膵がん治療に向けた研究開発のアプローチ

A) 生物学的悪性度が高いことに対するアプローチ

- ①膵がんの生存・増殖にとって不可欠な遺伝子異常の探索・同定と、それを標的とする分子標的薬・免疫療法・遺伝子医薬の開発
 - ・がんの特性に基づいた治療法開発には本アプローチが必須である。
 - ・現在、ICGCで膵がんのゲノム・エピゲノム異常の全貌の解明が行われており、膵がんのサブタイプ分類や標的分子候補の同定などが期待される。
- ②局所進行膵がんを標的とする治療法の開発
 - ・局所進行膵がんは、腫瘍が局所にとどまっていたり遠隔転移はしていないが、周囲の重要臓器や脈管に浸潤して外科切除ができない病態で、膵がんの10～30%を占める。強力な局所の制御と経過中早期に生じてくる遠隔転移に対する対策が必要である。この局所進行膵がんは、個体におけるがんの総量が少ない、全身状態が良い、悪液質でない、局所療法が有効な可能性が高いといった治療に有利な条件があるので、治療標的として有望な病態である。
- ③悪液質に対する治療法の開発
 - ・全身状態が良いほど、化学療法や免疫療法の効果は高い。膵がんは悪液質が強く、全身状態の悪化は治療抵抗性の一因となる。強い悪液質の原因を解明し効果的な治療法開発を行うことは、治療法の効果を上げるのみならず、QOLの改善にも役立つ。

B) 抗がん剤、分子標的薬、免疫療法に抵抗性を有することに対するアプローチ

- ①膵がん細胞とともに間質も標的とした治療法の開発、間質が豊富ながんにも有効なドラッグデリバリー技術の開発、腫瘍血管が少ない膵がんの特性に基づく治療法の開発
 - ・膵がんでは、間質が豊富で腫瘍血管が少ないという特徴的な病理組織像を呈する。間質は、膵がん細胞の増殖・生存を助ける、ドラッグデリバリーを阻害するといった治療に抵抗性の要因となるので、抗がん剤などと間質を抑制する治療法の併用は有望である。

・腫瘍血管が少ない膵がんの特性に基づく治療法開発の例として、リグナンの一種であるアルクチゲニンが挙げられている。

②膵がんにおける免疫寛容を打破する治療技術の開発

・膵がんに限ったことではないが、多くのがんは免疫寛容状態を確立し、宿主免疫系からの攻撃を免れている。効果的な免疫療法の開発には免疫寛容を打破する戦略が有望。

③膵がん幹細胞を標的とする治療法の開発

・膵がん幹細胞の存在は確定しているわけではないが、幹細胞は薬剤抵抗性の主因となっている可能性がある。

【早期診断マーカーの開発状況】

昨今の技術革新に伴い、診断マーカーの論文数は増加しているが、それら研究成果が臨床応用のための橋渡し研究へスムーズに移行できるわけではない。その理由として、診断マーカー候補検証のための生体材料の収集に多大なる時間と労力が必要となる点が挙げられる。研究機関、大学などで開発された診断マーカーを臨床現場に応用するためには、診断精度検証のための橋渡し研究が必要になる。わが国では、橋渡し研究に使用する生体材料は研究機関がそれぞれ独自に集めなければならないため、きわめて効率が悪い。

また、企業側が早期診断マーカーの開発に積極的でないことも問題である。その理由として、開発コストに対して診断コストが十分でなく、莫大な開発コストを回収することができない点が挙げられる。そのため、研究機関、大学などから企業に提案された診断マーカーのシーズの実用化が進みにくい状況である。

例えば米国では、NCIのEDRN（Early Detection Research Network）が、がん早期発見のためのバイオマーカーの研究開発及び有効性の検証、がん早期発見のために産官学研究機関への研究助成などを行っている。

6. 抗がん剤の開発状況と治験

1) 世界のがん治療薬開発状況

日本と米国における乳がん、肺がん、胃がん、膵がんに対する抗がん剤の開発状況について、Thomson Pharmaのデータベースを用いた解析を行った。4つのがんについて、医薬品開発件数のステージ別の日米比較を表1 2、医薬品開発ターゲットのTOP10を表1 3に示す。

表1 2. 4つのがんの医薬品開発件数のステージ別日米比較

(Thomson-Pharmaデータベース、2009年10月検索実施)

(単位:件)

開発ステージ	乳がん (全シーズ数:718)		肺がん (全シーズ数:549)		胃がん (全シーズ数:89)		膵がん (全シーズ数:347)	
	米国	日本	米国	日本	米国	日本	米国	日本
Launched	19	17	7	7	2	3	1	2
P3	17	3	21	1	4	3	10	2
P2	73	5	92	2	14	4	41	3
P1	17	1	9	5	4	1	8	1
Clinical	0	1	0	0	0	0	0	1
合計	126	27	129	15	24	11	60	9

【補足】表中の「全シーズ数」には、開発中止したものも含む

表1 3. 4つのがんの医薬品開発ターゲットTOP10

(Thomson-Pharmaデータベース、2009年10月検索実施)

医薬品開発ターゲットTOP10

順位	乳がん	肺がん	胃がん	膵がん
1	Estrogen receptor	Epidermal growth factor receptor	Epidermal growth factor receptor	Ras GTPase
2	ErbB2 tyrosine kinase receptor	Topoisomerase II	Topoisomerase I	Topoisomerase I
3	Topoisomerase II	Topoisomerase I	VEGF-2 receptor	Epidermal growth factor receptor
4	Epidermal growth factor receptor	VEGF-2 receptor	Thymidylate synthase	H+ K+ ATPase
5	Aromatase	ErbB2 tyrosine kinase receptor	Kit tyrosine kinase	Protein farnesyltransferase
6	Tubulin	VEGF receptor	ErbB2 tyrosine kinase receptor	VEGF-2 receptor
7	GNRH receptor	Tubulin	Flt3 tyrosine kinase	Thymidylate synthase
8	DNA polymerase	DNA polymerase	Tubulin	VEGF receptor
9	VEGF receptor	Kit tyrosine kinase	Topoisomerase II	CD66e
10	Mucin 1	DNA gyrase	Topoisomerase	AKT protein kinase

【乳がん】

乳がんを対象とした開発は、日本の各ステージにおける状況を米国と比較すると、フェーズⅡは約15分の1であり、米国で活発に開発が進められていることが分かる。これらの開発薬のターゲットの1位は女性ホルモンであるEstrogen receptor、2位は乳がんや卵巣がんで見られるHER2遺伝子であり、女性に特異的なターゲットが上位である。その他のターゲットは、既に抗がん剤として製品化されているターゲットであるEGFRや、VEGF-receptorの開発が多く見られる。

【肺がん】

肺がんを対象とした開発は、米国においてフェーズⅡが92試験行われており、乳がんよりも多くの開発が行われている。それに比べ日本で行われている治験数は2件と非常に少ない。開発品の多くのターゲットは、EGFR、VEGF-2 receptor、VEGF-receptorなどのように、既に抗がん剤として治療に用いられているターゲットが占めている。

【胃がん】

胃がんを対象とした開発は、乳がんや肺がん比べて世界で開発している総数が89件と非常に少ない。また、日本と米国の開発数を比較するとフェーズⅡを除いては同等の件数であり、フェーズⅡも3.5倍と格差は比較的小さい。ターゲットについては、EGFR、Topoisomerase Ⅰ、VEGF-2 receptor、Thymidylate synthaseが上位である。Thymidylate synthaseは、医薬品の5-FUやS-1といったフッ化ピリミジン系悪性腫瘍剤の標的である。また、最近学会でホットである乳がんを対象とした医薬品のトラスツズマブ（HER2阻害薬）が胃がんにも効果を示すことが報告されたように、HER2も開発ターゲット上位に入っている。

【膵がん】

膵がんを対象とした開発は、世界における総数は347件と多いが、その開発品は既に抗がん剤として他のがんで使用されている医薬品の適用拡大試験が主である。膵がんの特化したターゲットやシーズは見られない。

1. はじめに

2. 乳がん

3. 肺がん

4. 胃がん

5. 膵がん

6. 抗がん剤の開発
状況と治験7. 戦後
研究の
例

8. まとめ

補足資料

■コラム1: 製薬企業の研究開発について

製薬企業の新薬開発、特に抗がん剤のシーズを開発につなげ、そのプロセスにおける産学連携を推進する目的は、アカデミアにある基礎的研究の橋渡し（トランスレーショナル研究）を発展させ、その開発を引き継ぎ製造承認までもっていくことと、薬剤の臨床的位置付けを明確にして治療法として確立することである。

更にその目的の他に、産業論として、国際的な競争力をどう高めるかという国家的戦略の視点がある。特に最近欧州では、医薬品産業を国家の重点施策（税収力の強化と雇用の創出）として強力に進めており、わが国と大きく異なっている。

2000(平成12)年以降、わが国の製薬業界に起こっていることとして、新薬の開発力が欧米と比較して急激に落ちてきたことが挙げられる。その理由として、バイオ医薬品（特に抗体医薬やキナーゼ阻害剤などの分子標的薬）の開発がわが国では遅れてしまった点が指摘されている。

現在、抗がん剤の売上げの約半数は分子標的薬、あるいは抗体医薬品である。そしてそのシーズの殆どは創薬バイオベンチャーで生み出されたものである。

例えば、近年上市された抗がん剤の主な標的としてVEGFR、EGFR、mTOR、tubulinなどが有るが、これら新規性の高いターゲット抗がん剤は、創薬バイオベンチャーが主体となって開発している。創薬バイオベンチャーが開発が進められ、成否がある程度見えているものを大手製薬企業が自社のパイプラインに取り入れ、開発していくというスキームが国内外の大手製薬企業では主流となりつつある。実例を挙げると、欧州ではCambridge大学やOxford大学などのAcademic Startups（アカデミアの研究成果を基にした起業）の事業が近年活発化しており、それによってGlaxoSmithKlineなどが新しい商品を手に入れていると報告されている。

しかし、欧米と比較してわが国の創薬バイオベンチャーに対する投資は不十分であるため、残念ながら創薬バイオベンチャーが育っていない。例えば、大学を中心とするインキュベーション投資や、その発展型としての中小創薬バイオベンチャーのIPO（Initial Public Offering：新規株式公開）設立がきわめて少ない点が挙げられる。また、欧米で見られるような、大企業による創薬バイオベンチャーのM&AやR&Dアライアンスという一連の流れがわが国では見られない。更に、投資が不足しているだけでなく、創薬バイオベンチャー自体の基盤技術が弱いことも問題点として挙げられる。以上により、Academic Startupsが活

発になりにくい状況である。

もう1つの課題はregulatory scienceの欠如である。製薬企業はおよそフェーズIIまでは進むことができるが、End of Phase II meetingを経てフェーズIIIに辿り着くのが至難の業である。特にフェーズIIIにおけるリスクとベネフィット（有益性）の評価が欠如していることが新薬開発におけるボトルネックとなっている。抗がん剤は中でも特に悪い状況におかれている。

また、エビデンスを構築するシステムにも課題がある。米国はNIH（National Institutes of Health）が中心となり、アカデミアにおけるPOC（Proof of Concept）や企業とのmatching fundなどにより、大規模な臨床試験が行われている。例えばバイオマーカーを利用した臨床的有用性の検討が行えるようなシステムができ上がっている。わが国においてもアカデミアと企業との連携システムをうまくマッチング（融合）させていくことが求められる。

創薬に関する課題として、第1に承認基準の問題がある。従来、医薬品を開発する過程で薬事法上の承認基準を満たせば十分であったが、現在では治療法の位置付けや進歩性などが承認要件として付加され、FDA、EMA（European Medicines Evaluation Agency、欧州医薬品庁）と同様、審査の厳格化で新薬承認のハードルが高くなっている。それゆえ、アカデミアと連携して、医薬品の臨床的位置付けを明確にしていく必要がある。第2に、人材の問題がある。製薬企業はこれまで創薬基盤の整備を進めてきたが、内部の研究開発部門からなかなか有望な新薬が出てこないという現実がある。

その理由として、創薬基盤を全体的に取り仕切る司令塔が不在であることが考えられる。大きい会社は分業型となり、どうしても統合的な司令塔ができにくい環境にある。小さい会社の方が寧ろその意味では有利であるといえる。以下、国外の製薬企業の事例を2つ紹介する。

【事例1】スニチニブ（スーテント）の開発

大鵬薬品工業株式会社とマックスプランク研究所から移ってきたピーター・ハウズ氏は、計算科学と構造解析技術を用いて医薬品を創製するSugenというベンチャー立ち上げた。その後、SugenはPharmaciaに買収され、Pharmaciaは後にPfizerに買収された。Pfizerに買収されたSugenからスニチニブが開発された。そのPfizer買収の際にハウズ氏はスピアウトしてPlexxikonという新しい会社を設立し、そして今また新しい分子標的薬を開発して、それがRocheとの提携で700億のファンドを得て開発が進んでいる。

1. はじめに

2. 乳がん

3. 肺がん

4. 胃がん

5. 膵がん

6. 抗がん剤の開発
状況と試験7. 戦後
研究開発

8. まとめ

補足資料

【事例2】 タゾバクタムの開発

ロンドン大学病院のドクターであるウィリアムズ氏が、1982年に拡張型βラクタマーゼ産生菌キットを作成し、このキットを用いてタゾバクタムの研究を行った。その結果、本剤が他のβラクタマーゼInhibitor配合抗生物質では耐性を示す拡張型βラクタマーゼ耐性菌に対しても抗菌力を示すという成績が得られた。この臨床的価値が後のゾシンの開発に繋がり、今ブロックバスターになっている。この25年前、開発の初期段階でウィリアムズ氏が行った研究が、難治性の院内肺炎や重症感染症の治療薬の開発に繋がったと言える。

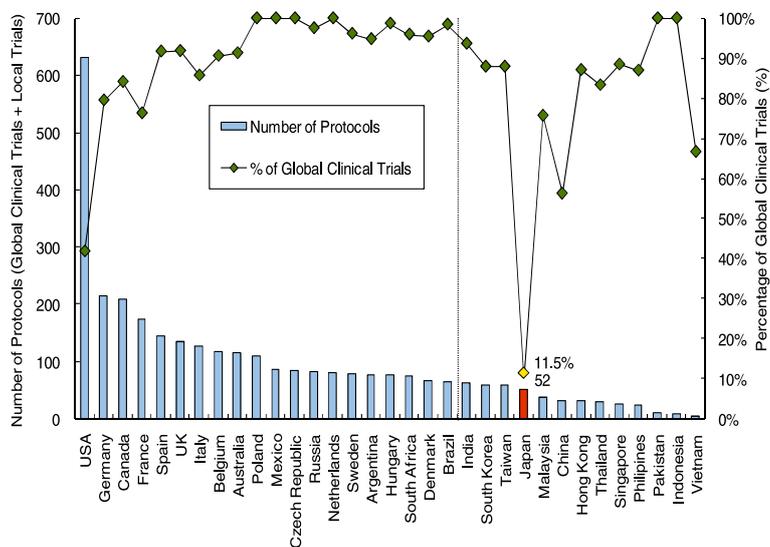
上記の2つの事例に見られるように、真に医療ニーズを理解している専門家が開発の中心となり、司令塔となって開発を行わなければ創薬はうまく進まないのではないかと考えられる。

2) 国際共同治験とわが国の参画の遅れ

これまでの科学技術政策の成功で、日本の基礎医学研究における業績は世界でもトップクラスに比肩するようになったものの、臨床研究は活発と言えない状況にある（参照：「医薬品、医療機器等の審査・承認体制のあるべき姿」JST-CRDS臨床医学ユニット作成）。図59は世界各国の臨床試験数と、国際共同治験の占める割合である。新規医薬品の迅速な上市の実現のために国際共同治験が多く行われているが、わが国は臨床試験数が少ないのみならず、国際共同治験の占める割合が非常に低く、国際共同治験参画へ大きく遅れを取っていることが言える。ここ数年、抗がん剤の国際共同治験は大きく増えているものの、臨床現場の人材不足などにより、十分な対応ができていない点が深刻な問題となっている。

「3. 肺がん」で記載の通り、全肺がんの5%の原因がEML4-ALK遺伝子転座であるという発見はわが国発の研究成果であったが、海外の大手製薬企業が治療薬の開発を進めており、良好な治療成績が報告されている。わが国発の研究成果をわが国で実用化につなげるためには、迅速な化合物の発見と治験の体制整備が急務である。

各国での臨床試験数と国際共同治験の占める割合



Source: OPIR Future Vision of the Pharmaceutical Industry (2007), OPIR Views and Actions (Oct 2006).

図 5 9. 国際共同治験参画への遅れ

1. はじめに

2. 乳がん

3. 肺がん

4. 胃がん

5. 膵がん

6. 抗がん剤の開発
状況と治験

7. 戦後など研究例の開発

8. まとめ

補足資料

7. 今後の研究開発戦略などの例

7-1 研究開発戦略などの例（がん全般）

4つのがん（乳がん、肺がん、胃がん、膵がん）について調査を進めた結果、がん全般に共通すると考えられる今後の研究開発戦略などを抽出することができた。（4つのがんに固有の研究開発戦略などは、「7-2」を参照）

以下、がん全般に関する研究開発戦略などの例を記す。

がん全般に関する研究開発戦略などの例

- ①がんの発生・進展機構の研究
- ②がんの診断、特にバイオマーカーの開発
- ③新しいがん治療薬の開発、その他の治療法の探索的研究
- ④疫学研究の推進
- ⑤臨床研究センターの充実、臨床試験計画を調整する中央機関の設置、人材の育成
- ⑥腫瘍内科医、放射線治療医などの人材の育成
- ⑦公的組織バンクの設置
- ⑧アジア地域におけるがんの共同研究、特に臨床試験の推進
- ⑨がん予防法の研究と普及

上記①から⑨について、より具体的な内容を以下にまとめる。

①がんの発生・進展機構の研究

がん遺伝子、がん抑制遺伝子が発見され、体細胞の遺伝子の突然変異の蓄積によってがんが発生することは確実と考えられるが、なお詳細については不明であり、転移のメカニズムも分かっていない。現在Cancer Genome Projectが国際的な共同研究として進んでおり、今後多くの新しい遺伝子異常が見出され、がん発生・進展機構の解明が進むものと期待されている。またがん幹細胞の研究も進んでおり、その研究から新しい治療薬及び治療方法の開発へと進む可能性も考えられている。

②がんの診断、特にバイオマーカーの開発

今回の調査により、全てのがんにおいて、より早期のがんであるほど治療予後が良いことが理解された。従って、今後のがんの診断はより早期に、場合によっては腫瘍形成以前に発見し介入するpreemptive medicineへ向かうと考えられる。そのために新規腫瘍マーカーを含めたバイオマーカーの

探索及び疫学的検証、新規画像診断法の確立、既存の画像診断の精度向上など、早期診断法の確立に向けた研究開発の推進が必要である。

例えば胃がんではHp陽性者に対し、がんの発生と粘膜病変が明らかになる前に診断し治療することが望まれる。この分野の研究は、早期診断が非常に困難で発見時には進行例であることが多い膵がん、特に推進しなければならない。

③新しいがん治療薬の開発、その他の治療法の探索的研究

がんの治療法として、手術療法、放射線療法、化学療法などが挙げられるが、これらの中で特に飛躍的な進歩を遂げたのが化学療法である。

化学療法の中で特に注目されるものは、分子標的薬である。分子標的薬とは、がんの増殖や転移などに関する分子に対して特異的に作用する薬である。がんゲノム、エピゲノム、がん幹細胞などの研究によって新しい標的分子（druggable target）が同定されると期待されるため、分子ライブラリーなどChemical biologyの知見、in silicoの手法などを用いて迅速に薬物候補を開発することが望まれる。分子標的薬の開発が進んだ結果、ゲフィニチブなどの優れた抗がん剤が生まれ、従来は治療不可能とされた症例が分子標的薬で治療可能となったケースもある。しかし、未だに治療困難ながんも多く存在しており、化学合成可能なペプチドや糖鎖を利用した次世代分子標的治療の研究開発の推進が必要である。

新たなアプローチの治療法として、がん免疫療法がトピックとなっている。がん免疫療法とは、免疫力を高めることでがんに対抗しようとするものであり、患者自身の免疫細胞（樹状細胞）をがん抗原で刺激する細胞免疫療法、患者がん細胞由来の自家細胞ワクチン、人工あるいは天然のタンパク質、人工合成ペプチドを用いたワクチンなどがある。これらは従来の抗がん剤とは異なったメカニズムを持ち、また臨床における使用方法も異なるため、がん治療の選択肢を広げるものとして期待されている。

今後の高齢者の増加を考慮すると、放射線療法の重要性が更に増すのではないかと考えられる。新しい放射線療法の開発や、放射線療法の施設の整備や運営方法の効率化、効果を検証するための臨床疫学などが重要と考えられる。

また、がんの動態解析を用いた治療法、ナノバイオロジーを用いた薬物送達、レーザー治療、治療効果予測システムの開発なども課題となる。

④疫学研究の推進

罹患数などの疫学データは、国や自治体における医療保健関連の施策を立案するに当たって重要なエビデンスであるが、わが国には十分な精度の

疫学データが無いことが大きな問題である。例えば全国規模で、10万人以上を15年以上に亘って追跡するコホート研究を可能にする研究費の確保と、疫学研究に適した研究費の使い方を可能にするなどの措置が必要である。

また、わが国にはがん登録の仕組みがあるものの、例えば膵がんの登録数は罹患数の6%（2000年）であるなど、実態を把握していない可能性が高い。より効果的ながん登録システムの確立が必要である。

⑤臨床研究センターの充実、臨床試験計画を調整する中央機関の設置、人材の育成

治療法の研究開発の出口は有効かつ安全な医薬・医療技術の上市であり、そのためには迅速かつ効率的に臨床研究を推進する必要がある。

臨床情報収集、データモニタリング、統計解析などが臨床研究を実施する上での主な障壁となっていることから、それらの専門スタッフを擁する臨床研究支援センターの充実及び恒常的な支援が望まれる。各機関の臨床研究グループが容易にそれらの支援を受けられるセンターがあることで、効率的に臨床研究を進められると考えられる。また、大規模な臨床研究を無駄なく推進させるために、日本全国の主たる施設が臨床研究に参加できるような基盤構築と、多くの試験計画の統合・調整が行えるような中央機関の創設も望まれる。（例えば米国では、NCIのCancer Therapy Evaluation Program (CTP) が臨床研究全般の支援を実施している。）

米国は多くの臨床研究専任スタッフ（CRC(clinical research coordinator)、臨床試験専従のコメディカル、事務員など）を中心に強力に臨床研究が推進されているが、わが国は少数の専任及び兼任スタッフが他業務と並行しながら推進せざるを得ない状況である。また、わが国では企業主導の治験と比較し、医師主導治験及び臨床研究については更に人材が不足している。

アジア諸国に遅れを取らないためにも、国際共同治験にも対応可能な臨床研究スタッフの育成が急務である。また、人材育成に当たっては、臨床研究スタッフとしてのキャリアパスの確立も重要である。

また、治療法開発における課題として、がんの動態解析（がん幹細胞、全身循環がん細胞、細胞死、血管新生など）、斬新な治療効果予測システムの開発、用法用量の最適化、個別化（PK（pharmacokinetics、薬物動態）／PD（pharmacodynamics、薬力学）／PGx（Pharmacogenetics、Pharmacogenomics）の導入）、ナノメディスンの導入などが、新規治療標的探索、治療法開発とともに挙げられる。これらの研究を有機的、効率的に行うには、探索的医療センターの充実が必要であると考えられる。

⑥腫瘍内科医、放射線治療医などの人材の育成

従来がんの治療は外科的治療法が中心であったが、化学療法の進歩に伴い内科的治療法の重要性が増している。

分子標的薬を含む新規抗がん剤の出現に伴い、化学療法にはきわめて高度な専門知識と経験が要求されるようになってきているが、化学療法を専門的に施行する腫瘍内科医が不足している（図60参照）。より効果的な化学療法を実施するためには、腫瘍内科医による正しい治療法選択と有害事象管理が重要であることから、腫瘍内科医の育成が急務である。腫瘍内科医は、新規抗がん剤の有効性や安全性の評価を行うだけでなく、臨床研究の知識も有していることが望まれる。腫瘍内科医の育成に当たっては、例えば大学医学部での講座開設・診療科新設などの措置を積極的にとる必要がある。

更に放射線治療の専門医も不足している（図60参照）。高齢者の増加とともに、放射線治療の重要性が増すと考えられ、上述の化学療法と同様に専門医の育成が急務である。

臨床腫瘍医などに関する日米比較

	日本	米国	比率 (日本/米国)
総人口	128百万人	294百万人	0.44
がんによる死亡者数	3.1百万人	5.57百万人	0.56
医師数	295千人	632千人	0.46
臨床腫瘍医数	306人	9,706人	0.02
放射線腫瘍医数(※)	776	4,000	0.19
放射線治療機器数	162台	700台	0.23
放射線治療の実施率	25%	65%	0.38

(※)日本放射線腫瘍学会の認定する、日本放射線腫瘍学会認定医の数

図60. 臨床腫瘍医などに関する日米比較
(Fukuoka M. J.JSI 98: 1837, 2009を一部改変)

⑦公的組織バンクの設置

成因因子研究、バイオマーカー探索研究、臨床薬理学的研究などを推進し、更に診断法や治療法の開発に応用するに当たって、患者由来の組織の活用はきわめて重要である。効率的かつ迅速な研究推進のためには、大規模な公的組織バンクの設置が急務である。患者由来の組織の保管および解

析に加え、臨床研究グループの要求に応じて試料や情報を迅速に提供することが公的組織バンクには求められる。

既に一部の研究機関などで組織バンクの運用が試みられているが、スケールが小さく恒常的な運用が困難であり、臨床研究との効率的な連携も困難である。例えばALK阻害薬のように、肺がん全症例の5%程度しかないような疾患に対する治療薬の開発を行う際、小規模な組織バンクでは限界がある。大規模な公的組織バンクの設置により、標的分子開発、リード化合物の発見と最適化、バイオマーカー開発、臨床開発推進、産業創成にきわめて大きな力を発揮すると期待される。

⑧アジア地域におけるがんの共同研究、特に臨床試験の推進

今後高齢社会を迎えるアジア諸国において、医療や健康に関する問題の重要性はますます大きくなると考えられる。そのような中で、アジア諸国との連携（共同の臨床研究、治験拠点の構築など）がきわめて重要になると考えられ、わが国がリーダーシップをとることが望まれる。

また、非喫煙者に見られる肺がんなど、アジアと欧米でタイプの異なる疾患に対する研究推進は、わが国が積極的にリードすべき領域である。乳がんについても、アジアと欧米でのタイプの違いが示唆されている。特にこのような方面に対する人的資源、経済的資源の投入は、わが国が世界をリードすることのできるきわめて効率的なアプローチであると考えられる。

⑨がん予防法の研究と普及

現在、がんを中心に分子標的治療の研究開発が盛んに行われているが、今後よりpreemptiveな医療を指向する場合、アプローチが少し異なる可能性がある。Preemptiveな医療とは、疾患を発症する前段階の医療であり、その時点での診断や将来予測（prediction）が必要となる、いわゆる“未病”状態に対して実施する医療である。既に疾患を発症した患者に対する治療の重要性は言うまでも無いが、医療経済的な観点も踏まえると、“未病”対策も今後非常に重要になるであろうと考えられる。

Preemptiveな医療を実現するためには、遺伝子やタンパク質がネットワークとしてどのように機能しているかについての情報が必要となり、そういった観点からの成因研究が重要になると考えられる。例えば、肺腺がん（肺がん全体の約5%）に見られるEML4-ALK遺伝子転座（自治医科大学 間野教授らの発見）などの原因因子の同定がますます重要となる。Cancer Genomeプロジェクトの進行とともに、こうしたキメラ遺伝子が数多く見出されると考えられる。それと同時に現在よりも一層優れた治療の標的分子が再発見されることも期待される。また、疾患に関係する遺伝子

やタンパク質が民族間で一部異なっていることも分かっており、疾患の民族差も考慮に入れた研究も必要であろう。医療の現場と距離は大きいものの、エピジェネティクスを含めた研究も必要である。例えば肺がんにおける喫煙対策などは重要であり、その他の環境因子についても疫学研究を行う必要があると考えられる。

また、これら成因研究に加えて、多くの疫学研究や臨床研究などの情報を継続的に蓄積し集中的な分析を行うことで、“未病”の状態の有効なリスク評価が実現できるのではないかと期待される。“未病”の状態のリスク評価は非常に困難であることが予想されるが、国民の健康及び医療経済的な観点を考慮すると、こういった取り組みを中長期的視野で推進することは非常に重要であると考えられる。

1. はじめに

2. 乳がん

3. 肺がん

4. 胃がん

5. 膵がん

6. 抗がん剤
状況と
治験の
開発7. 戦後の
研究
開発
の例

8. まとめ

補足資料

7-2 研究開発戦略などの例（乳がん、肺がん、胃がん、膵がん）

4つのがん（乳がん、肺がん、胃がん、膵がん）について、前章までにまとめた実態などを踏まえ、今後検討すべき研究開発戦略などの例をがん毎に記す。

4つのがんに関する個別の研究開発戦略などの例

【乳がん】

- ①腫瘍サブタイプ別の化学予防
- ②民族差を考慮したリスク因子の探索、リスク評価システムの構築
- ③早期診断技術の確立（特に非浸潤性乳がん）

【肺がん】

- ①民族差を考慮した、アジア地域での国際共同臨床試験の推進
- ②成因因子とバイオマーカー研究への支援

【胃がん】

- ①Hp除菌の有用性検証、Hp高リスク群のスクリーニング
- ②Hp除菌に伴って増加が予想される欧米型胃がんに対する体制整備

【膵がん】

- ①早期膵がんの検診スクリーニングをめざした非侵襲的検査法の確立
- ②膵がんの早期発見、あるいは発症予防のための、危険因子の同定を目指した研究の推進
- ③膵がんの特性に対応した膵がん独自の治療法確立

上記、4つのがん毎の研究開発戦略などの例について、より具体的な内容を以下にまとめる。

【乳がん】

①腫瘍サブタイプ別の化学予防

腫瘍のintrinsic subtype別のリスク評価システムは今のところ無いが、サブタイプ別の予防が今後重要になると考えられる。主なサブタイプとしては、エストロゲン受容体陽性と陰性、HER2陽性陰性、BRCA遺伝子の異常の有無などが考えられる。

その他、peptide-based vaccine（BRCA、HER2など）などの探索的な研究も始まっている。乳がんの発生頻度が高くなかったこと、保険適応がないことなどの理由から、わが国では乳がんの化学予防が殆ど行われてこなかったが、今後は重要な研究課題になると考えられる。

②民族差を考慮したリスク因子の探索、リスク評価システムの構築

アジアと欧米で、乳がんの発生頻度や年齢階級別の発生パターンが異なっており、民族差の存在が示唆される。より効果的かつ効率的な予防、診断、治療を実施するためにも、民族差を考慮したリスク因子の探索が重要である。

また、わが国には欧米のような乳がんリスク評価システムが無い点が大きな問題である。民族差を考慮したリスク因子の探索と並行し、リスク評価システムの構築も重要な課題である。リスク評価システム構築にあたっては、大学関連のネットワークを上手く利用し、研究基盤を構築することが近道である。精度の高い情報を継続的に蓄積しながら、ゲノムの研究やバイオマーカー研究と連動させ、疫学情報、基礎研究情報、臨床情報を集中的に分析することが大切である。良質な情報を持続的に得るために臨床の現場で不足しているのは、データの収集とデータマネージメントに携わる人材である。現在は著しい人材不足状況にあり、国民健康における対策の重要性を考えれば、中長期的な視野での支援が必須である。広域で、国全体の10%程度をカバーできるようなネットワークを構築すれば、世界的に見ても主要な基盤になりうると考えられる。

③早期診断技術の確立（特に非浸潤性乳がん）

欧米では4人に1人が非浸潤性乳がんで見られているが、わが国の非浸潤性乳がんの割合は10%程度（2004年度日本乳がん学会登録データでは8.5%）と推定され、欧米とは大きな隔りがある。非浸潤性乳がんは初期の乳がんであり、治療成績はきわめて良好である。

従って、特に非浸潤性乳がんのような早期乳がんの発見を可能にする技術開発を重点的に進めるべきであると考えられる。例えば診断法として、Mamma-PETや光技術を導入したマンモグラフィなどの画像診断が考えられる。血液、尿、乳管分泌液などで診断が可能なバイオマーカーの開発も重要である。更に、各種診断法の組み合わせや順序に関するアルゴリズム研究も同時に行う必要がある。これは医療経済的な観点からも有効であると考えられる。

【肺がん】

①民族差を考慮した、アジア地域での国際共同臨床試験の推進

肺がんには大きな民族差・個人差があることが明らかとなっている。世界の肺がんの90%はタバコが原因であるが、日本人では男性で70%、女性で20%程度とされており、肺がん関連遺伝子の突然変異のパターンが

欧米とアジアで異なっていることがわかっている。また、治療薬の効果や副作用も欧米人と日本人では異なっており、一般にわが国は欧米と比較して予後が良いことが知られている。

以上により、非喫煙者肺がんがわが国（アジア）に特有のタイプの肺がんであると予想される。欧米では患者数が少なく研究開発があまり行われていないことも考慮すると、わが国が特に積極的に基礎的研究や治療法の開発を進めるべき分野であると考えられる。

また、日本人を含む、アジア人にとっての安全安心な最適治療を提供するために、大規模なアジア地域での国際共同臨床試験の実施が重要である。日本人（アジア人）の若年者に多い非喫煙者肺がんの決定的標的分子として、EGFR遺伝子やALK遺伝子をはじめとした決定的標的分子（キラー因子）の存在が推測される。例えば非喫煙者肺がんを中心に積極的に人的資源、経済的資源を投入することで、アジアにおけるリーダーシップの確立が可能になると考えられる。また、肺がんの約5%の原因であるEML4-ALK遺伝子転座をわが国の研究者（自治医科大学 間野教授ら）が発見するなど、わが国はアジアに限らず世界でのリーダーシップを発揮できる可能性がある。

最後に、喫煙は肺がんの重要なリスク因子であるが、アジアの喫煙率は欧米と比較して高い傾向にある。アジアにおける禁煙の推進もアジア地域での肺がん罹患率低減のために重要であると考えられる。

② 成因因子とバイオマーカー研究への支援

わが国の特徴を十分に認識した上で肺がんの学術研究、臨床研究、臨床開発の分野で世界をリードし、福祉の向上と産業振興を果たすために必要と考えられるテーマとして、成因因子とバイオマーカー研究への支援が考えられる。

肺がん治療の方向性は、他のがん種同様に個別化医療であるが、臨床開発や検証的試験と個別化医療は必ずしも馴染まない。この溝を埋めるキーワードが民族間の違いと考えられる。すなわち、日本（またはアジア）人の肺がん患者に特徴的にみられるがんの生物学的特徴を成因因子、バイオマーカー、薬理遺伝学の面から解明することは、大きな人口をかかえ経済的大発展を遂げようとするアジアに対する大きな投資になる。また、こういった研究分野の人材育成も重要である。

【胃がん】

① Hp除菌の有用性検証、Hp高リスク群のスクリーニング

わが国は世界の胃がん研究において中心的な役割を果たしており、今後ともその役割を担っていかなければならない。予防、早期発見、診断、治

療の全てにおいて、わが国からの情報発信が世界の胃がん治療を牽引することになる。

Hp除菌に関して、その有用性を更に検証し、国を挙げてこれに取り組むことが胃がんの予防の観点から重要である。禁煙運動と比較すると、実施は比較的容易であると考えられる。

胃がん死亡率は、年齢調整率こそ減少しているものの、社会の急速な高齢化に伴い実患者数は当分の間減少しない。患者の高齢化、高リスク化は確実に進むため、早期診断と低侵襲治療の必要性がますます高まる。早期発見には内視鏡検査が欠かせないが、Hp感染と胃粘膜萎縮を血清検査でスクリーニングすることで、高リスク群を効率的に抽出することが、医療経済的な観点からも重要である。また、高齢者でも安全に気軽に受けられるような内視鏡器機の開発も重要である。

②Hp除菌に伴って増加が予想される欧米型胃がんに対する体制整備

Hp除菌によってわが国の胃がんは減少すると考えられるが、Hpが原因ではない欧米型の胃がんの増加する可能性がある。具体的には、Hp除菌により日本人の胃が若返ることで、食欲が旺盛となって体型が欧米化して逆流性食道炎が増加し、旧来の胃がんが減少した後に噴門がんおよび下部食道腺がんが欧米並みに増加する可能性も否定できない。

現在、このタイプの胃がんの研究を進めている欧米をよく見て、学ぶべきところは学び、わが国も十分に体制を整えておく必要がある。

【膵がん】

①早期膵がんの検診スクリーニングをめざした非侵襲的検査法の確立

膵がんが難治である理由の1つは、治療可能な膵がんを発見することが困難であることが挙げられる。全国の膵がん登録の過去20年間の集計によると、その95%が臨床病期Ⅲ期、Ⅳ期の進行で発見され、外科的な適応症例は、膵がんと診断された患者のうち僅か20～40%である。

CT、MRI (Magnetic resonance imaging)、PETによる集団検診は、膵がん発症頻度10万人中17.6人という頻度であり、医療経済的に効率が良いとは言い難い。

医療経済学的な観点も考慮すると、二段階のスクリーニングが効果的であると考えられる。そのためには、血漿・血清中の有効な診断マーカーの開発が急務である。

具体的には、血漿・血清を利用した低侵襲的な診断マーカーを用いて一次スクリーニングを日本全国で行い、一次スクリーニングで濃縮された群に対して精密な二次スクリーニングを行うことで、膵がん患者を効率的に

拾い出すことが可能になると考えられる。

また、検査のための採血は、一次医療機関で行うことが可能であるため、日本全国への展開が容易で、がん対策基本法が掲げるがん医療の均てん化にも貢献するものと考えられる。

②膵がんの早期発見、あるいは発症予防のための、危険因子の同定を目指した研究の推進

膵がんの早期発見、あるいは発症予防のためには、膵がん危険因子の同定をめざした研究の推進が重要である。そのためには、最先端のゲノム解析技術を用いて、家族集積例・若年発症例・多重がん症例などの解析を行う研究を立ち上げる必要がある。具体的には、複数の10～100万人規模の多目的コホート研究の新規立ち上げや、既存の研究も含めた大規模な多施設共同症例対照研究などの推進が求められる。

また、これらを推進することで得られる成果も参考にして提案される、bottom-up型の個別の化学予防薬開発の基礎及び介入研究を、継続的かつ大規模に推進すべきである。高危険度群の捕捉に基づく早期発見を可能にすることで、分子標的予防薬・サプリメントなどの開発につながる可能性もある。

③膵がんの特性に対応した膵がん独自の治療法確立

膵がんは極めて難治であり、決定的な治療ターゲットなども未だに見つかっていない。膵がん治療法確立のためには、若手の発想なども重視した、多様性を持った研究を推進する必要がある。

膵がんの治療が困難である原因として、生物学的悪性度が高いことと、抗がん剤・分子標的薬・免疫療法に抵抗性があることの2点が主に挙げられる。これら問題点の解決策の例を以下に示す。

生物学的悪性度が高いことについては、膵がん細胞の生存・増殖にとって不可欠な遺伝子異常の探索・同定と、それを標的とする分子標的薬・免疫療法・遺伝子医薬の開発が重要であると考えられる。また、局所進行膵がんを標的とする治療法の開発や、悪液質に対する治療法の開発も重要である。

抗がん剤・分子標的薬・免疫療法に対して抵抗性があることについては、膵がん細胞とともに間質も標的とした治療法の開発、間質が豊富ながんにも有効なドラッグデリバリー技術の開発、腫瘍血管が少ない膵がんの特性に基づく治療法の開発が重要であると考えられる。また、膵がんにおける免疫寛容を打破する治療技術の開発や、膵がん幹細胞を標的とする治療法の開発も重要である。

8. まとめ

わが国ではがん対策の研究が長年推進されており、その結果多くの知見が得られ、診断法、治療法などが飛躍的に向上したことが今回の調査で明らかになった。しかし、確実な早期診断や治療法の確立には至っておらず、現在がんは日本人の死亡原因の約3割（第1位）を占める重要な疾患であることから、今後とも引き続き研究を推進すべき領域であることが明らかになった。また、がんの部位ごとに実態は異なっていることも今回の調査で明らかになったため、「7-1」で提言したがん全体に共通する研究開発のみならず、「7-2」で提言した部位ごとの実態に合った研究開発の推進も重要であると考えられる。

がんの発症者に対する診断や治療の重要性については言うまでも無いが、病気が始まっているものの症状が顕在化せずに現在の検査でも異常が検出しにくい状態に対する医療、すなわち“preemptive medicine”の重要性が今後増すであろうと予想される。具体的には、そのような状態を早期に診断し、早期の予防的治療の実施を中心とする医療であり、このような preemptive medicineの実現に向けた研究開発の推進が今後の重要なテーマとなるであろう。

1. はじめに

2. 乳がん

3. 肺がん

4. 胃がん

5. 膵がん

6. 状況とがん
抗がん剤
治療の
開発7. 戦後
研究
開発

8. まとめ

補足資料

補足資料

（１）学会動向

【乳がん】

様々な角度からの多面的で多彩な研究が展開している。一例を挙げると、ファーマコゲノミクスを用いた治療個別化が注目を集めた。ホルモン療法に関する検討で、ある種のSNPがアロマターゼ阻害剤の効果発現と密接に関連することが報告された。また、新規治療法開発と同時進行での個別化、分子解析手法の導入が進展している。

最近のトピックスとして、2009年12月に開催されたSan Antonio乳がんシンポジウムの腫瘍テーマを以下に示す。

- Obesity, Insulin Resistance and Insulin
- RNAi technologies in cancer gene discovery
- Sequencing of breast cancer genome
- Breast Cancer Stem Cells and the Epithelial-Mesenchymal Transition
- Bone/ bone marrow micro-environment
- Can We Measure Tumor Dormancy and Does it Matter?
- ER in endocrine resistance in the lab and the clinic: should we be convinced?
- Overview of the randomized trials of radiotherapy in early breast cancer
- New paradigms in tumor immunotherapy
- Emerging use of nanotechnology in cancer diagnosis and therapy

【肺がん】

関連学会における最近のトピックスは、1) 分子標的と分子標的治療、2) 個別化医療、3) アジア地域での国際共同臨床試験である。これらトピックスの背景には、分子生物学、ゲノム医学、薬理遺伝学の発展が後ろ盾となっている。分子標的に関しては、EGF受容体、血管新生抑制が中心的話題である。個別化医療に関しては、遺伝子変異や遺伝子多型の解析結果を治療選択に応用する方向で検討が進んでいる。一方で、個別化医療を進めることでエビデンスの集積が困難になるという課題が生じ始めている。これに対する1つの解決策が、共通の遺伝的背景を有する大きな集団から対象とする症例を抽出するために、大きな臨床研究グループを組織することや、全アジア共同の臨床試験を推進することである。

最適医療の提供は臨床試験によってもたらされることから、これに対する取り組みが議論されている。

国内肺がん関連学会（予定含む）に於ける主要テーマを以下に示す。

<第68回日本癌学会学術総会（2009.10.1-3）>

- ・ゲノム研究が切り開く肺がんの新たな予防・治療戦略
- ・肺がんのトランスレーショナル研究
- ・アジアにおける分子標的治療薬の開発

<第47回日本癌治療学術集会（2009.10.22-24）>

- ・分子標的薬～呼吸器
- ・肺がんの個別化治療

<第50回日本肺癌学会総会（2009.11.12-13）>

- ・分子標的治療の基礎と臨床

<第50回日本呼吸器学会総会（2010.4.23-25）>

- ・肺がんの分子標的治療の現状と新展開

【胃がん】

国内胃がん関連学会（予定含む）に於ける主要テーマを以下に示す。

<第68回日本癌学会学術総会(2009.10.1-3)>

- ・胃がん発症におけるHp菌がんタンパク質CagAの二面的役割
- ・Hp遺伝子型と胃がんにおける地域差の差異について
- ・スキルス胃がん幹細胞の同定と解析

<第82回日本胃癌学会総会(2010.3.3-5)>

- ・鏡視下手術の適応拡大
- ・ESDの適応拡大
- ・術前補助化学療法の新展開
- ・術後補助化学療法の新展開
- ・腹膜播種に対する集学的治療
- ・長期成績からみた機能温存縮小手術の功罪

【膵がん】

関連学会における最近のトピックスは主に次の通りである。

- ・膵がん（白人）のGWASの報告がなされた（Nat Gen 41:986, 2009）。以前から疫学的調査で示唆されていたABO血液型遺伝子などが同定された。
- ・家族性膵がんのタンパク質をコードする領域をほぼ網羅する変異検索が行われ、新たな原因遺伝子が同定された（Science 324:217, 2009）。
- ・膵がんについて、タンパク質をコードする領域をほぼ網羅する変異検索が行われた（Science 321:1801, 2008）。
- ・膵がんでは、Sonic Hedgehog（shh）を抑制することにより、間質を少なくして抗がん剤（ゲムシタビン）の膵がん細胞へのデリバリー

が改善し、抗がん剤の効果を増強できることが報告された（Science 324; 1457, 2009）。

- ・膵がんにおいても、幹細胞の報告があり（Cancer Res 67; 1030, 2007, Cancer stem cell 1; 313, 2007）、shhを抑制すると抗がん剤のがん幹細胞への効果が増強することが報告された（Gastroenterology 137; 1102, 2009）。

■コラム2:国内の主ながん関連学会の取り組みについて（人材育成関連）

臨床研究、治験などを行うためには、専門的な知識を持った医師、看護師、薬剤師、CRCなどが必要で、特にがん治療の領域においては、対象患者が多彩で治療内容の進歩が著しく複雑で多岐にわたる知識が要求される。それに対応した日本癌学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、日本臨床試験研究会の取り組みの概要は次の通りである。

日本癌学会では学術総会のパネルディスカッションやレクチャーシンポジウムにおいて教育の場を提供している。日本癌治療学会では学術集会のシンポジウム、教育セミナー、コメディカルセミナーなどでの教育を行っており、認定データマネージャー制度を導入して支援スタッフの人材育成に着手した。日本臨床腫瘍学会では学術集会での教育セミナーと、がん薬物療法専門医認定を行って、特にがん治療に携わる医師のレベルアップを図っている。平成21年10月に発足した日本臨床試験研究会では、医師、データマネージャー以外の職種も含め、アカデミアや企業といった帰属する組織も超えた様々な職種間での情報共有と議論の場として学術集会が予定されている。

各学会の努力は、少しずつ違った形であるが行われており、人材育成の必要性と各職種での教育機会に対するニーズの存在は明らかである。しかし、各職種において統一された資格認定がないことと、資格を取得することのメリット、ひいてはその資格を取ることにインセンティブが明らかでないことが問題点の1つである。また、専門知識を持った臨床研究支援スタッフの活躍の場が十分に提供されていないことと、学習意欲のある人材が継続的に学習できるシステムや機会が十分で無いことも問題点としてあげることができる。

（2）抗がん剤の市場規模など

世界的ながん治療薬マーケットは、2007(平成19)年は約65billion US\$, 2008(平成20)年は約75billion US\$, 2009(平成21)年は約80billion US\$と試算されており年々拡大している。2007(平成19)年の売上の内訳は、Innovative drug（先端治療薬：抗体型および低分子型分子標的薬、HPVワクチン）が36.2%、Selected adjuncts（がん治療補助剤：G-CSF製剤、エリスロポエチン製剤、制吐剤）が29.6%、Chemotherapeutics（化学療法剤）が20.8%、Hormonals（ホルモン類似薬）が13.4%である。がん治療薬で高

いシェア占めているInnovative Drugの市場規模は年々拡大しており、2007（平成19）年の売上約23.9 billion US\$に比較し、2012（平成24）年には約17%増の約52.5 billion US\$まで増加すると予測されている。

先端治療薬におけるリーディング医薬品としては、抗体医薬品が多くを占めており、市場規模の大きい順にリツキシマブ(リツキサン)、トラスツズマブ（ハーセプチン）、ベバシズマブ(アバスタ)、イマチニブ(グリーブェック)、ヒトパピローマウィルス4価組換えワクチン(ガーダシル)となっている（表1 4）。がん医薬品の開発を行っている2007（平成19）年度の主な製薬会社のトップ5社は、Amgen、Roche、Novartis、Genentech、Sanofi-Aventisとなっており、米国の企業が多くを占めている。

表1 4. 先端治療薬におけるリーディング医薬品 売り上げTOP15
（引用元：Cancer Market Trends,2008-2012 © URCH Publishing 2009）

Leading innovative drugs,2007

Cancer Market Trends,2008-2012

	Product	Compound	Company
1	Rituxan/MabThera	Rituximab	Roche/Genentech/Chugai
2	Herceptin	Trastuzumab	Roche/Genentech/Chugai
3	Avastin	Bevacizumab	Roche/Genentech/Chugai
4	Gleevec/Glivec	Imatinib	Novartis
5	Gardasil	Human papillomavirus vaccine	Merck/SanofiPasteur-MSD
6	Erbix	Cetuximab	BMS/Merck KGaA
7	Tarceva	Erlotinib	Roche/Genentech
8	Velcade	Bortezomib	Millennium/J&J
9	Revlimid	Lenalidomide	Celgene
10	Iressa	Sunitinib	Pfizer
11	IntronA	Thalidomide	Celgene
12	Nexavar	Gefitinib	AstraZeneca
13	Vectibix	Interferon Alfa-2B	Schering-Plough
14	Sprycel	Sorafenib	Bayer Schering/Onyx
15	Tykerb	Panitumumab	Amgen

1. はじめに

2. 乳がん

3. 肺がん

4. 胃がん

5. 膵がん

6. 状況がん
とん
治剤
験の
開発7. 戦今
略後
など
研究
例開
発

8. まとめ

補足資料

(3) 政策状況

戦後、日本人の疾病構造が変化し、がんによる死亡者数が増加し、更なる増加が予測されたため、がん対策の中核として国立がんセンターが1962(昭和37)年に設立された。その後、1981(昭和56)年にはがんが死亡原因の1位となり早急な対策が求められたことから、文部省(当時)、厚生省(当時)、科学技術庁(当時)が共同して、「対がん10ヵ年総合戦略(1984年～1993年)」が開始された。続いて「がん克服新10ヵ年戦略(1994年～2003年)」が実施され、現在は「第3次がん10ヵ年戦略(2004年～2013年(予定))」が実施されている。2007(平成19)年9月に策定された「がん対策推進基本計画」では、がん予防、がん医療、がん研究などの7つの分野別施策が定められている(コラム3、コラム4参照)。また、「新成長戦略(基本方針)」(平成21年12月30日閣議決定)において、6つの戦略分野の1つとして「ライフ・イノベーションによる健康大国戦略」が記載されており、日本発の革新的な医薬品、医療・介護技術の研究開発推進などが挙げられている。

科学技術関連施策に関しては、文部科学省は科学研究費補助金(特定領域研究5領域など)、戦略的創造研究推進事業、橋渡し研究支援推進プログラム、分子イメージング研究プログラム、粒子線がん治療に係る人材育成プログラム、がんプロフェSSIONAL養成プラン、などが現在進められている。

厚生労働省は、主に厚生労働科学研究費補助金の第3次対がん総合戦略研究事業において、がん対策の総合的な推進を図っている。経済産業省は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)が実施する「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発/橋渡し促進技術開発」(平成19～23年度)を通じてがんの応用研究に投資している。

以上のような競争的資金を通じた研究開発のほか、国立がんセンター(厚生労働省)、放射線医学総合研究所(文部科学省)、癌研究会(文部科学省)、理化学研究所(文部科学省)、などにおける研究開発や医療提供を通じてもがんへの取組みが行われている。

諸外国でも積極的ながん対策が行われている。米国では、NIHに所属するNCIを中心に、大規模な研究が進められている。その他、ASCO(American Society of Clinical Oncology、米国臨床腫瘍学会)やAACR(American Association for Cancer Research、米国癌学会)なども活発な活動を行っている。また、CDC(Centers for Disease Control and Prevention、米国疾病予防管理センター)は、ほぼ全州においてがん登録を実施し、全米人口の約8割をカバーする形で罹患統計を出している。

欧州では、EUのFP7(Framework Program 7)において、重点項目の1つ

として「保健（がんなど）」が挙げられている。FP7で推進されているがん関連プロジェクトとしては、例えばIMI (Innovative Medicine Initiative) などがある。また、欧州各国でもがん研究が推進されており、例えばイギリスではCRUK (Cancer Research UK) を中心に大規模な研究開発が進められている。

韓国は、近年急速にがん対策の体制作りを強化している。2001(平成13)年に国立がんセンターを設置しており、国レベルの地域がん登録も急ピッチで進められている。

■コラム3: 緩和ケア

がんの根治が現状でも困難な一方、がん診療やそれに関わる医療技術の発展によって、担がん状態に付随する症状に対するケアが新たな医療ニーズとして日本でも認知されるようになってきている。こうしたケアは「緩和ケア」と呼ばれ、がん診療の初期から重要であるとともに、特にがん診療の終末期には主要な役割を果たしている。事実、WHOは2002(平成14)年に、「緩和ケアとは、生命を脅かす疾患による問題に直面している患者とその家族に対して、疾患の早期より痛み、身体的問題、心理社会的問題、スピリチュアルな（霊的な・魂の）問題に関してきちんとした評価をおこない、それが障害とならないように予防したり対処したりすることで、クオリティー・オブ・ライフ（生活の質、生命の質）を改善するためのアプローチである。」(国立がんセンター ホームページより)と定義し、緩和ケアが疼痛管理だけではない全人的な治療であることを提唱している。

わが国では1990(平成2)年に当時の厚生省（現・厚生労働省）が、一定の施設基準を満たした医療機関に対し、緩和ケア目的の入院に対する診療報酬の支払いを開始し、それ以降緩和ケアを行う医療機関が増加している。更に、2002(平成14)年には緩和ケア診療に対する診療報酬、2008(平成20)年にはがん性疼痛の緩和指導に対する診療報酬が設定され、緩和ケアの普及が進められている。

一方、2007(平成19)年6月に策定された「がん対策推進基本計画」でも「すべてのがん診療に携わる医師が研修などにより、緩和ケアについての基本的な知識を習得すること」が目標とされ、都道府県において緩和ケア研修会を実施したり、拠点病院などでの緩和ケアチームの設置を推進するなどしてその普及に努めている。

しかし、現状ではがん患者に対して緩和ケアを行う施設数や専門医の数が限られており、今後その充実が望まれている（図61）。



■コラム4: がん検診

がん患者の増加やがんが主要な死亡原因となるにいたって、1982(昭和57)年の老人保健法の制定以降、わが国でも市町村を主体にがん検診が行われるようになった。その後も、「対がん10か年総合戦略」(平成16年より第三次が開始)や、2000(平成12)年に発表された「21世紀における国民健康づくり運動」(健康日本21)でもがん検診の強化が目標の一つとされてきた。また、平成19年4月1日に施行された「がん対策基本法」に基づいて同年の6月に策定された「がん対策推進基本計画」では、「がん登録」や「がん研究」など7つの分野別施策の中に「がんの予防」、「がんの早期発見」が含まれており、特に「がんの早期発見」では平成24年までに乳がん検診、大腸がん検診などの受診率を50%以上とすることが目標となっている。

現状わが国で有効とされるがん検診は、男性では胃がん、肺がん、大腸がん、女性ではこれらに加えて乳がん、子宮がんであるが、これらのがんの検診受診率は図6 2に示すように総じて低く、前述の目標値をいまだ大きく下回っている。また、乳がんや子宮頸がんの検診受診率は、米国、英国に比してもきわめて低く、これらの数値を早期に向上させることが大きな課題となっている。

これに対し、厚生労働省は2009(平成21)年に「がん検診50%推進本部」を設置し、がん検診やがん診療を提供する医療機関、検診機関への支援を行うほか、実施主体への支援としては、職域におけるがん検診の促進に向けた「がん検診受診促進企業連携推進事業(がん検診企業ア

クシオン)」を委託事業として開始した。また、住民検診の実施主体である地方自治体に対しては、平成21年度より「女性特有のがん検診推進事業」として、一定の年齢の女性に対して子宮頸がんおよび乳がんの無料化（無料クーポンの配布）などを進め、積極的に受診率の向上を推進している。

今後は、検診技術の高度化に向けた研究開発のみならず、たとえば有効性が証明されたがん検診の原則義務化など、新規医療技術の確実かつ適正な提供や普及を推進する継続的な施策が必須である

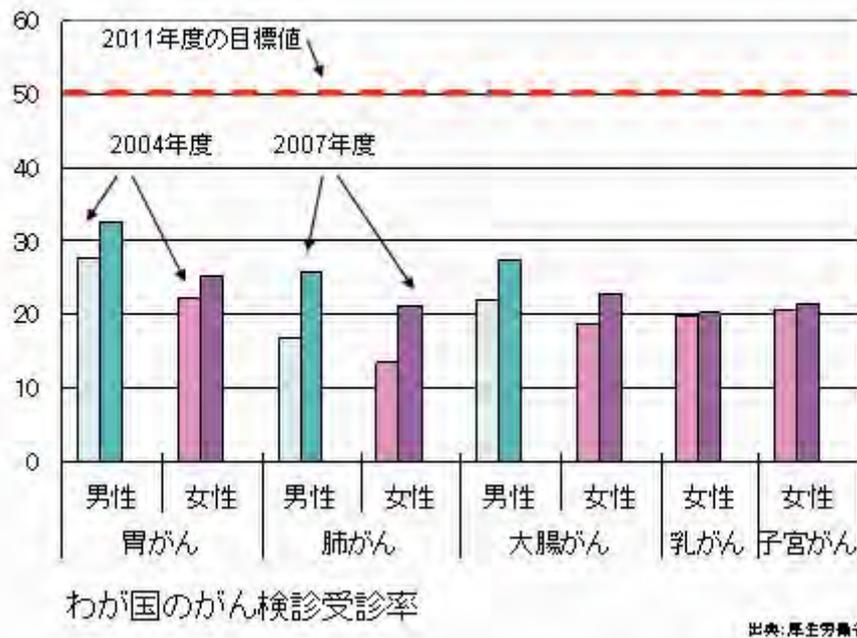


図6 2. わが国のがん検診受診率

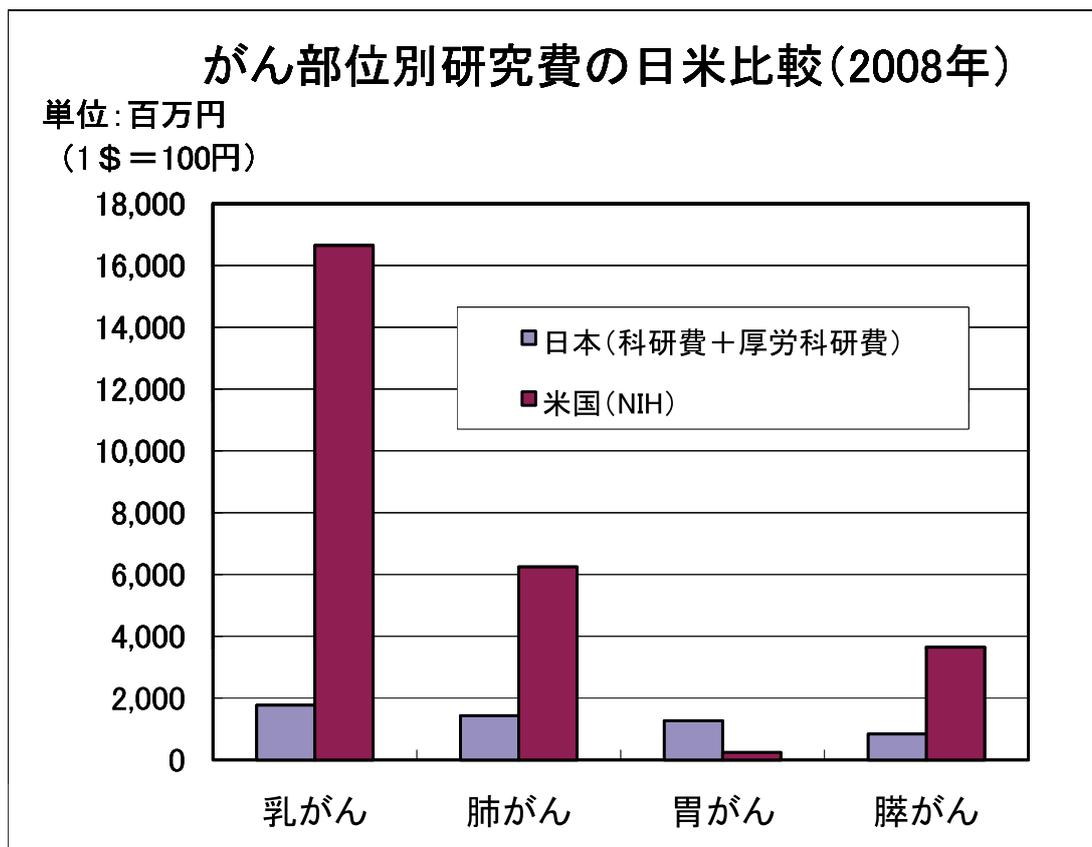
(4) 研究費、論文数比較

1) 研究費の日米比較

乳がん、肺がん、胃がん、膵がんについて、わが国と米国における2008(平成20)年の研究費の規模を調査した結果を表15に示す。

表15より、乳がん、肺がん、膵がんに関する米国の研究費規模は、わが国と比較して極めて大きいことがわかる。その中でも、特に乳がんに対する研究費が突出している。一方で、胃がんの研究費規模は、わが国が米国を大きく上回っている。胃がんは日本(アジア)に多い疾患であり、米国と比較して日本でより積極的に研究がなされていることが言える。

表 1 5. 2008年 各がんの研究費比較（日本、米国）(単位：百万円)



※（表 1 5 の補足）

わが国のがん研究は主に科学研究費補助金（科研費）と厚生労働科学研究費補助金（厚労科研費）によって支援されており、米国はNIHが主にがん研究を支援している。

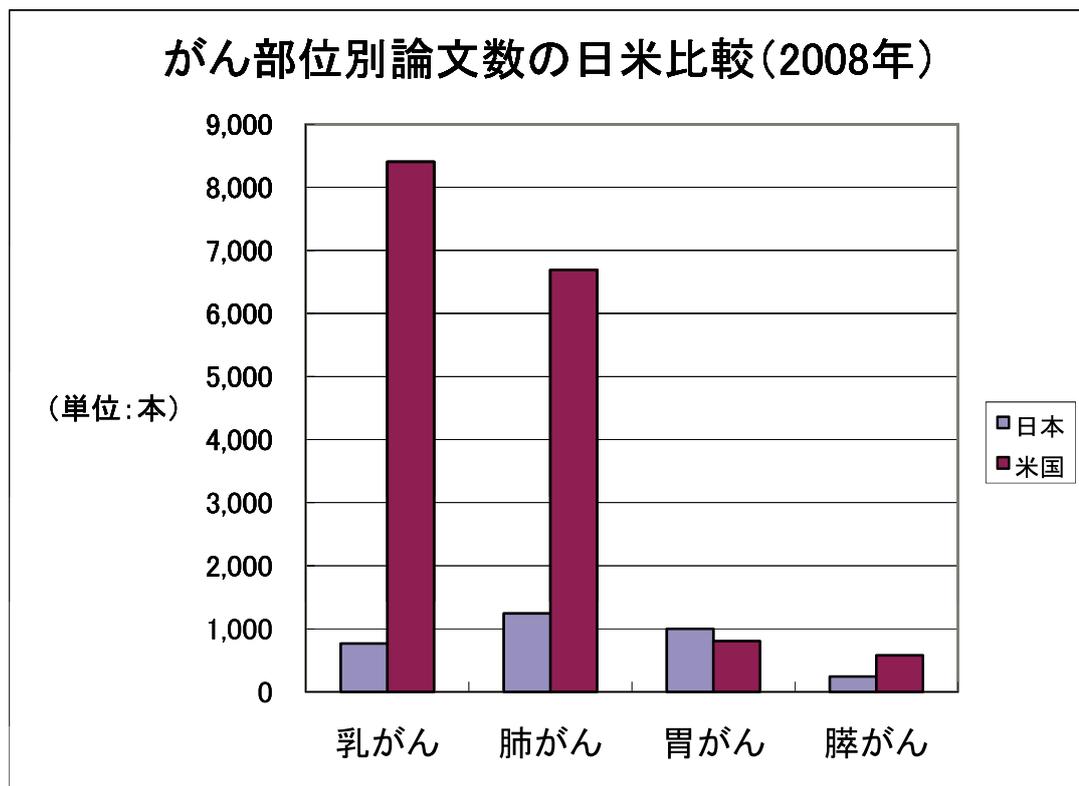
科研費、厚労科研費、NIHの研究課題データベースをキーワード検索し、部位別のがん関連プロジェクトを抽出し、がん部位別研究費を算出した。使用したデータベースは以下の通りである。（平成21年12月25日検索実施）

- ・ 科研費：科学研究費補助金データベース (<http://kaken.nii.ac.jp/>)
- ・ 厚労科研費：厚生労働科研費成果データベース (<http://mhlw-grants.niph.go.jp/>)
- ・ NIH：Aggregate Date 2008 (<http://report.nih.gov/award/trends/AggregateData.cfm?Year=2008>)

2) 論文数の日米比較

乳がん、肺がん、胃がん、膵がんについて、PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)を用いて論文数を調査した結果を表 1 6 に示す。乳がん、肺がん、膵がんについては、わが国と比較して、米国が多くの論文を発表している。しかし、胃がんについては、わが国が米国を上回る数の論文を発表していることが分かる。

表16. 各がんの論文数比較（日本、米国）



※元データ：pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) (平成21年12月25日検索実施)

なお、世界全体（日米含む）の論文数は、乳がん23,273本、肺がん17,257本、胃がん4,093本、膵がん1,369本となっている。胃がんについては、わが国の論文数が世界全体の約25%を占めており、世界をリードしている。

(5) 医療の俯瞰調査について

1) 俯瞰の考え方

医療の俯瞰では、ICRのコンセプトに則り、科学技術の潮流や経済性を考慮しながら重要疾患を概観し、そこから医療の向上に繋がる基礎および臨床研究を見出すこと、またそれらの情報を用いて国として今後推進すべき研究開発戦略案の検討を行なうことを目指した。調査方針の骨子は2008(平成20)年度に実施した「医療の俯瞰報告書～2型糖尿病について～」(2009年、独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター)と概ね同様とした。

調査対象となる基本要素は複数設定し、それらに関連した社会的状況、科学技術の潮流や国際比較、経済性、環境整備の現状などに関する情報を収集・分析した。これらは専門家へのインタビューや文献などに限らず、ワークショップによる討議も通じて収集・分析することとした。また俯瞰

調査の設計段階から専門家との意見交換も随時行うことで調査の網羅性と専門性を担保できるよう留意した。

2) 調査項目

調査対象とする基本要素には、疫学・臨床疫学、シーズ探索、予防、検査・診断、治療、疾病管理といった項目を設定した。

疫学・臨床疫学は、疾病頻度などの社会的実態、医薬品および医療機器開発における薬剤疫学的評価の現状、などを含む項目とした。シーズ探索は、病因解明の他に診断、治療、予防などに資する知見の集積などを含む項目とした。予防は、主に一次予防を対象とし、例えばバイオマーカーなどを含む項目とした。検査・診断は、疾病の進展や治療の経過把握などに用いられる技術やツールの開発を主な項目とした。治療は、医薬品や医療機器を主な項目としたが、食事や運動による治療も対象に含めた。疾病管理は、二次、三次予防を対象とした項目とした。

調査対象項目に対しては臨床ニーズ、科学技術水準、競争力、インフラという4種の評価軸を設定し、それぞれに関連する情報を収集・分析した(表17)。

表17. 俯瞰調査における評価軸と関連情報

評価軸	関連情報
臨床ニーズ	疾病動向の実態や施策、医薬品市場など国民(主に患者)、行政、企業(主に医薬品と医療機器)のニーズに関する各種文献情報ほか。
科学技術水準	企業やアカデミアにおける基礎研究と臨床研究の進展度合い、技術水準などに関する各種文献、データベース(Thomson Reuter社の医薬品関連統合データベース Thomson Pharma [®] 、ISI Web of Science [®] など) 情報ほか。
競争力	行政による経済的支援、科学論文の生産性、各国の医薬品研究開発状況などに関する各種文献、データベース(同上) 情報ほか。
インフラ	医療提供や研究開発における環境整備などに関する各種文献情報ほか。

3) 作業スケジュール

JST-CRDSにおける医療の俯瞰に関する検討は2007(平成19)年度より開始し、2008(平成20)年度には2型糖尿病を事例とした調査を行った(医療の俯瞰報告書～2型糖尿病について～、2009年、独立行政法人科学技術振興機構研究開発戦略センター)。がんに関する調査は2型糖尿病の調査をベースとして2009(平成21)年度に実施した。

2009(平成21)年度は、まず専門家へのインタビュー、文献、統合的デー

データベースなどからの情報収集とそれらの整理・分析を通じて調査を開始した。続いて調査結果を踏まえてJST-CRDS内で討議・検討を行ない、ワークショップを設計、開催した（2009年12月8日、於 JST-CRDS）。ワークショップ以降は更新された情報の追加や情報の再整理などの検討を行なった。

（6）医療の俯瞰ワークショップ報告（2009年12月8日開催）

1）ワークショップ結果概要

ワークショップではがん（主に乳がん、肺がん、胃がん、膵がん）を中心とした研究開発課題および研究開発戦略の検討をテーマとした議論を行った（総合司会、座長：京都大学大学院医学研究科 川上浩司教授 兼 JST-CRDS臨床医学ユニットフェロー）。議論の結果、わが国における早期診断や医薬品開発などを軸とした総合的な取組みの必要性が確認された。

本ワークショップで議論された重要事項を、各がん共通事項と、個別事項に分けて以下に記載する。議論の主なポイントは次のとおりである：

【各がん共通事項】

1. 人材（仕組み、ポジション）

- 例えばJCOG、WCOGといった大きなクリニカル・トライアルのグループが主導し、必要に迫られて臨床試験に関わる人材育成も行っている。肺がんなどを始めとして「欧米には負けない」という気概があり、治験だけでなく自主的な研究（臨床研究）も行われている。
- CRCなどの支援スタッフの数が非常に少ない点が問題である。国立の機関の場合、定員を増やすことが困難であり、大きな問題となっている（国立の機関の独立行政法人化などに伴い、状況は今後改善する可能性はある）。
- がん専門医がまだまだ不足しているため、がん専門医の育成も行われている。

2. バイオマーカー、大規模コホート、バイオバンク

- 成因研究も重要であるが、そこで得られたバイオマーカーをどのように実用化につなげるかという観点も重要である。成因研究の結果得られたバイオマーカーを実用化につなげるための、大規模コホートの研究の立ち上げが必要である。
- バイオマーカーの研究は、介入試験の臨床試験並みのクオリティで行う必要がある。NCIで行われているEDRNでは、きちんとした測定法を開発し、きちんとした臨床検体を集めた上で、バイオマーカー

候補の判定を行っている。わが国にはこのような体制が整っていないため、米国のEDRNに類する組織を早急に立ち上げる必要がある。

- ・創薬開発で、フェーズⅠからフェーズⅢにまで進む抗がん剤は僅か数%であるが、その原因の1つとして、良いバイオマーカーが無いことが挙げられる。
- ・わが国では、探索的な用途でのバイオマーカーは使われているが、medical validationが取れないため承認申請などには使いづらい。EUや米国のNCIはmedical validationを重要視しており、国として支援を行っている。
- ・創薬開発のみならず、治療においてもバイオマーカーは重要である。例えばEGFRの変異を検出するバイオマーカーの開発により、ゲフィチニブを有効に使用することができるようになった。
- ・バイオマーカーの研究推進のために、バイオバンク、登録制度を構築、維持、活用していくことが重要である。

3. 臨床試験の基盤

- ・研究者主導の臨床試験を行うには、ある程度まとまった数のスタッフが必要である。また、医者だけでなく、biostatistician（生物統計学者）やデータマネージャーといったスタッフも必要である。個別の研究機関や大学でこれだけのスタッフを抱えるのは困難であるため、そのような組織をいくつか作って、臨床試験を支援すると良いのではないか。
- ・大学に新しい臨床研究センターを作っても、新薬の試験や臨床試験ではなく基礎研究的な方向へ向かってしまう。大学のマインドを変える必要がある。
- ・先端的な診断薬の場合、開発費対保険点数の問題もあり、高額な開発費を企業が投入しづらい現状がある。適切な治療には正確な診断が必須であるが、現状の保険制度が企業の診断薬開発のモチベーションを下げる形となっているとも言える。先端的な診断薬開発に当たっては、国の支援が重要であると考えられる。

4. 製薬、創薬、ベンチャー

- ・いわゆる“死の谷”は潜伏期間が3年～5年はあると思われる。3年程度は何とか研究を続けられるが、それ以上は続けられないことが多い。わが国はもう少し長いスパンでリスクのある研究を支援するファンディングの仕組みを考える必要がある。
- ・欧米と比してわが国でベンチャーが育たない原因の1つに、ベンチャー企業への支援が十分でない点が考えられ、解決すべき問題点で

あると言える。

【個別がん事項】

1. 乳がん

- ・乳幼児期や胎児期の環境が乳がんの発症に非常に影響があることが分かっている。恐らく、エピジェネティックな何らかの変化が起こっていると考えられる。
- ・他のがんに比べると体表にできるがんであるため、サンプリングも比較的容易であり、predictive なバイオマーカーや診断の研究は比較的進んでいる。
- ・治療の効果や予後など、時間型の予測システムの開発が必要である。また、optimal dosing（最適投与）の問題も重要である。
- ・探索医療センターなどの情報系の統合が必要であり、それを支える診療登録も重要である。これを行うための人材が不足している。

2. 肺がん

- ・現状、見つかった時点では手術が困難である。従って早期診断法の確立が重要である。CT検診の精度や診断のクオリティの均てん化を進めるための支援が必要である。
- ・欧米の肺がん患者は喫煙者であるが、アジアの肺がん患者の3割は非喫煙者（二次喫煙含む）であり、民族によって差があると考えられる。大規模なアジア地域での国際共同臨床試験の実施など、わが国がアジアでイニシアティブを取るべきではないか。そのためには、国際的なファンディングシステムと、地道な協力関係の構築が重要である。
- ・企業オリエンテッドの商業ベースの治験だけでなく、企業がやりたがらないインベストメント・オリエンテッドの治験も重要である。

3. 胃がん

- ・Hpが胃がんの主な原因であるが、減少傾向である。
- ・欧米でピロリ陰性の人に特有の胃がんが増えており、わが国でもHp陰性の新たなタイプの胃がんが今後増えると予想されるため、欧米の症例を注視すべきである。Hp陰性の胃がん発症メカニズムは明らかになっていない。
- ・胃がんはアジアに多いがんであるため、欧米の製薬企業が抗がん剤の開発に積極的ではない。そんな中、国内企業（大鵬薬品工業）で開発された抗がん剤（S-1）が効果を上げている。

1. はじめに

2. 乳がん

3. 肺がん

4. 胃がん

5. 膵がん

6. 抗がん剤
状況と
治験の
開発7. 戦後
研究
例

8. まとめ

補足資料

4. 膵がん

- ・特に重要なのは、非侵襲的な診断法である。また、健康診断に組み込むことができるような膵がん発見のための（効率的な）検査法が確立していない点が問題である。
- ・国内外ともに、新しい治療法の開発は十分に進んでいない。膵がんの基礎研究（成因解明など）や新しい治療法の非臨床試験について、わが国は世界と同等レベル以上であり、今後積極的に推進することでわが国がリーダーシップを取れる可能性がある。
- ・膵がんの特性に応じた治療法開発を行うため、本態解明をしっかりと行う必要がある。膵がん治療の決定打となるような成因因子は未だ見つかっていないため、幅の広い、多様性を持った研究を行う必要がある。例えば、若手の自由な発想に対する支援が必要であると考えられる。
- ・日本には国民皆保険制度があり、国民は病院の選択の自由があるため、1つの病院に症例が集まらない。そもそも膵がんは他のがんと比較すると症例数が少ないことから、症例の収集が困難である。

2) ワークショップ詳細

【名称】 医療の俯瞰ワークショップ～がん（主に乳がん、肺がん、胃がん、膵がん）について～

【日時】 平成21年12月8日（火） 13時～18時

【場所】 JST-CRDS 2階大会議室

【プログラム】

<p>■ Opening Remarks (13:00～13:10)</p> <p>開会の挨拶 統合的迅速臨床研究 (ICR) と医療の俯瞰について (JST-CRDS首席フェロー 井村裕夫)</p> <p>ワークショップの趣旨と進め方 (京都大学大学院 教授 兼JST-CRDSフェロー 川上浩司)</p>	1. はじめに
<p>■ 第1部「乳がんの現状と問題点及び解決策について」(13:10～14:00)</p> <p>戸井雅和 特任フェロー (京都大学大学院医学研究科 乳腺外科学 教授)</p>	2. 乳がん
<p>■ 第2部「肺がんの現状と問題点及び解決策について」(14:00～14:50)</p> <p>中西洋一 特任フェロー (九州大学大学院医学研究院 呼吸器内科学分野 教授)</p>	3. 肺がん
<p>■ 休憩 (14:50～15:00)</p>	
<p>■ 第3部「胃がんの現状と問題点及び解決策について」(15:00～15:50)</p> <p>佐野武 特任フェロー (癌研有明病院 消化器外科 上部消化管担当部長)</p> <p>・癌研究会 癌研究所 三木義男部長</p>	4. 胃がん
<p>■ 第4部「膵がんの現状と問題点及び解決策について」(15:50～16:40)</p> <p>奥坂拓志 特任フェロー (国立がんセンター中央病院 肝胆膵内科医長)</p> <p>・吉田輝彦部長 (国立がんセンター研究所 腫瘍ゲノム解析・情報研究部)</p> <p>・青木一教室長 (国立がんセンター研究所 がん宿主免疫研究室)</p> <p>・山田哲司部長 (国立がんセンター研究所 化学療法部)</p> <p>・本田一文室長 (国立がんセンター研究所 化学療法部)</p>	5. 膵がん
<p>■ 休憩 (16:40～16:55)</p>	6. 状況とん治験の開発
<p>■ 第5部「総合討論」(16:55～17:55)</p> <p>主なテーマ：がんに係る課題、及び今後の研究開発戦略などをわが国としてどのように考えるべきか</p> <p>座長：川上浩司 フェロー</p>	7. 戦今略後など研究例開発
<p>■ 閉会の挨拶 (17:55～18:00)</p> <p>(井村裕夫 首席フェロー)</p>	8. まとめ

【参加者一覧（敬省略、五十音順）】

■発表者

氏名	所属	役職
青木 一教	国立がんセンター研究所 がん宿主免疫研究室	室長
奥坂 拓志	国立がんセンター中央病院 第一領域外来部 肝胆膵内科	医長
佐藤 豊光	大鵬薬品工業株式会社 研究開発本部 開発薬事部	部長
佐野 武	癌研究会有明病院 上部消化管担当	部長
戸井 雅和	京都大学大学院医学研究科外科学講座 乳腺外科学	教授
中西 洋一	九州大学大学院医学研究院 呼吸器内科学分野	教授
樋之津 史郎	京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学分野	准教授
本田 一文	国立がんセンター研究所 化学療法部	室長
松本 忠昌	大鵬薬品工業株式会社	代表取締役副社長
三木 義男	癌研究会癌研究所 遺伝子診断研究部	部長
山田 哲司	国立がんセンター研究所 化学療法部	部長
吉田 輝彦	国立がんセンター研究所 腫瘍ゲノム解析・情報研究部	部長

■傍聴者（事前申し込み分、当日出席含む）

氏名	所属	役職
加藤 誠実	内閣府 ライフサイエンス担当	参事官
高岡 志帆	厚生労働省 がん対策推進室	課長補佐
渡辺 正実	文部科学省 研究振興局	研究振興戦略官
田尻 英之	文部科学省 研究振興局 研究振興戦略官付	調査員
山内 和志	文部科学省 研究振興局 研究振興戦略官付	
須藤 正幸	文部科学省 研究振興局 研究振興戦略官付	係長
石井 康彦	文部科学省 研究振興局 ライフサイエンス課	課長
山中 芳朗	文部科学省 研究振興局 ライフサイエンス課	
佐藤 真輔	文部科学省 研究振興局	研究振興分析官
佐賀 恒夫	放射線医学総合研究所 分子イメージング研究 センター 分子病態イメージング研究グループ	グループリー ダー
野島 久美恵	放射線医学総合研究所 企画部 企画課	調査役

■JST-CRDS臨床医学ユニット

氏名	所属	役職
井村 裕夫	研究開発戦略センター	首席フェロー
川上 浩司	京都大学 大学院医学研究科 (研究開発戦略センター)	教授 (フェロー)
小口 しのぶ	研究開発戦略センター	フェロー
山本 雄士	研究開発戦略センター	フェロー
中村 亮二	研究開発戦略センター	フェロー
稲田 麻未	研究開発戦略センター	フェロー
辻 真博	研究開発戦略センター	フェロー

謝辞

ワークショップにご参加頂きました皆様に心より感謝申し上げます。また本稿の執筆にあたって多くの情報提供をご快諾頂きました下記の先生方に深謝致します。

○JST-CRDS特任フェロー（4名）(五十音順、役職は2009年12月時点)

- ・奥坂拓志先生（国立がんセンター中央病院第一領域外来部肝胆膵内科医長）
- ・佐野武先生（癌研究会有明病院上部消化管担当部長）
- ・戸井雅和先生（京都大学大学院医学研究科外科学講座乳腺外科学教授）
- ・中西洋一先生（九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野教授）

○ご協力頂いた先生方（9名）(五十音順、所属・役職は2009年12月時点)

- ・青木一教先生（国立がんセンター研究所がん宿主免疫研究室室長）
- ・稲本俊先生（財団法人田附興風会医学研究所北野病院乳腺外科部長）
- ・上野貴之先生（京都大学医学部附属病院乳腺外科助教）
- ・佐藤史顕先生（京都大学大学院薬学研究科ナノバイオ医薬創成科学講座准教授）
- ・杉江知治先生（京都大学大学院医学研究科外科学講座乳腺外科分野准教授）
- ・樋之津史郎先生（京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野准教授）
- ・本田一文先生（国立がんセンター研究所化学療法部室長）
- ・松本忠昌先生（大鵬薬品工業株式会社代表取締役副社長）
- ・三木義男先生（癌研究会癌研究所遺伝子診断研究部部長）
- ・山田哲司先生（国立がんセンター研究所化学療法部部長）
- ・吉田輝彦先生（国立がんセンター研究所腫瘍ゲノム解析・情報研究部部長）

■ 報告書作成メンバー ■

井村 裕夫	首席フェロー	(臨床医学ユニット)
川上 浩司	フェロー	(臨床医学ユニット)
小口 しのぶ	フェロー	(臨床医学ユニット)
山本 雄士	フェロー	(臨床医学ユニット)
辻 真博	フェロー	(臨床医学ユニット)
稲田 麻未	フェロー	(臨床医学ユニット)(平成21年4月～12月)

※お問い合わせなどは下記ユニットまでお願いします。

医療の俯瞰報告書

医療の俯瞰報告書

～がん(主に乳がん、肺がん、胃がん、膵がん)について～

CRDS-FY2009-WR-10

独立行政法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター

平成22年3月

臨床医学ユニット

〒102-0084 東京都千代田区二番町3番地

電話 03-5214-7486

ファックス 03-5214-7385

<http://crds.jst.go.jp>

©2010 JST/CRDS

許可なく複写・複製することを禁じます。
引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

