VOL.4 People Special Editing

“創造しい”人々

「がんで死なない日」は来るのか——その本態を見極め、撲滅を目指す限りない挑戦。

国立がん研究センター 研究所

がん医療の最前線を探る——【国立がん研究センター】シリーズ①研究編

今や国民の二人に一人が罹ると言われている「がん」。我が国のがん医療・がん研究の拠点となる国立機関として、基礎と臨床の両方の視点から、がん制圧に資する研究・診療両面でのがん対策を実践して、日本のがん医療と研究をリードして来た国立研究開発法人 国立がん研究センター。その最前線を研究と臨床の２回シリーズで追いかけます。

わが国のがん医療・がん研究の拠点として1962年に創設されて以来、日本のがん医療と研究を強力にリードしてきた国立がん研究センター。2015年4月には国立研究開発法人に指定され、「大学又は民間企業が取り組みがたい課題に取り組む」法人として位置づけられました。

『がんにならない、がんに負けない、がんと生きる社会をめざす』という理念のもと、がんの本態を明らかにし、がんの撲滅を目指す基礎研究ばかりでなく、医療法に基づく臨床研究中核病院に指定されている中央病院や東病院とも連携。まさに基礎と臨床の両方の視点から、がん制圧に資する研究・診療両面でのがん対策を実践していく中で、世界トップレベルでの研究開発成果が次々と創出されてきています。

今や国民の二人に一人が、がんに罹る時代。国立がん研究センターからどんな未来が生まれようとしているのか、がん医療の最前線を探っていきます。

早期発見こそ、最高のがん撲滅法 そのカギを握る「マイクロＲＮＡ」

がん克服の最高の近道は、「がんの早期発見」です。しかし、従来のがん検査に用いられる腫瘍マーカーの多くは「進行がん」にならないと数値が上昇しないので見分けが付きません。前立腺がんや卵巣がんなど、一部の腫瘍マーカーは「早期がん」でも数値が上昇しますが、感度と特異度が十分でないため、早期発見を目的とした集団検診にはほとんど使われていないのが実情です。そうした閉塞感を打開するキーテクノロジーとして、国立がん研究センターが着目しているのが「マイクロＲＮＡ」です。

腫瘍がごく小さいうちから、各臓器ごとのがんの特徴を反映

「マイクロＲＮＡ」とは、血液や唾液、尿などの体液に含まれる22塩基程度の小さなＲＮＡ（リボ核酸）のこと。遺伝子の発現を調節する機能などを備え、人間の体内には2、000種以上のマイクロＲＮＡが存在します。

これまでに、特定のマイクロＲＮＡをがん細胞に注入すると細胞が正常化したり、逆にがん細胞が特定のマイクロＲＮＡの機能を下げることで悪性度を増すことなど、がん疾患の部位や状態によって、その種類や量が変動することが明らかになっています。

しかもマイクロＲＮＡは、画像診断や既存の腫瘍マーカーでは見つかりにくいほど腫瘍が小さいうちから、そのがんの特徴を反映します。これらの特徴から、がんの超早期発見の新バイオマーカーとして大いに期待されています。

がん診断と治療法を刷新させる「マイクロＲＮＡ」の研究プロジェクト

「マイクロＲＮＡ」の有用性にいち早く着目した国立がん研究センターでは、2014年に「体液中マイクロＲＮＡ測定技術基盤開発プロジェクト」が立ち上がるなど、様々な研究プロジェクトが進んでいます。とりわけ世界から注目を集めているのが、早期診断が極めて困難であった「卵巣がんの診断モデル」と、採血で13種のがんが発見できる「次世代診断システム」です。

さらに、血液中のマイクロＲＮＡの量は、抗がん剤の感受性の変化や転移、がん消失等の病態の変化にも相関するため、全く新しい診断マーカーとしての有用性も高く、今後のがん診療にパラダイムシフトをもたらすものと大きな期待が寄せられています。

早期発見が困難な卵巣がんのステージ1を検出 血液中マイクロＲＮＡ診断モデルが完成

初期段階では自覚症状に乏しい上、卵巣は骨盤内に位置することから早期診断が極めて困難。国内で年間約1万人が罹患し、発見時には既に6割に転移が進んでいることから、その半数の約5、000人が死亡していた卵巣がん。

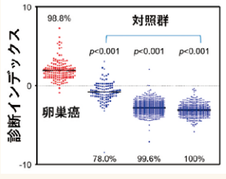
国立がん研究センターの分子細胞治療研究分野の研究グループでは、2018年10月、「血液中マイクロＲＮＡ」を活用した、“感度99％・特異度100％”という精度の高い卵巣がん検出の診断モデル作成に成功。研究成果はＮａｔｕｒｅ誌が認定するオープンアクセスジャーナル「Nature Communications」にも掲載され、世界から注目を集めています。

ステージ1でも95・1％の高い精度

研究グループは、卵巣がん428例とその他のがん859例、がんを有さない2、759例の計4、046例における全例の血液中マイクロＲＮＡを網羅的に解析。卵巣がん患者で有意に変化する多くのマイクロＲＮＡを同定し、それらの組み合わせを利用した統計的解析により、卵巣がん患者を特異的に判別できる判別式＝診断モデルの作成に成功しました。

その精度を検証した結果、卵巣がん患者全体の98・8％を正しくがんであると判別できることを確認。ステージ別の検証では、ステージⅡ～Ⅳの患者群を100％、ステージⅠの患者群においても95・1％という極めて高い精度で陽性と診断。今後この研究成果を臨床研究でさらに検証し、最適化を重ねていくことで、卵巣がん検診の確立が強く期待されています。

【卵巣がん診断モデルの精度】



13種類のがんと認知症を1回の採血で発見できる 次世代診断システムが本格始動

「マイクロＲＮＡ」を活用したがんの診断システムの開発で、もう一つ注目を集めているのが、国立がん研究センター研究所をはじめ9法人・団体が参画し、2014年から取り組んでいる「体液中マイクロＲＮＡ測定技術基盤開発プロジェクト」です。

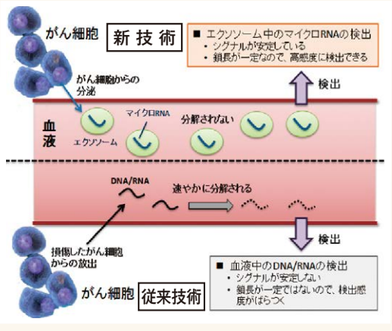
計画最終年度の2018年には、医療の現場で使用できる次世代診断システムがほぼ完成。年度末には、がんや認知症の分野での早期診断・治療や先制医療の実現を目指す新たな道筋が見えてきました。

バイオバンク4万3000の検体から解析 がん検出の感度は95％以上

プロジェクトでは、国立がん研究センターのバイオバンクに保存された血清など約4万3、000の検体を使った解析を行い、13種類のがんや認知症のマーカー候補となるマイクロＲＮＡを計100種類強にまで絞り込むことに成功。候補となるマイクロＲＮＡは各がんにつき数種類程度で、それらのマイクロＲＮＡがどのように発現しているかを調べることで、そのがんへの罹患の有無を判定します。この手法によるがん検出の感度は高く、95％以上という結果が得られています。

この次世代診断システムの対象となるのは、胃がん、食道がん、肺がん、肝臓がん、胆道がん、膵臓がん、大腸がん、卵巣がん、前立腺がん、膀胱がん、乳がん、肉腫、神経膠腫という13種類のがん及び認知症。

こうした成果を受け、国立がん研究センターでは2017年より、がんの診断がついた患者約3、000人と、健常な男女約200人ずつを解析対象に臨床研究を開始。がんの1次スクリーニング法として、2020年の実用化を目指しています。



がんの基礎知識

がんって何だろう？

人間の体は約60兆個の細胞からできていると言われています。がん細胞は、普通の細胞から発生した正常でない、つまり異常な細胞の塊です。

正常細胞は、例えば、けがをすれば細胞が増殖して傷口を塞ぎますが、傷が治れば増殖を停止するなど、体や周囲の状態に応じて、殖えたり、殖えることをやめたりします。

それに対して、がん細胞は、体や周囲の状況を無視して殖え続けます。殖え続けて、周囲の大切な組織を圧迫したり、壊したり、機能障害を引き起こします。

がんはどうして発生するの？

がん細胞は、正常細胞の遺伝子に2個～10個程度の傷がつくことにより、発生すると言われています。その要因は、老化による遺伝子の変化、加齢に伴うホルモンバランスの変化、生活環境（ストレス）や環境因子（発がん物質）の蓄積、免疫低下による感染症などによって発がんすると考えられています。

がんは身体のどこに発生するの？

がんは基本的に、すべての臓器、組織に発生すると言われます。

■発生部位によるがんの分類

○造血器でできるもの

白血病、悪性リンパ腫、骨髄腫等

○上皮細胞でできる「癌、癌腫」

肺がん、乳がん、胃がん、大腸がん、子宮がん、卵巣がん、喉頭がん等

○非上皮性細胞でできる「肉腫」

骨肉腫、軟骨肉腫、横紋筋肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、血管肉腫等の3つに分類されます。

■がんの形状による分類

造血器から発生するがんを除くと、ほとんどはかたまりをつくって増殖します。造血器から発生するがんを「血液がん」、それ以外を「固形がん」と呼ぶことがあります。

がんの阻害力を高める「免疫チェックポイント阻害剤」「がん抑制遺伝子」に注目

健康な人でも1日に約5,000個ものがん細胞が体内に発生していると言われています。しかし全ての人が、がんに罹るわけではなく、発症する人としない人が生まれてきます。その理由は、その人が持っている「免疫」や「がん抑制遺伝子」などによる「がんの阻害力」の違いにあります。

がん治療においては従来の三大治療に加え、こうした「免疫」や「がん抑制遺伝子」の働きに軸足を置いた研究が新たにクローズアップされています。

がん細胞が免疫からの攻撃に〝ブレーキ〟をかけるのを防ぐ「免疫チェックポイント阻害剤」

体内にがん細胞があると、免疫細胞の一つであるT細胞は活性化し、がん細胞を攻撃します。その際、活性化したT細胞は免疫チェックポイント分子のPD-1という物質を細胞表面に発現しています。しかし、がん細胞は攻撃をされないようPD-1に結合するPD-L1というタンパク質を作り出し細胞表面に発現します。

このがんに発現したPD-L1はT細胞に発現しているPD-1と結合することで、T細胞の攻撃（免疫機能）に〝ブレーキ〟をかけます。

「免疫チェックポイント阻害剤」は、PD-1もしくはPD-L1に結合します。これにより、PD-1とPD-L1は結合できなくなり（ブレーキの解除）、T細胞は免疫機能が抑制されることなくがん細胞を攻撃し、がん細胞の増殖を防ぐことができます。2018年12月にノーベル生理学・医学賞を受賞した本庶佑氏の「オプジーボ：抗PD-1阻害剤」は、まさに「免疫チェックポイント阻害剤」の代表例です。

国立がん研究センター腫瘍免疫研究分野では、がんを攻撃する免疫細胞の機能を抑制する様々な仕組みを研究しています。中でも免疫細胞の一つである制御性T細胞に注目し、制御性T細胞が「がん微小環境」でどのようにがんに対する免疫を抑制しているかについて解析を進めています。がん組織の複雑な免疫抑制機構を解明し、がんに対する免疫抑制を効率的に解除することで、がんに対する免疫応答を強化する新たながん免疫療法の開発を目指しています。

さらに、免疫チェックポイント阻害剤や、新たなガン免疫療法に効果を示すバイオマーカーの同定を行い、より安全で有効ながん免疫治療を開発するため、研究室が一丸となって取り組んでいます。

がん抑制遺伝子を高度に活性化する「TREEシステム」を開発

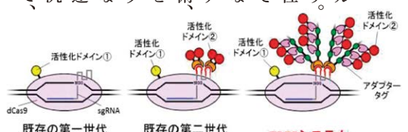
国立がん研究センター研究所エピゲノム解析分野の研究グループでは、広島大学や川崎医科大学と共同して、2018年10月、DNA配列を書き換えることなく遺伝子の働きをONにする遺伝子の活性化技術「TREEシステム」を開発。その研究成果は権威ある「The CRISPR Journal」に掲載されました。

遺伝子活性化の指標となるタンパク質の発現レベルは約30倍

遺伝子を活性化させるシステムは、これまでにDNA結合タンパク質に活性化ドメインを直接連結させた第一世代の構造や、dCas9と呼ばれるタンパク質と複合体を形成するsgRNAに活性化ドメインを呼び込む第二世代の構造などが報告されてきました。しかし、これらの構造では不十分なため、より高い活性化効果を発揮する新規システムが望まれていました。

「TREEシステム」では、まずsgRNAにアダプター分子となるマルチタグタンパク質を呼び込み、さらにそのタグの一つ一つに活性化ドメインを結合させることで、目的の活性化ドメインが高度に集積し、より強い活性化が誘導されるよう構築。がん抑制遺伝子の活性化効果は、第二世代システムによる発現レベルの30倍におよぶレベルを実現させています。

高度遺伝子活性化技術として極めて有望であるだけでなく、がん発症をモデル化するための技術、再生医療用細胞を作製するためのリプログラミング技術など、さまざまな用途への応用も可能な汎用的基盤技術として、



※「TREEシステム」は、〝発現増強のための3要素型の別用途化技術〟を意味するThree-component Repurposed technology for Enhanced Expressionの略称として命名されました。

がんの個別化医療に向けたキーワードは「ゲノム」と「人工知能」

近年、化学療法を行う際に、ある薬剤によって期待される治療効果や重い副作用が現れる可能性をあらかじめ予測し、その予測をもとに治療法を選ぶという「個別化医療」の動きが広がっています。

こうした医療を進めるために有用な方策が、一人一人の患者の腫瘍のゲノム情報と、膨大なデータを解析し、一定の法則を見出して診断や治療に役立てるAI＝人工知能です。

肝臓がん300例の全ゲノムを解読

最新技術によるがんの遺伝子解析

がんはゲノム（体の設計図）に様々な組み合わせで異常が起こることで発症し、進行する〝ゲノムの病気〟。最新技術によって、ヒトゲノム全体（30億対の塩基配列で構成）を全解読し、異常の場所を全て同定することが可能になりました。

ゲノム解析の有用性に早くから着目していた国立がん研究センターでは、日本で5番目に死亡数が多く、ウイルス感染による肝炎が主な原因として知られている肝臓がんの日本人300例（世界最大）の全ゲノムを解読。その結果、新しいがん遺伝子に加えて、喫煙も重要な原因であることを発見しました。さらに、ゲノム異常による肝臓がんの分類に応じて患者さんの生存率が異なることも分かりました。この成果は、ゲノム解析に基づいた肝臓がんの治療の個別化や新しい予防法へとつながると期待されています。

がんゲノム医療で使用される変異検出プログラムを開発

2018年4月より、国立がん研究センターではがんゲノム医療が先進医療としてスタートしています。この取り組みでは、患者のがん組織に遺伝子の異常があるかを、1回の検査で約100個の遺伝子に対し調べ、見つかった異常に適した分子標的薬を処方します。1回の検査で多数の遺伝子異常を調べ上げられることが特徴ですが、これを可能にしているのはコンピュータ・プログラム「cisCall」です。

こうしたがんゲノム医療を研究から日常診療へ応用するためには、日常診療で使用しているFFPE（ホルマリン固定パラフィン包埋）試料に由来するデータでもノイズに惑わされず頑健に検出を行えるシステムが不可欠。これを可能にしているのが「cisCall」の特殊なアルゴリズム。FFPE試料に由来する全種類の遺伝子異常を検出できるプログラムとして世界初であり、先進医療で活用されたバイオインフォマティクス・プログラムとしては本邦初となるものです。

People Special Editing "創造しい"人々

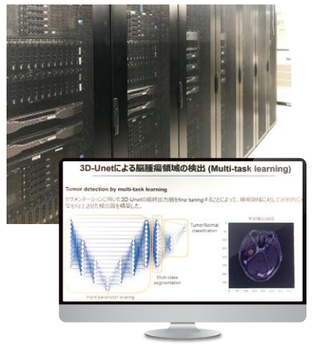
人工知能を活用した総合的がん医療システム「メディカルAI」プロジェクト始動

国立研究開発法人 国立がん研究センターとPFN社、産業技術総合研究所人工知能研究センターは、人工知能技術を活用した統合的なガン医療システムの開発プロジェクトを2016年に開始しました。

本プロジェクトでは、国立がん研究センターに蓄積されている膨大な罹患者の詳細な臨床情報やマルチオミックスデータ（ゲノム、エピゲノム、画像情報および血液など網羅的な生体分子情報）、さらに疫学データと文献情報を、AI技術を利用して統合的に解析。日本人のがん罹患者個々人に最適化された医療の提供を目指そうというものです。

「メディカルAI」を構築していく上で、複雑ながんの本態を解明し、がんの診断・治療および創薬へ応用していきます。また、最近様々な分野で利用が広がる深層学習技術をがん診断に適用することで、様々ながんの早期予測精度を画期的に改善。また、機械学習・統計手法により、がんの有無・進行度の判別や効果ある治療法の選択も容易になります。

がんの個別化医療時代は、もう手の届くところにまで来ています。



がんの基礎知識

がんから身を守るための仕組みは？

人間は一つの受精卵が細胞を分裂させながら生命体を築いていきます。どんな人でもそれぞれの細胞が分裂したり分化したり増殖したりする遺伝子を持っています。このうち正常細胞の遺伝子は23,000種類。一方、がん遺伝子は766種類存在するといわれています。

そして、がん遺伝子に傷がつくと、細胞をがん化させてしまいますが、私たちの身体の中には、そうしたがんの増殖を促進する遺伝子が存在する一方で、それを防ぐがん抑制遺伝子も存在します。がんが増殖するためのアクセルとそれを防ぐブレーキの両方の働きが、私たちの身体には備わっているわけですが、そのバランスが崩れたときに、がんの増殖が進みます。

さらに正常な細胞の一部が癌化しても、免疫の働きが十分に発揮されれば、がん細胞を死滅させ、本格的ながんに発展するのを防ぐことができます。

【がん遺伝子】

ある遺伝子に傷がついたときに、細胞増殖のアクセルが踏まれたままの状態になり、際限ない細胞増殖を引き起こすと場合があることが知られています。このような遺伝子は、がん遺伝子と呼ばれています。

【がん抑制遺伝子】

がん遺伝子が車のアクセルとすると、そのブレーキにあたる遺伝子が、がん抑制遺伝子です。がん抑制遺伝子は細胞の増殖を抑制したり、細胞のDNAに生じた傷を修復したり、細胞にアポトーシス（細胞死）を誘導したりする働きをします。

がんの代表的な治療法は？

現在のがんの治療は、手術、放射線、薬物療法（化学療法）などいくつかの治療法を組み合わせる集学的治療が主流になっています。

■手術療法

がんの病巣を切除し、その臓器の周辺組織やリンパ節に転移があれば、一緒に切り取ります。がんの塊が一気に取れることと、転移がなければ完治の可能性が高いことがメリットです。

しかし、手術では臓器や体の機能が失われることもあるため、最近では、切除範囲をできるだけ最小限にとどめる縮小手術や、内視鏡を使った腹腔鏡下手術、胸腔鏡下手術などの普及が進んでいます。

■化学（薬物）療法

主に、抗がん剤によってがん細胞を死滅させたり、増殖を抑えたりする治療方法で、投与方法は点滴や注射及び内服です。血液を通して全身をめぐるため、原発巣以外の遠隔転移も治療対象となります。

化学療法は脱毛、吐き気、倦怠感などの副作用があるのが難点でしたが、最近ではがん細胞だけに作用する分子標的治療薬の開発・実用化が進んでいます。

このほか、乳がんや子宮がん、甲状腺がんなどには「ホルモン療法（内分泌療法）」がよく行なわれています。

■放射線療法

がんの病巣部に放射線を照射して、がん細胞を死滅させる局所療法です。

体の外側から放射線を照射する「外部照射」だけでなく、放射線を出す物質を密封した針やカプセルを病巣部に挿入する「密封小線源治療」、放射性物質を注射や内服で投与する「放射性同位元素内用療法」があります。

放射線療法に使われる放射線としてよく知られているのはX線ですが、このほか、粒子線を使う陽子線治療や重粒子線（炭素イオン線）治療も実用化が進んでいます。