

「（１）がんの本態解明に関する研究」について

厚生労働省健康局
がん・疾病対策課

(1)がんの本態解明に関する研究

前半5年間での成果の例

- ① 肥満により腸内細菌叢が変化し、増えた腸内細菌による影響でデオキシコール酸の量が増え、肝がんの進展を促すことを明らかにした。

「がん微小環境における細胞間ネットワークの制御による新規がん予防・治療法の開発」(研究代表者:大谷直子)

平成29年度市民向け成果発表会(要旨集) 20ページ

- ② 本邦を始めとして、アジアに多い難治性がんである胆道がんについて、包括的なゲノム解析から新規の治療標的融合遺伝子として、プロテインキナーゼAの活性化複合体構成分子とミトコンドリアATP合成酵素の融合遺伝子を同定した。また、PD-L1等の免疫チェックポイント分子群の発現が有意に増加する特徴的な一群を同定した。

「国際共同研究に資する日本人難治性がん・生活習慣病関連がん大規模統合ゲノミクス解析と国際コンソーシアムでのデータ共有による国際貢献」(研究代表者:柴田龍弘)

平成29年度企業向け成果発表会「目指すはひとつ 命のために」(抄録集) 36ページ

- ③ 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)について、予後不良因子を同定し、予後モデルを構築。これを用いて、化学療法やモガムリズマブ併用化学療法の治療効果が十分に期待できる患者の同定を可能とした。

「成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)最適化医療の確立とハイリスクキャリアの同定」(研究代表者:下田和哉)

研究開発課題紹介リーフレット集〔平成30年度企業向け〕 53ページ

(1)がんの本態解明に関する研究

委員から事前にご提出頂いたご意見

	現状と課題	後半5か年の研究の方向性
1	がんと生体(システム)との相互作用を特にヒトにおいて解明するための新たな技術が求められている。	がん微小環境のバイオロジーを解明するための、様々な細胞の相互作用を解析する技術や、薬剤効果とフェノタイプとの関連性を正確に解析する技術などの確立と応用。単一細胞での解析および経時変化を解析する研究を進める。
2	PDXモデルなどヒト癌組織由来の免疫不全動物モデルは普及してきているが、免疫状態を保ったヒト癌組織由来のin vivoモデルは未だ未熟な状態である。がん免疫創薬の臨床予測性の向上には、免疫状態を含めヒトがん組織の状態を保ったin vivoモデルでの評価が必要と考える。	in vivoモデル構築のためには、高質な患者検体の入手が望まれる。また、ヒト/マウスの免疫システムの違いを克服するような遺伝子改変が必要となる。国内では、NOGマウスおよびそれに各種免疫制御因子を導入したマウスの開発で実績があり、引き続き宿主側の免疫環境をヒト微小環境に近づけるアプローチが加速すると思われる。
3	がんをシステムックまたはホロニクス的にとらえる。がんとホストの内分泌ならびに免疫との相互関係は解明されてきたが、脳神経系との相互作用は未解明である。	がんをシステムックまたはホロニクス的にとらえる研究を進める。
4	遺伝子解析技術の進歩と共に、がんの不均一性、可塑性が明らかになっている。また、免疫療法の進展から、免疫系を含む微小環境に対する理解を深める事が益々重要となっており、それをどう治療に結びつけるかが課題となっている。また、免疫チェックポイント阻害剤と分子標的薬の併用臨床試験が乱立している原因の一つとして、理論的根拠が確立されていない事が上げられる。	獲得耐性機構、耐性、再発につながる、がん細胞の多様性、可塑性等のメカニズム解析、あるいはがん微小環境の理解と免疫療法との併用療法ラショナルレ(理論的根拠)を構築するための研究を加速化する。そのための一つの手段として、組織中の単一細胞を経時的にマルチオミクス解析する技術を向上させ、得られたオミクスデータの解析から、新たなメカニズムを有する、新規医薬品の開発を進める。
5	RASはヒトのがんのドライバー遺伝子として最も普遍的であり、ヒトのがんの3割がいずれかのRAS(KRAS、HRAS、NRAS)の変異をドライバーとして使っている。特に難治性がんである膵がんでは95%に、大腸がんでは45%にRASの変異がドライバーとなっているがこれまで適切な治療法が開発されていない。今後とも変異RASに対する治療法が開発が課題となる。	変異RASそのものあるいは変異RAS下流のパスウェイの阻害を標的とする薬剤探索を進める。
6	分子生物学から量子生物学へシフトし、細胞内の温度やpH、電場や磁場を利用したがんの特徴を解明する必要がある。	生体における量子的な反応(電子や水素原子のトンネル効果など)に関する研究を進める。
7	免疫チェックポイント機構の解明により、がんの生育における免疫学的な監視機構の重要性が明らかにされてきたが、非がん状態における免疫学的な特性や免疫監視機能に関して、発がんリスクという観点からの評価系は未だ確立されていない。免疫学的な視点を取り入れた予防法確立に資する研究の推進が求められる。	非がん健常者の免疫学的な特性および免疫監視機構の解明に基づくがん予防法の開発を進める。

(1)がんの本態解明に関する研究

第3期がん対策推進基本計画における(1)に関連した記載

- 基礎的な研究から実用化に向けた研究までを一体的に推進するため、有望な基礎研究の成果の厳選及び医薬品・医療機器の開発と企業導出を速やかに行うための取組を推進する。

厚労科研・藤原班の報告書において今後取り組むべきと提言されている研究課題

- がんの本態解明に関する研究を一層推進 [引き続き推進]
- シングルセル解析技術等の先端技術を用いた、がん微小環境でのがん間質の分子・細胞ネットワーク機構の統合的な解明と創薬研究 [引き続き推進]
- がんの治療抵抗性の原因と考えられる多様性・不均一性の理解の推進 [引き続き推進]
- Cancer modeling(がんのモデル化、先進的がんモデルを用いた研究)の発展 [引き続き推進]