

(参考資料)

## 第3次対がん戦略の構築に向けて

－ 研究領域と課題 －

I. がんの本態解明	3
(1) 発がん要因	3
1 発がんの外的および内的環境要因の解明	
2 発がんの遺伝的要因の解明	
3 発がん要因のリスク評価	
(2) 発がん機構	4
1 ジェネティックな変化による発がん機構に関する研究	
2 エピジェネティックな変化による発がん機構に関する研究	
3 染色体動態と発がんに関する研究	
4 動物モデルを用いた発がん機構の研究	
(3) がんの特性	5
1 遺伝子変異、遺伝子発現変動とがん細胞の個性・特性に関する研究	
2 がん細胞の浸潤能、転移能に関する研究	
3 がん細胞と周辺非がん細胞の相互作用に関する研究	
4 がん細胞に対する宿主の免疫応答に関する研究	
(4) 生物学的基盤	7
1 細胞増殖、細胞周期に関する研究	
2 個体発生、組織形成と細胞分化に関する研究	
3 アポトーシスと細胞老化に関する研究	
4 細胞の接着能、運動能、極性に関する研究	
II. トランスレーショナルリサーチの推進と実践	8
1 生体の免疫機構に関する研究成果の臨床的応用のためのトランスレーショナルリサーチ	
2 がんの分子標的研究の推進と治療応用のためのトランスレーショナルリサーチ	
3 新しい原理による治療開発のためのトランスレーショナルリサーチ	
4 がん予防に関する研究成果の臨床応用のためのトランスレーショナルリサーチ	
5 がん診断に関する研究成果の臨床応用のためのトランスレーショナルリサーチ	
III. がんの予防法の開発と実践	9
1 生活習慣改善によるがん予防法の開発とその評価	
2 新規がん化学予防剤の同定とがんの高リスク群への応用	
3 ゲノム情報を取り入れた個別のがん予防法の開発	
4 感染予防と感染症制御によるがん予防	
5 発がんリスク軽減に関する適切な知識の普及と環境整備	

#### IV. がんの診断法の開発と実践

10

- 1 発がんリスクを判定するためのマーカーの同定と高精度解析法の開発
- 2 高感度腫瘍マーカーおよび解析技術の開発
- 3 がんの個性判定法の確立とその臨床応用
- 4 遺伝子多型を利用したがん治療法（化学療法・放射線療法など）に対する副作用予測法の開発
- 5 新規の診断用機器の開発とその評価体制の確立
- 6 コンピューターによる自動診断法の開発と臨床応用
- 7 新規のがん検診技術の開発と導入
- 8 検診の診断精度の向上とその有効性の確立

#### V. がんの治療法の開発と実践

12

- 1 新しいがん手術療法に関する研究
- 2 がんの機能温存・機能再建手術に関する研究
- 3 がん治療への内視鏡技術の応用に関する研究
- 4 がんの分子標的治療薬の開発に関する研究
- 5 がんの免疫・遺伝子・細胞療法に関する研究
- 6 新しいがん放射線治療に関する研究
- 7 がんの緩和医療に関する研究

#### VI. がんの実態把握と、がん情報・診療技術の発信・普及

13

- 1 がんの罹患と予後についての実態把握に関する研究
- 2 がん患者データベースの構築に関する研究
- 3 がん診療のための医療情報提供システムに関する研究
- 4 国民向けがん情報提供システムに関する研究
- 5 がん患者、家族のための支援技術の開発に関する研究

#### VII. 支援事業

15

- 1 トランスレーショナル・リサーチ、臨床研究促進のための研究体制の整備
- 2 がん登録事業等、疫学研究の基盤整備
- 3 国レベルのバイオリソース、データベース機能の充実
- 4 がんの予防・検診センターの設置を含む予防・診断技術の確立とその全国への普及
- 5 国民へのがんに対する的確な知識と最新情報の提供
- 6 産官学連携の強化のための体制整備と産官学協力の推進
- 7 若手研究者ならびに研究支援者の育成と人事交流の促進
- 8 国際協力、国際交流の充実 -国際協力をもとに国際貢献へ-
- 9 がん研究の推進における中核拠点機能の強化による、研究・運営の効率化と充実

## 1. がんの本態解明

### (1) 発がん要因

発がん機構をよく理解し、有効ながん予防法や治療法を開発するためには、発がんを促進、あるいは、抑制する環境および遺伝的要因を明らかにする必要がある。そのためには、実験動物やヒト細胞を用いた分子生物学的な研究に加え、人間集団を対象とした疫学研究から得られる情報を集積し、これらを統合してゆくことが重要である。主に実験動物を利用した基礎研究により、種々の外的および内的環境要因と発がんとの関連を明らかにし、さらに個体レベルの発がんの感受性を規定している遺伝的素因を明らかにする。疫学研究においては、妥当性の高い質問票に加えて、生物学的指標（バイオマーカー）やゲノム情報などを取り入れることにより、環境要因と遺伝的素因との相互作用を検出することが出来る、より質の高い症例対照研究やコホート研究を重点的に実施する。

#### 1 発がんの外的および内的環境要因の解明

外界に存在し日常生活の中で体内に取り込まれる食品・嗜好品・薬剤・環境汚染物質・ウイルス・放射線などの外的環境要因や、体内で生成される代謝・反応産物・ホルモン、あるいは免疫による生体防御機構などの内的環境要因と発がんとの関連の解明に取り組む。実験動物あるいは遺伝子改変動物を利用した基礎研究により、環境中に存在する未知の発がん要因を同定する。既知の発がん要因については、これらにより引き起こされる要因特異的な遺伝子変異や遺伝子発現変化、低容量曝露の影響などについて、遺伝子レベルのデータを集積するための研究を行い、ヒト発がんのリスク評価のための基礎資料を得る。疫学研究においては、外的環境要因としての栄養素や化学物質、電離、非電離放射線などの物理的要因などの個人曝露を定量的に把握することが可能な質問票やバイオマーカーを、また、内的環境要因としての免疫機能や代謝・反応産物を定量的に示すバイオマーカーを取り入れた、質の高いコホート研究を行なう。その結果、外的・内的環境要因を制御することによるがん予防法開発へ向けた基礎的知見が得られることが期待される。

#### 2 発がんの遺伝的要因の解明

発がんに対する遺伝的感受性の問題は、個々人の発がん予防や治療における個々人の特性に合った対策を実現するために極めて重要な課題であり、早急の解決が望まれる。遺伝子改変動物や実験動物を用いて遺伝的背景の違いによる発がん感受性への影響を解析し、発がん感受性を規定する候補遺伝子の同定・単離に関する研究を重点的に推進する。疫学研究においては、遺伝子多型などのゲノム情報を取り入れた、環境要因との相互作用について検出可能な大規模な症例対照研究やコホート研究を行なう。また、高発がん家系を対象として、新しいがん関連遺伝子の同定の研究を行なう。その結果、遺伝的高リスク群の抽出が可能となり、個々人の特性に合ったがん予防法開発へ向けた基礎的知見が得られることが期待される。

#### 3 発がん要因のリスク評価

発がん要因について、研究課題1と2で得られた知見に基づき、その現実的

曝露量や遺伝的感受性などを考慮して、総合的なリスク評価に取り組む。個々の環境要因の個体に対する量的影響についての遺伝子レベルの解析により得られた成果をもとに、ヒト発がんへの定量的なリスク予測を行なう。疫学研究においては、複数の試験から定量的に評価するメタ・アナリシスや、多くの検体を予め定量分析しておいてそのデータをもとに分析するプールド・アナリシスなどの手法を用いて、複数の疫学研究からの知見を統合し、曝露による影響を定量的に評価するとともに、可能な限り個々人の特性に対応したリスク評価を行なう。その結果、発がんリスク軽減や生活習慣改善などに基づくがん予防法開発のための基礎的知見が得られることが期待される。

## (2) 発がん機構

がんを克服するためには、多段階的発がんの分子機構を明らかにすることが最優先課題である。がん化に伴う遺伝子の質的な変異（ジェネティックな変化）と、遺伝子の変異を伴わない遺伝子発現の量的変化（エピジェネティックな変化）、さらには、がんで高頻度に認められる種々の染色体異常を惹起するゲノムの安定性維持機構の破綻の分子機構を解明し、多段階発がん過程における遺伝子変化の全容を解明することを重点的に推進する。さらにがん化関連遺伝子の特定の遺伝子を働かなくしたマウス（ノックアウトマウス）や、逆に特定の遺伝子を働くようにしたマウス（ノックインマウス）、および遺伝子組み換え技術を用いて外部より特定の遺伝子を導入したトランスジェニック系統等の動物モデルを確立し、動物個体内でヒト多段階発がん過程を再構築して、複数のがん関連遺伝子変異の相互作用を解明する。以上の研究により、個々のがんの生物学的及び遺伝学的個性の掌握が可能となり、がん克服のための基礎的知見が集約されると期待される。

### 1 ジェネティックな変化による発がん機構に関する研究

種々のヒトがんに関して、ヒトゲノム配列情報に基づいた包括的な遺伝子変異解析を推進し、がん化に伴う多段階的な遺伝子変異を全て明らかにする。さらに、これらの遺伝子変異が細胞のがん化や悪性を引き起こす分子機構の解析を強力に推進し、これに関与する分子や細胞内信号（シグナル）の同定や、変異遺伝子間の機能的相互作用の解明を行い、変異遺伝子の蓄積による細胞がん化の分子機構の全貌を明らかにする。これらの研究により、多段階発がんの分子機構の全貌を明らかにできるのみならず、個々のがんの生物学的および遺伝学的個性の掌握が可能となり、個々人にあった予防・治療を可能とするテーラーメイド医療の確立に大いに貢献するものと期待される。

### 2 エピジェネティックな変化による発がん機構に関する研究

発がんにおいては、変異による各遺伝子の質的变化に加えて、遺伝子変異を伴わない遺伝子発現の量的変化が、重要な役割を果たしていることが明らかになりつつある。したがって、発がん機構の解明には、こうした遺伝子の変異に依らない遺伝子発現変化の分子機構を明らかにし、さらに遺伝子発現の量的変化が、がんの多段階的な進展に果たす役割の解明に向けて研究を推進することが必要である。具体的には、メチル化やアセチル化などの細胞内での遺伝子発現制御の分子機構と、その発がん過程における破綻の分子機構を明らかにすること、そして各種のヒトがんにおいて、遺伝子変異に依らない遺伝子の発現量の変動が、細胞のがん化や悪性に寄与している遺伝子群を同定することが重点研究課題となる。これらの研究成果により、遺伝子発現の量的変化のがん化

における重要性と寄与の程度が明らかとなり、がん治療薬開発のための新たな標的分子を同定することが可能となる。

### 3 染色体動態と発がんに関する研究

細胞のがん化は多段階のプロセスであり、その分子機構には、特定の遺伝子の変異や発現変化に加えて、ゲノムの安定性維持機構の破綻が大きく寄与すると考えられている。実際にヒトがんにおいては多倍体化や異数化、転座や欠失・増幅に代表される染色体異常が高頻度で認められ、発がん機構を解明するためには、ゲノムの安定的維持にとって重要な役割を果たす染色体動態の制御機構の解明が必須である。そのための重要研究課題として、DNA複製を含めた細胞周期の各チェックポイント機構や、クロマチン構造の維持機構、そして細胞分裂時の均等な染色体分配機構の解明が挙げられる。これらの研究を推進することにより、DNA複製から細胞質分裂に至る過程での、細胞分裂の正常な進行とゲノム情報の安定的維持のための染色体動態の制御機構が明らかとなり、さらには、がんにおける染色体数の多倍体化・異数化や染色体転座・欠失の誘発に関与する分子の同定も可能となる。

### 4 動物モデルを用いた発がん機構の研究

がん細胞において認められるジェネティックおよびエピジェネティックな変異について、体細胞レベルでのこれらの遺伝子変化のがん化への直接的な関与を証明する。さらにその分子機構を解明するために、臓器特異的あるいは個体発生・分化の時期特異的に、ある標的遺伝子を働けなくしたり、逆に働くようにするといった操作が可能なコンディショナルな実験系を含めた、がん化関連遺伝子のノックアウトマウスやノックインマウス、およびトランスジェニック系統等の動物モデルの確立を強力に推進する。これにより、動物個体内でヒト多段階発がん過程を再構築し、複数のがん関連遺伝子変異の相互作用を解析することが可能となる。また発がんモデル動物の確立により、個体の遺伝的背景の違いによる発がん感受性の差の遺伝学的解析や、生体内で発がん過程を正に、もしくは負に制御する機能を有する修飾遺伝子(modifier)の同定も可能となることが期待される。

### (3) がんの特性

がんは個体組織とさまざまな相互作用をしながら進展していく。がんは同じ臓器に発生しても増殖能、転移能、浸潤能などに異なった個性・特性を有しており、また「免疫監視機構」に対してもその反応性は異なる。このようながんの多様性を理解するために、がん細胞内でどのような遺伝子変異やその発現変動が生じているか、その全体像を把握し、がんの特性との関連性を明らかにする。さらに、個体側の血管・リンパ管・細胞間質などの制御機構に関する研究や、がん細胞に対する免疫応答に関する研究は、がんの増殖・転移と臨床的悪性度を分子レベルで理解する上で非常に重要である。以上の研究は新しいがん治療法開発の基礎となり、将来、がんの治癒率を飛躍的に向上させることが期待される。

### 1 遺伝子変異、遺伝子発現変動とがん細胞の個性・特性に関する研究

がんは同じ臓器に発生しても増殖能、転移能、浸潤能、薬剤感受性、分化形質など、それぞれ異なった個性・特性を有しており、その違いは細胞内に蓄積している様々な遺伝子変異やメチル化などによる遺伝子発現変動に起因してい

る。がん細胞に特異的に見られる遺伝子変異や特有の発現変動が、がん細胞のどのような性質を規定しているかを明らかにするため、変異や発現変動が認められた遺伝子の本来の機能を解析し、また、変異や発現変動による機能異常ががん細胞に特異的な形質との関連で明らかにしていく。その結果、がんの個々の病態が原因遺伝子との関連で明らかになり、がんの新しい診断法、治療法の開発に役立つ多くの情報が得られることが期待される。

## 2 がん細胞の浸潤能、転移能に関する研究

がん細胞は周囲の正常組織に浸潤し、これを破壊しながら増殖を続けて腫瘍を形成し、さらに悪性度を増して他の臓器に転移する。診断時に既に転移を起こしているがんは治癒率が極めて低く、浸潤・転移の機構を明らかにし、その制御法を開発することは、がんの治癒率改善に必須の研究課題である。細胞の浸潤能や接着能、遠隔臓器における増殖能など、がん細胞が転移に必須な形質を獲得する分子機構の解明を目指し、さらに、その制御を目的とした研究を推進する。このような研究の成果により、進行がん、末期がん患者の生命予後の改善が大きく期待される。また、腫瘍細胞の転移能を解析する技術や微少転移細胞を検出する技術の進歩により、がん患者全体の治癒率向上も期待できる。

## 3 がん細胞と周辺非がん細胞の相互作用に関する研究

がん細胞は、固形がんや白血病に関わらず、周囲の正常組織、血管系やリンパ管系、間葉系細胞などと密接な相互作用をしながら増殖する。なかでも、血管、リンパ管は遠隔転移に密接に関与し、臨床的な悪性度を決定する重要な因子となる。血管新生やリンパ管新生とその維持に関する分子機構は極めて重要かつ緊急の重点研究課題である。これまでに低酸素刺激による血管新生因子の誘導機構、VEGF など主要な血管新生因子の特徴と受容体解析が精力的に行われ、新しい知見が次々と得られつつあるが、リンパ管に関する我が国の研究はまだ不十分で、血管系のみならず、これらの領域に関する研究をさらに強力に推進する必要がある。放射線の当たった細胞の周辺細胞への影響<sup>①</sup>（バースタンド効果）についての機構解明も重要な課題である。また、発生学、基礎生物学から臨床医学、企業まで連携を強化し、血管系・リンパ管系を標的とした薬剤の開発も積極的に推進することにより、新しいがん治療法を確立することが期待される。

## 4 がん細胞に対する宿主の免疫応答に関する研究

免疫系によるがんの監視機構については、最近その証拠が多く提出されており、「がんの免疫療法」は次世代の新しいがん治療法として注目を浴びている。免疫系が、がん細胞という「非自己」に対して応答するメカニズムは、有効ながんの免疫療法を確立するために重要であるが、未だ不明の点が多い。がんに対する免疫担当細胞の活性化、活性化した免疫担当細胞（エフェクター細胞）によるがん細胞排除の機構、がん細胞による免疫寛容の獲得機構に関する基盤的研究や、自然免疫を担う細胞による自然免疫系が腫瘍拒絶に果たす役割、種々の液性因子（サイトカイン）などの抗腫瘍機能の解明についての研究を推進することが重要である。さらに、腫瘍拒絶抗原などの抗原ペプチドによる効果的免疫療法や、抗体療法、ワクチン開発、がんに対する免疫寛容破綻など、実用化に向けた基礎研究を発展させることが重要課題である。一連の成果が実際のがんの免疫療法へ与える効果を判定するため、トランスレーショナルリサーチの体制作りとその実施が重要である。これらの研究の統合的な推進によって有