

効ながん免疫療法の確立に向けての新しい展開が期待される。

(4) 生物学的基盤

がんは生命体の発生および恒常性の維持に必須の遺伝子に変異することによって引き起こされることが明らかになってきたが、細胞ががん化する過程は複雑であり、その特性も極めて多様性に富んでいる。細胞増殖・細胞周期に関する研究、個体発生・組織形成と細胞分化に関する研究、細胞死（アポトーシス）と細胞老化に関する研究、細胞の接着能・運動能・極性に関する研究を重点的に行う。種々の臓器における幹細胞の研究も強力に推進し、がんの生物学的特性の総合的な理解を目指し、その成果をがんの予防・診断・治療に役立てる。

1 細胞増殖、細胞周期に関する研究

正常細胞では、細胞外からの増殖の刺激あるいは抑制と、細胞内でのこれらの信号（シグナル）の伝達によって増殖が制御され、細胞周期に関連する一群の分子が秩序よく機能することによって正常な増殖が維持されている。がん細胞ではこれらのシグナル伝達機構や細胞周期の調節機構に異常が起こることにより、細胞増殖の制御が破綻している。本研究では、細胞増殖における細胞内シグナル伝達機構および細胞周期の制御機構に関する研究を行う。その結果、がん細胞の異常増殖の機構が分子レベルで明らかになり、その制御法の開発に繋がる新たな情報が数多く得られると期待される。

2 個体発生、組織形成と細胞分化に関する研究

細胞分化は、個体発生と同時に開始し、胚性幹細胞からあらゆる細胞系統への分化が進行して、各組織の形成を担うとともに各細胞の機能獲得という重要な役割を果たす。生体は、このような個体形成における内在的な細胞分化のプログラムとともに、外的環境への適応および恒常性の維持に際しても細胞分化のプログラムを稼働させる。がんは、突然変異によって組織形成や細胞分化の制御が破綻した細胞が腫瘍性増殖を続けることによって形成されたものである。そこで、個体発生、組織形成、細胞分化に関する基礎的研究を推進し、その制御機構とがんの形成過程との関連性を明らかにする。これらの研究成果により、がんの形成過程が明らかになり、がんの特性の理解、がんの予防につながるような成果が期待される。

3 アポトーシスと細胞老化に関する研究

生体にはアポトーシスと呼ばれる細胞死を支配するプログラムが存在し、個体発生、形態形成、恒常性の維持などを行う上で、生体にとって不要あるいは有害になった細胞を生理的に除去することによって、生体の恒常性を維持している。また、正常細胞には老化をプログラムする機構が存在し、通常は50回程度分裂を繰り返すとそれ以上は分裂しなくなる。細胞死あるいは老化の阻害は不必要な細胞の延命・増殖を来して細胞をがん化へと導くことから、アポトーシスと細胞老化の機構解明を目指した研究を推進し、細胞がん化との関連性を明らかにする。その結果、がんの形成過程における細胞死・細胞老化機構の関与が明確になり、がん細胞を標的として増殖や細胞死を指標とした新たな制御法が開発されることが期待される。

4 細胞の接着能、運動能、極性に関する研究

生体内では、細胞と細胞あるいは細胞と細胞外基質が接着することによって

組織が形成され、組織における細胞機能が調節されている。組織の構築と改変は、細胞外基質の産生と分解、細胞接着・細胞極性の形成、細胞増殖・細胞運動が合目的かつ協調的に起こることによって成立する。がんの特徴である浸潤・転移は、このような機構の破綻によって引き起こされる。本研究では、細胞の接着能、運動能、極性の制御機構に関する基礎的研究を推進し、生体内での様々な組織形成の分子機構を明らかにする。その結果、がん細胞の浸潤・転移機構を細胞の接着・運動能という観点から解明するための分子的基盤が得られると期待される。

II. トランスレーショナルリサーチの推進と実践

わが国のがんの基礎研究は国際的に高い評価を受けているが、その実用化・臨床への還元については、それを支援・促進する基盤の整備も十分でない。診断、治療、さらには予防を含めたがん医療の新たな展開には、生命科学研究の成果を臨床へ還元していく一つの過程を充実させることが必要であり、その過程に関わる全ての研究（トランスレーショナルリサーチ）の充実が必要である。

1 生体の免疫機構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

ヒトで発見された腫瘍抗原や自然免疫系の 生体内 (in vivo) における抗腫瘍効果を検討するために、がん患者への効果を判定するためのトランスレーショナルリサーチを実施する。また、腫瘍細胞の免疫逃避機構の解明も重要であり、その基礎研究の成果をがんの免疫療法の発展に応用する。

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

最近の生命科学の進展に基づいたがんの基礎研究で明らかにされた、がん化、細胞増殖、悪性化、耐性化などに関与する分子標的研究を進めるとともに、治療への応用を考えたトランスレーショナルリサーチを推進する。これによって新しい分子標的治療法の萌芽を期待できる。

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

ナノテクノロジーなどの新しい工学的手法を取り入れて、DDS（ドラッグデリバリーシステム）などの新しい治療法を開発する。

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

発がんの分子機構に立脚した、発がんを制御する低分子化合物、天然物、細胞工学生産物等を用いたがんの予防法を開発することによって、発がん率の低下が期待できる。

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

がん化、細胞増殖、悪性化、耐性化などの分子機構を解明し、その結果、抗体、遺伝子、低分子化合物、細胞工学生産物等を用いた分子診断法を確立することによってがんの早期発見と、より正確な診断が期待される。

III. がんの予防法の開発と実践

がん予防対策を総合的に進めていくために、一般国民、あるいはがんの高リスク群を対象とした生活習慣改善、がん化学予防剤やがんウィルス感染予防治療による有効ながんの予防法を開発し、それらを実践する。遺伝子多型などゲノム情報を取り入れた予防法や感染症制御による予防法の開発も強力に推進する。また、これらの総合的知見を蓄積することにより、集団と個を対象としたがん予防法の確立を図る。さらにがん予防を効果的に実践していくために、がんに関連した情報の収集、専門家のみならず広く国民へのがん予防知識の普及を系統的に推進する。

1 生活習慣改善によるがん予防法の開発とその評価

生体外 (In vitro) 及び 生体内 (in vivo) の基礎研究及び疫学的手法を用いた研究により示された、発がんリスクを促進する可能性がある生活習慣（喫煙、飲酒、野菜・果物の低摂取、運動不足など）を改善することによるがん予防の研究に取り組む。そのために効果的・効率的な生活習慣改善の手法（禁煙プログラム、食事・運動指導など）を開発する研究を行う。また、それら生活習慣改善によるがん罹患率減少効果が無作為化比較試験などにより検証する。更に、有効性の確立したがん予防法を、臨床・公衆衛生の場において実践する。特に喫煙に関しては、肺発がん等の一次予防の観点からも一層の喫煙対策の推進が必要であり、禁煙への関心度に応じた簡便で効果的な禁煙サポート方法を開発する。その結果、有効ながん予防法を効率よく国民に普及することが可能となり、我が国の年齢調整罹患率、延いては年齢調整死亡率がより減少することが期待される。

2 新規がん化学予防剤の同定とがんの高リスク群への臨床応用

がんの高リスク群としては、1) 自己免疫疾患や微生物の感染に伴い発症する慢性炎症保有者、2) 白斑症、多発性ポリープ等の前がん病変を有する者、3) PSA 等の腫瘍マーカーの異常値を示す者、4) APC 遺伝子や BRCA 遺伝子等の家族性腫瘍の原因遺伝子に異常を有する者等があげられる。これら疾病の発生メカニズムを解明し、そのメカニズムに基づいた in vitro、in vivo の疾病モデルを構築する。構築した実験系を用いて、主に食品成分、医薬品を対象として、がん化学予防剤の検索を行う。候補物質については種々の動物発がん実験系を用いてその発がん抑制効果及び抑制機構を明らかにする。また、候補化合物の動物に対する安全性についても調べる。得られるデータを基に、がんの高リスク群への介入を行い、その効果が無作為化比較試験により検証する。その結果、がんの高リスク群に臨床応用できる新規がん化学予防剤が開発できる。

3 ゲノム情報を取り入れた個別のがん予防法の開発

発がんには種々の発がん要因に対する個々人の感受性が重要な役割を果たしている。これまでに発がん物質の代謝活性化に必要な CYP1A1、2A6 の遺伝子多型と肺がんとの関連性等が明らかにされている。個別の発がん感受性要因を更に検索するために、がん患者とそれ以外の者との発がん物質の代謝及び解毒酵素、さらには、DNA 修復酵素等の遺伝子多型の差異を DNA マイクロアレイやチップを利用し調査する。また、高発がん家系や発がんの動物モデルを用いた遺伝的解析による発がん感受性を規定する遺伝子群を同定するとともに、その機能を解析する。その結果、個々人に適したがん予防法の情報を得ることができ、

それらを基に生活改善による予防法や化学予防剤の選択が可能となる。

4 感染予防と感染症制御によるがん予防

発がんへの関与が明らかなウイルスとして、HBV、HCV、HPV、EBV、HTLV-1 等が知られている。また、*H. pylori*等の細菌も発がんに関与している。現在までに、HCV の培養系の確立、中和抗体検出系の確立、遺伝子機能の解明、免疫反応の解明、また、HPV のワクチン開発、中和抗体測定系の確立などの成果があげられている。感染に起因するがんの予防対策をより一層充実させるためには、ワクチン等による感染予防法、感染者の治療法の開発研究が極めて重要である。また、ウイルス遺伝子の発現抑制法の研究を推進する必要がある。得られる研究成果は、感染に由来するがんの予防法を確立する上で有用な情報となる。

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

がんの一次予防に取り組むためには、生活習慣の改善、発がん物質や放射線などの物理要因の除去、発がん抑制物質の摂取、感染症の予防などへの対策の強化と併せて、それらに対応する適切な知識の普及と環境の整備が重要である。

1) がんの罹患・死亡率、発がん及び発がん抑制要因、がん予防の実践に必要な行動変容等に関する知識の収集、2) 一般の国民、健康対策の専門家、健康政策の担当者などに新しい情報を定期的に提供できる環境の整備、3) がん予防に有用な正しい知識の構築とそれらを広く普及させるネットワークの整備、4) それらの知識普及効果を評価できるシステムの開発等を強力に推進する。これらの体制が整うことにより、一般国民のがん予防の実践が可能となる。

IV. がんの診断法の開発と実践

ゲノム研究やたんぱく質科学研究を体系的・網羅的に推進して、新規の発がん要因・腫瘍マーカー・抗がん剤感受性関連因子・抗がん剤副作用関連因子の同定を目指す。また、これらの要因を評価する体制を構築するとともに、これら要因の解析技術の開発を行い、有用なマーカーの臨床への導入を図る。診断用機器の開発と臨床への応用としては、高速コーンビーム CT、高磁場 MRI、臓器特異的 MRI サーフフェイスコイル、拡大デジタル画像撮影機器、PET を含む機能画像撮影機器、電子分光内視鏡、新しい造影剤と放射性薬剤の開発を行う。診断支援としては、コンピューター自動診断装置、がん診断画像情報のデータベースの構築等を重点的に推進する。検診に関しては、新規がん検診技術の開発による検診精度の向上と、死亡減少効果・延命効果・費用対効果等の総合的観点から有効性を明らかにする。

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

遺伝的多様性によって個々人のそれぞれの臓器に対する発がんリスクは異なっているはずである。ミレニアムゲノムプロジェクトでは一部のがん種に関する遺伝的発がんリスク要因が検索されている。これらの発がんリスク研究をすべてのがん種に広げ、高発がんリスクの遺伝的な要因を同定し、高速かつ高精度で低コストの解析法を開発を推進する。現在のがん予防方策としては、一般的な生活習慣に対する注意が喚起されているにすぎないが、個々人の発がんリスクに応じた個別の予防や検診メニューの選別の確立を目指す。

2 高感度腫瘍マーカーおよび解析技術の開発

がんを早期に発見できれば、そのがん患者の予後は非常に良好である。また、治療後の残存腫瘍の有無、がんの転移・再発などをいち早く判定することや、がんの浸潤の程度を精度よく検出する方法の確立が、早期治療や最小の手術侵襲などを可能とし、患者のQ.O.L.の改善に重要な意味をもたらす。ゲノム科学・たんぱく質科学の進展によって得られる情報や技術を駆使してがん細胞特異的でしかも鋭敏な指標分子を発見し、その解析技術を確立することによって、少数のがん細胞の検出システムの樹立を目指す。特に、膵臓がんや肺がん・卵巣がんなどの予後不良のがんに関して重点的な研究体制の構築が必要と考える。

3 がんの個性判定法の確立とその臨床応用

がん細胞の抗がん剤や放射線に対する感受性を予測し、特定の治療法について効果の期待できるがん患者に対してのみ、必要な量の治療を行う「テーラーメイド医療」の確立は極めて重要である。抗がん剤に対する感受性を予測することにより、個々のがん患者における副作用を最小限に抑えると同時に、がん細胞に対しては最大限の治療効果を得ることにつながる「テーラーメイド医療」の実現は緊急の課題である。個々のがんについて発現情報解析やプロテオミクス技術を用いて解析することによって、がん細胞の性質の違い・治療に対する応答性を判別できる分子を同定し、それらの臨床応用を目指す。

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

新しく開発される薬剤は当然に、現存の薬剤に対しても、最小限の副作用で最大限の治療効果を得ることにつながる「テーラーメイド医療」は、がん患者のQ.O.L.をよりよいものにする社会還元として緊急の課題である。これまでの生化学的な手法に加え、遺伝薬理学・ゲノム薬理学などの最近注目を集めている分野を取り入れ、抗がん剤治療や放射線治療の副作用に関与する遺伝子やたんぱく質を同定し、副作用予測法を確立する。

5 新規の診断用機器の開発とその評価体制の確立

現在使用されている診断機器の診断能力の向上を計るとともに、全く新しい新規の診断用機器の開発を行うものである。精度の高い診断機器としては、がんの生物としての機能を画像化する診断機器、形態画像診断と機能画像診断の両面を有する診断機器、がん病変部の拡大撮影が可能な診断機器、新しい造影剤や放射性薬剤の開発等を行う。さらに、画像診断能向上のための診断ワークステーションと画像情報のデータベースの構築が必要である。評価体制の確立としては、単なるがんの発見率での評価ではなく、治療により救命または長期の延命可能な時点で、がんをいかに正確に効率よく発見できるかの観点からの評価体制についての研究を行う。この研究の成果により、数多くのがんを早期に発見することが可能となり、がん死亡数の減少や低侵襲で効率の良いがん治療が行えることが期待される。

6 コンピューターによる自動診断法の開発と臨床応用

がんの画像診断においては、得られた画像情報を優れた診断医が解釈して、はじめて高精度のがん診断が可能となる。安定した診断能を確保することはがん医療において大切なことであり、この問題を解決するためにコンピューターによる自動診断技術の開発研究を行う。コンピューターによる自動診断の開発に際しては、医学系研究者と工学系研究者による共同開発研究を行う。その結

果、画像解読能が向上するとともに疲労や慣れによる見落としが減少し、コンピュータによる自動診断を臨床に応用することで、どのような医療施設においても高精度の診断能を確保することが可能となり、我が国におけるがん診断機能全体を飛躍的に向上させる成果が期待される。

7 新規のがん検診技術の開発と導入

がん検診における精度、効率を向上させるために新規のがん検診技術の開発研究を行う。具体的な開発内容としては生活習慣に基づいた検診項目の設定、検診に応用可能な腫瘍マーカーの開発と検診への導入、各種がん発見に適した新しい診断機器の検診への応用と検診における診断手技の開発、検診用低被曝検査方法等の開発を行う。その結果、検診精度の向上が得られ、早期のがんの発見率が向上するものと考えられる。これらの早期のがんの多くはがん治療により良好な予後が得られること、低侵襲・低費用での治療が可能なことより、医療経済的な観点および広くがん医療の観点から大きな成果が得られることが期待される。

8 検診の診断精度の向上とその有効性の確立

がん検診における精度向上と検診の有効性の評価法の確立を行うことは今後のがん検診において大切なことである。がん検診における精度に関しては精度そのものを向上させることと、多施設において共有できる精度そのものに対する実用的な考え方の統一、定義が必要である。検診の有効性に関しては、がんの死亡減少効果を評価指標とした無作為抽出による比較試験を実施することが国際標準であり、これを実施しうる体制を早急に整備する。これらの研究を行うことによって統一された真の検診の精度向上と有効性が明らかになる成果が期待される。

V. がんの治療法の開発と実践

外科学的療法における効果の客観的評価体系の確立、難治がんに対する集学的治療の検討、ロボット外科をはじめとする新しい手術手技やがん治療のための医療機器の開発、機能温存・機能再建手術などの開発・推進、外科分野における臨床試験支援体制を構築する。内視鏡手術あるいは胸腔鏡・腹腔鏡手術については、適応の拡大、安全性の改善を目指し、新しい機器や人工素材の開発を推進する。分子標的治療薬の開発を進めるとともに、個々の患者におけるがんの細胞学的特性や体質情報に基づき、最適な治療法を選別しうる集学的がん診療体系の研究を進める。また固形がんに対する新しい免疫療法に関する研究を推進する。遺伝子治療については、ベクター開発などの基盤研究を進めるとともに、臨床的有用性につながる新たな分子標的を探索する。また、粒子線治療の臨床的有効性を評価するとともに、強度変調放射線治療、定位放射線照射療法、密封小線源治療などの新しい照射技術についても適応拡大を目指す研究を進める。緩和医療に関しては、疼痛、全身倦怠感、呼吸困難、胸腹水などの管理のための新技術開発に努め、同時に、全人的医療を実現するための患者支援技術についても研究を進める。

1 新しいがん手術療法に関する研究

外科学的療法による治療効果を客観的に評価できる体系を確立する。膵がんやスキルス胃がんをはじめとする難治がんを対象に、早期発見の技術や薬物・放