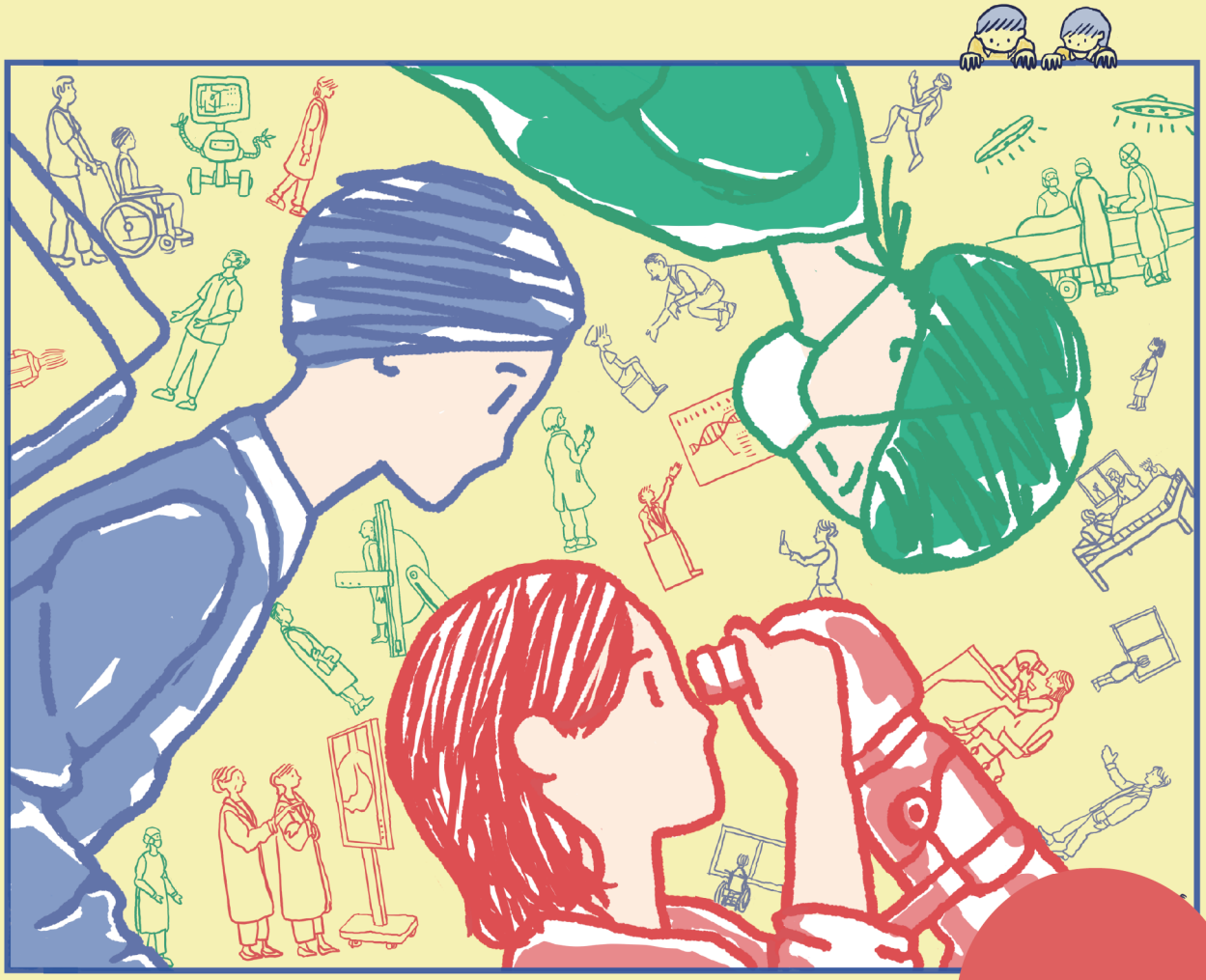
文部科学省 新学術領域研究 2020年度市民公開シンポジウム

がんと向き合う医学のいま

研究・医療・社会のコラボレーション



記録集

日時 2020.11.7（土）13:00-17:00

開催形式 オンライン シンポジウム

研究や医療が日々発展を遂げる中で、がんへの取り組みがとても進歩していると感じる人もいれば、自分に合った治療があるか不安に思っている人もいるかもしれません。その捉え方は一人一人異なり、多種多様なものであり続けます。

では、実際に研究や医療はどのように進んでいるのでしょうか？患者として治療を受ける方々や、その家族は現在の状況をどのように受け止めているのでしょうか？がんという病気は、研究、医療、患者さんあるいは社会といった総合的な観点から考える必要があるのです。

今回のシンポジウムでは、がん治療を支える研究の意義にくわえ、医療者や患者さんの視点からの意見も紹介していきます。様々な分野でなされている努力を俯瞰的に追いかけ、社会全体としてどのように取り組んでいけばよいかを、一緒に考えていきましょう。

がんと向き合う医学のいま

– 研究・医療・社会のコラボレーション –

記録集

日時：2020年11月7日（土）13:00 - 17:00

開催形式：オンラインシンポジウム

目次

02　**開会の挨拶**
井上 純一郎（東京大学医科学研究所・生命科学連携推進協議会）

05　**講演１　遺伝情報も用いた大規模な疫学研究：日本人のためのがん予防法開発のために**
松尾 恵太郎（愛知県がんセンター研究所 がん予防研究分野）

25　**講演２　マウスはヒト疾患のモデルになる ―炎症性疾患の研究から―**
宮川 剛（藤田医科大学 総合医科学研究所 システム医科学研究部門）

61　**講演３　がんゲノム医療の現状と今後の展望**
谷内田 真一（大阪大学大学院 医学系研究科 がんゲノム情報学）

81　**講演４　FAP 患者の病気への思い**
土井 悟（家族性大腸ポリポーシス患者と家族の会「ハーモニー・ライン」）

89　**パネルディスカッション**
【司会】　加藤 和人（大阪大学大学院 医学系研究科）
【指定発言】　荒尾 晴恵（大阪大学大学院 医学系研究科）
【パネリスト】　松尾 恵太郎、宮川 剛、谷内田 真一、土井 悟

109　**閉会の挨拶**　加藤 和人

110　**質問一覧**

開会の挨拶

井上 純一郎（東京大学医科学研究所・生命科学連携推進協議会）

生命科学連携推進協議会の井上ともうします。本日は土曜日、休日の午後なのですけれども、この市民公開シンポジウムのためにお時間を割いていただき大変ありがとうございます。今日は「がんと向き合う医学のいま」ということで、4人の先生にご講演を賜ります。プログラムとしては、松尾先生、宮川先生、谷内田先生によって、主に遺伝子とがんとの関係についてお話しいただきます。それから、「家族性大腸ポリポーシス患者と家族の会」の土井様には、患者の立場からお話しいただけると考えております。最後に荒尾先生の指定発言がございまして、パネルディスカッションという構成になっております。

今日は13時から始まって17時近くまで、休憩を2回挟んでということなのですが、少し長丁場となっております。とはいえ、興味深いお話が続くと思いますので、ぜひ最後まで楽しんでご参加をお願いしたいと思います。特にパネルディスカッションでは、私も何度か経験がございますが、それぞれの先生から講演とは違った雰囲気でご意見をいただけるのかなと思います。それもすごく興味深いものとなるはずです。

「開会の挨拶」に少し時間をいただきましたので、このシンポジウムの主催である、生命科学連携推進協議会についてお話ししたいと思います。皆さんがお聞きになると一体何の会なのだろうと思うような名前なのですが、われわれの活動は次のようなものです。

日本の研究者は、文部科学省から研究費をもらって研究していて、その研究費のことを科研費（科学研究費）といいます。日々、若い研究者から私のような経験を重ねた研究者まで、その資金で研究をしております。一方で、われわれ生命科学連携推進協議会というのは、そうした研究者に対する補助、技術的援助を多角的に行ったり、いろいろなリソース、

すなわち研究のための材料等を支援して、より研究が進むように手助けしているグループとなります。

研究者の支援のほかにも、若手の育成ということで、若手研究者を集めていろいろ合宿形式で発表会を開いて議論を行ったりしています。それによって、若手を応援し、研究遂行への足掛かりにしていただくためです。

一方で、今日のような市民公開シンポジウムを開催して、市民の方々に、研究というのはどんなふうに進んでいるのか、あるいは社会や市民とどういう関係にあるのか、といったことを、みなさまと一緒に考える機会を設けるという役割もございます。そして今回は、大阪大学医学系研究科医の倫理と公共政策学・加藤研究室の企画で、このようなシンポジウムが開催される運びとなりました。

私は昨年も参加させていただきました。前回はゲノム編集に関するもので、今年ノーベル賞をとりましたけれども、ゲノム編集というものがどういうふうに社会と向き合っていくのか、というような興味深い内容で構成されていました。

今日も、がんに関して、「がんと向き合う医学のいま」というテーマで、さらに「研究・医療・社会のコラボレーション」という副題がついておりますので、基礎的な研究と、医療と社会はどういう関係にあって、どう進んでいくのか、といったことを皆さんと共有できるのではないかと思っています。最初にもうしましたように、少し長丁場ですけれども、最後まで楽しんでいただければ幸いです。

それでは、このあと講演を開始させていただきたいと思います。

今日はどうぞよろしくお願いいたします。

講演 1

遺伝情報も用いた大規模な疫学研究：日本人のためのがん予防法開発のために

松尾 恵太郎

愛知県がんセンター研究所 がん予防研究分野

本日のテーマは「遺伝情報“も”用いた大規模な疫学研究」で、次のような内容となっている。まず、がん、あるいは、遺伝子と生活習慣などがんの原因となるものについて。そして、現在実施されていて、「分子疫学コホート研究」と呼ばれる、遺伝子と生活習慣などを検討する研究の紹介を経た後、新しい予防法に向けた発見を紹介していく。

スライド５を見てわかるとおり、がんは昭和初期ではトップの死因ではなかったのだが、1980年代あたりからトップになりそれ以後ずっと増え続けている。その主たる原因の１つは、高齢化である。がんは、年を取ることで遺伝子に傷が蓄積していくことで起きる病気なので、高齢化が重要な因子になっている。

性別で見てみよう。男性では肺がんがトップ、次いで胃がん、大腸がん、肝臓がん、膵臓がん、前立腺がんと続く。女性では、大腸、肺、膵臓、胃、乳房というかたちで、男性と女性で似た部分もあるが、性に特異的な部分、性に特徴のあるものが違いとして見てとれる。

さて次に、かかっている人が全員亡くなるわけではないので、「罹患するがんのタイプ」という区分で見ると、男性では、胃がん、前立腺がん、大腸がんが並んでおり、肺がんが続いている。女性は乳がんがダントツで多く、続いて大腸、胃、肺、子宮がん、という形だ。

年齢によって「なりやすさ」も変化していく。「がんは遺伝子に異常が積み重なった結果」であることを考えると、例えば男性の場合だと、たばこやお酒などの生活習慣により蓄積された遺伝子の傷というものが、がんという病気になって現れてくるのが50代ぐらいである。

女性に関しては、「がんになる年齢」が異なる。特に注目すべきは乳がんや子宮がんである。ともに、20代後半ぐらいから徐々になる人が増える。乳がんに関して言うと40代でピークに達して、そのままずっと高い水準でとどまっている。これは、閉経という現象など、女性ホルモンの影響が背景にある。子宮頸がんに関して言うと、子宮頸がんワクチンとは、本当は子宮頸がんのワクチンではなく、ヒトパピローマウイルスというウイルスに対するワクチンなのだが、そのヒトパピローマウイルスによる子宮頸がんは、実は比較的若い時から起きるのだ。「子宮頸がんの検診」が若い年齢から行われている理由はここにある。一方、肺がんや胃がん、大腸がんといったがんは、男性同様人生の後半に起きる。

がんは、決して縁遠い病気ではない。例えば男性だと、生涯でがんになる可能性は62％、女性では47％。だいたい男女で２人に１人が、生きている間にがんにかかる。近年増加傾向にあるものの、がんにかかったからといって全員亡くなるわけではない、というのは安心材料だろう。生涯では、半分以上の方は生き延びている。誰もが縁ある病気なのだが、必ずしも全員の命を取る病気でもない、ということを理解していただく必要がある。

がんの原因を探る研究があり、ここでは、生活習慣とか環境的なものに関して検討しよう。

男性のがんの原因のグラフを見てみると、30％が喫煙となっている。そして受動喫煙が0.2％、感染症22.8％、飲酒9.0％、あと食事関係で塩分や野菜や果物摂取といった形で、非常に大きな影響を与えているのは喫煙・感染・飲酒である。

また、変化を加えられそうな生活習慣などが占めている割合が53％で、遺伝子とか、そういったものは残り47％の中に含まれているのだが、どれぐらい寄与しているのかに関しては、まだ解明されていない部分がある。

女性は感染症が非常に多い。これは胃がんとか、あるいは先ほど触れた子宮頸がんに対するヒトパピローマウイルスが、大きな影響を与えているからである。また、男性の場合とは異なり、女性では「タバコを吸っていない人」の割合が高く、それゆえに受動喫煙が大きな影響となる。あとは、飲酒、肥満、塩分摂取。上記を全部足してどれぐらいかというと27.8％程度である。女性のがんの原因というのは、まだわかっていないものが多い。

人の集団でがんやがんの原因を見つける研究を、「疫学研究」という。特にがんに関してよく用いられる代表的な方法に、「症例対照研究」と「コホート研究」がある。「症例対照研究」では、まず「がんにかかっている人（症例）」と「がんにかかっていない人（対照）」、その2グループを調査する。そして、「がんにかかっている人（症例）」で多い因子、例えば肺がんにかかっている人・かかっていない人を比較し、タバコを吸っている人の割合が肺がんの人には多い場合、「タバコは肺がんの原因である」といった形で見つけ出す方法である。

「コホート研究」では、健康な方を、例えば10年～20年追いかけて調査する。肺がんの例で言うと、「タバコを吸っている人」と「タバコを吸っていない人」を比較した際に、前者の方が肺がんにかかった人が非常に多い場合、「タバコを吸うと肺がんになりやすい」という結論を出す。

最新の研究動向も大事だが、基本的ながんの予防に関するお話もしておきたい。

一般的に、「その病気にならないこと」を予防と考える。例えば、肺がんにならないようにするということは肺がんの予防である。これを、専門的には「一次予防」と呼ぶ。

もう1つ、「二次予防」というものがある。どんなに予防をがんばっても完全には難しい。2人に1人がなるということは、がんばっても2人に1人ぐらいはなってしまう、あるいは、仮にリスクが下がったとしても3人に1人ぐらいなってしまうということになる。がんばってもならずに済ますことができないようなときに、早く見つけて早く治療すると「命を落とす」ことを予防できる。これが「二次予防」であり、がん検診などはその一例である。

私も一員である、国立がんセンターを中心とするグループが、どうすれば日本人のがんのリスクが減らせるかという研究を行った。おなじみのもので、禁煙・節酒・運動・適正体重維持・食生活の5つを見直せば、がんのリスクが下がることが分かっていて、推奨されている。

5つの生活習慣のうち、1つもやっていない、あるいは1つしかやっていないという方を基準に、その項目が1つずつ増えていくとどれぐらいリスクが下がっていくのだろうか。全部行えば、男性で43％がんのリスクを下げることができ、女性だと37％となっている。この5つの因子は当たり前に聞こえるかもしれないが、当たり前だと思うだけの根拠がある。まずこの5つを行ったうえで、その次に何をするか考えていただくのが大事な点だ。わたしたちが提唱しているのは、この5つの因子に加え、感染症、肝炎ウイルスあるいはピロリ菌、ヒトパピローマウイルスなどに対応することで、がんの予防を行うというものだ。

さて、一般的な予防法を紹介したが、他に「自分専用のメニュー」というのが考えられるのではないか、というふうに考えられるかもしれない。キーワードは「個別化予防」である。

「お酒と遺伝子」を取り扱おう。お酒は、科学物質的にはエタノールという名前のアルコー

ルであり、これが身体の中で代謝されてアセトアルデヒドという悪い物質になり、一部は酢酸となって排出される。アセトアルデヒドから酢酸になるところは、アルデヒド脱水素酵素（ALDHs）が働いていて、細胞の中にある遺伝子にその設計図が書かれている。ここでは、アルデヒド脱水素酵素というものの中でも、特にアルデヒド脱水素酵素2（ALDH2）という酵素の遺伝子に関して詳細に見ていく。

われわれの細胞の中にある膨大な遺伝子をコンパクトにまとめているのが染色体で、染色体12番というところにALDH2という遺伝子がある。そして、ALDH2遺伝子の周りにたくさん、いろいろな遺伝子がある。ALDH2遺伝子の中の、実際に酵素を作るのに使われるパーツになっているエクソン（Exon）というものの12番目（Exon12）をよく見てみると、T・A・C・A・C・T・G・A・A・G・T・G・Aといった遺伝子の配列部分がある。特に、スライド28で赤く示しているこのG・A・Aというところに焦点を当ててみたい。

実はこのG・A・Aという配列には、人によりA・A・Aという配列の遺伝子を持っている方がいる。このG・A・Aというのは、酵素を作る際にグルタミン酸というパーツが入った酵素を作るのだが、A・A・A配列のときにはリジンというアミノ酸を使った酵素を作る。

われわれは両親から1つずつ遺伝子をもらうわけだが、お父さんからもお母さんからもG・A・Aという配列をもらった人、ここではGlu/Glu（グルグル）型と呼んでおくが、グルグル型の人は「お酒が飲める、赤くならない」という体質を持っている。お父さんからA・A・A配列をもらって、お母さんからG・A・A配列をもらった場合には（逆でもよいが）、「お酒が飲めるが、赤くなる」といった体質になる。お父さんからもお母さんからもA・A・A配列をもらった場合、全然飲めないし、赤くなるどころか飲んだら倒れてしまう。

遺伝子の変異がわれわれの体質に与える影響というのは非常に強い。食道がんでは、とくにアルコールとの関連が強く知られている。ここで非常に重要なのは、ALDH2遺伝子多型の「赤くならない人」と「赤くなる人」では、酒の害の具合が全然違うということだ。「赤くならない人」でも、よく飲む人であれば、全然飲まない人と比べると、最高7倍ぐらいリスクが高くなるわけだが、「赤くなる人」はたくさん飲むと118倍となり、リスクに大きな差が生まれる。お酒は注意して飲まなければいけないことがよくわかるだろう。

こういう現象を、われわれは遺伝子環境要因交互作用（Gene-Environment interaction）と呼ぶ。特定の遺伝子と特定の環境要因が組み合わさったときに悪影響が跳ね上がる現象、というふうにとらえていただきたい。食道がん同様に、頭頸部がんや胃がんというがんでも同じような現象が認められている。

「生涯でどれぐらいのリスクがあるか」という観点で、食道がんに関してALDH2の遺伝子型と飲む量の組み合わせで計算したグラフを見ると、「赤くなって、かつ、いっぱい飲む人」というのは、食道がんになる可能性が生涯で20％もある。これは非常に高い。一方、赤くなる人でも飲む量がちょっと少なくなっただけでずいぶんと下がる。ということは、赤さとリスクの相関関係を知って、その上で飲み方を考えることができるはずである。

上記のような「遺伝子と生活習慣の組み合わせ」を見つけていくことで、今後、個別化予防というのがより効果的に行えるのではないかと考えている。こういった取り組みのベースに

あるのが、疫学研究である。J-MICC（日本多施設共同コーホート研究）という、がんに関する分子疫学コホート研究というものがあり、全国で10万人の方を対象に、健康な方に入っていただいて、その後20年以上フォローアップしていく、という調査を大規模に展開している。それをベースに、今回私は膵臓がんで新しいリスクに関係する遺伝子を発見したので、最後に紹介しておこう。

膵臓がんは死因トップ5に入るような難治性がんで、その原因には喫煙や肥満、糖尿病、慢性膵炎などがある。これまで日本ではほとんど、大規模な研究がなされてこなかった。健康な方と患者さんの染色体の中にある遺伝子多型を調べ、比較することで、膵臓がんのリスクを上げる遺伝子を見つけていく研究方法がある。これにより、16番染色体に新しく、今までの欧米人での研究では見つかっていない遺伝子多型というのが見つかり、それが膵臓がんのリスクにかかわっている、とういことがわかった。それは、膵臓に特有のGP2と呼ばれる物質の遺伝子のある場所だった。

この発見が偶然ではないことを示すために、日本中あるいは世界中の多くの疫学研究グループが手を携えて、確認作業を行った。われわれ愛知医大と愛知県がんセンターのグループ、国立がん研究センター、バイオバンク・ジャパン、東京大学と理化学研究所のグループが、GP2というところを見つけ、そのあと大阪大学やJ-MICC研究、国立がんセンターのJPHC研究や、上海あるいはハワイ大学の研究者たちと共同で、GP2という遺伝子多型が膵臓がんのリスクを上げていることを証明した。

今日は、一般的ながん予防の話から、アルコール（お酒）と組み合わせた遺伝子多型を使った予防法まで、代表的な例を出してご紹介した。ここで強調したいのは、疫学研究というのは、非常に多くの方を対象に調査して初めて、がんの原因を探すことができるということだ。こうした発見は研究者や研究グループの成果でもあるが、実際には、研究に参加してくださった皆様の成果であり、研究費の源である税金を払っている皆さん、納税者の皆様の成果なのだ。

2

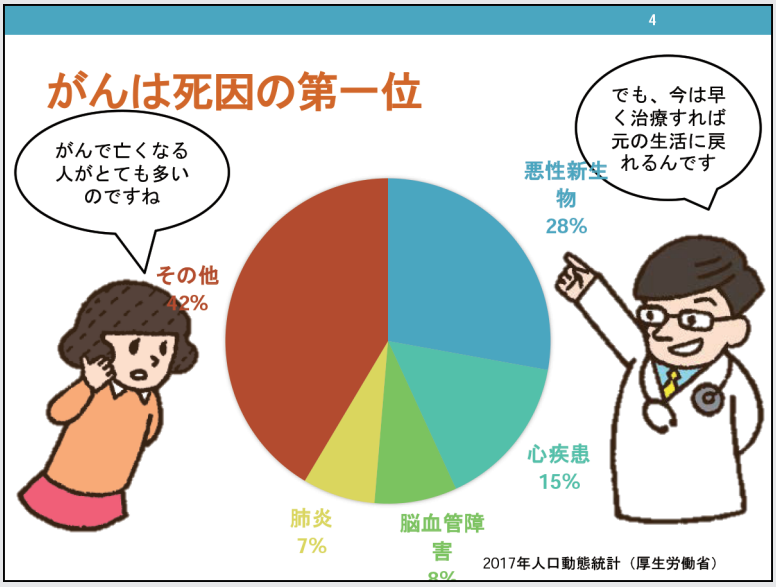
本日の内容

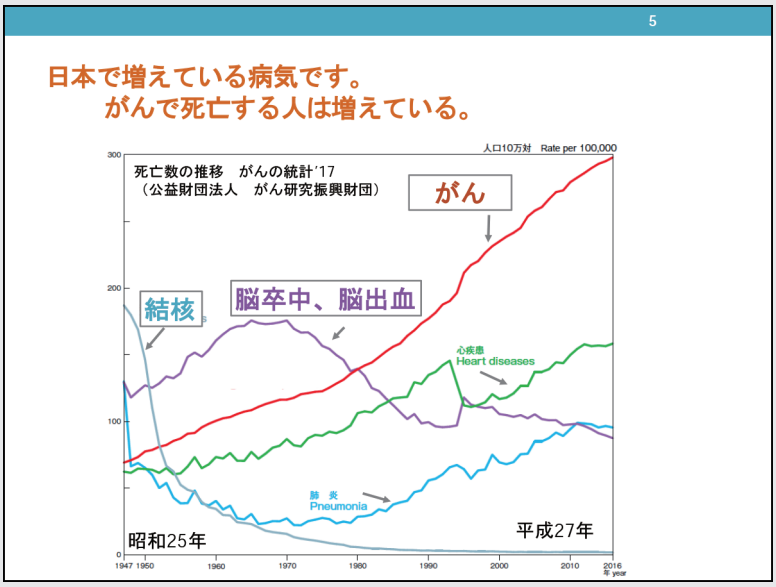
- がんの現状
  - 一次予防・二次予防
- がんの原因：予防情報は疫学研究を元にしている
- 遺伝子と生活習慣とがんリスク　お酒を例に

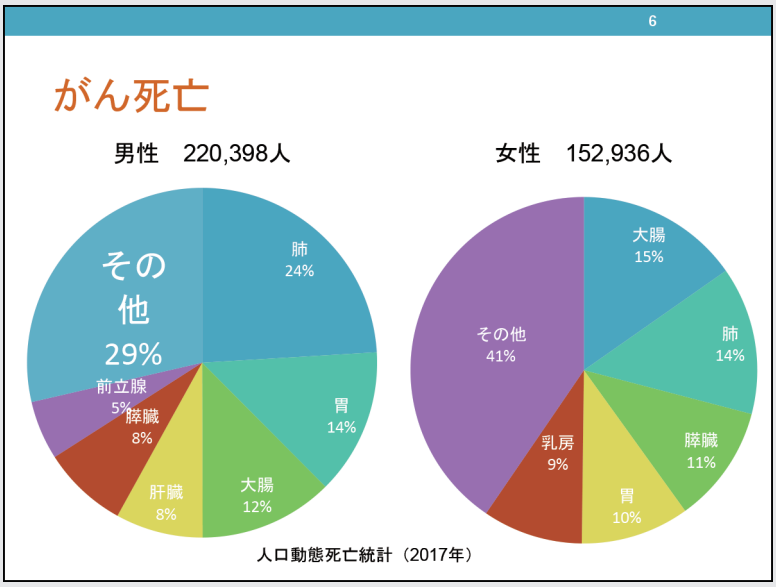
- 現在実施されている**がんの分子疫学コホート研究**
- 疫学研究の連携による新しい予防のための発見

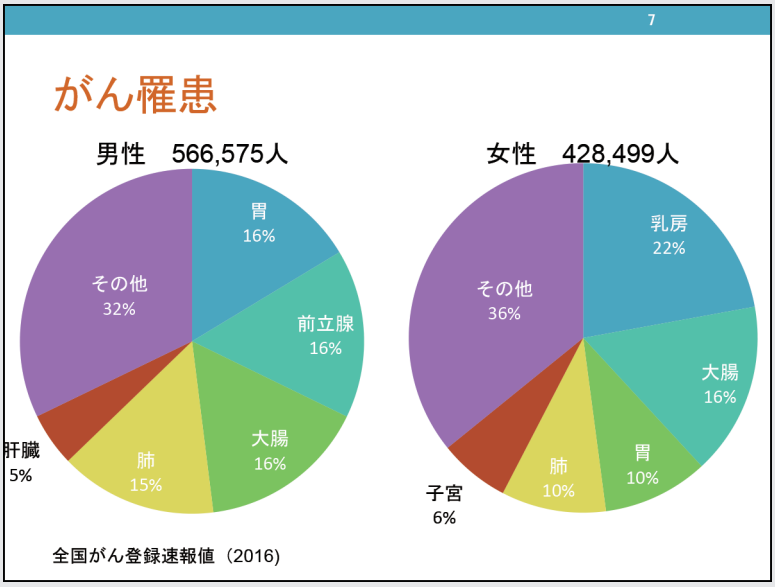
3

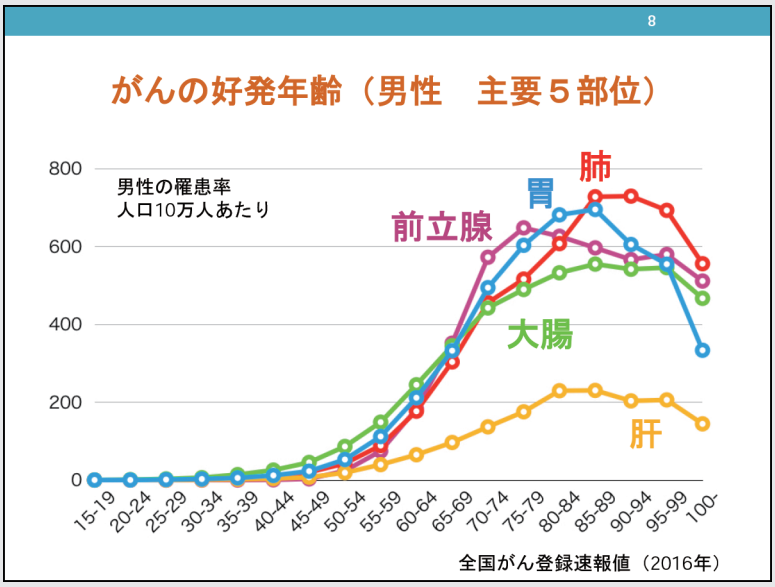
がんの現状

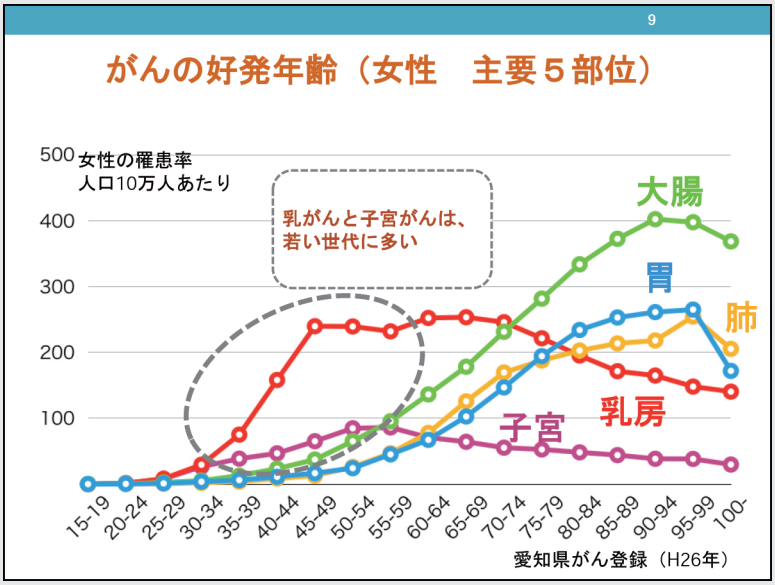

4
がんは死因の第一位
がんで亡くなる人がとても多いのですね
でも、今は早く治療すれば元の生活に戻れるんです
その他
42%
悪性新生物
28%
心疾患
15%
脳血管障害
肺炎
7%
2017年人口動態統計（厚生労働省）


5
日本で増えている病気です。
がんで死亡する人は増えている。
死亡数の推移　がんの統計'17
（公益財団法人　がん研究振興財団）
がん
結核
脳卒中、脳出血
心疾患
Heart diseases
肺 炎
Pneumonia
昭和25年
平成27年
人口10万対　Rate per 100,000


6
がん死亡
男性　220,398人
女性　152,936人
その他
29%
肺
24%
前立腺
5%
膵臓
8%
胃
14%
肝臓
8%
大腸
12%
大腸
15%
その他
41%
肺
14%
乳房
9%
膵臓
11%
胃
10%
人口動態死亡統計（2017年）

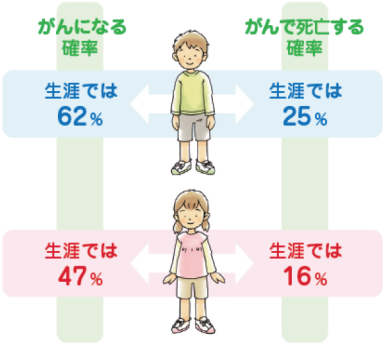

7
がん罹患
男性　566,575人
胃
16%
前立腺
16%
大腸
16%
肺
15%
肝臓
5%
その他
32%
女性　428,499人
乳房
22%
大腸
16%
胃
10%
肺
10%
子宮
6%
その他
36%
全国がん登録速報値（2016）


8
がんの好発年齢（男性　主要５部位）
男性の罹患率
人口10万人あたり
800
600
400
200
0
肺
胃
前立腺
大腸
肝
15-19
20-24
25-29
30-34
35-39
40-44
45-49
50-54
55-59
60-64
65-69
70-74
75-79
80-84
85-89
90-94
95-99
100-
全国がん登録速報値（2016年）


9
がんの好発年齢（女性　主要５部位）
女性の罹患率
人口10万人あたり
500
400
300
200
100
乳がんと子宮がんは、
若い世代に多い
大腸
胃
肺
乳房
子宮
15-19
20-24
25-29
30-34
35-39
40-44
45-49
50-54
55-59
60-64
65-69
70-74
75-79
80-84
85-89
90-94
95-99
100-
愛知県がん登録（H26年）

10

がんは縁遠い病気ではありません



2014年データに基づく累積罹患リスク および 2016年データに基づく累積死亡リスク
国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」より作成

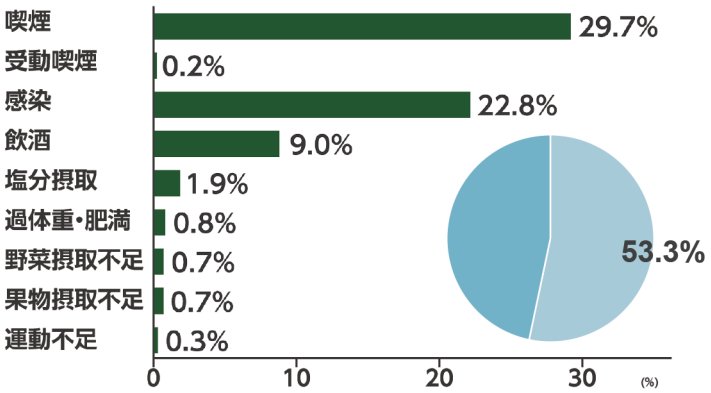
http://ganjoho.jp/public/dia_tre/knowledge/basic.html

11

がんの原因

12

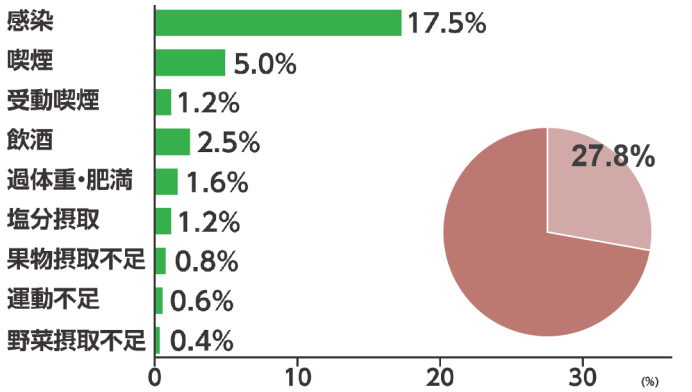
がんの原因（男性）



出典：国立がん研究センターがん情報サービス
※Inoue, M. et al.: Ann Oncol, 2012; 23(5): 1362-9を基に国立がん研究センターがん情報サービスが作成（より一部改変）

13

がんの原因（女性）



出典：国立がん研究センターがん情報サービス
※Inoue, M. et al.: Ann Oncol, 2012; 23(5): 1362-9を基に国立がん研究センターがん情報サービスが作成（より一部改変）

14

人でがんの原因を見つける研究法

- ２つのアプローチがあります
  - **症例対照研究**：がんにかかった人とかかっていない人を比較して、がんにかかっている人に多い因子を原因として見つけ出す研究方法
  - **コホート研究**：健康な人々を長期間フォローアップして、がんにかかる人が多くなる因子を原因として見出す研究方法

15

がんの予防

16

予防とは？

- 一次予防

  病気にならないようにすること

  例）・禁煙して、肺がんにならないようにする
  ・うがいしてインフルエンザにならないようにする

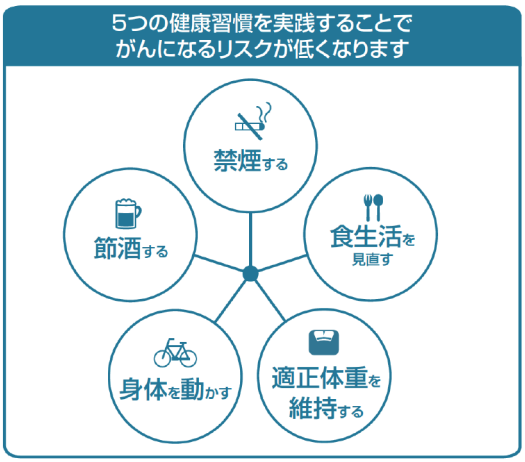
- 二次予防

  早期発見、早期治療（命を落とさないように）すること

  例）・レントゲンの検診を受けて、早く肺がんを発見する

17

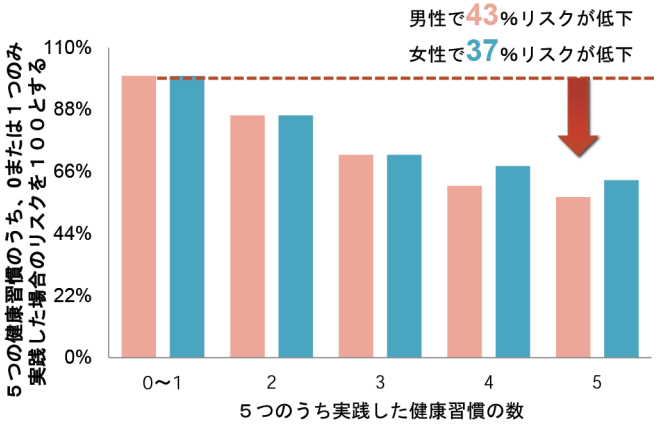
日本人のためのがん予防



※国立がん研究センターがん予防・検診研究センター予防研究グループ
科学的根拠に基づく発がん性・がん予防効果の評価とがん予防ガイドライン提言に関する研究
http://epi.ncc.go.jp/can_prev/

18

５つの健康習慣でがんになるリスクが低くなります



Sasazuki, et al. : Prev. Med., 2012; 54(2): 112-6より作成

19

https://epi.ncc.go.jp/files/11
_publications/Can_prev_A2p
oster.pdf

20

21

- 一般的な予防法は大切
- でも、本当に全員同じメニューで足りているのか？
- 遺伝子を調べる事で、自分に合ったメニューが考えられるのではないか？

個別化予防

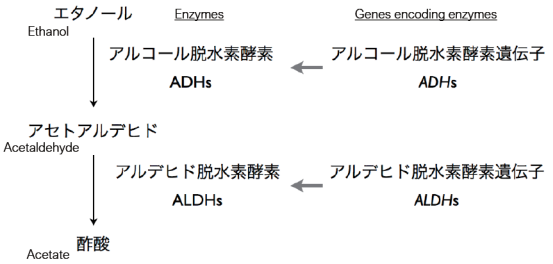
22

がんの個別化予防の可能性

ーお酒と遺伝子を例にー

23

アルコールの代謝

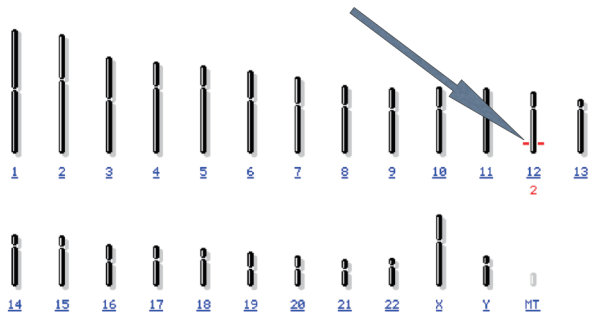


アルデヒド脱水素酵素2 (ALDH2)
という酵素の遺伝子は、個人差が
大きい

24

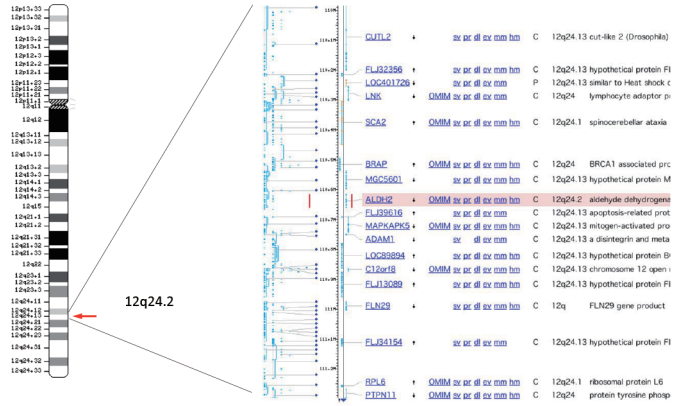
人の遺伝子

ALDH2遺伝子



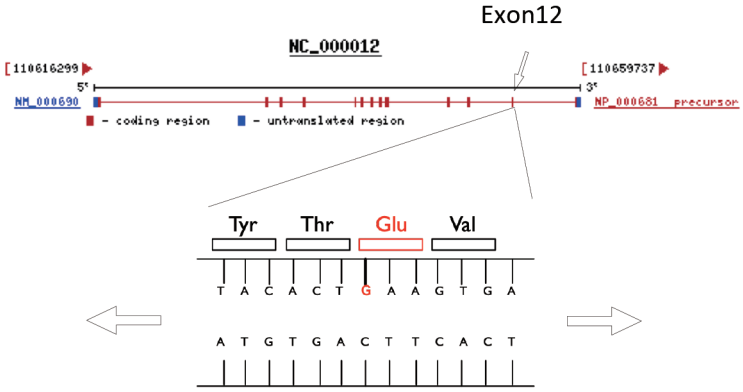
25

ALDH2遺伝子



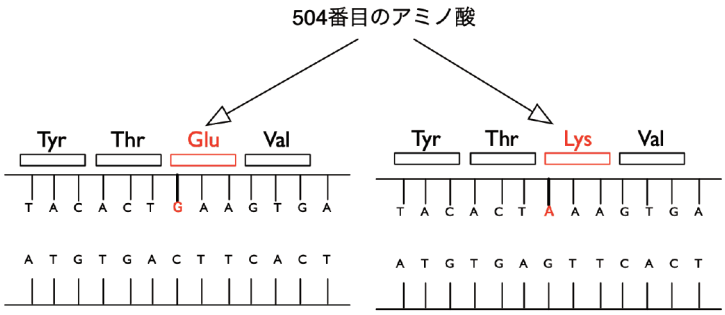
26

ALDH2遺伝子（続き）



27

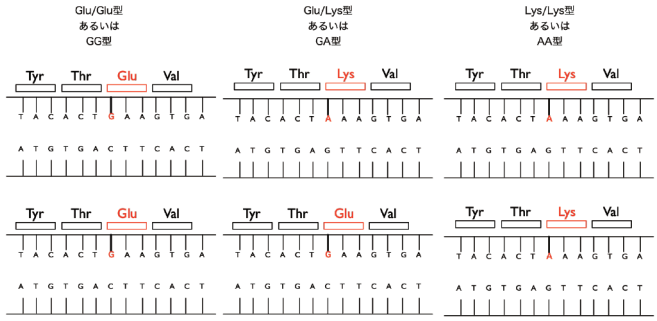
ALDH2遺伝子多型



28

ALDH2遺伝子型と体質

３つの遺伝子型

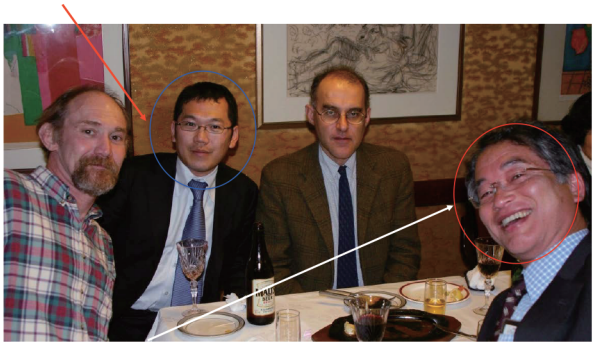


体質	飲める	ある程度飲める	全然飲めない
	赤くならない	赤くなる	赤くなる

29

表現型 VS. 遺伝子型

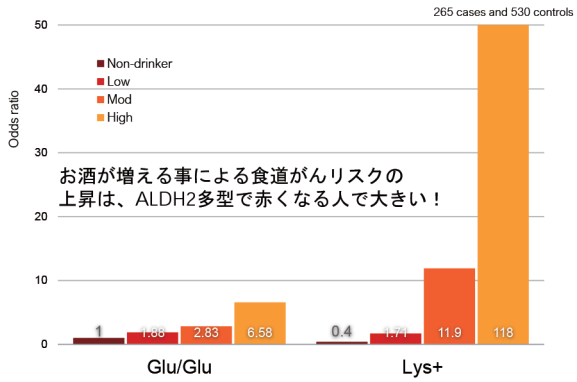
Glu/Glu



Glu/Lys

30

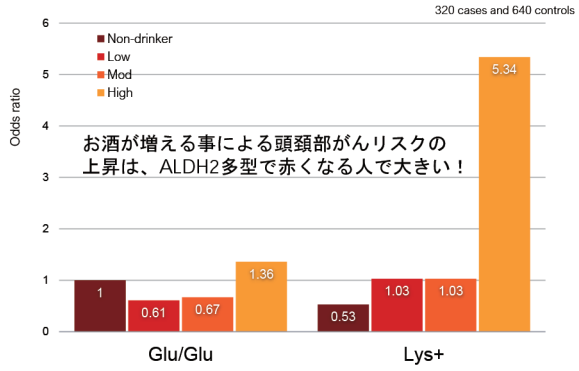
Gene-Environment interaction (G X E)
遺伝子環境要因交互作用



Oze et al. Cancer Sci 2010.

31

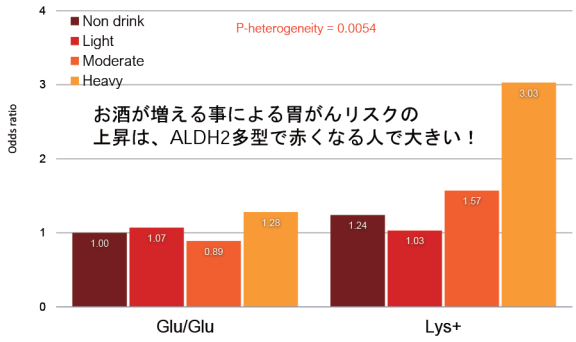
頭頸部癌でも同様の現象



Oze et al. Cancer Sci 2010.

32

胃がんも同様

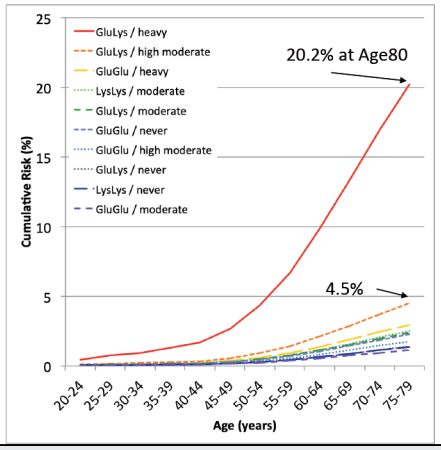


Adjusted for age, sex, pack-years of smoking, fruit and vegetable intake, family history of gastric cancer, gastric atrophy defined by serological pepsinogen testing, Helicobacter pylori status, levels of drinking, and ALDH2 genotypes

Matsuo et al. Carcinogenesis 2013.

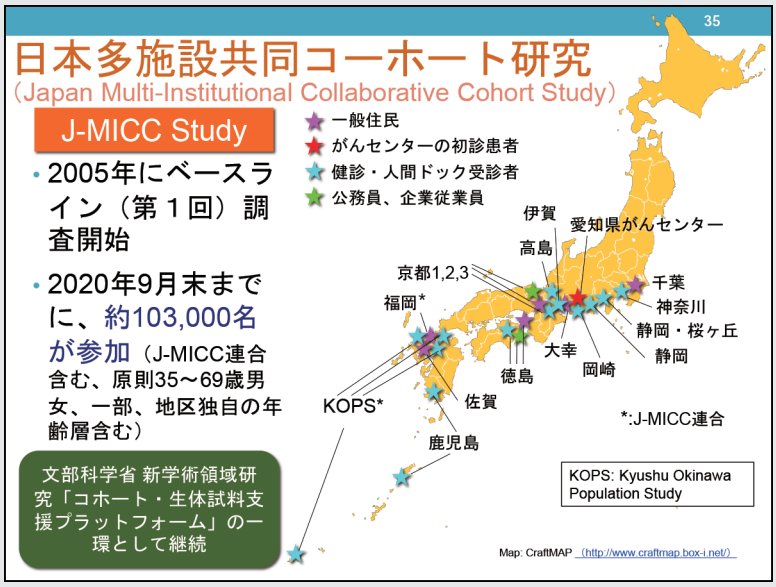
33

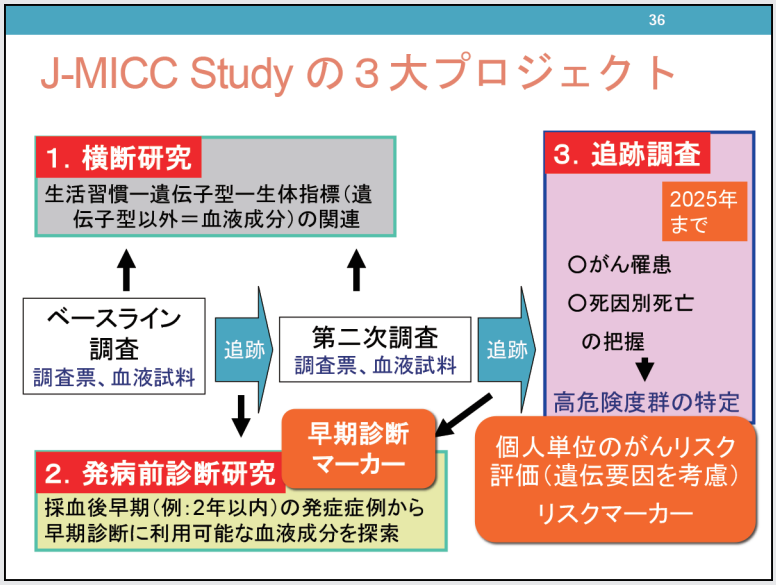
生涯リスク(ALDH2多型と飲酒)



Koyanagi et al. Eur J Cancer Prev 2017

34


35
日本多施設共同コーホート研究
(Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study)
J-MICC Study
・2005年にベースライン（第１回）調査開始
・2020年9月末までに、約103,000名が参加（J-MICC連合含む、原則35～69歳男女、一部、地区独自の年齢層含む）
文部科学省 新学術領域研究「コホート・生体試料支援プラットフォーム」の一環として継続
一般住民
がんセンターの初診患者
健診・人間ドック受診者
公務員、企業従業員
伊賀
愛知県がんセンター
高島
京都1,2,3
福岡*
千葉
神奈川
静岡・桜ヶ丘
静岡
大幸
岡崎
徳島
佐賀
KOPS*
鹿児島
*:J-MICC連合
KOPS: Kyushu Okinawa Population Study
Map: CraftMAP (http://www.craftmap.box-i.net/)


36
J-MICC Study の３大プロジェクト
1. 横断研究
生活習慣ー遺伝子型ー生体指標（遺伝子型以外＝血液成分）の関連
ベースライン調査
調査票、血液試料
追跡
第二次調査
調査票、血液試料
追跡
3. 追跡調査
2025年まで
○がん罹患
○死因別死亡
の把握
高危険度群の特定
早期診断マーカー
2. 発病前診断研究
採血後早期（例：2年以内）の発症症例から早期診断に利用可能な血液成分を探索
個人単位のがんリスク評価（遺伝要因を考慮）
リスクマーカー

37

日本人の膵臓がん 全ゲノム関連解析

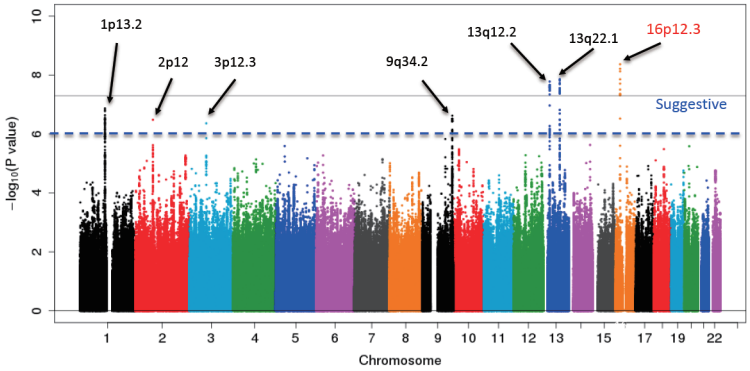
膵臓がんは、難治性のがん

原因で明らかになっているのは喫煙、肥満、糖尿病、慢性膵炎など。
リスクと関連する遺伝子多型を探す研究が実施されて来たが、日本では大規模な研究がなされていなかった

38

大規模な症例対照研究

バイオバンクジャパン、国立がん研究センター、愛知医大・愛知県がんセンター

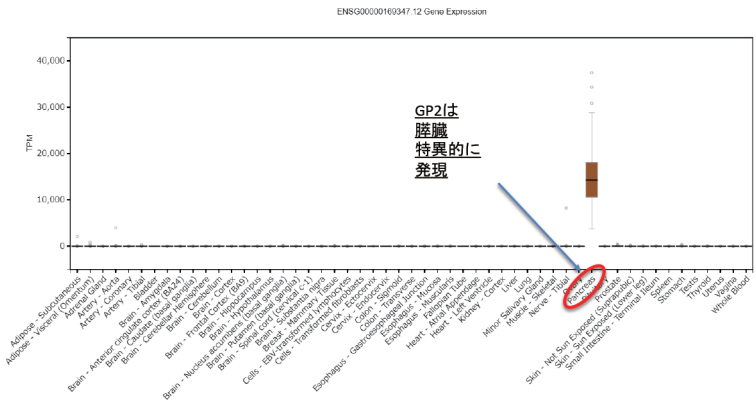


膵臓がん患者さん：2039名
がんでない方：32,592名

染色体16番に新たなリスク遺伝子領域を見つけた
GP2　という物質の遺伝子

39

組織別GP2発現量

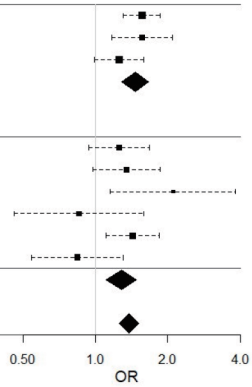


40

日本中の多くの疫学研究グループが手を携えて新しい遺伝子多型を見つけた！

国内・外の８つの研究グループが手を携えた！

Study	N(case)	N(control)	OR (95%CI)
GWAS			
JaPAN	943	3057	1.56 (1.31-1.87)
NCC	674	674	1.56 (1.17-2.09)
BBJ	422	28861	1.26 (0.99-1.59)
Meta-analysis	**2039**	**32592**	**1.46 (1.29-1.66)**
Replication			
JaPAN	507	879	1.26 (0.94-1.68)
Osaka	299	934	1.35 (0.98-1.86)
JMICC	82	249	2.11 (1.15-3.84)
JPHC	85	2493	0.85 (0.46-1.59)
Shanghai	770	744	1.43 (1.11-1.84)
MEC	183	3597	0.84 (0.54-1.31)
Meta-analysis	**1926**	**8896**	**1.28 (1.11-1.48)**
Meta_All	**3965**	**41488**	**1.38 (1.26-1.52)**



nature COMMUNICATIONS

ARTICLE

Check for updates

https://doi.org/10.1038/s41467-020-16711-w OPEN

Genome-wide association meta-analysis identifies *GP2* gene risk variants for pancreatic cancer

Yingsong Lin[1,60✉], Masahiro Nakatochi[2,3,60✉], Yasuyuki Hosono[4,60], Hidemi Ito[5,6,60], Yoichiro Kamatani[7,8], Akihito Inoko[9,10], Hiromi Sakamoto[11], Fumie Kinoshita[12], Yumiko Kobayashi[12], Hiroshi Ishii[13], Masato Ozaka[14], Takashi Sasaki[14], Masato Matsuyama[14], Naoki Sasahira[14], Manabu Morimoto[15], Satoshi Kobayashi[15], Taito Fukushima[15], Makoto Ueno[15], Shinichi Ohkawa[16], Naoto Egawa[16], Sawako Kuruma[17], Mitsuru Mori[18], Haruhisa Nakao[19], Yasushi Adachi[20], Masumi Okuda[21], Takako Osaki[22], Shigeru Kamiya[22], Chaochen Wang[1], Kazuo Hara[23], Yasuhiro Shimizu[24], Tatsuo Miyamoto[25], Yuko Hayashi[4], Hiromichi Ebi[4], Tomohiro Kohmoto[26,27], Issei Imoto[27], Yumiko Kasugai[9,28], Yoshinori Murakami[29], Masato Akiyama[7,30], Kazuyoshi Ishigaki[7], Koichi Matsuda[31], Makoto Hirata[29], Kazuaki Shimada[32], Takuji Okusaka[33], Takahisa Kawaguchi[34], Meiko Takahashi[34], Yoshiyuki Watanabe[35], Kiyonori Kuriki[36], Aya Kadota[37], Rieko Okada[38], Haruo Mikami[39], Toshiro Takezaki[40], Sadao Suzuki[41], Taiki Yamaji[42], Motoki Iwasaki[42], Norie Sawada[42], Atsushi Goto[42], Kengo Kinoshita[43], Nobuo Fuse[43], Fumiki Katsuoka[43], Atsushi Shimizu[44], Satoshi S. Nishizuka[44], Kozo Tanno[44,45], Ken Suzuki[7,46,47,48], Yukinori Okada[7,48,49], Momoko Horikoshi[47], Toshimasa Yamauchi[46], Takashi Kadowaki[46], Herbert Yu[50], Jun Zhong[51], Laufey T. Amundadottir[51], Yuichiro Doki[52], Hideshi Ishii[53], Hidetoshi Eguchi[54], David Bogumil[54], Christopher A. Haiman[54,55], Loic Le Marchand[50], Masaki Mori[56], Harvey Risch[57], Veronica W. Setiawan[54,55], Shoichiro Tsugane[58], Kenji Wakai[38], Teruhiko Yoshida[11], Fumihiko Matsuda[34], Michiaki Kubo[59], Shogo Kikuchi[1] & Keitaro Matsuo[9,28✉]

41

42

最後に

- 一般的ながん予防から遺伝子多型を使った予防まで、代表的な例を出して紹介しました。
- 疫学研究は多くの人を対象に調査を実施し、がんの原因を探っていきます。
- 我々研究者が成果を発表させてもらっていますが、この成果は、研究に参加して下さった方々みんなの成果であり、またこの研究を支えてくれている研究費の源である税金、つまり納税者全員で生み出した成果です。
- 今後も少しで皆さんのがん予防に繋がる成果を出していきます。研究へのご支援・応援を宜しくお願いします。

43

44

御清聴ありがとうございました

講演 2

マウスはヒト疾患のモデルになる
—炎症性疾患の研究から—

宮川 剛

藤田医科大学 総合医科学研究所 システム医科学研究部門

タイトルに若干の変更を加え（チラシの時点では「遺伝子、脳、こころ:マウスの研究からわかったこと」)、「マウスはヒト疾患のモデルになる―炎症性疾患の研究から―」ということで、私たちの研究をご紹介したい。本日は、炎症とがん。マウスはヒト疾患のモデルとなるのか。それから、心の病とがんの共通性ということで、マウスを用いた基礎研究の話をさせていただきたいと思う。

炎症とがん

食物や栄養について、確実にがんのリスクを上げるものとして、牛・豚などの赤肉などがリスクを上げるとされており、また確実にリスクを下げるものとして食物繊維を含む食品や身体活動・運動が挙げられている。また、ウイルス・細菌の感染はがんのリスクファクターであり、日本人のがんの原因の約20%を占めると推計されている。

主に疫学的研究などから、ウイルス・細菌への感染や肥満などはがんを促進し、食物繊維や運動はこれを抑える方向に働くのは間違いなさそうなのだが、これはいったいなぜか。その1つの可能性として、これらのものが「炎症」を促す、あるいは抑える、ということを通じて、がんのリスクを変えているのではないか、という考え方が脚光を浴びている。

ではいったいどのように炎症ががんのリスクに影響を与えているのか。そういうメカニズムの研究にはマウスを使った研究が有効である。ここで、炎症とがんの関連について先端モデル動物支援プラットフォームで私の共同研究者である金沢大学の大島正伸先生のムービーをご覧いただきたい。（講演では、がんと炎症に関するショートムービーが再生された。）

炎症ががんを育ててしまう環境のことを炎症性微小環境と呼び、がんのゆりかごができてしまう。このほかにも、マウスを用いた研究ではいろいろと明らかになっており、炎症によって大腸の上皮細胞のバリアが破壊されてしまい細菌が侵入しやすくなってしまうとか、炎症によってDNAがダメージを受けて、発がんを抑えている遺伝子、例えばp53遺伝子の変異が起きてしまうとか、そういったことが「仮説」として考えられている。

また、狭い所に毎日数時間閉じ込めるなど、マウスに慢性的な心理ストレスを与えると、生体内でのがん転移が促進されてしまう。これについても慢性ストレスで炎症が生じてリンパ管が変化してしまい、転移が起きやすくなるといった「仮説」がマウスの研究から提唱されている。

このように、がんのメカニズムを調べるには「なぜ」の部分の研究を進める必要があるわけだが、この「なぜ」の部分については、やはりマウスを用いた研究が有用だと思われる。しかし、マウスでいいのか、という問題もまた生じてくる。

「マウスはヒト疾患のモデルになるのか」

ここで私自身の研究を紹介させていただきたい。私は心理学、心の科学を専門とする研究者で、どのような遺伝子がどのように脳で働き、行動、あるいは心に影響するのかに関心を持ち、マウスを使った研究を25年以上にわたり行ってきている。

がんの研究にしても心の研究にしても、マウスはモデル動物として多くの利点がある。マウ

スはヒトと同じ哺乳類でライフサイクルが短く繁殖力が非常に高い。また遺伝子、ゲノムの改変を生体全体で行うことが非常に容易である。

私の研究では、遺伝子改変技術を使い、マウスで遺伝子と心の性質の違いの関係を調べている。例えば、普通のマウスが遺伝子Ａを持っているとする。そして、この改変技術を使うことで、遺伝子Ａがないマウスを兄弟で準備することが可能となる。この兄弟で遺伝子Ａを持っているマウス・持っていないマウスを比べるわけだが、そこに性格の違い、心の性質による違いのようなものが見られれば、それは遺伝子Ａの有無によるものであることがわかるのである。これは、がんのリスクと遺伝子の関係を調べる場合も同じ原理となっている。

私どもの研究室では、さまざまな遺伝子改変マウスに対して網羅的行動テストバッテリーというものを行うことによって、マウスの心の性質、性格のようなものの違いを調べている。知覚運動機能、不安とか鬱のような感情に関するものから社会的行動、学習・記憶などの高次認知機能テストまで、各種の心の性質を調べるテストを幅広く集めたものを、遺伝子改変マウスに行っていくというわけだ。

遺伝子とはゲノム上に2万数千個あるわけだが、このうち200種類の遺伝子に関して、われわれの共同研究者が遺伝子改変マウスをつくり、200種類の遺伝子それぞれについて、遺伝子改変マウスの心理的テストを行い、15年以上の成果をまとめたグラフがある。それに照らせば、驚くべきことが1つわかる。脳で使われている遺伝子、任意に200種類とってきて、1つひとつなくしていって行動を見たら、たいていの遺伝子については何らかの行動で心理学的性質に変化が生じる。これは、われわれのゲノムにコードされている多くの遺伝子が脳で働いて、心の性質に影響を与えている、ということを示している。

この中には心の病、精神疾患と呼ばれるような病気に関連するような顕著な心理的異常パターンを示す遺伝子改変マウスが存在する。その例の1つがシュヌリという遺伝子をなくしてしまったシュヌリ2ノックアウトマウスというものだ。

通常マウスは、ケージの中に綿のようなものを入れておくと上手に解きほぐして巣を作り、その中で暮らすが、シュヌリ2ノックアウトマウスはほとんど巣作りしない。このような特徴に関して、数多くのテストの結果、行動異常、心理学的性質のパターンが統合失調症の患者さんに非常によく似ていた。ではこのマウスは本当にヒトの疾患のモデル動物になっているのだろうか。

脳の中の遺伝子発現パターンというものをシュヌリ2ノックアウトマウスと統合失調症の患者さんで比べた実験がある。それによると、双方の間では、普通の場合と比べて変化している遺伝子のうち、100ほどが一致している。この100個の遺伝子のそれぞれの変化の方向を見たのがこのグラフになっており（スライド36）、発現方向別の類似度を示している。縦軸は、この一致が偶然で起こる確率のＰ値のマイナスログ（- log）をとったもので、Ｐ値が低いほど棒グラフは高くなっている。発現の変化の方向が同じなのが左側の2本、右側2本は遺伝子発現の変化の方向がマウスとヒトで逆になっているものだ。結論を言うと、非常によく似ている。同様なグラフがあとで何回か出てくるが、左側の2本が長くて右側の2本が短いと、比較している遺伝子発現パターンが似ている、ということになるわけだ。

細かい説明は省略するが、ランニングフィッシャー法という統計検定法で、変化のフォール

ドチェンジの順位も考慮したものになっている。そのため、類似度の検出力がたいへん高くなっている。また、まったく異なる動物種の比較や、異なる組織間の比較ができる点も、かなり画期的なアドバンテージがあるものである。

シュヌリ２ノックアウトマウスの脳と統合失調症の患者さんの死後の脳の双方で、変化の度合いの大きいトップをよく見てみると、類似性が際立つ。変化倍率の値でソートしたトップ23の遺伝子のリストを示したのがスライド38の表になる。

この、共通して変化している遺伝子には、主に炎症関連の遺伝子がたくさん含まれていた。スライド38の表で、この「＊」をつけたものが炎症関連遺伝子になる。シュヌリノックアウトマウスも統合失調症の脳も、弱い炎症が慢性的に起きている、ということなのだ。シュヌリ2という遺伝子をノックアウトしたマウスは、統合失調症に見られる様々な行動異常を模倣しているだけでなく、脳内の遺伝子発現パターンすらヒト患者に似ている。さらに、慢性炎症をはじめ、統合失調症患者さんが持つと提唱されている他の脳内の異常の多くを、再現していることがわかってきた。究極ともいえるモデルマウスと言うことができるだろう。

つまり、心の病のように、従来は人間特有のものと考えられていたようなものですら、マウスはモデルになりうる、ということだ。ところが、2013年に「炎症性疾患でマウスはモデルにならない」という論文が発表されてしまった（スライド43）。

これは、「マウスモデルにおける遺伝子発現変化はヒト炎症性疾患とは似ていない」、という論文であり、スタンフォード大学やマサチューセッツ総合病院などの一流の大学や病院をはじめとした23研究機関、総勢59名の研究者によるコンソーシアムによって提出され、「マウスはヒト疾患のモデルにならない」と結論付けている。これはニューヨークタイムズなどの一般メディアでも報道された。それはマウスを使った研究は膨大な時間とお金の無駄だという主張で、世界中のマウスで研究している研究者が、大変困惑した。

私たちの研究室では、これは本当だろうかと疑問を持った。心の病ではマウスはモデルになりうるのではないか。しかもこのマウスは、炎症もきちんと模倣しており、そうした側面もモデルにできる。そう思い、上述の論文は何かの間違いではないかと考えた。

幸い、この論文に使われたデータの多くは公的データベースのサイトで公開されていた。そのデータを先ほどのランニングフィッシャー法を用いて解析したところ、オーバーラップしている遺伝子は2,000個以上もあった。ヒトの火傷とマウスの外傷モデルでもよく似ているし、ヒトの火傷とマウスの敗血症の炎症モデルもよく似ている。

さらに、ヒトの炎症疾患3つとマウスモデル4つで共通して有意に変化している分子のパスウェイ・バイオグループが、なんと180以上もあることがわかった。つまりわれわれの研究は、マウスはヒト疾患のモデルに十分なりうる、ということを示すものであり、同ジャーナルに反論の論文を提出した。

もとの論文の著者らは、“Mice are not men.”（マウスはヒトではない）というタイトルの意見論文を出した。彼らは、ステーションワゴン対バイクという比喩を持ち出し、「ヒトと共通部分があったとしても、わずか12％であり、それには意味がない」と結論付けた。バイク（マウス）を見ていては、エアバックやサンルーフ、ヒトの高度な部分は決してわからないという主張であった。

これに対してわれわれは「12%の共通部分には大きな価値がある」という趣旨の意見論文を発表した。共通して変化している遺伝子は2,000以上あり、同じ特徴を持ったパスウェイもたくさんあるため、これらの知見が役に立つであろう、ということだ。ヒトとマウスで種を超えて共通する基本の部品、種を超えて共通する炎症という共通の部分は確かに存在しており、それはとても重要なものなのだ。

心の病とがんの共通性

われわれが用いている心の病のモデルマウスの中で、5種類の遺伝子改変マウスの脳のpHを見てみたところ、例外なく脳のpHが低い。つまり脳が酸性に傾いていることがわかった。ではどうしてpHが低くなってしまっているのか。これらのマウスの脳では、乳酸が軒並み高くなっていた。その乳酸の、脳内での濃度とpHの間に、非常に高い負の相関が見られる。ではヒトの患者ではどうか。

われわれは、統合失調症、双極性障害の患者さんで脳のpHが低いということを、公共のデータベースや論文などから集めてきたメタ解析で明らかにした。鬱病の死後脳を見ても、脳のpHは低くなっている。また統合失調症の脳でも乳酸は増加しているし、双極性障害でも乳酸値が増加しているという報告が次々に挙がっている。では何が乳酸を増加させるのか。

神経が活動するためのエネルギーを生み出すのはふつうミトコンドリアだが、足りなくなると乳酸により補われる。つまり、神経がたくさん活動し過ぎると乳酸増加が起こってしまうと考えられる。実は、古くから知られているのだが、がんでも同様のことが起きる。正常な細胞では有酸素下でミトコンドリアががんばってATP（アデノシン三リン酸）を産生して、それをエネルギーとして使っているわけだが、腫瘍（がん）細胞ではグルコースは解糖系で代謝されて乳酸に変換され、それがエネルギーとして使われている。

さらに心理的ストレスで脳の乳酸が増加することも、われわれは発見しており、心の病とがんでは、炎症、pHの低さという共通点があるのである。

まとめ

マウスはヒト疾患のモデルとなる。そして、がんと心の病には共通性がある。まだわからないことはたくさんあるが、マウスからの学びを通じて、がんや心の病などの深刻な病気を克服していく可能性が開かれるのだ。

マウスはヒト疾患のモデルになる

—炎症性疾患の研究から —

宮川 剛

藤田医科大学
FUJITA HEALTH UNIVERSITY

本日のお話

本日のお話

1. 炎症とガン
2. マウスはヒト疾患のモデルとなる？
3. 心の病とガン

2

炎症とガン

炎症とガン

3

炎症とガン

食物とガンのリスク

表1　食物関連要因とがんとの関連のまとめ[1)]

関連の強さ	リスクを下げるもの	リスクを上げるもの
確　実	● 食物繊維を含む食品【大腸がん】 ● 中〜高強度の身体活動【結腸がん】	● 赤肉・加工肉【大腸がん】 ● 飲酒【口腔がん、咽頭がん、喉頭がん、食道がん、肝臓がん、大腸[(男性)がん、乳がん(閉経後)】 ● βカロテン【肺がん】 ● アフラトキシン【肝臓がん】 ● 飲料水中のヒ素【肺がん】 ● 肥満【食道がん、膵臓がん、肝臓がん、大腸がん、乳がん(閉経後)、子宮体がん、腎臓がん】 ● 成人後の体重増加【乳がん(閉経後)】 ● 高身長【大腸がん、乳房がん、卵巣がん】

「国立がんセンター・がん情報サービス」より
https://ganjoho.jp/public/pre_scr/cause_prevention/factor.html

4

炎症とガン

ウイルス・細菌への感染はガンのリスクファクター

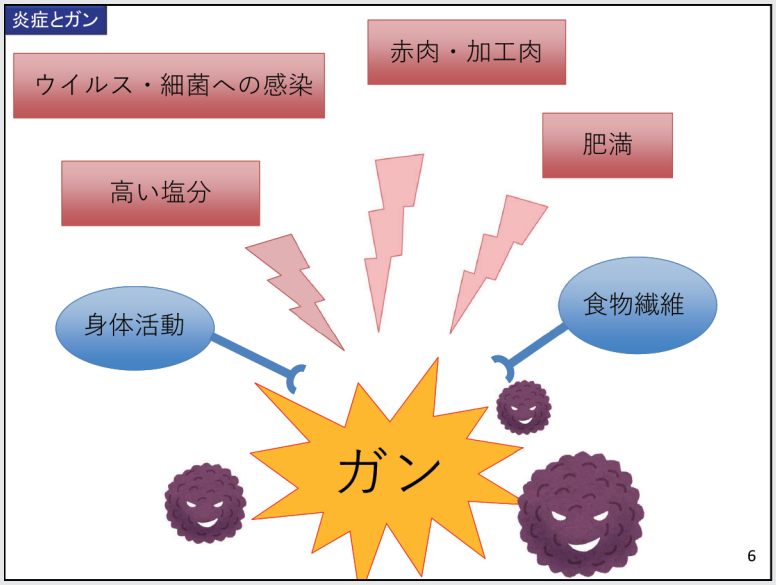
表2　がんの発生に関係するウイルス・細菌

原因となるウイルス・細菌	がんの種類
ヘリコバクター・ピロリ(H. pylori)	胃がん
B型・C型肝炎ウイルス(HBV、HCV)	肝臓がん
ヒトパピローマウイルス (HPV)	子宮頸がん、陰茎がん、外陰部がん、腟がん、肛門がん、口腔がん、中咽頭がん
エプスタイン・バーウイルス(EBV)	上咽頭がん、バーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫
ヒトT細胞白血病ウイルスI型 (HTLV-1)	成人T細胞白血病／リンパ腫

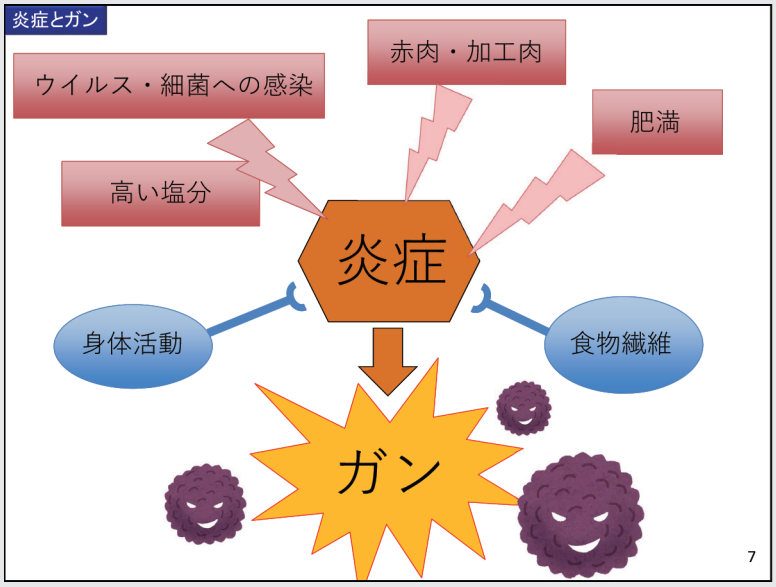
「国立がんセンター・がん情報サービス」より
https://ganjoho.jp/public/pre_scr/cause_prevention/factor.html

5

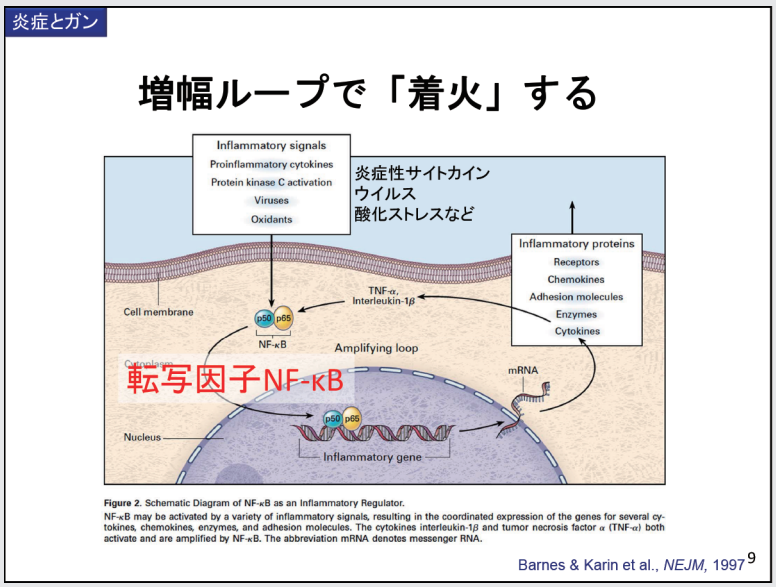
炎症とガン

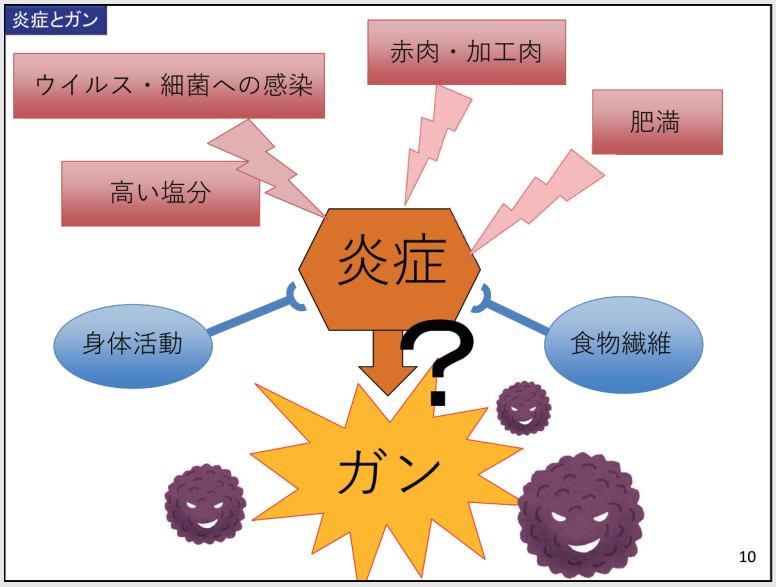


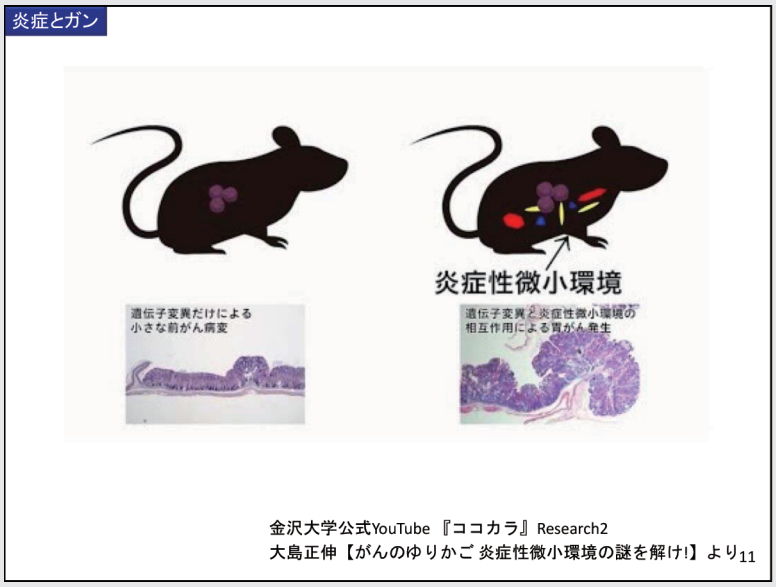
6

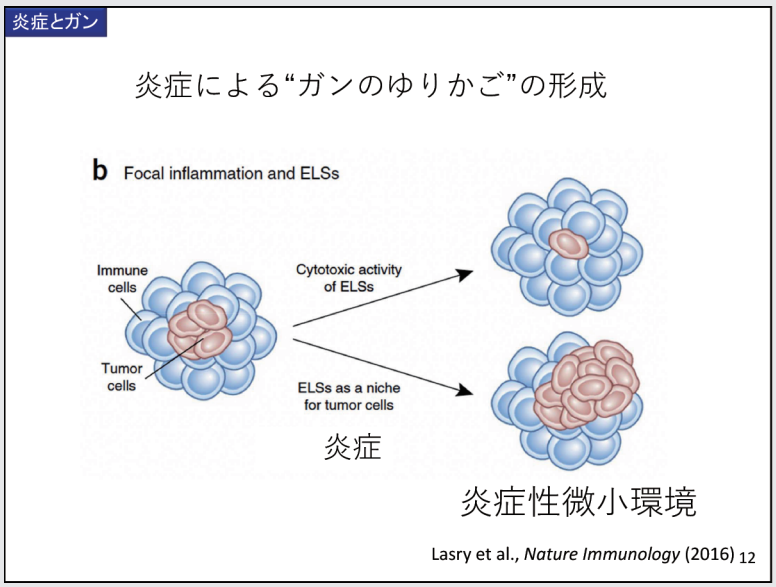

炎症とガン
ウイルス・細菌への感染
赤肉・加工肉
肥満
高い塩分
炎症
身体活動
食物繊維
ガン
7

炎症 –inflammation-
Inflame: 着火する
8


炎症とガン
増幅ループで「着火」する
Inflammatory signals
Proinflammatory cytokines
Protein kinase C activation
Viruses
Oxidants
炎症性サイトカイン
ウイルス
酸化ストレスなど
Inflammatory proteins
Receptors
Chemokines
Adhesion molecules
Enzymes
Cytokines
Cell membrane
TNF-α,
Interleukin-1β
p50
p65
NF-κB
Amplifying loop
転写因子NF-κB
mRNA
Nucleus
Inflammatory gene
Figure 2. Schematic Diagram of NF-κB as an Inflammatory Regulator.
NF-κB may be activated by a variety of inflammatory signals, resulting in the coordinated expression of the genes for several cytokines, chemokines, enzymes, and adhesion molecules. The cytokines interleukin-1β and tumor necrosis factor α (TNF-α) both activate and are amplified by NF-κB. The abbreviation mRNA denotes messenger RNA.
Barnes & Karin et al., NEJM, 1997
9

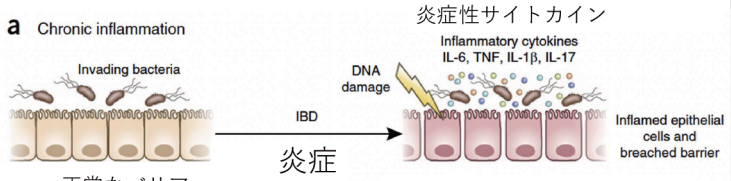

炎症とガン
ウイルス・細菌への感染
赤肉・加工肉
肥満
高い塩分
炎症
身体活動
食物繊維
?
ガン
10


炎症とガン
炎症性微小環境
遺伝子変異だけによる
小さな前がん病変
遺伝子変異と炎症性微小環境の
相互作用による胃がん発生
金沢大学公式YouTube 『ココカラ』Research2
大島正伸【がんのゆりかご 炎症性微小環境の謎を解け!】より
11


炎症とガン
炎症による“ガンのゆりかご”の形成
b Focal inflammation and ELSs
Immune cells
Tumor cells
Cytotoxic activity of ELSs
ELSs as a niche for tumor cells
炎症
炎症性微小環境
Lasry et al., Nature Immunology (2016)
12

炎症とガン

炎症による上皮細胞のバリアの破壊



炎症性サイトカイン

正常なバリア

炎症

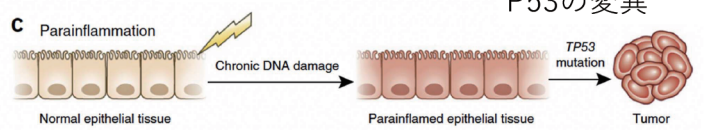
バリアの破壊！

細菌の侵入！

Lasry et al., *Nature Immunology* (2016) 13

炎症とガン

炎症によるゲノムの変異



炎症

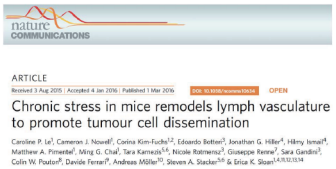
P53の変異

DNAのダメージ！

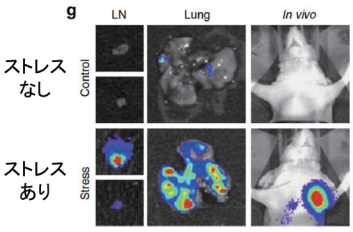
ガンへ

Lasry et al., *Nature Immunology* (2016) 14

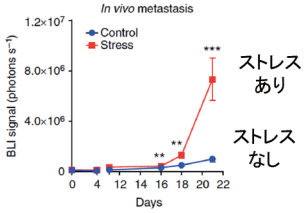
炎症とガン



心理的ストレスで
ガンの転移が加速

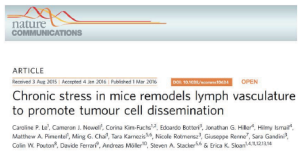


生体内での
ガン転移促進！

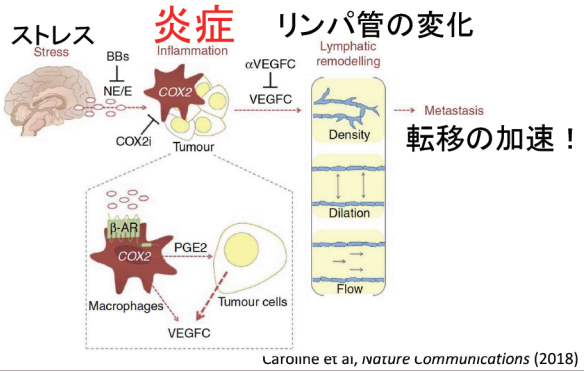


Caroline et al, *Nature Communications* (2018) 15

炎症とガン



心理的ストレスで
ガンの転移が加速

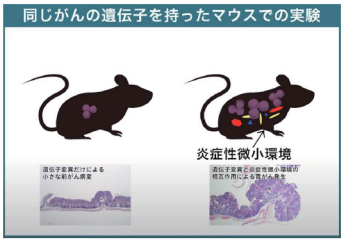


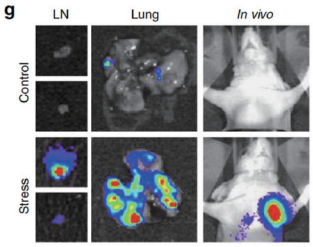
Caroline et al, *Nature Communications* (2018)

16

炎症とガン

マウスによる
ガンの研究が必要！

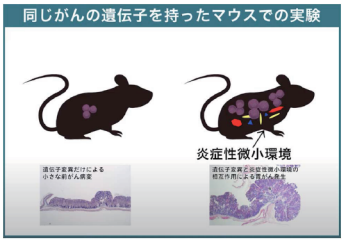


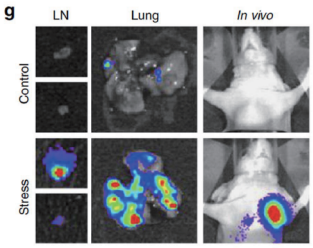


17

モデル動物としてのマウス

でもマウスで
いいの？？





18

本日のお話

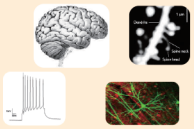
本日のお話

1. 炎症とガン
2. マウスはヒト疾患のモデルとなる？
3. 心の病とガン

19

モデル動物としてのマウス

どんな遺伝子が



どのように
脳で働いて

心に
影響するのか

20

モデル動物としてのマウス

モデル動物としてのマウス

ヒトと同じ哺乳類
繁殖力が高く取り扱いやすい
遺伝子（ゲノム）の改変が容易

21

モデル動物としてのマウス

遺伝子ターゲティングと ゲノム編集

生体で
特定のねらった遺伝子を
改変することができる

22

モデル動物としてのマウス

遺伝子ターゲッティング
2007年ノーベル医学生理学賞

マーチン・エバンス

(c)AFP/CARDIFF UNIVERSITY

オリバー・スミシーズ

(c)AFP/Getty Images Jeffrey A. Camarati

マリオ・カペッキ

(c)AFP/UNIVERSITY OF UTAH/SEAN GRAFF

23

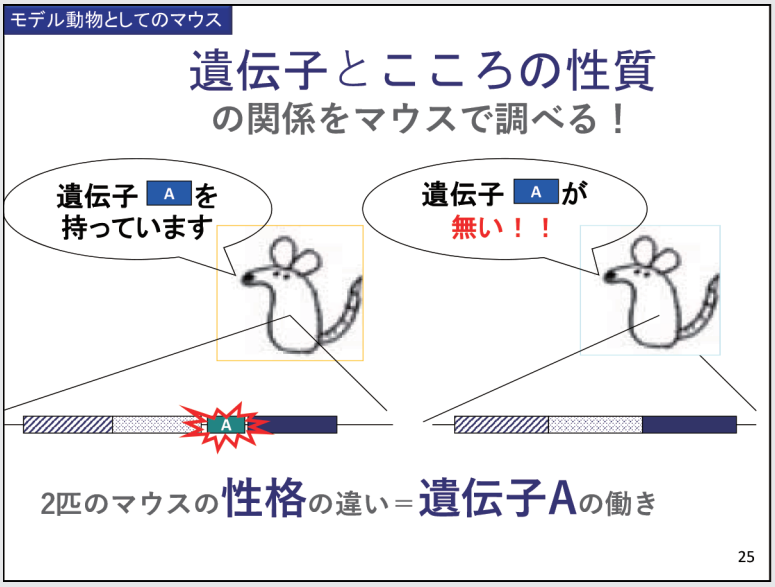
モデル動物としてのマウス

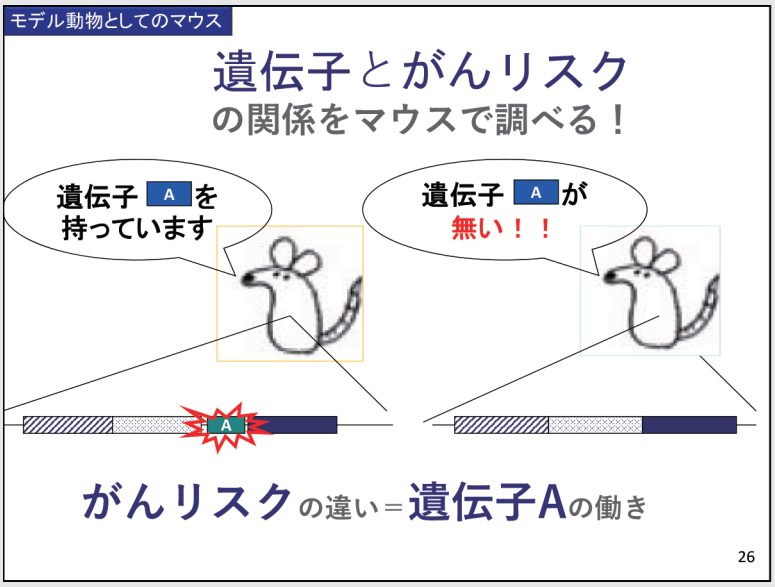
ゲノム編集
2020年ノーベル化学賞

ジェニファー・ダウドナ　エマニュエル・シャルパンティエ

Photo:picture alliance/gettyimages

24


モデル動物としてのマウス
遺伝子とこころの性質
の関係をマウスで調べる！
遺伝子 A を
持っています
遺伝子 A が
無い！！
A
2匹のマウスの性格の違い＝遺伝子Aの働き
25


モデル動物としてのマウス
遺伝子とがんリスク
の関係をマウスで調べる！
遺伝子 A を
持っています
遺伝子 A が
無い！！
A
がんリスクの違い＝遺伝子Aの働き
26

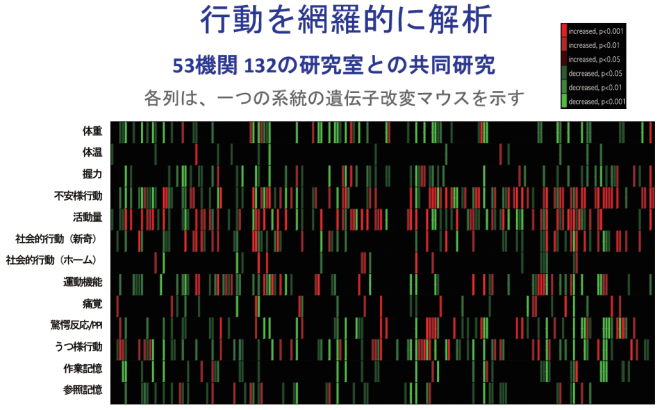
モデル動物としてのマウス
網羅的行動テストバッテリー
知覚運動機能
活動量
社会的行動
不安様行動
学習・記憶
うつ様行動
27

モデル動物としてのマウス

200系統の遺伝子改変マウスの行動を網羅的に解析

53機関 132の研究室との共同研究

各列は、一つの系統の遺伝子改変マウスを示す



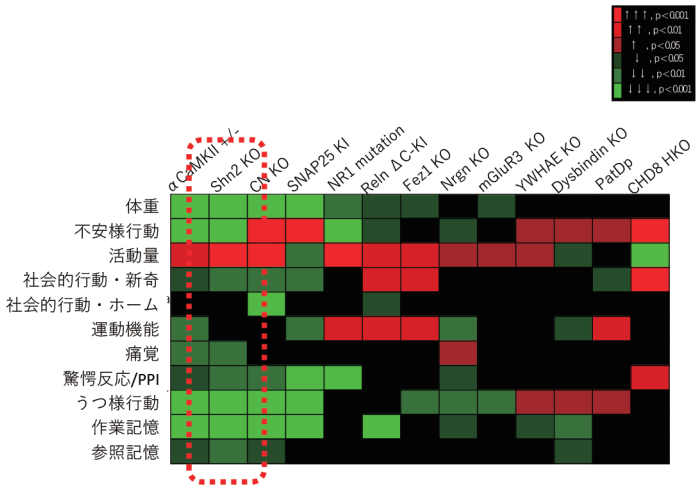
赤色：亢進・増加, 緑色: 抑制・減少

Takao et al., *Neurosci. Res.*, 2007を改変

28

モデル動物としてのマウス

心の病のような異常を示す複数のマウス系統



29

モデル動物としてのマウス

行動異常パターンが

統合失調症の症状に似ていたマウス

シュヌリ2

ノックアウトマウス

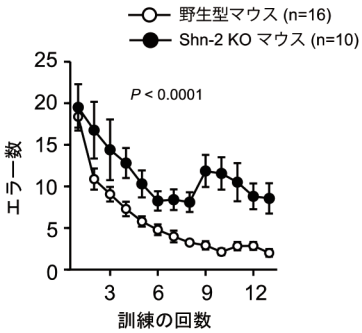
30

モデル動物としてのマウス

Takao et al., *Neuropsychopharmacol.*, 2013

8方向放射状迷路（記憶課題）

８方向放射状迷路



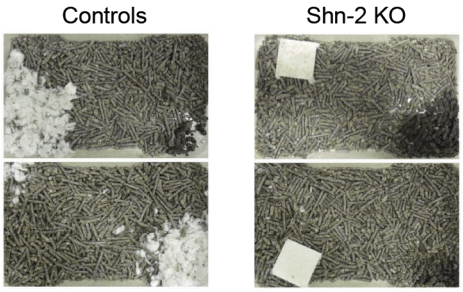
記憶の顕著な障害

31

モデル動物としてのマウス

Takao et al., *Neuropsychopharmacol.*, 2013

巣作りテスト



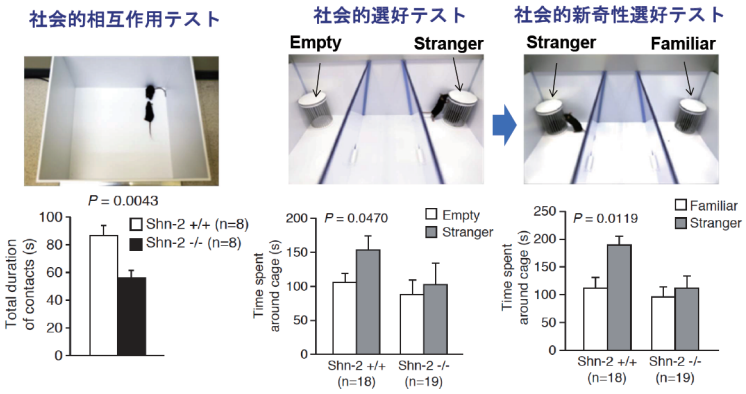
巣作りが顕著に障害
(セルフネグレクト ?)

32

精神神経疾患モデルとしてのマウス

Takao et al., *Neuropsychopharmacol.*, 2013

社会的行動テスト



社会的行動の障害

33

精神神経疾患モデルとしてのマウス

行動異常のパターンが統合失調症の患者の特徴とそっくりであった

行動カテゴリ	Shn-2 KO マウス
体重	↓
体温	–
握力	–
ストレス反応（コルチゾール分泌）	↑
活動性	↑
社会的行動	↓
痛覚感受性	↓
プレパルス抑制	↓
快楽消失（うつ傾向）	↑
巣作り行動	↓
作業記憶	↓
参照記憶	↓

34

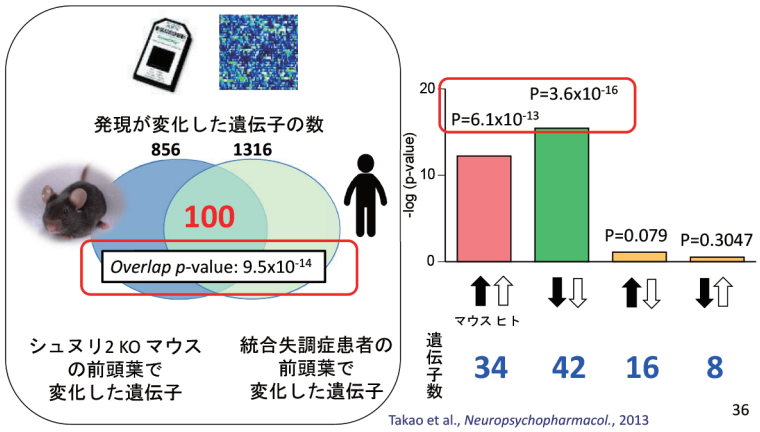
モデル動物としてのマウス

マウスは本当にヒト疾患のモデルになるのか？

35

モデル動物としてのマウス

脳の遺伝子発現パターンも統合失調症の患者とそっくり！

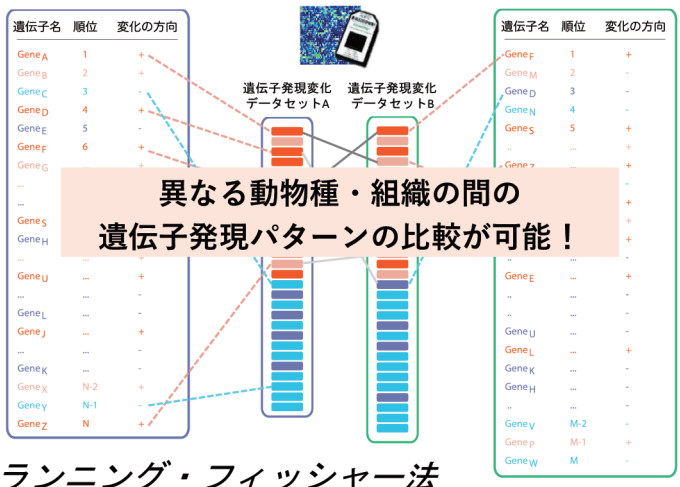


Takao et al., *Neuropsychopharmacol.*, 2013

36

モデル動物としてのマウス

類似度の検出感度の高い手法



ランニング・フィッシャー法

Kupershmidt et al. 2010 より改変

37

モデル動物としてのマウス

双方の脳で
弱い炎症！

Takao et al., *Neuropsychopharmacol.*, 2013

＊ 炎症関連遺伝子

両方で増加
両方で減少

	遺伝子名	変化倍率 Shn-2 KOマウス	変化倍率 統合失調症
*	Serpina3n	1.54	2.85
*	C1qb	1.37	2.38
*	C1qc	1.39	2.20
	C10orf10	1.25	2.01
	Rgs4	−1.25	−1.96
*	Ifitm2	1.31	1.82
*	C1qa	1.31	1.78
	Myt1l	1.22	−1.70
*	Tac1	−1.44	−1.68
*	Cebpd	1.40	1.67
	Frzb	−2.30	−1.65
*	Ifitm1	1.53	1.62
*	Tgfbr1	1.20	1.61
	Frzb	−2.30	−1.59
	Ddit4	1.25	1.58
*	Ifitm1	1.53	1.58
	Cbln4	−1.81	−1.56
*	Tgm2	1.38	1.56
	Mal2	−1.35	−1.52
	Slc14a1	1.34	1.52
	Mthfd2	−1.29	1.50
*	Gfap	1.70	1.48
	Rgs4	−1.25	−1.48

38

モデル動物としてのマウス

シュヌリ は炎症をおさえる

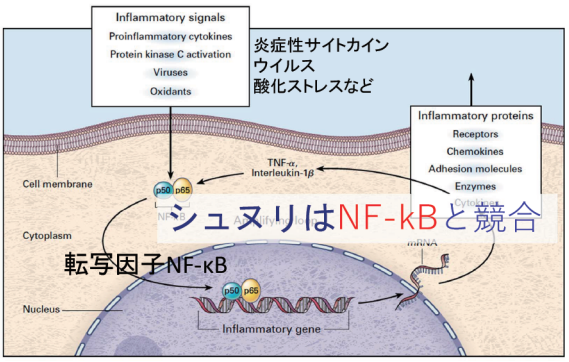


Figure 2. Schematic Diagram of NF-κB as an Inflammatory Regulator.
NF-κB may be activated by a variety of inflammatory signals, resulting in the coordinated expression of the genes for several cytokines, chemokines, enzymes, and adhesion molecules. The cytokines interleukin-1β and tumor necrosis factor α (TNF-α) both activate and are amplified by NF-κB. The abbreviation mRNA denotes messenger RNA.

Barnes & Karin et al., *NEJM*, 1997

39

モデル動物としてのマウス

シュヌリ2ノックアウトマウスは究極の統合失調症モデルマウス

行動の異常

- ✓ 活動量の亢進
- ✓ 作業記憶の低下
- ✓ 社会行動の異常（営巣行動の障害）
- ✓ プレパルス抑制の低下
- ✓ アンヘドニア（無快楽症）様行動
- ✓ ストレス下のコルチコステロン分泌の亢進
- ✓ NMDA受容体阻害剤（MK-801）への感受性の亢進

遺伝学

- ✓ 結合するＭＨＣ領域で統合失調症に関連する遺伝子多型が多数同定
- ✓ 患者のSchnurri (HIVEPs) 遺伝子でCNVが複数同定

脳内の異常

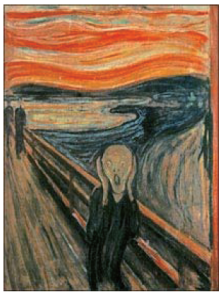
- ✓ ヒト統合失調症患者と酷似した遺伝子発現パターン
- ✓ 「未成熟歯状回」
- ✓ 軽度慢性炎症
- ✓ パルバルブミン陽性抑制性介在ニューロンの脱落
- ✓ GABAA受容体(α1)の発現低下
- ✓ オリゴデンドロサイトの脱落
- ✓ 領域間連絡の低下（γ波の低下）
- ✓ 大脳皮質の薄化

Takao et al., *Neuropsychopharmacol.*, 2013

40

モデル動物としてのマウス

モデル動物としてのマウス



こころの病のようなものですら、

モデルに！

41

マウスはヒト疾患のモデルにならない？

炎症性疾患でマウスは
モデルにならないという論文が！

Seok et al. PNAS, 2013

42

マウスはヒト疾患のモデルにならない？

Seok et al., *PNAS*, 2013

PNAS

Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases

Junhee Seok[a,1], H. Shaw Warren[b,1], Alex G. Cuenca[c,1], Michael N. Mindrinos[a], Henry V. Baker[c], Weihong Xu[a], Daniel R. Richards[d], Grace P. McDonald-Smith[e], Hong Gao[a], Laura Hennessy[f], Celeste C. Finnerty[g], Cecilia M. López[c], Shari Honari[f], Ernest E. Moore[h], Joseph P. Minei[i], Joseph Cuschieri[j], Paul E. Bankey[k], Jeffrey L. Johnson[h], Jason Sperry[l], Avery B. Nathens[m], Timothy R. Billiar[f], Michael A. West[n], Marc G. Jeschke[o], Matthew B. Klein[j], Richard L. Gamelli[p], Nicole S. Gibran[l], Bernard H. Brownstein[q], Carol Miller-Graziano[k], Steve E. Calvano[r], Philip H. Mason[e], J. Perren Cobb[s], Laurence G. Rahme[t], Stephen F. Lowry[r,2], Ronald V. Maier[j], Lyle L. Moldawer[c], David N. Herndon[g], Ronald W. Davis[a,3], Wenzhong Xiao[a,1,3], Ronald G. Tompkins[c,3], and the Inflammation and Host Response to Injury, Large Scale Collaborative Research Program[4]

訳：マウスモデルにおける遺伝子発現変化は
ヒト炎症性疾患とは似ていない

23研究機関、59名の研究者にによる
コンソーシアムが出した結論：

マウスはヒト疾患のモデルにならない！

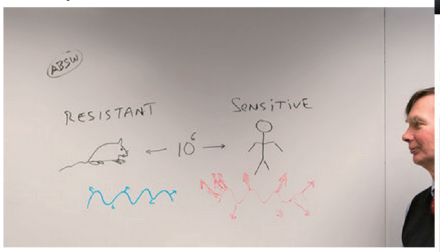
43

マウスはヒト疾患のモデルにならない？

The New York Times — Science

WORLD | U.S. | N.Y. / REGION | BUSINESS | TECHNOLOGY | SCIENCE | HEALTH | SPORTS | OPINI
ENVIRONMENT | SPACE & COSMOS

Mice Fall Short as Test Subjects for Some of Humans' Deadly Ills



CBSNEWS

Mouse studies may lead scientists astray for sepsis, injury studies

NY Times や CBS News でも大きく報道

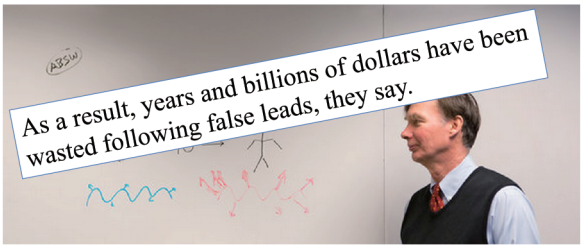
44

マウスはヒト疾患のモデルにならない？

The New York Times — Science

WORLD | U.S. | N.Y. / REGION | BUSINESS | TECHNOLOGY | SCIENCE | HEALTH | SPORTS | OPINI
ENVIRONMENT | SPACE & COSMOS

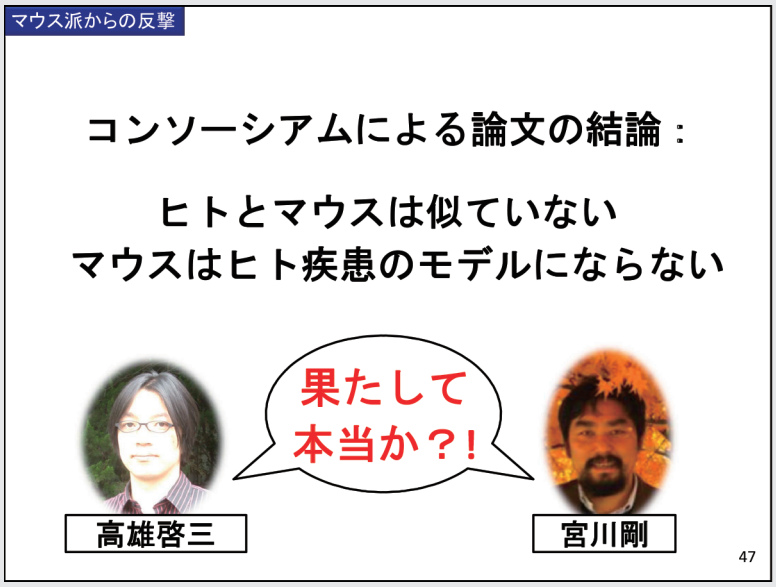
Mice Fall Short as Test Subjects for Some of Humans' Deadly Ills

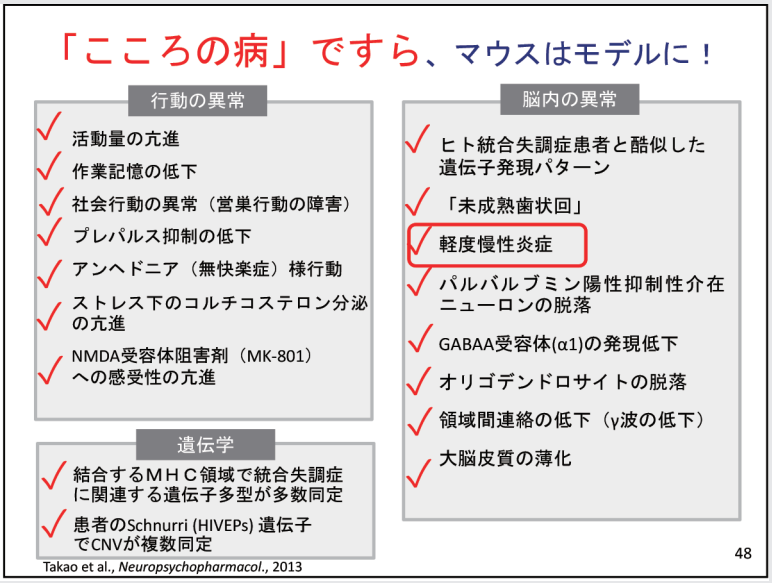


マウスを使った研究は膨大な時間とお金の無駄だった？

45

マウスはヒト疾患のモデルにならない？
は
論文が！
AS, 2013
46


マウス派からの反撃
コンソーシアムによる論文の結論：
ヒトとマウスは似ていない
マウスはヒト疾患のモデルにならない
果たして
本当か？！
高雄啓三
宮川剛
47


「こころの病」ですら、マウスはモデルに！
行動の異常
活動量の亢進
作業記憶の低下
社会行動の異常（営巣行動の障害）
プレパルス抑制の低下
アンヘドニア（無快楽症）様行動
ストレス下のコルチコステロン分泌の亢進
NMDA受容体阻害剤（MK-801）への感受性の亢進
遺伝学
結合するＭＨＣ領域で統合失調症に関連する遺伝子多型が多数同定
患者のSchnurri (HIVEPs) 遺伝子でCNVが複数同定
脳内の異常
ヒト統合失調症患者と酷似した遺伝子発現パターン
「未成熟歯状回」
軽度慢性炎症
パルバルブミン陽性抑制性介在ニューロンの脱落
GABAA受容体(α1)の発現低下
オリゴデンドロサイトの脱落
領域間連絡の低下（γ波の低下）
大脳皮質の薄化
Takao et al., Neuropsychopharmacol., 2013
48

公開データの再検証

なにかの間違いでは？！

使用されたデータが公開されている！

49

公開データの再検証

なにかの間違いでは？！

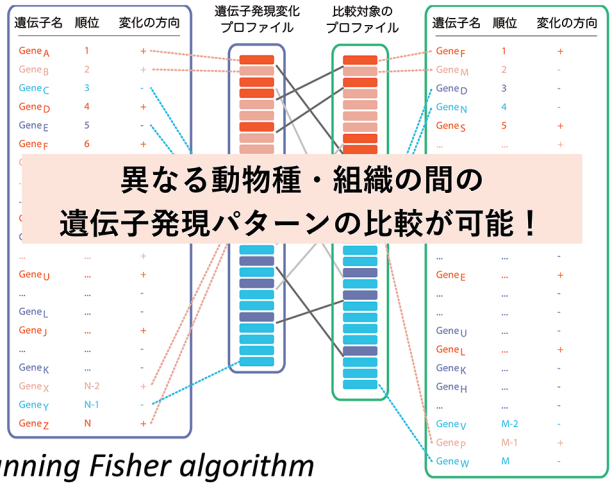
使用されたデータが公開されている！

データを見てみよう！

50

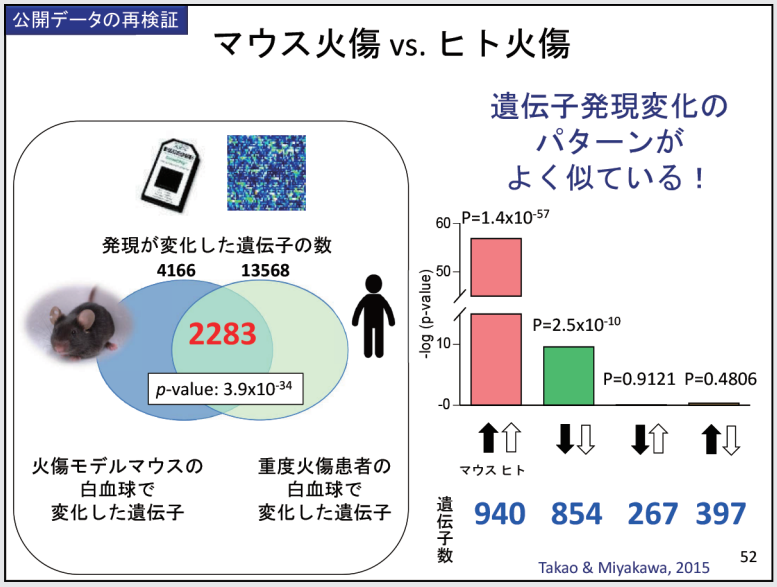
公開データの再検証

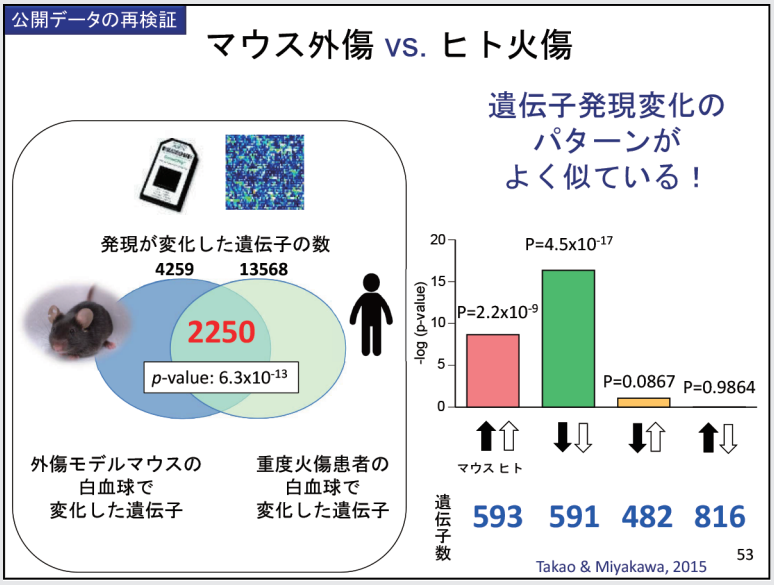
類似度の検出感度の高い比較

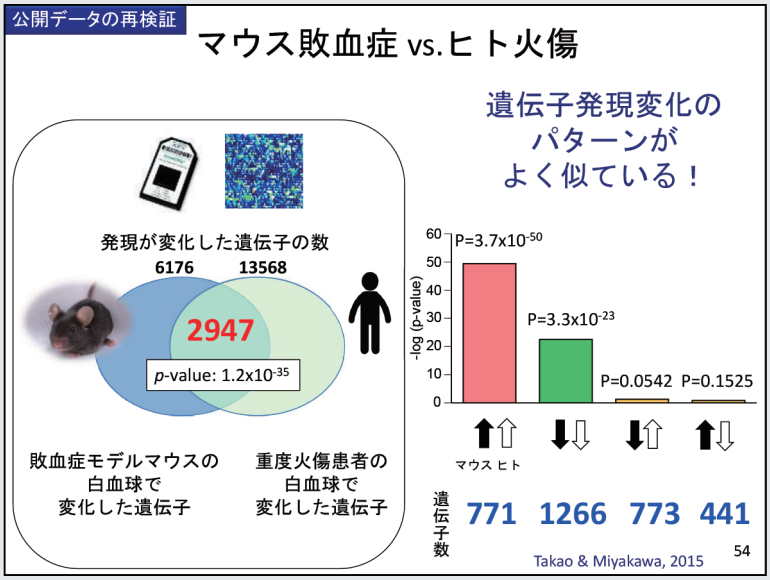


Running Fisher algorithm

51


公開データの再検証
マウス火傷 vs. ヒト火傷
遺伝子発現変化の
パターンが
よく似ている！
発現が変化した遺伝子の数
4166
13568
2283
p-value: 3.9x10-34
火傷モデルマウスの
白血球で
変化した遺伝子
重度火傷患者の
白血球で
変化した遺伝子
-log (p-value)
P=1.4x10-57
P=2.5x10-10
P=0.9121
P=0.4806
マウス ヒト
遺伝子数
940 854 267 397
Takao & Miyakawa, 2015
52

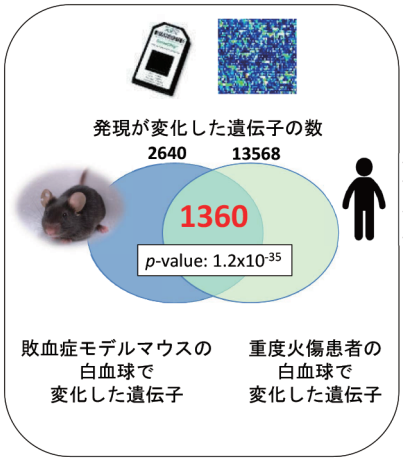

公開データの再検証
マウス外傷 vs. ヒト火傷
遺伝子発現変化の
パターンが
よく似ている！
発現が変化した遺伝子の数
4259
13568
2250
p-value: 6.3x10-13
外傷モデルマウスの
白血球で
変化した遺伝子
重度火傷患者の
白血球で
変化した遺伝子
-log (p-value)
P=2.2x10-9
P=4.5x10-17
P=0.0867
P=0.9864
マウス ヒト
遺伝子数
593 591 482 816
Takao & Miyakawa, 2015
53

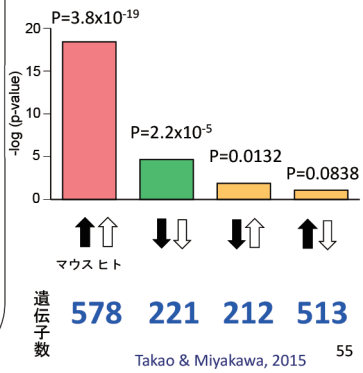

公開データの再検証
マウス敗血症 vs.ヒト火傷
遺伝子発現変化の
パターンが
よく似ている！
発現が変化した遺伝子の数
6176
13568
2947
p-value: 1.2x10-35
敗血症モデルマウスの
白血球で
変化した遺伝子
重度火傷患者の
白血球で
変化した遺伝子
-log (p-value)
P=3.7x10-50
P=3.3x10-23
P=0.0542
P=0.1525
マウス ヒト
遺伝子数
771 1266 773 441
Takao & Miyakawa, 2015
54

公開データの再検証

マウス敗血症（別モデル）vs.ヒト火傷

遺伝子発現変化の
パターンが
よく似ている！





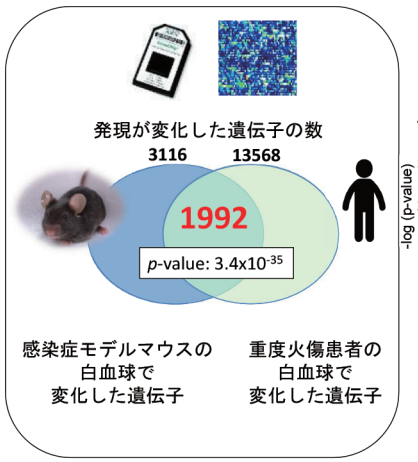
Takao & Miyakawa, 2015

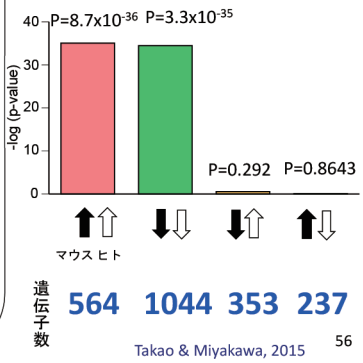
55

公開データの再検証

マウス感染症 vs.ヒト火傷

遺伝子発現変化の
パターンが
よく似ている！





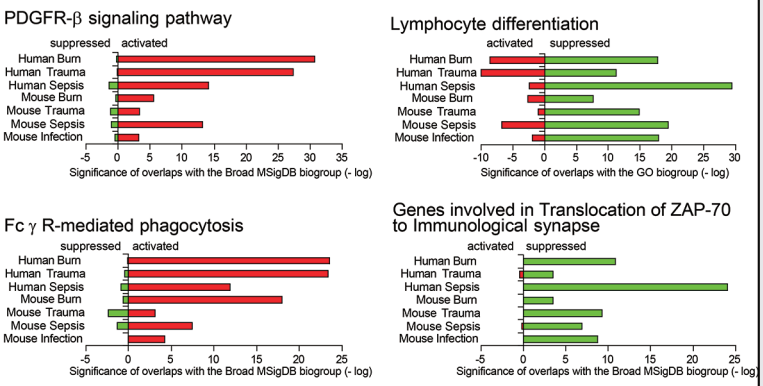
Takao & Miyakawa, 2015

56

公開データの再検証

Takao & Miyakawa, 2015

共通して変化する185のパスウェイ発見！



ヒト疾患３つとマウスモデル4つで共通して有意に変化している
パスウェイ・バイオグループたくさんある！

57

公開データの再検証

マウスはヒト疾患のモデルになる

PNAS

Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases

Junhee Seok[a,1], H. Shaw Warren[b,1], Alex G. Cuenca[c,1], Michael N. Mindrinos[a], Henry V. Baker[c], Weihong Xu[a], Daniel R. Richards[d], Grace P. McDonald-Smith[e], Hong Gao[a], Laura Hennessy[f], Celeste C. Finnerty[g], Cecilia M. López[c], Shari Honari[f], Ernest E. Moore[h], Joseph P. Minei[i], Joseph Cuschieri[j], Paul E. Bankey[k], Jeffrey L. Johnson[h], Jason Sperry[l], Avery B. Nathens[m], Timothy R. Billiar[f], Michael A. West[n], Marc G. Jeschke[o], Matthew B. Klein[j], Richard L. Gamelli[p], Nicole S. Gibran[l], Bernard H. Brownstein[q], Carol Miller-Graziano[k], Steve E. Calvano[r], Philip H. Mason[e], J. Perren Cobb[s], Laurence G. Rahme[t], Stephen F. Lowry[r,2], Ronald V. Maier[j], Lyle L. Moldawer[c], David N. Herndon[g], Ronald W. Davis[a,3], Wenzhong Xiao[a,1,3], Ronald G. Tompkins[g,3], and the Inflammation and Host Response to Injury, Large Scale Collaborative Research Program[4]

Seok et al., *PNAS*, 2013

PNAS

Genomic responses in mouse models greatly mimic human inflammatory diseases

Keizo Takao[1,2] and Tsuyoshi Miyakawa[1,2,3]

1.Section of Behavior Patterns, Center for Genetic Analysis of Behavior National Institute for Physiological Sciences, Okazaki, Japan 2.Japan Science and Technology Agency, CREST, Saitama, Japan 3.Division of Systems Medical Science, Institute for Comprehensive Medical Science, Fujita Health University, Toyoake, JAPAN

Takao and Miyakawa, *PNAS*, 2015

58

マウスモデルをめぐる論争

“炎症の議論に再点火”

Science

BIOMEDICAL RESEARCH

Inflammation debate reignites

Reanalyzing same data, paper challenges controversial study casting doubt on use of mouse models

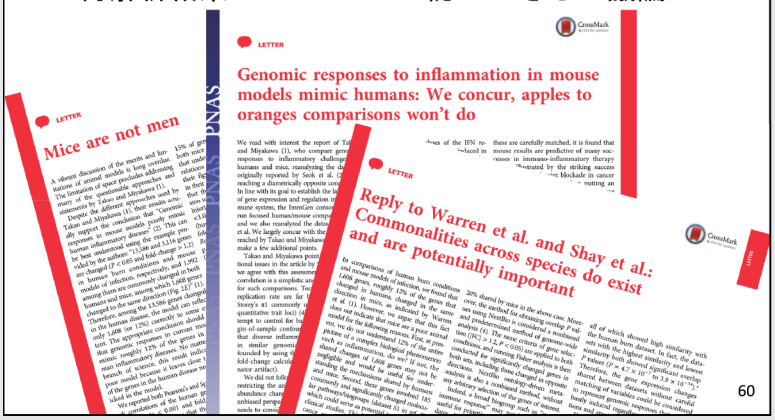
Science 2014 Vol. 345 no. 6197 p. 607
DOI: 10.1126/science.345.6197.607

59

マウスモデルをめぐる論争

Genomic responses in mouse models greatly mimic human inflammatory diseases

再解析結果について PNAS 誌上でさらに議論



60

マウスモデルをめぐる論争

Takao & Miyakawa らの論文についての
PNAS 誌上のやりとり

Warren et al. *“Mice are not men.”*

「共通部分のわずか12%は意味がない」

ステーションワゴン vs. バイク

61

マウスモデルをめぐる論争

写真はどちらもウィキペディアより

ステーションワゴン vs. バイク

「バイクをみていては、エアバッグやサンルーフ
のことは決してわからない！」
「ヒト固有のものがたくさんあるのであり、
エアバッグやサンルーフにも着目すべきである。」62

マウスモデルをめぐる論争

Takao & Miyakawa らの論文についての
PNAS 誌上のやりとり

Warren et al. *“Mice are not men.”*

「共通部分のわずか12%は意味がない」

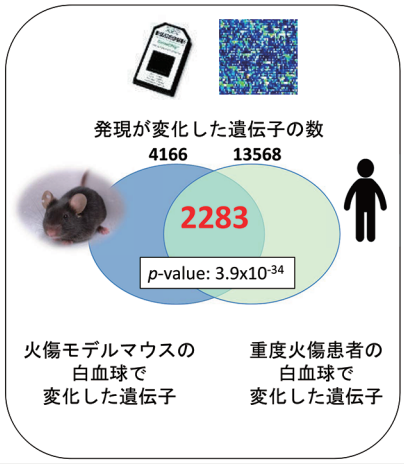
Takao et al. *“Reply to Warren et al.：
Commonalities across species do exist
and are potentially important.”*

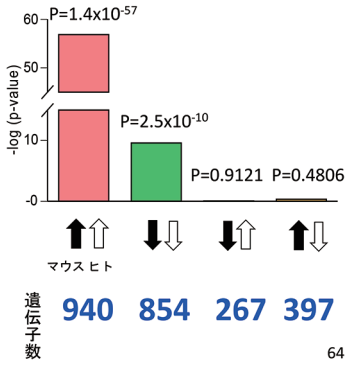
「12%の共通部分には、大きな価値がある」

63

マウスモデルをめぐる論争

共通して変化している遺伝子は2000以上！

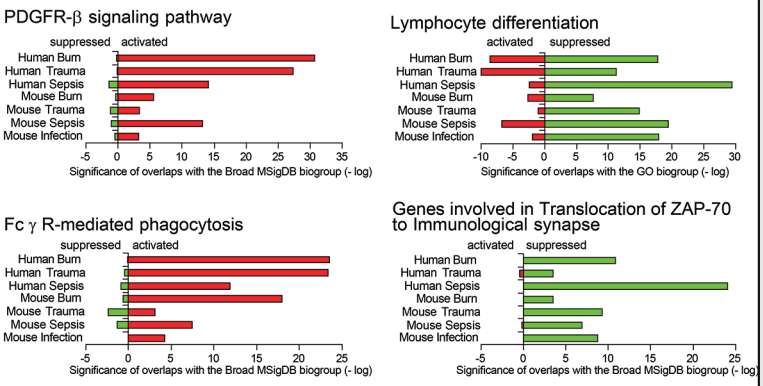




64

マウスモデルをめぐる論争

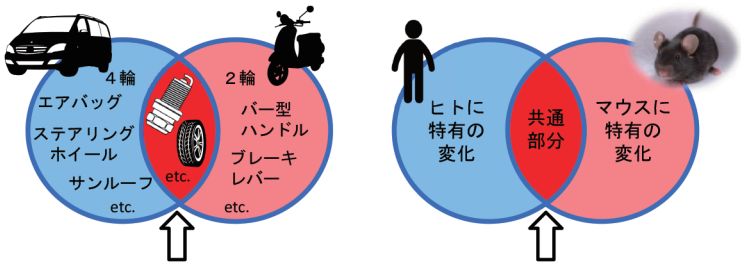
共通して変化するパスウェイも180以上！



ヒト疾患３つとマウスモデル4つで共通して有意に変化している
パスウェイ・バイオグループたくさんある！

65

マウスモデルをめぐる論争



共通性のある
必須の部品

⇧

「走る」という本質
に必須！

種を越えて共通する
基本的な部品

⇧

「生きる」という本質
に必須！

66

本日のお話

本日のお話

1. 炎症とガン
2. マウスはヒト疾患のモデルとなる？
3. 心の病とガン

67

心の病とガン

心の病とガン

68

心の病とガン

pHが酸性に

69

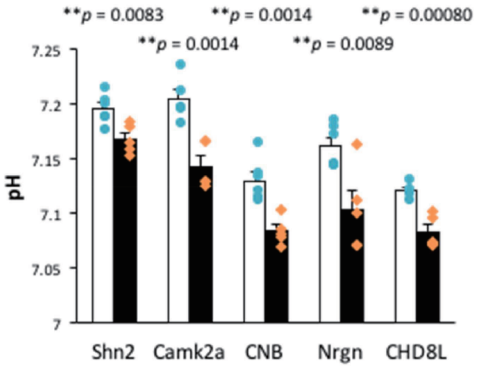
心の病とガン

脳のpHを簡単に測定

70

心の病とガン

５種類の精神疾患モデルマウスの脳のpHが低い



Hagihara et al., *Neuropsychopharmacology*, 2018

71

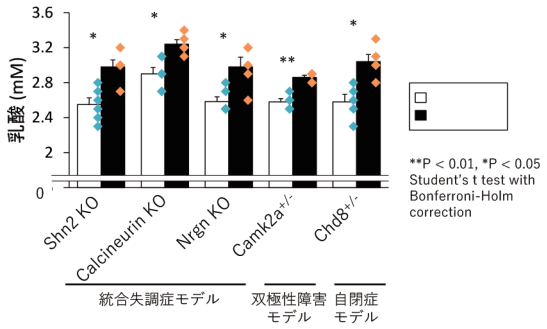
心の病とガン

どうしてpHが低くなっているのか？

72

心の病とガン

乳酸濃度が高い

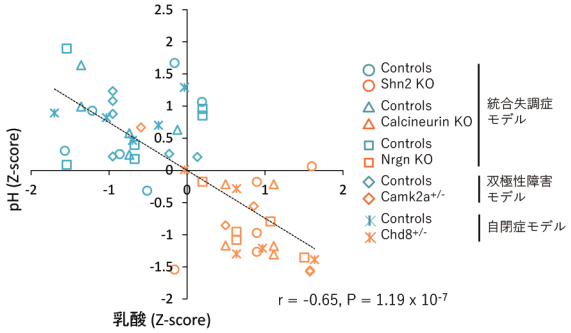


Hagihara et al., *Neuropsychopharmacology*, 2018

73

心の病とガン

乳酸濃度とpHは負の相関

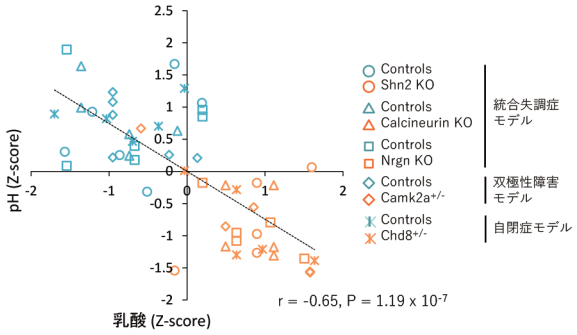


Hagihara et al., *Neuropsychopharmacology*, 2018

74

心の病とガン

pHの低下は乳酸の増加で説明?

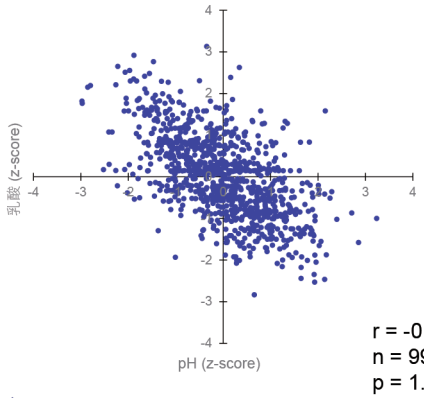


Hagihara et al., *Neuropsychopharmacology*, 2018

75

心の病とガン

pHの低下の原因はおそらく
乳酸の増加



r = -0.61
n = 997
p = 1.38×10^{-101}

Hagihara et al., *Unpublished*

76

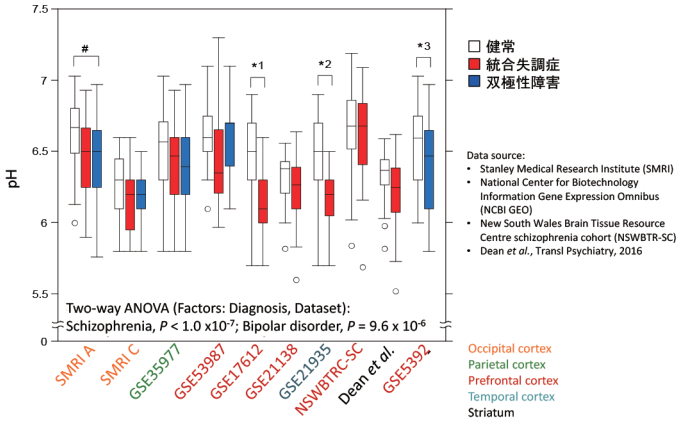
心の病とガン

ヒト患者では？

77

心の病とガン

統合失調症, 双極性障害の患者で脳pHは低い



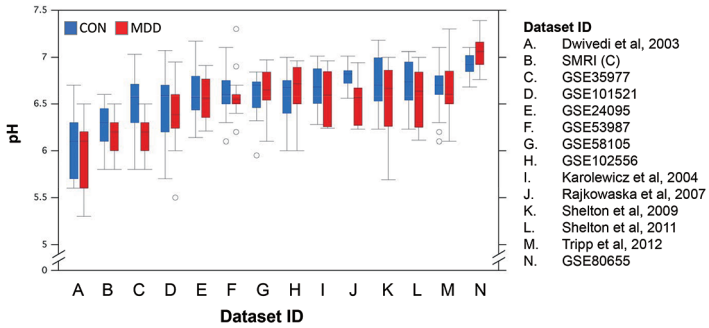
Data source:
- Stanley Medical Research Institute (SMRI)
- National Center for Biotechnology Information Gene Expression Omnibus (NCBI GEO)
- New South Wales Brain Tissue Resource Centre schizophrenia cohort (NSWBTR-SC)
- Dean *et al.*, Transl Psychiatry, 2016

Hagihara et al., *Neuropsychopharmacology*, 2018

78

心の病とガン

うつ病の患者でも脳pHは低い



Two-way ANOVA (factors: Dataset, Diagnosis):
Dataset, $P < 0.001$; Diagnosis, $P = 0.0020$; Dataset*Diagnosis, $P = 0.015$

Hagihara et al, *unpublished data* 79

心の病とガン

統合失調症では脳で乳酸増加

7T MRS study

Translational Psychiatry, 2016

ORIGINAL ARTICLE

Elevated brain lactate in schizophrenia: a 7T magnetic resonance spectroscopy study

LM Rowland[1,2,3], S Pradhan[2,4], S Korenic[1], SA Wijtenburg[1], LE Hong[1], RA Edden[2,4] and PB Barker[2,4]

Postmortem study

Translational Psychiatry, 2016

ORIGINAL ARTICLE

Evidence for impaired glucose metabolism in the striatum, obtained postmortem, from some subjects with schizophrenia

B Dean[1], N Thomas[1,2], E Scarr[1] and M Udawela[1]

80

心の病とガン

双極性障害でも脳で乳酸増加

Dager et al, Arch Gen Psychiatry, 2004

ORIGINAL ARTICLE

Brain Metabolic Alterations in Medication-Free Patients With Bipolar Disorder

Stephen R. Dager, MD; Seth D. Friedman, PhD; Aimee Parow, BS; Christina Demopulos, MD; Andrew L. Stoll, MD; In Kyoon Lyoo, MD, PhD; David L. Dunner, MD; Perry F. Renshaw, MD, PhD

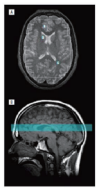


Table 2. Gray and White Matter Chemical Differences*

	Cho	Cre	NAA	mI	Glx	Lactate
Gray matter chemical concentration, mM						
Bipolar I	2.29 (0.32)	9.27 (0.69)	10.30 (0.60)	4.39 (0.80)	17.00 (2.19)	1.06 (0.24)†
Bipolar II	2.66 (0.79)	9.47 (0.80)	10.80 (1.55)	4.73 (1.09)	18.44 (2.56)†	0.90 (0.22)‡
Controls	2.30 (0.26)	9.11 (0.73)	10.18 (0.43)	4.36 (0.50)	16.18 (1.85)	0.81 (0.16)
White matter chemical concentration, mM						
Bipolar I	2.55 (0.37)	7.71 (0.49)	9.57 (0.88)	4.30 (0.62)	14.95 (2.59)	0.88 (0.33)
Bipolar II	2.61 (0.36)	8.16 (0.99)	9.84 (0.93)	4.68 (0.55)	16.20 (2.63)§	1.02 (0.19)
Controls	2.49 (0.28)	7.58 (0.63)	9.77 (0.44)	4.25 (0.75)	14.51 (1.99)	0.91 (0.23)

Medication-free BD patients demonstrated elevated lactate levels in gray matter compared with the healthy group.

81

心の病とガン

うつ病でも脳で乳酸増加

Molecular Psychiatry (2017) 22, 113–119
© 2017 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved 1359-4184/17
www.nature.com/mp

ORIGINAL ARTICLE

Increased pregenual anterior cingulate glucose and lactate concentrations in major depressive disorder

J Ernst[1,6], A Hock[1,2,6], A Henning[2,3,4], E Seifritz[1,3], H Boeker[1] and S Grimm[1,5]

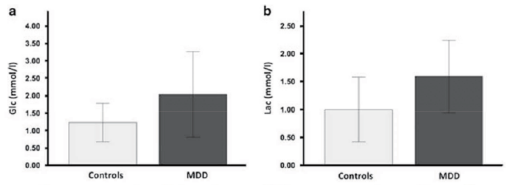


Figure 3. PACC glucose and lactate concentrations. (**a**) Mean glucose and (**b**) lactate concentrations ± s.d. in mmol/l measured in the magnetic resonance spectroscopic voxel depicted in the PACC in healthy controls and MDD patients. MDD, major depressive disorder; PACC, pregenual anterior cingulate cortex.

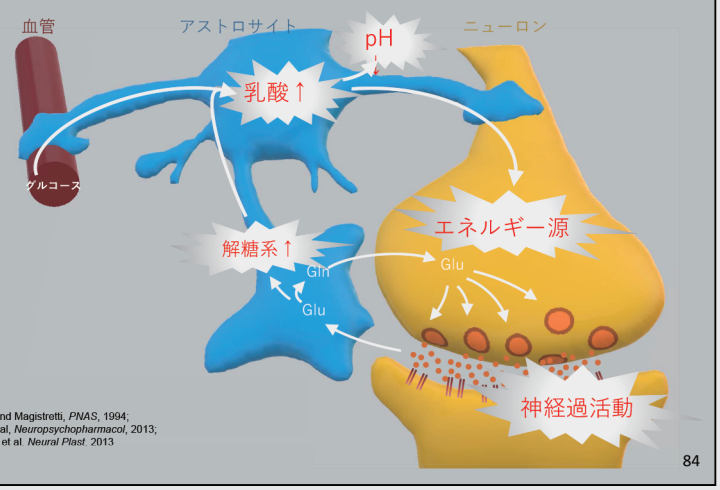
82

心の病とガン

何が乳酸を増加させるのか？

83

神経過活動が乳酸増加を誘導?

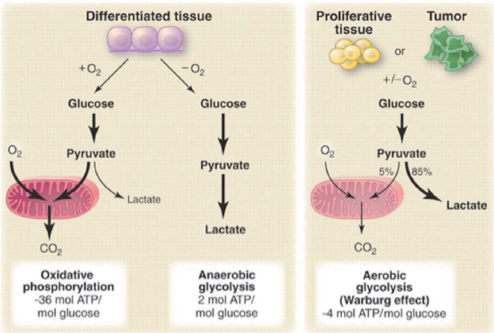


Pellerin and Magistretti, *PNAS*, 1994;
Takao et al, *Neuropsychopharmacol*, 2013;
Hagihara et al. *Neural Plast.* 2013

84

心の病とガン

がんでも乳酸が増える



オットー・ワールブルグ

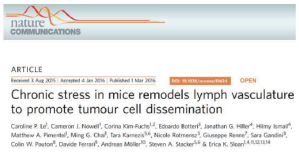
解糖系の亢進で乳酸増加

1931年ノーベル医学・生理学賞

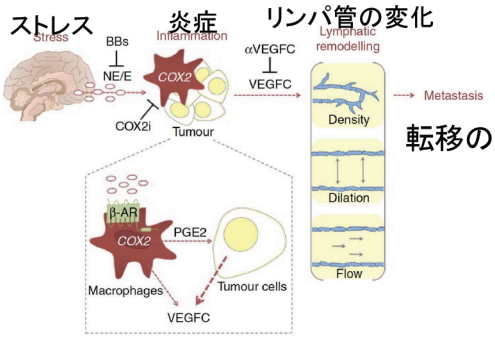
https://www.charliefoundation.org/ketogenic-therapy/therapies-2/brain-tumor-cancer/item/1024-the-warburg-effect

85

心の病とガン



心理的ストレスで炎症 -> ガン転移



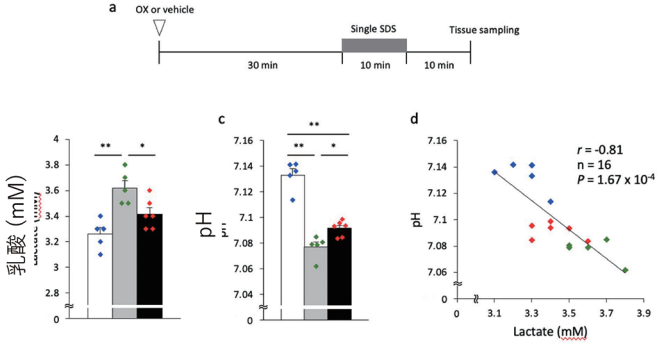
転移の加速！

Caroline et al, *Nature Communications* (2018)

86

心の病とガン

心理的ストレスで脳での乳酸が増加



- □ コントロール
- ■ 社会的敗北
- ■ 社会的敗北＋乳酸合成酵素阻害剤

Hagihara et al., *Unpublished*

87

心の病とガン

心の病とガンでは
炎症、
pHが低いこと
が共通している

88

心の病とガン

APC（大腸がんの原因遺伝子の一つ）の変異
で心理学的性質に変化

frontiers in BEHAVIORAL NEUROSCIENCE

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE
published: 21 December 2011
doi: 10.3389/fnbeh.2011.00085

Adenomatous polyposis coli heterozygous knockout mice display hypoactivity and age-dependent working memory deficits

Hisatsugu Koshimizu[1,2], Yasuyuki Fukui[3], Keizo Takao[2,4], Koji Ohira[1,2], Koichi Tanda[2,5], Kazuo Nakanishi[3], Keiko Toyama[1,2], Masanobu Oshima[6], Makoto Mark Taketo[7] and Tsuyoshi Miyakawa[1,2,4]*

Onouchi et al. Molecular Brain 2014, 7:21
http://www.molecularbrain.com/content/7/1/21

Molecular Brain

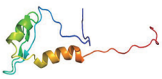
RESEARCH Open Access

Targeted deletion of the C-terminus of the mouse adenomatous polyposis coli tumor suppressor results in neurologic phenotypes related to schizophrenia

Takanori Onouchi[1,13], Katsunori Kobayashi[2,3]*, Kazuyoshi Sakai[4], Atsushi Shimomura[1], Ron Smits[5], Chiho Sumi-Ichinose[6], Masafumi Kurosumi[7], Keizo Takao[3,8,9,10], Ryuji Nomura[1], Akiko Iizuka-Kogo[1,14], Hidenori Suzuki[2,3], Kazunao Kondo[6], Tetsu Akiyama[11], Tsuyoshi Miyakawa[3,8,9,10], Riccardo Fodde[12] and Takao Senda[1,15]*

89

がん関連遺伝子の変異で自閉症



LETTER

doi:10.1038/nature19357

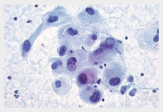
CHD8 haploinsufficiency results in autistic-like phenotypes in mice

Yuta Katayama[1], Masaaki Nishiyama[1], Hirotaka Shoji[2], Yasuyuki Ohkawa[3], Atsuki Kawamura[1], Tetsuya Sato[4], Mikita Suyama[4], Toru Takumi[5], Tsuyoshi Miyakawa[2] & Keiichi I. Nakayama[1]

ガン

Mol Cell. 2015

PNAS. 2016



PNAS. 2014

Mol Cell. 2014

Nat Rev Genet. 2013

脳疾患

自閉症との関連
遺伝学上の知見

Nat Commun. 2015

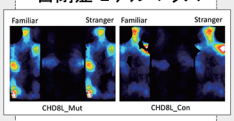
Nat Genet. 2015

PNAS. 2014

Cell. 2014

Katayama et al.,
Nature 2016

自閉症モデルマウス



90

まとめ

まとめ

1. マウスはヒト疾患のモデルとなる！

2. ガンと心の病には共通性がある

91

まとめ

まとめ

ことなる病気に
共通する原理を
マウスから学ぶ
ことができる！

92

謝辞

生理学研究所 行動様式解析室
（現・富山大学・研究推進総合支援センター・教授）

高雄 啓三
(Keizo Takao, Ph.D.)

藤田医科大学
システム医科学研究部門

萩原 英雄
(Hideo Hagihara, Ph.D.)

理化学研究所 石井分子遺伝学研究室

石井 俊輔
(Shunsuke Ishii, Ph.D.)

昌子 浩孝
(Hirotaka Shoji, Ph.D.)

93

講演 3

がんゲノム医療の現状と今後の展望

谷内田 真一

大阪大学大学院 医学系研究科 がんゲノム情報学

がんと遺伝子

細胞の核の中には染色体というものがある。遺伝子の入れ物、箱のようなものが染色体で、中身を見ていくと遺伝子の本体であるDNAと呼ばれる物質が二重らせん構造をとっており、アデニン（A）、グアニン（G）、チミン（T）、シトシン（C）で構成されている。このようなDNAの配列を塩基配列と呼び、このDNAなどの全遺伝子情報のことをゲノムと呼ぶ。

ヒトゲノムのDNAの長さは約30億塩基対といわれている。タンパク情報を持つ遺伝子はわずかに21,000個である。驚くべきことは、タンパク情報を持つエキソン（Exon）領域は、全塩基配列のわずか1.5％しかない。したがって、全ゲノム解析と、Exon領域を解析する全エクソーム解析というのは、情報量がまったく異なる。

遺伝子の塩基配列の違いには「生まれつき」全身の細胞に持っている場合と、腫瘍（がん）細胞だけが持っている場合に分けることができる。「生まれつき」なものは2つに分けることができる。一塩基多型[SNP（スニップ）]と、生殖細胞系変異（Germline mutation）である。腫瘍（がん）細胞、がんだけが持っているもの、これを体細胞系変異（Somatic mutation）と呼ぶ。がんゲノム医療というのは通常、こちらを調べる。

がん関連遺伝子は、アクセルの働きをするがん遺伝子と、ブレーキの役割をするがん抑制遺伝子に分けることができる。アクセルが壊れてもブレーキが壊れても、がんになる。残念なことに、現在の医療で、アクセルをなおすことは可能になってきているが、ブレーキをなおすのは基本的に難しいとされている。

がんの遺伝子異常には様々なものがある。代表的なものは突然変異、塩基配列の違いである。例えば、がんで最も頻度の高いがん関連遺伝子であるTP53遺伝子の例を示す（スライド8）。これは正常組織ではTだが、がん組織ではAに変わっている。その結果つくられるアミノ酸がセリンからトレオニンに変わり、正常でないタンパクができることによってがんが進むことになり、たった1個の塩基配列の違いだが、重大な影響を及ぼす。

その他、がんゲノム医療に関係する遺伝子異常として、もっと大きなレベルでの染色体増幅、欠失、再編成などがある。染色体再編成とは、染色体内部でDNAを再編成することだ。簡単に言えば、遺伝子を入れる箱ごと変わるようなイメージである。このような染色体再編成の結果、遺伝子数の異常や融合遺伝子というものができてくる。

がんの種類によって、遺伝子変異の数は異なる。例えば、大腸がんでは平均66個、胃がんでは53個になる。肺がんでは遺伝子変異の数が多い。遺伝子変異が多いと、生体内で免疫機構が働きやすくなるので、免疫療法の効果が期待できる。一方、小児のがんでは少ないのが特徴だ。肺がんで遺伝子変異が多い理由は、あきらかな発がん物質（タバコ）があるからだ。

個別化医療について

これまでの医療は、がんの種類ごと、例えば肺がんと診断されれば基本的に同じ治療が行われてきた。いわゆる抗がん剤、細胞障害性抗がん剤は、腫瘍（がん）細胞に効果を発揮するが、正常細胞にも影響して、腫瘍（がん）細胞に特異的に作用するわけではない。その結果、副作

用が生じる。特に細胞増殖を抑えるような薬は、細胞増殖の早い正常細胞、例えば骨髄や消化管に影響を及ぼし、骨髄の場合は白血球や血小板が減ったり、消化管の場合は下痢を起こしたりする。また、いわゆる抗がん剤は効果と副作用のバランスがあり、これは人によって異なる。効果と副作用のバランスをみながら、がん薬物療法は行われてきた。

現在、製薬企業が活発に開発を進めているのが、分子標的薬剤である。分子標的薬剤は、腫瘍（がん）細胞にある目印、遺伝子異常によって起こる目印ができると、この目印を認識し、そこに集中し、作用することで効果を発揮する。一方、正常細胞には目印はないので薬は届かないということになる。

近年、薬を投与する前に、薬の効果を予測する方法が開発されてきた。まず、病理組織検査だ。例えば乳がんの場合、エストロゲンという女性ホルモン受容体を顕微鏡で観察して、発現しているとホルモン療法を選択する。また、この10年で、遺伝子異常に直結する薬がある遺伝子を、1つひとつ調べていって、その遺伝子異常に直結する分子標的薬剤を選択する検査が行われてきており、これをコンパニオン診断と呼ぶ。

このように、検査の結果によってグループ分けを行い、個々の患者さんに合った治療を行うことを「個別化医療」と呼んでいる。

がんゲノム医療の現状について

がんゲノム医療について、厚生労働省は「がん患者の腫瘍部および正常部のゲノム情報を用いて治療の最適化・予後予測・発症予防をおこなう医療」と定義している。日本での取り組みが始まったのは2016年である。以降、厚労省のデータヘルス改革推進本部のもと、がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会というものが開催された。国策としてがんゲノム医療を推進する必要性として、原因遺伝子が集団によって異なるということが挙げられる。

現在進められている個別化医療は、次世代シークエンサーを用いた「がん遺伝子パネル検査」である。がんの種類によらず、一度に多数の遺伝子を検査し、患者さんに合った治療法を探す。そして、見つからなかった場合は従来の治療になる。

私の所属する大阪大学を含むがんゲノム医療中核拠点病院が全国に12施設、がんゲノム医療拠点病院（33施設）、がんゲノム医療連携病院（161施設）があり、これらの病院から提出されたがんゲノム検査の結果を集約し管理するのが、国立がん研究センターにある「がんゲノム情報管理センター（C-CAT）」になる。

まず、がん遺伝子パネル検査の流れについて説明しておこう。弊学での場合になるが、まず主治医から患者さんに検査の説明を行い、その後に、がんゲノム医療専任医師に連絡が行き、病理医の先生に検体の準備を依頼する。そして、検体を検査会社に送って、DNAを抽出して、次世代シークエンサーで検査を行う。続いて、検査会社から送られた解析結果から、生殖細胞系列変異や体細胞系列変異、あるいは適切な分子標的薬剤に関するレポート原案を病院で作成する。もう1つ、C-CATからも同じようなレポートが送られてくる。

この2つのレポートをもとに専門家会議であるエキスパートパネルで議論して、最終的なレポートを作成し、再び、がんゲノム医療専任医師に送って、主治医に返却される。そして主治

医が、患者さんに結果の説明を行い、遺伝子異常に紐づく知見などの臨床試験があった場合は、治療を受けることができる。また、生殖細胞系列変異、つまり親から引き継がれたものが疑われる場合、患者さんの希望があれば遺伝カウンセリングや検査を受けることができる。

昨年6月に認められた遺伝子パネル検査が２つある。いずれも、残念なことに対象が「標準治療がない固形がん、または進行もしくは転移が認められ標準治療が終了となった、もしくは終了が見込まれる（固形がん）患者」となっている。1つは国立がん研究センターとシスメックスという会社が作成した「OncoGuide NCCオンコパネル」。もう1つは、米国で広く使われている「FoundationOne CDxがんゲノムプロファイル」になる。

がんゲノム医療中核拠点病院と拠点病院、連携病院の違いは、先ほどがん遺伝子パネル検査の流れは中核拠点病院と拠点病院は同じだが、中核拠点病院は人材育成、先進医療・治験・研究開発を行う。連携病院は、エキスパートパネルやレポート作成を、中核拠点・拠点病院に委ねる。

がんゲノム医療の課題

現在のがん遺伝子パネル検査の保険適用は、標準治療がない固形がん患者、局所進行もしくは転移が認められ標準治療が終了した固形がん患者になる。残念なことに、適切なタイミングで検査を行わないと、検査結果開示の時点で、手遅れになっている事例がある。また、治療を受ける体力がないこともある。現在、国立がん研究センター中央病院が、先進医療として初回治療時に行ったらどういう結果が出るかを調査している。

二次的所見についていうと、両親から引き継いだ遺伝子異常や変異は一定の確率で同定され、国立がん研究センターのデータでは3%から5%とされている。多くの患者さんは、検査前にこの話を説明するが、他人事と考えてあまり意識していない。さらにこれは遺伝するので血縁者にも影響を及ぼし、遺伝カウンセラーによるケアが必要になる場合もある。

また、企業や医師主導の臨床治験が限定的であるのは、大きな課題である。検査を行っても治療に結びつくのは、厚生労働省の発表では10%程度となっている。臨床試験が国立がん研究センター中央病院に集中しており、地域格差も大きな課題だと、個人的には考えている。

当院においてエキスパートパネル後に経過を終えた146名のデータを紹介する。エキスパートパネル後に推奨薬剤（による治療）が行えたのは10名である。残念なことに、エキスパートパネル後に体力がなくて、エキスパートパネル以降に化学療法さえも受けられなかった患者さんが46名もいる。

がん遺伝子パネル検査の結果、効果が期待できる治療薬が見つかりながら、例えば希少がんであるなど、臨床試験の適格基準を満たさない患者が生じている、という問題がある。このような場合に、既に承認薬として流通している薬剤の適応外使用を希望する患者申出療養制度を使って、治療薬の選択肢を増やす、という試みが行われている。

この患者申出療養というのは、昨年10月に国立がん研究センターから始まって、全国12のがんゲノム医療中核拠点病院で行われている。賛同が得られた企業から薬剤無償提供を受け、患者の自己負担軽減をはかるのが目的だ。申出を受ける薬剤使用は無償だが、手続きに要する

支払が必要となる。しかし自由診療とは異なり、検査・入院などは公的な医療保険が使用可能だ。現在、3つの製薬企業が参加しており、今後2社が加わる予定になっている。しかし、今年8月末までの時点で、患者申出療養を受けた患者さんは全国でわずか約40名にとどまっている。

がんゲノム医療の今後の展望について

がんゲノム医療の実施には、がん組織が必要だ。例えば肺がんでは、気管支鏡や、CT検査下に太い針でがん組織を採る必要がある。検査後の気胸や出血などの合併症が起こりうる。

近年、血液中にはわずかではあるがん組織から染み出たがん由来のDNAやRNAが流れていることがわかってきた。これらのDNAにも、様々な遺伝子異常が入っている。こうした遺伝子のかけらの異常を調べるリキッドバイオプシーという技術が開発されている。さまざまな研究や臨床応用が世界中で行われており、特に血液に出てくる腫瘍（がん）細胞のDNAのかけらから遺伝子変異を見つけることが、進行がんでは可能になってきた。これらは血液検査でできるので、患者さんへの負担が少なく、組織生検とは異なり何度も実施できる。

世界中で開発競争が行われており2つの方法がある。1つはデジタルPCR法、もう片方は次世代シークエンサーを用いる方法だ。デジタルPCR法は検出感度がいいが、次世代シークエンサーは網羅性が高い、という違いがある。次世代シークエンサーを使うと、治療標的遺伝子の網羅的な探索を行うことができる。

今年度、診療ではなく研究ベースの話だが本格的には来年度から国策として全ゲノム解析が始まる。これまで調査されてきた遺伝子異常は、ゲノム全体のわずか1.5％程度の領域にとどまる。残りの領域は、まだわかっていないことが多いのが現状だ。

ゲノム解析が、次世代シークエンサーの革新的な進歩によって、比較的安価で検査できるようになった。全ゲノム解析を行うことによって、今後、未知のがんや転移、薬剤耐性などのメカニズムがあきらかになり、新たな治療薬開発へとつながることが期待されている。

まとめ

国民皆保険のもと、保険診療としてがんゲノム医療が始まった。しかし、本検査により遺伝子治療に基づいた治療を受けることができる患者さんは、現在は限定的である。今後、二次的所見については、国民全体で議論する必要がある。現時点では、がんゲノム医療というものは歩み始めたばかりだが、今後は全ゲノム解析等で「日本人のがん」の特徴をゲノムの観点からAll Japanで解明し、「がんとの闘い」に挑む必要があるだろう。

大阪大学医学部附属病院
Osaka University Hospital

がんゲノム医療の現状と今後の展望

大阪大学大学院 医学系研究科 医学専攻
ゲノム生物学講座・がんゲノム情報学

谷内田 真一

文部科学省 新学術領域研究 2020年市民公開シンポジウム

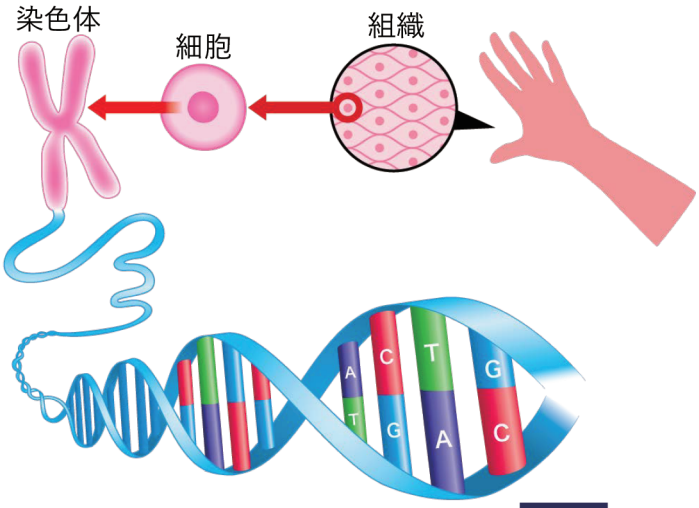
1

大阪大学医学部附属病院
Osaka University Hospital

本日の発表内容

- ■ がんと遺伝子
- ■ 個別化医療
- ■ がんゲノム医療の現状
- ■ がんゲノム医療の今後の展望

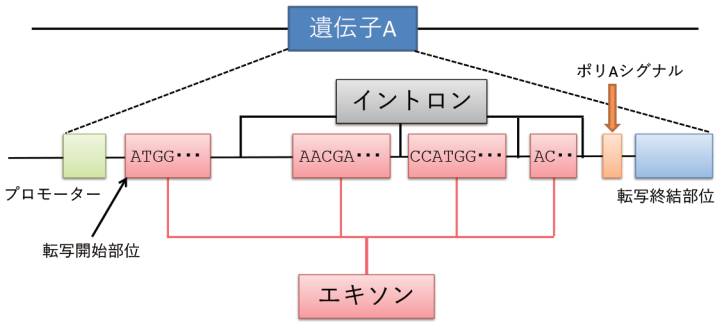
2



ゲノム（全遺伝情報）・・・ DNA

3

遺伝子構造



❖ヒトゲノムのDNAの長さは30億塩基対
❖タンパク情報を持つ遺伝子数は約21,000個
❖エキソンは全塩基配列のわずか1.5%

4

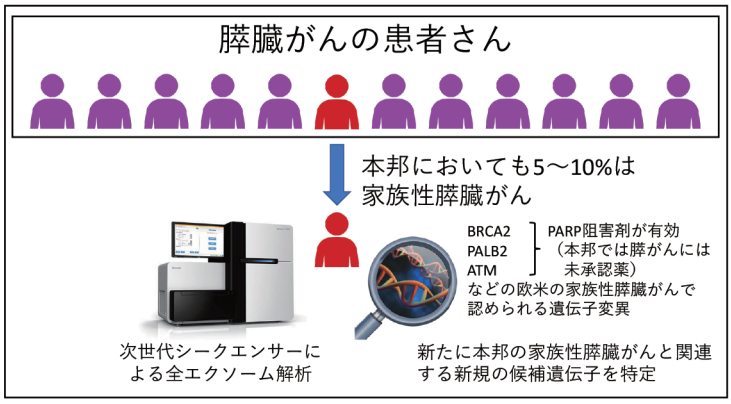
遺伝子の塩基配列の違い

■生まれつき（全身の細胞にもっている）
- ●一塩基多型（SNP）
  例えば，お酒の強い・弱いなど
- ●生殖細胞系変異（Germline mutation）

■腫瘍（がん）細胞だけがもっている
- ●体細胞系変異（Somatic mutation）

5

日本の膵臓がん



6

Takai E ... Yachida S. **Ann Surg** 2020 Aug 18.

がん関連遺伝子

■がん遺伝子（Oncogene）

●活性化することでがんを誘導する遺伝子
（*KRAS*，*Myc* など）　「アクセル」

多くの分子標的薬剤はこちらが標的

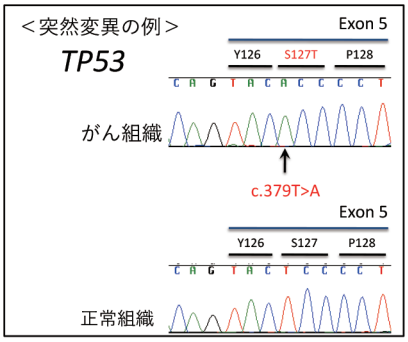
■がん抑制遺伝子（Tumor Suppressor Gene）

●部分的または完全な不活化が起きると，がんが発達する確率の増加に結びつくような遺伝子
（*RB*，*TP53* など）　「ブレーキ」

7

遺伝子異常

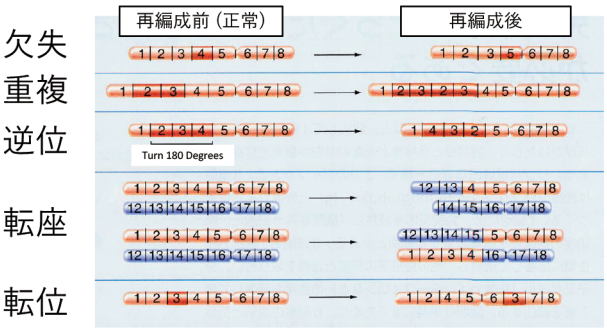
■　塩基配列の違い（突然変異）



■　染色体増幅，欠失や再編成

8

染色体再編成

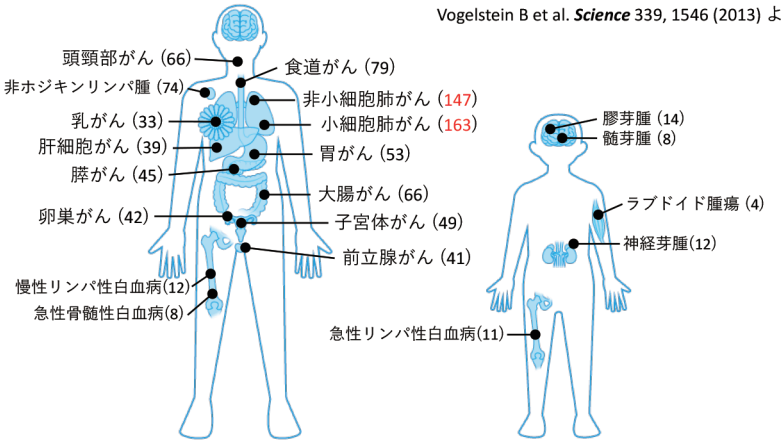


遺伝子数の異常や融合遺伝子

9

がん別の遺伝子変異数（平均）

Vogelstein B et al. ***Science*** 339, 1546 (2013) より改編



10

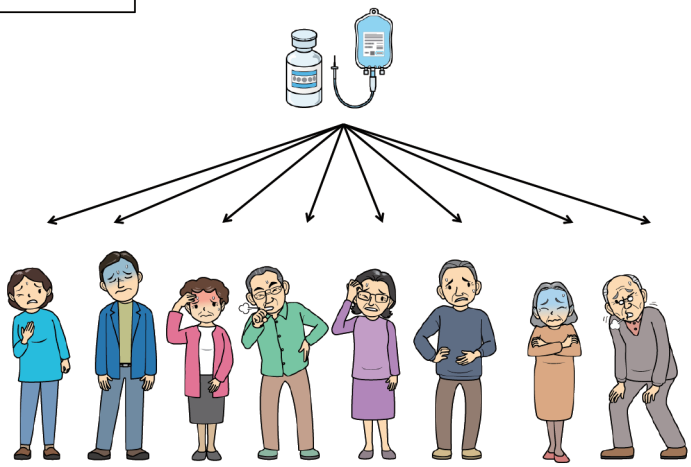
大阪大学医学部附属病院 Osaka University Hospital

本日の発表内容

- がんと遺伝子
- **個別化医療**
- がんゲノム医療の現状
- がんゲノム医療の今後の展望

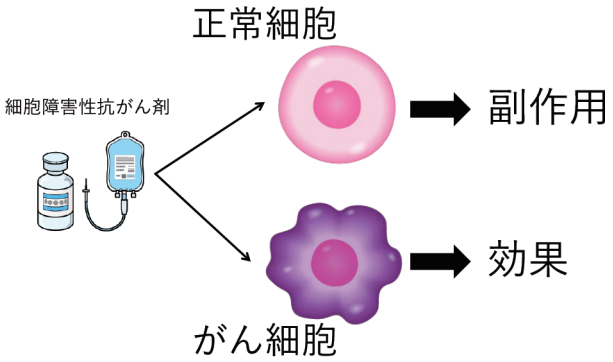
11

従来の治療　同じ病気の患者さんに同じ薬を投与



12

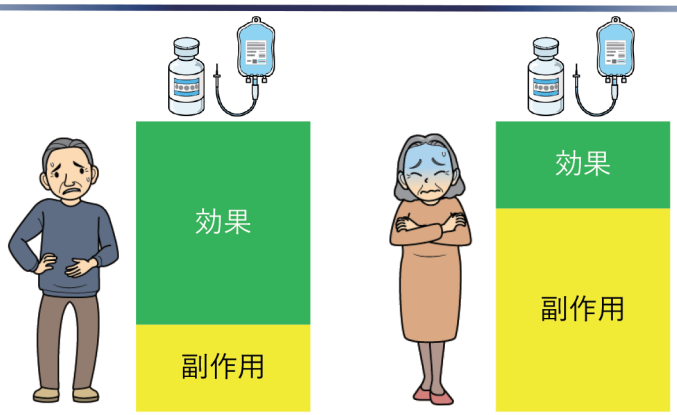
いわゆる抗がん剤の作用機序



いわゆる抗がん剤

13

がん薬物療法

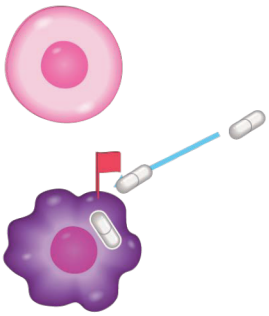


効果と副作用は，患者さんによって異なる．

14

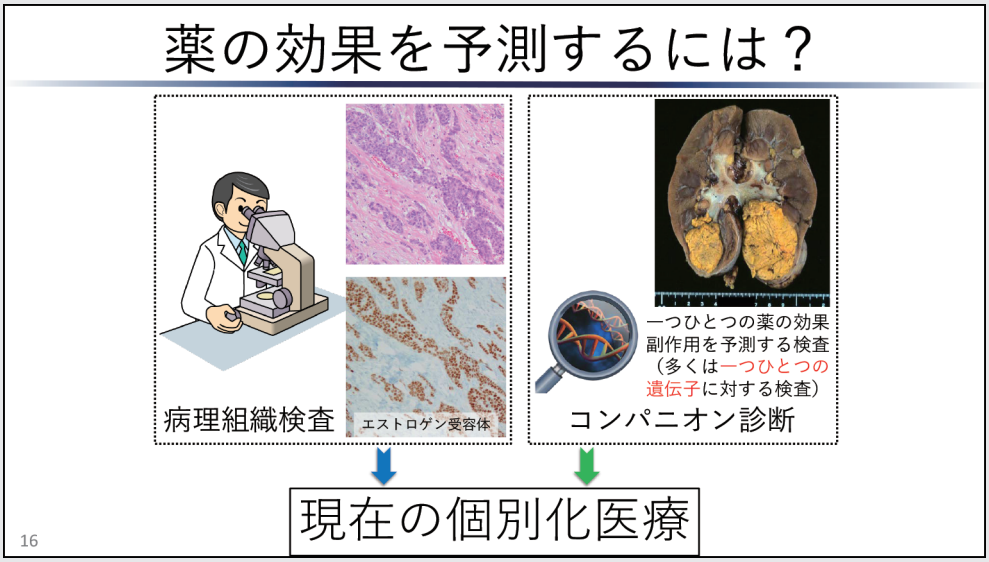
分子標的薬剤の作用機序

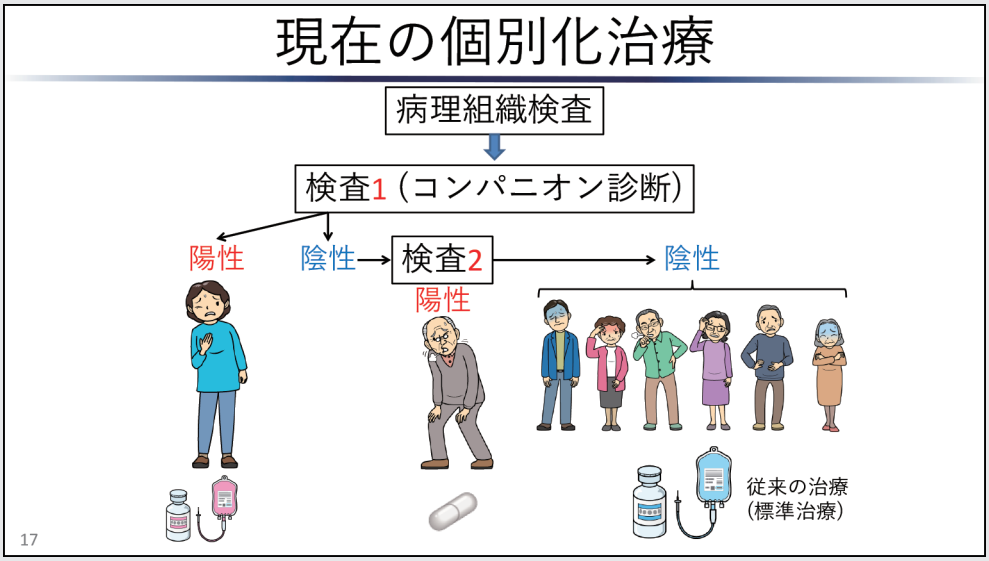
がん細胞に遺伝子異常がおこると・・・

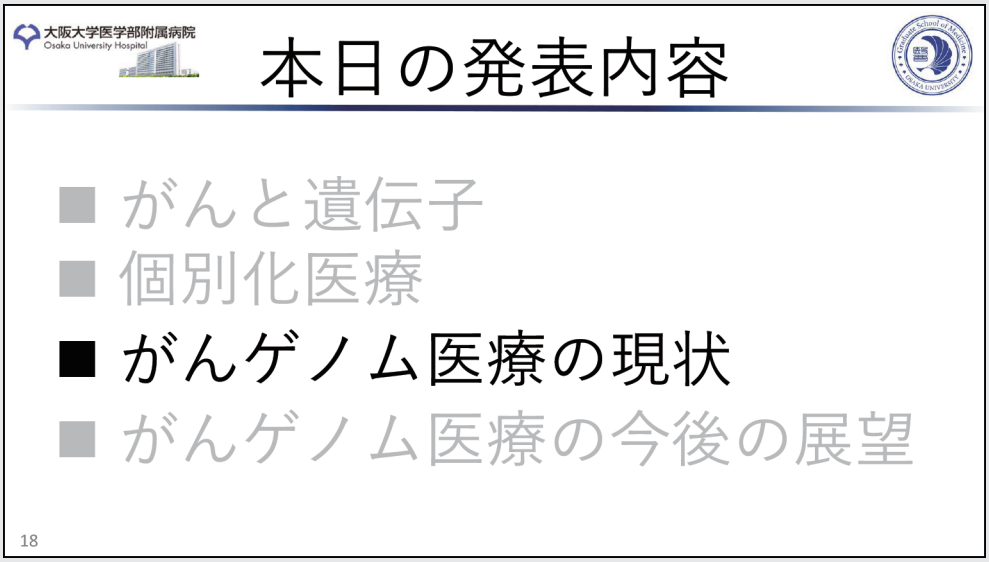


分子標的薬剤

15


薬の効果を予測するには？
病理組織検査
エストロゲン受容体
一つひとつの薬の効果
副作用を予測する検査
（多くは一つひとつの
遺伝子に対する検査）
コンパニオン診断
現在の個別化医療
16


現在の個別化治療
病理組織検査
検査1（コンパニオン診断）
陽性
陰性
検査2
陽性
陰性
従来の治療
（標準治療）
17


大阪大学医学部附属病院
Osaka University Hospital
本日の発表内容
■ がんと遺伝子
■ 個別化医療
■ がんゲノム医療の現状
■ がんゲノム医療の今後の展望
18

がんゲノム医療とは？

19

がんゲノム医療とは

「がん患者の腫瘍部および正常部のゲノム情報を用いて治療の最適化・予後予測・発症予防をおこなう医療（未発症者も対象とすることがある．またゲノム以外のマルチオミックス情報を含める）」と定義する．

がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書
～国民参加型がんゲノム医療の構築に向けて～
2017年6月27日より抜粋

厚生労働省
Ministry of Health, Labour and Welfare

20

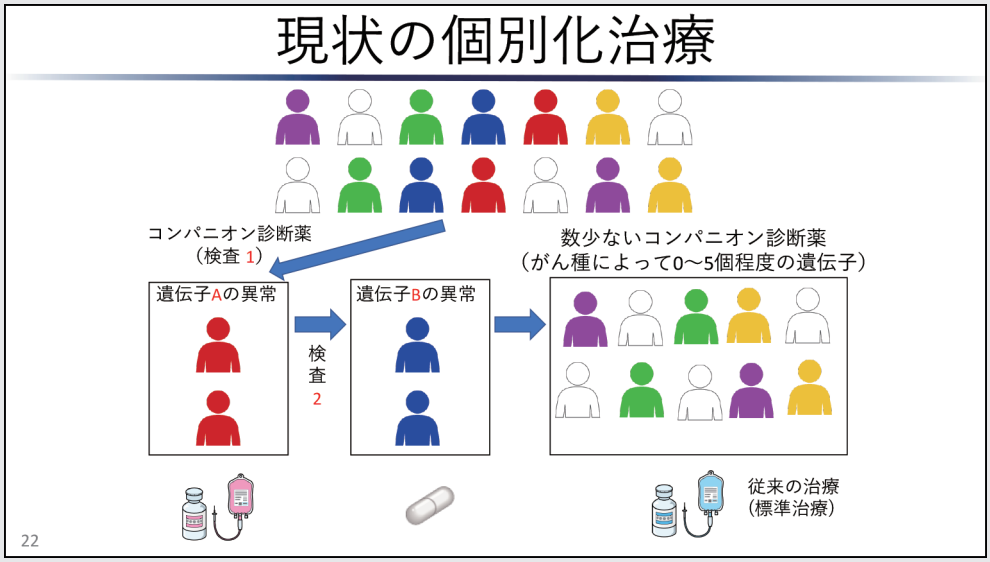
国策としてのがんゲノム医療

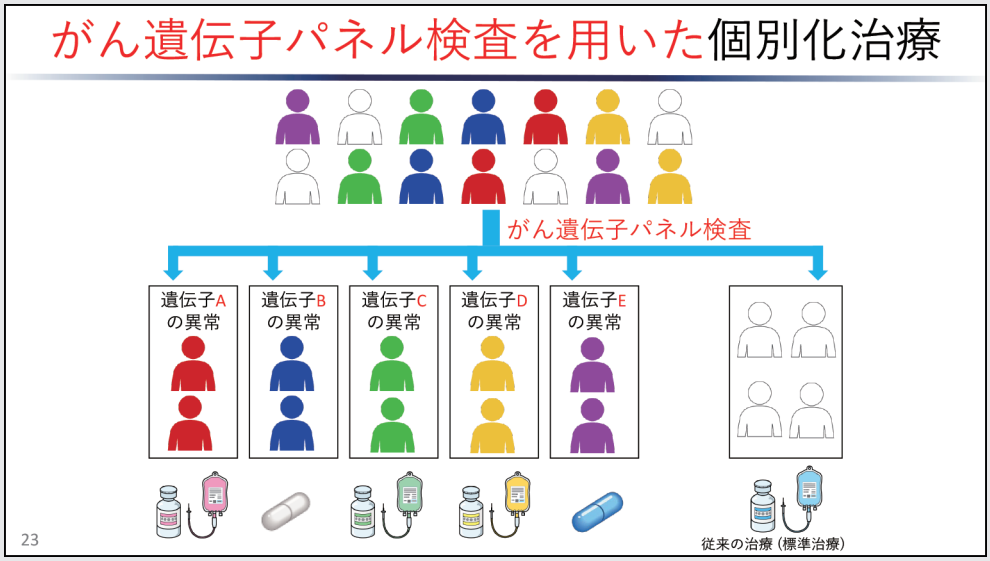
■2016年9月にバイデン前米国副大統領の呼びかけで日米韓保健大臣会合が開催され「がんに終止符を打つ」というテーマのもと，ゲノム医療の更なる推進と，データの国際的な共有等について協力を深化させていくことで合意した．

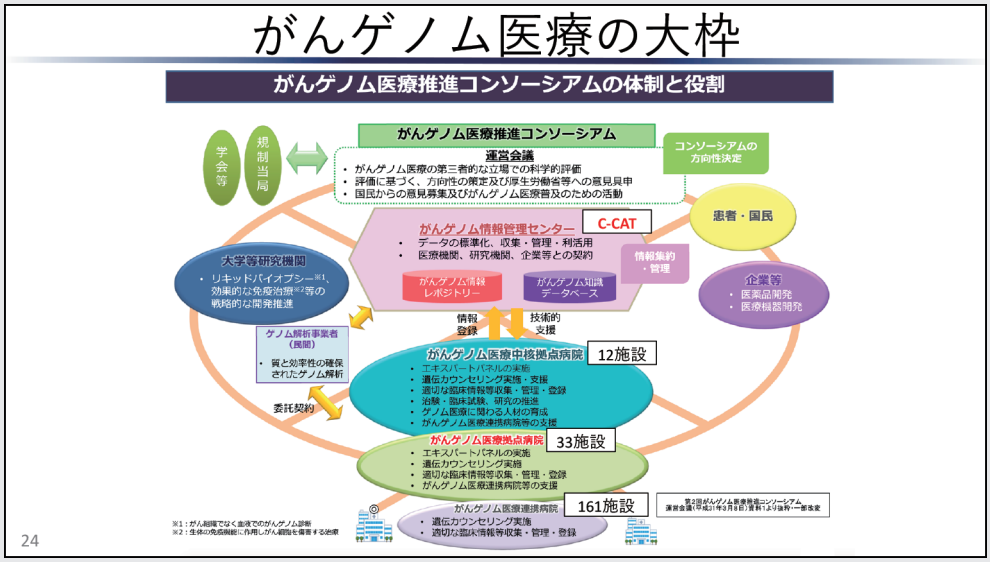
■2016年12月27日に開催された，がんゲノム医療フォーラム2016において総理から厚生労働大臣へ「がんに立ち向かう国民の命を守るためがんゲノム医療の計画的な推進」を行うようメッセージを受けた．

■厚生労働省の「データヘルス改革推進本部」のもと国内の医療従事者や研究者の力を結集して最新のがんゲノム医療を国民に提供する仕組みを構築するために必要な機能や役割を検討することを目的に「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会」（加藤和人教授は構成員）を開催した．

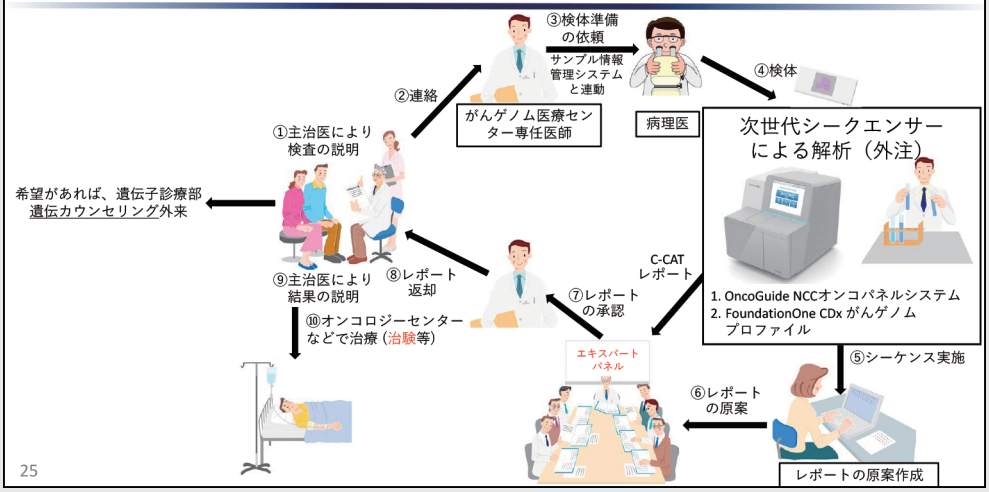
21


現状の個別化治療
コンパニオン診断薬
（検査 1）
遺伝子Aの異常
検査
2
遺伝子Bの異常
数少ないコンパニオン診断薬
（がん種によって0～5個程度の遺伝子）
従来の治療
（標準治療）
22


がん遺伝子パネル検査を用いた個別化治療
がん遺伝子パネル検査
遺伝子A
の異常
遺伝子B
の異常
遺伝子C
の異常
遺伝子D
の異常
遺伝子E
の異常
従来の治療（標準治療）
23


がんゲノム医療の大枠
がんゲノム医療推進コンソーシアムの体制と役割
学会等
規制当局
がんゲノム医療推進コンソーシアム
運営会議
・がんゲノム医療の第三者的な立場での科学的評価
・評価に基づく、方向性の策定及び厚生労働省等への意見具申
・国民からの意見募集及びがんゲノム医療普及のための活動
コンソーシアムの方向性決定
患者・国民
がんゲノム情報管理センター
C-CAT
・データの標準化、収集・管理・利活用
・医療機関、研究機関、企業等との契約
がんゲノム情報レポジトリー
がんゲノム知識データベース
情報集約・管理
大学等研究機関
・リキッドバイオプシー※1、効果的な免疫治療※2等の戦略的な開発推進
企業等
・医薬品開発
・医療機器開発
情報登録
技術的支援
ゲノム解析事業者（国際）
・質と効率性の確保されたゲノム解析
委託契約
がんゲノム医療中核拠点病院
12施設
・エキスパートパネルの実施
・遺伝カウンセリング実施・支援
・適切な臨床情報等収集・管理・登録
・治験・臨床試験、研究の推進
・ゲノム医療に関わる人材の育成
・がんゲノム医療連携病院等の支援
がんゲノム医療拠点病院
33施設
・エキスパートパネルの実施
・遺伝カウンセリング実施
・適切な臨床情報等収集・管理・登録
・がんゲノム医療連携病院等の支援
がんゲノム医療連携病院
161施設
・遺伝カウンセリング実施
・適切な臨床情報等収集・管理・登録
※1：がん組織でなく血液でのがんゲノム診断
※2：生体の免疫機能に作用しがん細胞を傷害する治療
24

がん遺伝子パネル検査の流れ

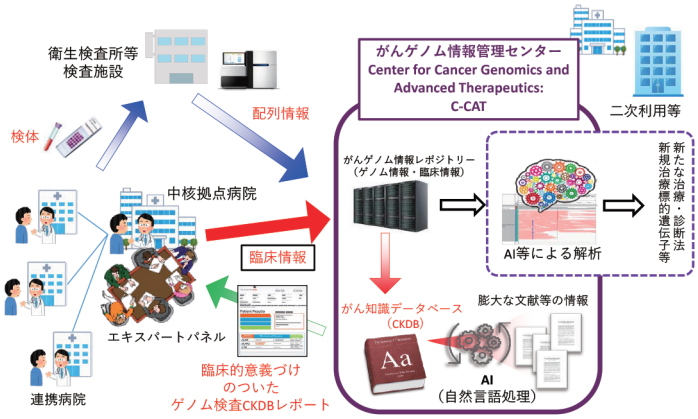


25

2018年6月1日　がんゲノム情報管理センター記者発表会　がんゲノム情報管理センター資料

がんゲノム情報管理センターへの登録

厚生労働省「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書」で設置が提言



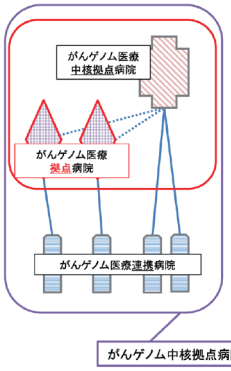
26

保険収載されたパネルと先進医療パネル（2019年6月1日）

がん遺伝子パネル検査システム	OncoGuide NCC オンコパネルシステム	FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル
対象疾患	標準治療がない固形がん患者又は局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者（終了が見込まれる者を含む）	
検査検体	病理組織検体と血液	病理組織検体
DNA量	100 ng	50 ng
解析可能遺伝子数	114遺伝子	324遺伝子
検出可能な遺伝子異常	遺伝子変異/コピー数異常/融合遺伝子	遺伝子変異/コピー数異常/融合遺伝子
開発者	国立がん研究センター/シスメックス（日本）	Foundation Medicine（米国）
製造販売元	シスメックス株式会社	中外製薬株式会社
測定場所	日本	米国
海外での承認	なし	米国FDA
国内での先進医療	終了（患者負担：約47万円）	実績なし
保険適用	あり（56万円：3割負担の場合は16.8万円）	

27

がんゲノム医療中核拠点病院等の機能



阪大病院の役割

患者説明（検査） → 検体準備 → シークエンス実施 → エキスパートパネル → レポート作成 → 患者説明（結果） → 治療

先進医療・治験 / 研究開発 / 人材育成

	患者説明 検体準備	シークエンス実施	専門家会議	レポート作成	患者説明	治療	研究開発	人材育成
中核拠点	必須	外注可	必須		必須	必須	必須	必須
拠点（案）	必須	外注可	必須		必須	必須	連携	連携
連携	必須	外注可	中核拠点あるいは拠点病院の会議等に参加		必須	必須	連携	連携

※ がんゲノム医療中核拠点病院又は拠点病院は、整備指針の要件を満たしていることを確認の上、自らが連携するがんゲノム医療連携病院の候補となる医療機関を、厚生労働大臣に申請する。

以後、がんゲノム医療中核拠点病院または拠点病院からがんゲノム医療連携病院の追加を、1年ごとを目処として厚生労働大臣に申請する。

28

当院のエキスパートパネルについて

■ 構成員

がん薬物療法専門医，臨床遺伝専門医，遺伝カウンセラー，認定病理専門医，分子遺伝学やがんゲノム医療の専門家，バイオインフォマティクス専門家

■ 運用

- 主にオンコロジーセンター5階の会議室で実施
- 第1，3木曜日に開催（月2回開催）

■ 症例検討の流れ

1. 主治医が症例提示を行う．
2. がんゲノム医療センター専任医師が，検査結果・キュレーション（データの整理）結果を提示する．
3. 治療標的となり得る薬剤の有無とその使用について構成員と主治医が討議をおこなう．

→ レポートの内容が確定する．

これまでに阪大病院で383例の保険収載パネルのエキスパートパネルを実施した（2020年10月末時点）

→ 症例数は日本トップクラス

【エキスパートパネルの様子】

COVID-19の影響で現在はWeb会議が中心

29

がんゲノム医療の課題

30

がん遺伝子パネル検査の保険適応の対象

標準治療がない固形がん患者又は局所進行もしくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者（終了が見込まれる者を含む）で関連学会の化学療法に関するガイドライン等に基づき，全身状態及び臓器機能等から本検査施行後に化学療法の適応となる可能性が高いと主治医が判断した者を保険適用とし，患者1人につき1回を限度として算定される．

→ 現在，国立がん研究センター中央病院が「進行期または再発の病変を有し，薬物療法の対象となる非小細胞肺がん，胃がん，大腸がん，乳がん，膵がん，胆道がんの患者を対象として初回治療時にがん遺伝子パネル検査を行うことの臨床的有用性を評価」している（約57万円，先進医療，200例）．

31

二次的所見への対応

■二次的所見（生殖細胞系変異）は，一定の確率で同定しうる．

■一般的に遺伝性腫瘍，家族性腫瘍の頻度はがん全体の約5%と考えられている．

■NCCオンコパネルを用いた臨床研究（TOP-GEAR）では，　約3%で生殖細胞系変異が同定された．

Sunami K et al. **Cancer Sci** 2019 110:1480.

■多くの患者さんは検査前に二次的所見の可能性について説明を受けていても，他人事と考えあまり意識していない．

■二次的所見が見つかった場合，血縁者にも影響を及ぼす．

32

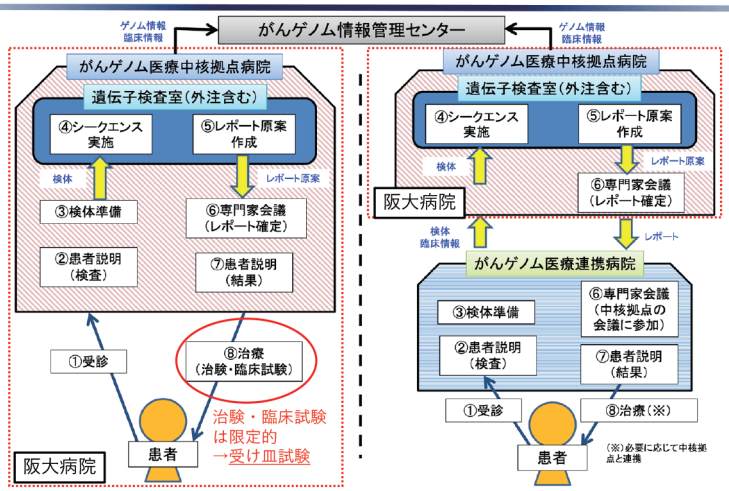
治験・臨床試験は限定的

遺伝子パネル検査が治療に結びつく割合（厚生労働省発表）

✓2019年6月1日～10月31日の期間にがん遺伝子パネル検査を行った62施設で行った805名のうち88名（10.9%）であった。

33

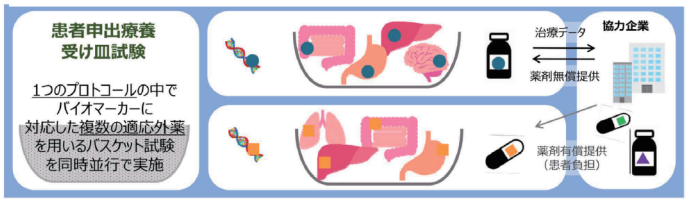
患者申出療養制度を活用してパネル検査後の選択肢を増やす.



34

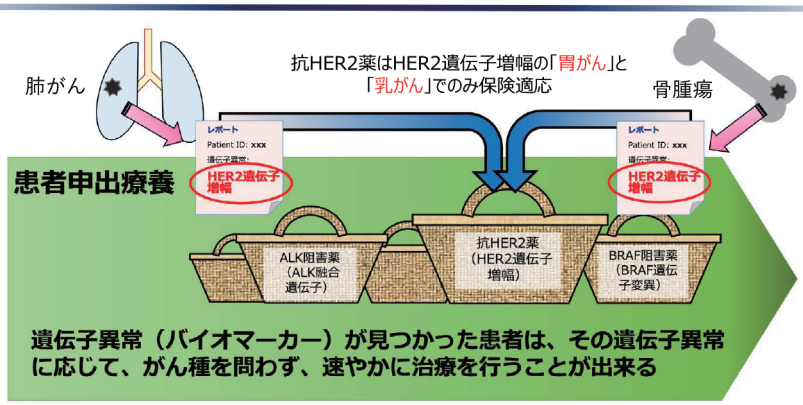
患者申出療養（受け皿試験）

がん遺伝子パネル検査の結果，効果が期待できる治療薬が見つかりながら，
治療が受けられない患者が生じうる.



35 患者申出療養制度を活用してパネル検査後の治療薬の選択肢を増やす.

がん遺伝子パネル検査後に想定される患者申出療養を速やかに実施するための方策（イメージ）



36 第12回患者申出療養評価会議（2018年11月22日開催）より

大阪大学における患者申出療養

■国立がん研究センター中央病院が全体の調整事務局となり，がんゲノム医療中核拠点病院を中心に行う多施設共同研究である．
■賛同が得られた企業から薬剤無償提供を受け，患者の自己負担軽減をはかる．
■有効性が期待できる結果の得られた薬剤は企業治験の実施や未承認薬・適応外薬検討会議への提案を行い，その後の医薬品の適応拡大や保険収載を目指す．
■申し出る患者は薬剤費用（今回は無償），医療機関で申出療養手続きに要する費用の支払いが必要で，今回は投与開始日に支払う（阪大病院：約63万円）．検査・入院費用等は通常の公的医療保険を使用可能である．
■医薬品の提供は，ノバルティスファーマ株式会社，中外製薬株式会社，小野薬品株式会社の三つの製薬会社である．今後，二社が加わる．
■エントリーから1ヶ月～の期間を要する予定である．

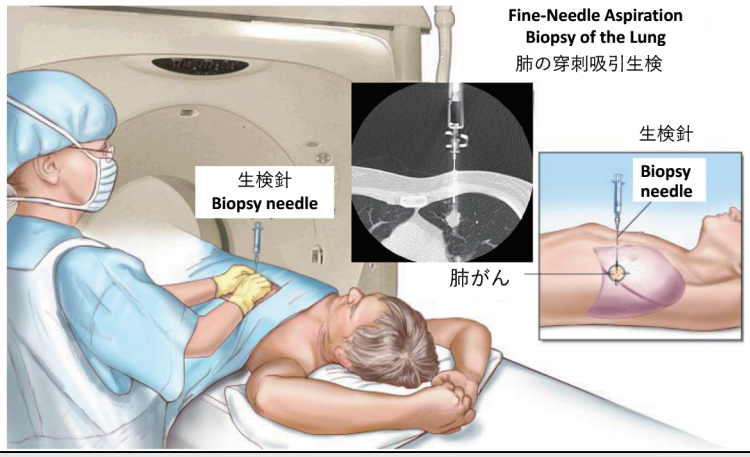
大阪大学医学部附属病院 Osaka University Hospital

本日の発表内容

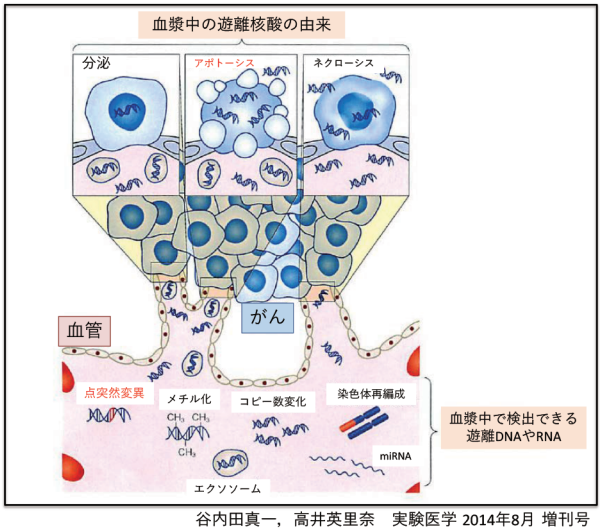
■ がんと遺伝子
■ 個別化医療
■ がんゲノム医療の現状
■ がんゲノム医療の今後の展望

38

遺伝子診断するためには・・・・



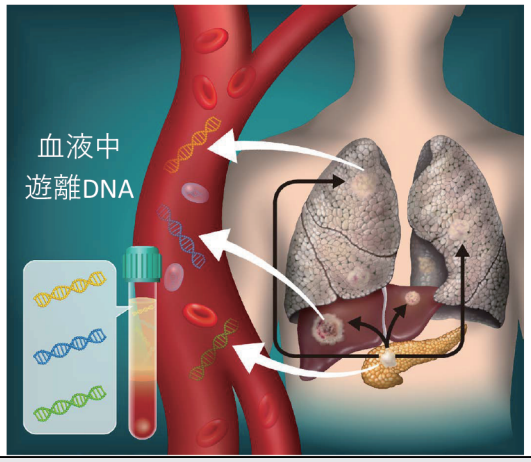
39



40

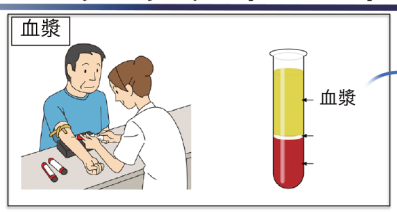
谷内田真一，高井英里奈　実験医学 2014年8月 増刊号

リキッドバイオプシー



41

リキッドバイプシー

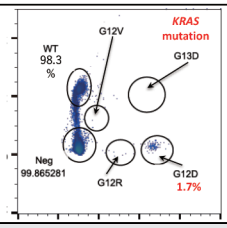


抽出

遊離DNA

デジタルPCRによる高感度な変異遺伝子の検出

次世代シークエンサーによる網羅的な解析

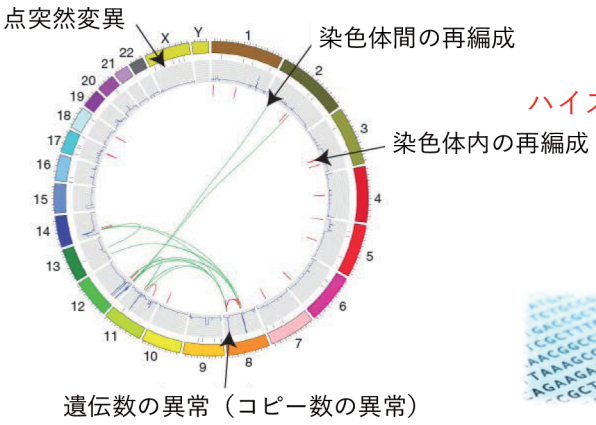


→ 患者ごとの
腫瘍マーカー

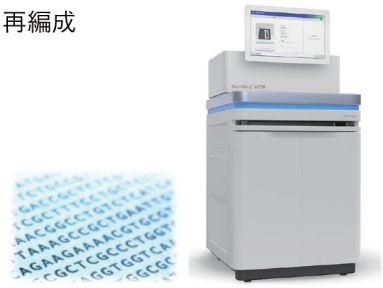
→ 治療標的遺伝子の探索（個別化医療）

42

全ゲノム解析



ゲノム解析が
ハイスループットで安価に！



43

大阪大学医学部附属病院
Osaka University Hospital

まとめ

■国民皆保険のもと，保険診療としてがんゲノム医療が2019年6月から始まった．

■本検査により，遺伝子治療に基づいた治療を受けることができる患者は限定的である．

■今後，二次的所見について，国民全体で議論する必要がある（と個人的に思う）．

■現時点では，ゲノム医療は歩み始めたばかりであるが，今後は全ゲノム解析等で「日本人のがん」の特徴をゲノムの観点からAll Japan体制で解明し，『がんとの闘い』に挑む．

44

講演 4

FAP 患者の病気への思い

土井 悟

家族性大腸ポリポーシス患者と家族の会「ハーモニー・ライン」

はじめに

本日は、患者の立場からお話をさせていただく。

私の病気、家族性大腸ポリポーシスというのは、APC遺伝子の変異が原因で、大腸にポリープが極めて多数発生する遺伝性の病気だ。16歳ごろから大腸にポリープが発生し、そのままにしておくと40歳前後には約半数は大腸がんになる。遺伝する確率は高く、患者の子どもそれぞれに50％の確率である。最近では突然、家族歴もなく発端者となり発病される方もおられる。私は母親から受け継ぎ、1993年1月に発症した。近くの病院で、大腸がポリープだらけのレントゲン写真を見た時は恐怖を覚え、診断された時は逃げ出したくなった。子どもも幼く、7歳ぐらいだったので、子どもへの遺伝もとても心配した。手術を受けた27年前、この病気はあまり知られておらず、患者の孤立感は大きく、絶海の孤島に独り投げ出されたような不安な気持ちで過ごしていた。

患者会「ハーモニー・ライン」の設立

主治医の勧めで、1997年8月と11月に兵庫医科大学に患者4名と先生3名が集まり活動をはじめ、現状を前向きに考え、傷をなめ合うような集まりにしないことを確認し、1998年1月17日に患者会「ハーモニー・ライン」が誕生した。この1月17日というのは、ちょうどその3年前に阪神淡路大震災が起きた日だ。私たちも阪神淡路大震災を忘れず、そして、その震災の中から立ち上がっておられる兵庫県の方たちのパワーというものを感じ、自分たちもがんばろうという気持ちで進めることにした。

ハーモニーという言葉は、大腸など全摘をしてもうまく体調を整えること、そして多くの人と協調・調和をすることを意味する。ラインは、多くの方とつながるという意味をあらわしている。先生方をはじめ医療関係の方々のご協力、そして病気の仲間に支えられたことがとても大きく、私自身「病気のサークル活動」と気軽に考えたことで、ここまで続けてこられたと思う。

2000年ごろにホームページを作ったことで、会員は北海道から沖縄まで広がっている。今では100名を超えるまでになった。活動内容としては、6月中旬に年初総会。そして10月ごろにレクリエーション、1月中旬に年度末総会という流れだ。

学会の患者会ブースにも参加した。先生方に対して、なかなか個人的に講演を依頼することが難しいため、このような学会に参加することで、関係者の方、医療関係の方のご縁をいただくようにしている。おかげで学会、あるいはこのたびのようなシンポジウム、学生・大学院生への講演や、大学院生の論文研究のお手伝い、そしてカウンセラーの方からピアサポートへの協力などの依頼が入るようになってきた。このことについては、できる限り協力させていただいている。また、総会などの行事にも大学関係者、大学院生、医療関係者の方など、多くの方に参加いただけるようになった。

これは昨年の札幌で開かれた学会の時に、北海道在住の患者会の方2組と私たちで話し合っているところだ（スライド3）。このように患者会会員の交流も活発にできることになり、患者さんの病気への理解、あるいは気持ちの変化も現れてきた。

患者・患者家族・会員以外の方へのサポート

こうしたサポートも患者会にとってとても大切な活動となる。設立時の心細い気持ちが痛いほどわかるので、問い合わせには、会員以外の方も会員と同じように対応するようにしている。電話だけでなくメールでの問い合わせにも、必ず電話で連絡するようにしている。私自身の11年前の定年をきっかけに、事務局を兵庫医科大学から自宅にかえたので、比較的スムーズに対応できるようになった。

また、会員ではないがカナダ在住の日本人の方とはメールで交流、サポートを行っている。また韓国、ロサンゼルス在住の日本人の方からも、何度か問い合わせをいただいた。最近も、新たにカナダ在住の日本人の方から連絡があり、メールで話をしているところだ。

続いてピアサポートについて、遺伝カウンセラーの方からの相談も受けている。可能な限り協力させていただいているので、何かあればご連絡いただきたい。

次に、紙媒体の「FAP Passport」という疾病管理ノートはすでに作成したが、スマートフォンアプリで利用できるように電子版の疾病管理ノートを計画しており、現在IT起業家に制作をお願いしている。できればデータをクラウドに置いて、記入も患者自身だけでなく主治医や看護師、遺伝カウンセラーの方なども書き込める形式を目指している。

ここまで実現するには、とても大きな金額がかかるので、実現は難しいかもしれない。ただ、これからはすべてのものがネットにつながるIoT時代が近づいている。患者もネットにつながり、定期的な検査を必ず受けられるようにし、寿命を全うできればと考えている。

出生前診断などの遺伝子診療について賛否両論あるが、冷静にどう向き合うべきか考える時代に入ってきた。いずれの意見も間違いではないと考える。ただ、そこに患者の意思が反映されていないように痛感している。一律に判断するのではなく、各個人の判断に任されることがいちばんではないだろうか。自分や家族の人生は、各家族でしっかりと話し合うことが大切。自ら結論を出すことが望まれる。

最後に、株式会社ミライロとバリアフリー･共生社会へ向けて協力することを確認している。場所のバリアフリーだけでなく、心、考えのバリアフリーを進めることで、差別が減少するだろう。

患者の気持ち

最初にお話ししたように、私たちの病気は大腸全摘、直腸の大半を摘出する。ただ、これで終わりではない。手術を受けて、やっと治療のスタートに立つことができる。手術した大腸・直腸以外の消化器系内臓の内視鏡検査、あるいはそれに対しての手術を定期的に続けなくてはならない。私も若い時は半年に1回検査を受けていた。わずか3センチ弱の直腸、毎回15個から16個のポリープを切除してもらっていた。今は1年1回になり、切除してもらうポリープも10個前後に減った。ここが他の病気と大きく異なるところだ。

この検査の時に飲まなくてはならない下剤の負担も、とても重い。私は幸い飲むのは苦しく

ないのだが、途中で吐き気をもよおすなどで、全部飲めないという方もおられ、検査をしたくない、というふうに考えられる方もおられる。

さらに、このような手術をして、術後の身体がどのようになるのか想像がつかないため、不安が募る。家族へ遺伝する確率がそれぞれ50％と高いため、患者は自身のことと家族のことの二重の悩みを抱える。精神的・経済的負担がとても大きい。患者さんには、生活保護を受給しているため、検査は子ども主体にして自分は後回しにされている方もおられる。

残った消化器系臓器に関して、内視鏡で定期的に検査・手術を受けるために、年に何度か通院しなくてはならない。そのため仕事を失う不安もある。実際に、正職員からパート職員に変更された方もおられる。仕事に復帰しても、以前のように働けず、職場で理解が得られないことに悩む方もおられる。私も脱水症状がひどく、なかなか理解してもらえずに悩んだ。

また、結婚に際し、相手の方やご両親の理解を得られるか悩まれる方もある。当事者同士で話し合って乗り越えるしかないが、なにか患者会でお手伝いできることがあればと思う。若い方が病気をうまく受け入れ、ご両親の理解も得られることで、交際や結婚につながっていくだろう。

また結婚されて出産を望まれる方も見受けられる。病気をしっかりと受け止めることで、前に進めるのではないだろうか。当事者間の話し合い、生まれてくる子どもの状況への理解から、近年状況に変化が出ているように感じている。これからも正しい情報を発信していくことが、患者会の大切な役割の1つだと思う。

10年ほど前、毎年、厚生労働省に指定難病に認定してもらおうと陳情に行っていた。しかし、指定難病に認定されるのは難しいと痛感した。ただ、先生方のご尽力で、3年前に小児慢性特定疾病に認定してもらうことができた。

先生方は、これ以上の進展は難しいと感じ、薬やワクチン、遺伝子操作などの先進医療の研究へ方針を転換された。現在、一部だが、それが実を結びかけているところだ。将来は手術せずに病気が治療できる時代が来ると期待している。実現すれば、病気を発病しても悩むことがなくなるかもしれない。

患者の人生

遺伝性の病気に対する周りの視線を気にする方がとても多い。そのため、誰にも相談できず孤独感にさいなまれる方もおられる。ゲノム情報に関する研究が進むにつれて、ほとんどの病気は遺伝子の変異が関係していることがわかってきた。この情報がなかなか社会に広まらないため、遺伝性腫瘍というだけで特殊な病気に見られる。私が手術した27年前に比べると、かなり変化してきているとはいえ、まだまだ根強いものがある。

そのため、発病がわかると、知られたくないという気持ちが強くなるようだ。患者会へ入会希望の問い合わせがあっても、入会される方は半分強。家族性大腸ポリポーシスという病気は、ご自身の発病がわかると、家族への遺伝の不安が強くなる。相談される方は、口を揃えて「子どもへ遺伝したら……」とおっしゃる。また、ご両親、特に母親が自分を責めて悩まれるケースも多い。そのため、家庭不和などから離婚に至ることもある。

近年、遺伝子情報の解析が進み、病気発病の原因として遺伝子変異が深く関係していることが判明しているため、こうした情報を広く社会に発信できれば、病気への理解が進むと考えられる。社会への発信は、患者会だけでは難しい。いつか、医療関係者の方々も含めて、ともに社会へ発信する集合体ができるように願っている。

定期的な発信が大切で、これが実現すると、患者にとっては大きな心の支えになる。病気と遺伝子の関係が広く社会に浸透することで、希少な遺伝性の病気が普通の病気として受け入れられる日がやってくるだろう。将来、遺伝性の病気への偏見がなくなり、すべての人が平等で対等な立場の、真の共生社会の実現を目指していきたい。

おわりに

患者会発足当時は、私自身も名前を公開せず、事務局も兵庫医科大学の医局にしていただいていた。1999年、NHKの取材を受ける時に家族で話し合い、悪いことをしているのではないので、顔・名前を公開することで相手に情報をしっかりと伝えることができる、という結論に至った。その後は、名前などを公表して取材を受けるようなった。

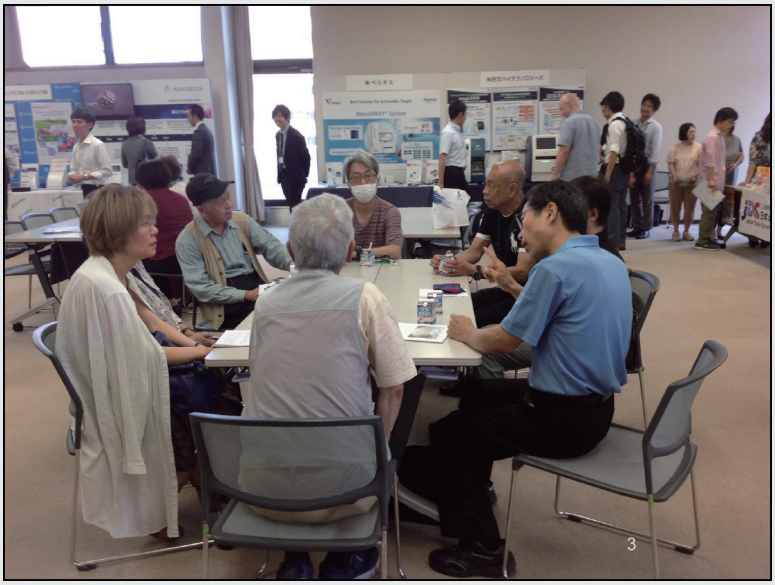
結果、いろいろなご縁をいただくことになった。多くのご縁をいただくうちに、病気に対する感謝の気持ちが強くなり、私自身、素直に「病気も個性だ」と考えるようになった。病気を個性の1つと受け入れることは、患者には大きな心の支えになる。前向きに生きる気持ちが生まれてくる。その結果、病気を恨むのではなく感謝する気持ちが生まれ、人生を前向きに楽しむ余裕が持てるようになる。病気も個性の1つ、との考えが患者以外の人にも広まると、病気の人、身体の不自由な方など、いろいろなハンディキャップのある人と、健康な人が、共生する社会の実現が近づくように感じる。

遺伝性の病気ということで隠そうとする人がおられるのも事実だが、隠すことで病気への偏見や差別はなくならない。世界には髪の色、目の色、肌の色を含め、まったく同じ人は存在しない。違うことが自然で、それが個性であり、外見だけでなく病気も、ありのままに受け入れることができれば解決するように感じる。

明るく前向きな気持ちで過ごすことが大切である。患者会活動を続けるうちに、病気のおかげで多くの方とご縁が生まれることに気がついた。今日も本当にたくさんの方とご縁をいただいていると思う。周りにいる人の個性を認め合う社会の実現のためには、すべての人が同じ土俵で、生き生きと生活する共生社会を目指さなくてはならない。患者会だけでなく、医療関係団体などと一緒に、社会に発信することが重要だ。そうした社会が実現すると、発病した時の精神的負担が軽減され、病気としっかり向き合い、治療を受けることができるようになる。ここにお集まりいただいている皆様のお力添えを切に望む。どうかよろしくお願いしたい。

「FAP患者の
病気への思い」
ハーモニー・ライン
（家族性大腸ポリポーシス患者と家族の会）
代表　土井　悟
https://www.harmonyline.com

2


3

2. 病気への思い（患者の気持ち）

- 発症が分かると希少な病気なので悩むことが多い
  - ◆手術が終わりではなく病気治療のスタート
  - ◆術後はどのような身体になるのか想像がつかない
  - ◆遺伝する確率が50%と高いので子供への遺伝が心配
  - ◆自分のこと家族のことで、二重の苦しみ、
    そのため精神的・経済的負担がとても大きい
  - ◆術後も定期的に検査や手術を受けるため、仕事を失う不安
  - ◆仕事に復帰しても以前のように働くのに時間がかかるため、
    職場で理解が得られないことに悩む
  - ◆生活保護を受けているため、
    自分は検査を受けずに子供の検査が中心の生活
  - ◆仕事や結婚への不安と差別

不安な気持ちを持って生活しているので、
厚労省へ約10年指定難病への陳情を行うが認めてもらえず
病気の完治を目指し、先生が治療薬の開発へ方針を変更

https://www.harmonyline.com 4

3. 患者が前向きに生きるため

- 遺伝性の病気に対する周りの厳しい視線
  一般的に病気は遺伝子の変異が関係している
  その知識を広く社会に広めることが重要
  患者会へ入会の問い合わせがあっても入会者は半数強
  両親・特に母親は自分を責める気持ちが強く、一方的に悩む

社会の意識を変えるため、医療関係者の方が正しい情報を
伝えることが大切、それが患者の心の支え

病気を個性と考え、全てを受け入れ、前向きに生きる
遺伝性の病気への偏見をなくし、共生社会の実現

https://www.harmonyline.com 5

4. 病気を個性と考えられる社会へ

- 医療機関と患者会の連携が重要
  学会やシンポジューム、患者会など、様々な
  機会に交流を重ねる

医療者と一緒に専門的な正しい情報を社会へ発信
ほとんどの病気が遺伝子が関係していることを
社会に広める

- 病気を個性と考える
  希少な遺伝性の病気も一般の病気と同じ立場になる
  発病したときの精神的負担が軽減される
  病気としっかり向き合い、治療を受けられる

https://www.harmonyline.com 6

ご清聴ありがとう
ございました。
https://www.harmonyline.com
7

パネルディスカッション

【司会】

加藤 和人

大阪大学大学院 医学系研究科

【指定発言】

荒尾 晴恵

大阪大学大学院 医学系研究科

【パネリスト】

松尾 恵太郎

愛知県がんセンター研究所 がん予防研究分野

宮川 剛

藤田医科大学 総合医科学研究所 システム医科学研究部門

谷内田 真一

大阪大学大学院 医学系研究科　がんゲノム情報学

土井 悟

家族性大腸ポリポーシス患者と家族の会「ハーモニー・ライン」

【指定発言】

荒尾 晴恵

私は、がん看護、緩和ケア、看護学の研究、それから、がん看護専門看護師という専門職があるのですが、その育成に携わっております。本日はその観点から少しお話をさせていただきます。それでは最初のスライドを見ていきましょう（スライド2）。

聖路加国際病院の名誉院長であった日野原重明先生は「癌の診断はサイエンスである。しかし癌の告知はアートである」と書かれています。つまり、サイエンスの手立てを、病む人の個別性に応じて適応するケアの技がアートというわけですが、看護学教育は、このArt & Scienceに基づいており、個別化するがん医療において重要な役割を果たすものです。

がん医療に携わる専門的な看護職を示しているスライドをご覧ください（スライド3）。医師には専門医というその分野の専門家がいます。同様に看護師にも、そうした資格制度があるので紹介いたします。まず、専門看護師、CNS（Certified Nurse Specialist）。 こちらは大学院で2年間の教育課程を修了し、資格試験を受験します。次に、認定看護師、CN（Certified Nurse）。こちらは当初6カ月の教育課程だったのですが、特定行為研修が組み込まれて1年間の教育課程になりました。教育課程の修了後、資格試験を受験します。それぞれの役割は表に示す通りで、実践・相談・調整・倫理調整・教育・研究等の多様な役割を臨床現場で担うことになります。

2020年11月現時点で、がん看護の専門看護師は全国に881名おります（スライド4）。がん看護専門看護師は、主に病院で、病棟・外来、それから管理部門に勤務しています。専門性を発揮するために横断的な活動ができる部署で勤務することが多いのが現状です（スライド5）。

病院の機能による、がん看護専門看護師の勤務者数を見てみましょう（スライド6）。がん診療連携拠点病院では506名のがん看護専門看護師が働いています。先ほど900名近くのがん看護専門看護師ともうし上げましたが、その内の500名は、がん診療連携拠点病院での勤務になっています。

ここからは、本日の講演にありました、ゲノム医療でのがん看護実践に関するお話をさせていただきます。患者さんの語りとして坂井律子さんの『<いのち>とがん　患者となって考えたこと』という書籍の中にある文言をご紹介します（スライド7）。坂井さんは、NHKの編集局長として山口から東京に戻ってきた矢先の2016年に膵臓がんの診断を受け、治療を受けられたが2018年に再発し、遺伝子検査を受検されました。その際の語りとなります。

「遺伝子変異の欄には、KRASとTP53という2つの遺伝子変異が記載されていた。もう少し聞きたいことがあるような気がしたが、『KRASって何ですか』など、あまりに初歩的なことを聞くのもどうなのか。普段からかかっているわけでもない病院、しかも全国から患者が押し寄せる外来で、長々と時間をとるのは憚られた」。これこそ、ケアに根ざしたアートの技が必要とされている場面であり、遺伝子検査を受けられた患者さんの置かれた状況を、とてもよく表現されておられます。

では、がん看護専門看護師等、専門的な看護師はゲノム医療とどんな関係を結ぶことができるのか、ということを考えていきましょう。ゲノム医療の対象は、先ほど谷内田先生のご講演にもあったように、標準治療がない、もしくは終了する患者であり、パネル検査を

しても治療につながる確率が低く、対象となる患者の特性を踏まえた対応が必要になります。また、各施設での体制の違いや、かかわる人びとへの教育の不足があります（スライド8）。

スライド9は、昨年私たちが行った、がん診療連携拠点病院所属のがん看護CNSを対象とした調査の結果で、回答は約半数程度からありました。がんゲノム医療に携わっているかどうかで見てみると、こちらの円グラフ（スライド9左側）ですが、携わっている対象者は34％となっています。携わっているところを詳細に見てみると、がんゲノム医療中核拠点病院や連携拠点の相談支援センターや緩和ケアセンターでした。そして、相談窓口、治療、緩和医療、検査説明、結果説明、そして専門家会議、エキスパートパネルといわれる場面でのかかわりでした。

この中で、ゲノム医療に対して倫理的課題があるとCNSは感じていたので、さらに今年度インタビュー調査を行っています。実際にどのような倫理的な問題に対応しているのか、あきらかにしているところですが、その一部をご紹介します。この緑のところ（スライド10）がパネル検査の流れで、その時期ごとで様々な倫理的問題が生じていると、CNSは捉えています。

例えば、パネル検査の説明時、検査を受けるか否かの意思決定では、こちら（スライド10左上方）に提示しているような、予後や積極的治療終了の告知を患者さんに行うことでの、心理的負担の大きさがあります。くわえて、そういった検査の複雑性や説明の不十分さという面で、患者さん自身の自律的な意思決定が妨げられています。患者さんの病状状態によって、パネル検査やその後の治療が、患者さんの益にならない場合があります。

結果開示の場面では、治療法がない場合、結果説明によって患者さんの希望や期待を失わせることになります。患者の二次的所見に対する理解が把握できないままに結果説明が行われています。

さらに、治療選択の場面では、居住地の病院の立地が、治験を受けられるか否かに影響を及ぼします。それから、パネル検査を受ける患者が並行して専門的緩和ケアを受けるのが難しい場合がある、ということも挙がっています。

がん看護専門看護師、それから、こういったところにかかわる認定看護師は、これらの課題を認識しつつ、日々、患者さんとご家族に対応している状況です。ゲノム医療というサイエンスを患者さん個人に適用する際には、こういった個人の状況を見極めて、アートとしての技を用いてケアすることが医療者には求められていると思われます。

がん看護専門看護師およびがん看護にかかわる認定看護師の活用をしていただくことで、そのアートの部分がよりよい技となって患者さんやご家族に提供可能となり、多くある課題を一緒に解決していくことができるのではないか、と考えております。

文部科学省 新学術領域研究 2020年度
市民公開シンポジウム
がんと向き合う医学のいま
- 研究・医療・社会のコラボレーション -

看護職の視点からの発言

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻
荒尾　晴恵

Art & Science

広義の「医（medicine）」は医学も看護学も包括したもので、「医」の中には広義の「care」の概念が含まれ、医術とも表現され、この術はアートを取り込んだものである

「癌の診断はサイエンスである。しかし癌の告知はアートである」（日野原重明）

サイエンスの手だてを病む人の個別性に応じて適用するケアに根ざした技がアートである

看護学教育はこのArt & Scienceに基づいて行われており、がん医療において重要な役割を果たしている

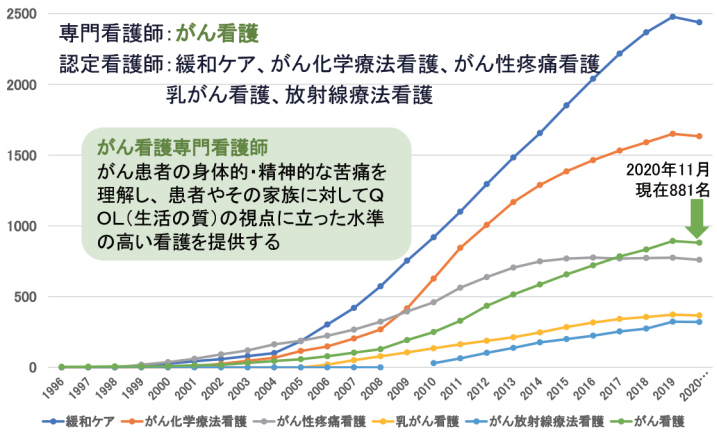
2

がん医療に携わる専門的な看護職

	教育課程の年限	関係する機関
専門看護師 Certified Nurse Specialist	大学院（修士課程）	・日本看護系大学協議会において教育課程の審査 ・日本看護協会の資格審査 ・5年ごとの更新
役割：実践・相談・調整・倫理調整・教育・研究		
認定看護師 Certified Nurse	6か月（B 課程） 2020年度から特定行為研修を含む1年間（A課程）	・日本看護協会の教育課程審査、資格審査 ・5年ごとの更新
役割：実践・指導・相談		

3

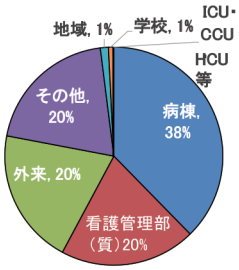
がん看護領域の認定看護師・専門看護師分野の人数



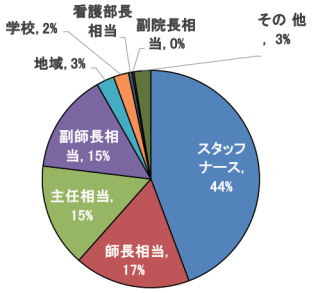
日本看護協会HP：https://nintei.nurse.or.jp/nursing/qualification/ 4

がん看護専門看護師の活動の場

所属先種別登録者数
（2019年12月末現在）



病院勤務者の職位別登録者数
（2019年12月末現在）



主に病院で、病棟、外来、管理部門勤務している
専門性を発揮するため、横断的な活動ができる部署で勤務することが多い

日本看護協会HP：https://nintei.nurse.or.jp/nursing/qualification/ 5

病院の機能によるがん看護専門看護師勤務者数

特定機能病院、がん診療連携拠点病院.救命救急センター、総合周産期母子医療センター勤務者(延べ数)

（赤字）は全CNS数：がんCNS以外もがん拠点に多く配置されている

所属	施設数 ※	所属施設数	人数
特定機能病院	85	76（83）	224（513）
がん診療連携拠点病院	401	237（286）	506（1097）
救命救急センター	289	162（230）	303（820）
総合周産期母子医療センター	108	70（97）	166（504）

※ 特定機能病院承認状況（平成29年（2017）4月1日）
がん診療連携拠点病院指定状況（平成30年（2018）4月1日）
救命救急センター設置状況（平成30年（2018）2月1日）
総合周産期母子医療センター設置状況（平成30年（2018）4月1日）

6

ゲノム医療におけるがん看護実践
がん専門看護師の役割

患者さんの語り

その日、渡された結果はA４の用紙１枚だった。遺伝子変異の欄には、KRASとTP53という二つの遺伝子変異が記載されていた。もう少し聞きたいことがあるような気がしたが、KRASってなんですか？などあまりに初歩的なことを聞くのもどうなのか？普段からかかっているわけでもない病院、しかも全国から患者が押し寄せる外来で、長々と時間をとるのは、憚られた。

坂井律子

＜いのち＞とがん　患者となって考えたこと

7

ゲノム医療におけるがん看護実践
がん専門看護師の役割

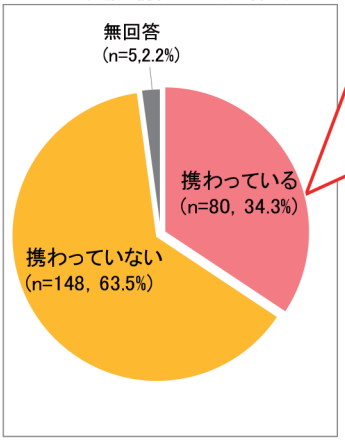
- ✓ がんゲノム医療　2017年より国策として進展
- ✓ がん遺伝子パネル検査の結果を活用
- ✓ がん遺伝子パネル検査　2019年6月に保険収載
- ✓ 対象は、標準治療がないもしくは終了する患者
- ✓ パネル検査をしても治療につながる確率が低い
- ✓ 対象となる患者の特性からがん看護専門看護師の活躍が期待されている

・施設ごとに異なるがんゲノム医療に関する診療体制のために、がん看護専門看護師に期待される役割が多様
・がんゲノム医療に対する継続教育体制の整備

8

がんゲノム医療に関わるがん看護CNS
～がん診療連携拠点病院所属のがん看護CNSを対象とした調査結果～

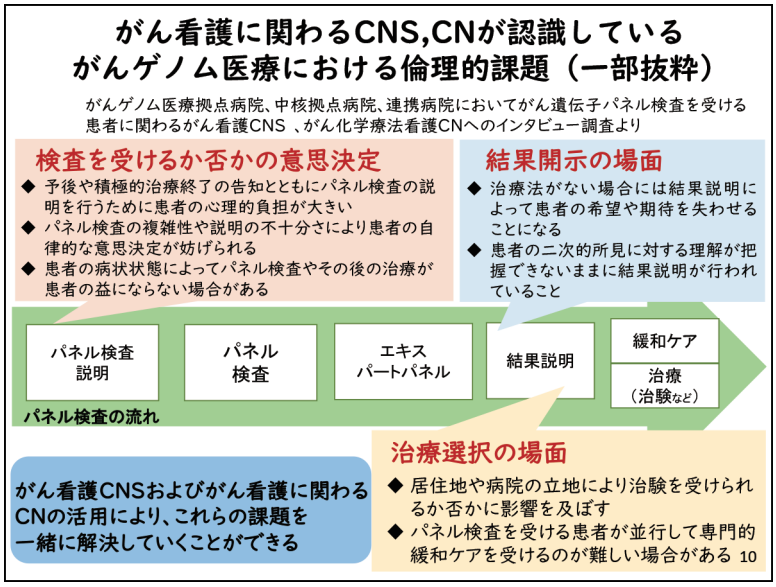
がんゲノム医療に携わっているか否か(n=233)



がんゲノム医療に携わっている者の内訳(n=80)

背景	n (%)
がん看護CNS経験年数	7.1±4.4年
勤務場所(複数回答)	
相談支援センター	30(37.5)
緩和ケアセンター	28(35.0)
外来(化学療法室含む)	18(22.5)
病棟	7(8.8)
教育管理部門	3(3.8)
その他	7(8.8)
がんゲノム医療に携わっている時期 (複数回答)	
相談窓口	48(60.0)
治療/緩和医療	28(35.0)
検査説明	23(28.8)
結果説明	23(28.8)
専門家会議	18(22.5)
がんゲノム医療中核拠点病院等の施設要件	
がんゲノム医療連携病院	51(63.8)
がんゲノム医療中核拠点病院	12(15.0)
指定なし	17(21.2)

9


がん看護に関わるCNS,CNが認識している
がんゲノム医療における倫理的課題（一部抜粋）
がんゲノム医療拠点病院、中核拠点病院、連携病院においてがん遺伝子パネル検査を受ける患者に関わるがん看護CNS 、がん化学療法看護CNへのインタビュー調査より
検査を受けるか否かの意思決定
◆ 予後や積極的治療終了の告知とともにパネル検査の説明を行うために患者の心理的負担が大きい
◆ パネル検査の複雑性や説明の不十分さにより患者の自律的な意思決定が妨げられる
◆ 患者の病状状態によってパネル検査やその後の治療が患者の益にならない場合がある
結果開示の場面
◆ 治療法がない場合には結果説明によって患者の希望や期待を失わせることになる
◆ 患者の二次的所見に対する理解が把握できないままに結果説明が行われていること
パネル検査説明
パネル検査
エキスパートパネル
結果説明
緩和ケア
治療（治験など）
パネル検査の流れ
がん看護CNSおよびがん看護に関わるCNの活用により、これらの課題を一緒に解決していくことができる
治療選択の場面
◆ 居住地や病院の立地により治験を受けられるか否かに影響を及ぼす
◆ パネル検査を受ける患者が並行して専門的緩和ケアを受けるのが難しい場合がある
10

【質疑応答・総合討論】

司会（加藤）：司会進行役をさせていただきます、主催者の大阪大学の加藤ともうします。どうぞよろしくお願いいたします。

荒尾さんが出されていた言葉を少しお借りすると、サイエンスとアートというところを、本日はグルッと見渡すことができたのではないかと思うのですが、皆様いかがだったでしょうか。

それを受けて、少し長めの時間をとりまして、皆様にいただいた質問に答えたり、あるいは少し意見交換を行い、パネルディスカッションを通して深めていきたいと思います。

オンラインシンポジウムというのは皆様の顔が見えません。その点、残念に思っています。皆様がどういう方なのか、まずは事前に送っていただいた参加動機を振り返らせてください。

今日はほんとに若い方が大変多いのですね。10代の方もおられますし、20代・30代の方もおられて、たいへんうれしく思っております。いわゆる学生さんのような方々から、患者や家族としてがんにかかわっている方まで、多様な方が本日おられるということですね。

そしてここで、いきなりなのですけれども少し臨場感を出して、皆様にこのZoomの画面上で投票をしていただいて、双方向のやりとりをしたいと思います。今この190人ほどの方がどういう方なのか聞かせていただけないでしょうか。2つだけ質問を用意しました。

質問①：がんゲノム医療という新しい医療が日本で始まっていることをご存じでしたか――「はい」または「いいえ」、知っているか知らないか。

質問②：将来、がんの研究に携わってみたいと考えていますか。

①に関して、8割ぐらいの方が知っておられて、でも2割ほどの方は「知らなかった」とおっしゃっていただいている。それから、将来に関する研究については、これは大人の方もお答えいただいているのかもしれないですが、4割の方が「やってみたい」と。「いいえ」とお答えいただいた方は、違う分野におられるのかもしれませんね。ありがとうございます。

では投票はこれぐらいにしましょう。かなり関心の高い方がおられるということがよくわかりました。それから、おそらくは高校生・大学生は、将来のかかわり方、研究などにかかわることを自分の問題として考えておられるのではないかと思います。

それではまず、事前にいただいた質問の中から、今日は5つを取り上げたいと思います。講演について深めていただく機会にもなると思いますので、講演者の方々へ順番にお願いして、お答えいただきたいと思います。「①がんは何科の病院で治療するのですか」ということですが、谷内田さん、いかがでしょう。非常に大きな、漠然とした質問になっていますが。

谷内田：「がんは何科の病院で治療するのですか」というのはケースバイケースだと思うのですが、もし、がんと診断されているのであれば、例えば、○○県がんセンターとか、そういったところで治療するのもいいと思います。がんの進み具合によっても違うと思いますし、立地によっても違うと思います。

僕からの一番の推薦は、例えば自分のかかりつけのお医者さんに相談して、ご紹介いただく、という方法です。僕自身、今は大阪大

学ですが、前の病院は国立がん研究センター、東京で勤めていました。全員が全員、国立がん研究センターで治療するわけにはいかないので、まずは自分のかかりつけで、自分の病気のがんがどれぐらいの進み具合なのか、そういった情報を、まずその担当の先生から紹介してもらう。それで、非常に珍しい病気なので、これは○○の病院でしか治療ができないということになれば、そちらに紹介していただく、という形をとるのが一番いいかなと思います。

司会：ありがとうございます。

それでは次は「② 治療法が見つからず、つらい思いをしている仲間がいます。未知の遺伝子変異を見つけ出す試みはどのように進んでいるのでしょうか」。

これは、がんゲノム医療というのがどういうふうに進んでいくものなのでしょうか、という質問だと思います。これはまず松尾さん、お願いできますでしょうか。

松尾：はい。私は治療の話はあまりかかわりがないのですが、先ほど谷内田先生の話の中に多くの情報が入っていたと思います。

がんゲノム医療は、最初は、がんの種類や遺伝子の変異に応じてどの薬を使うか決定する、というコンパニオン診断のような形で、ベースとなるプロトタイプのようなものが進んでいました。現在は「たくさんの遺伝子を丸ごと調べることができる」時代になってきたので、そういう意味で、新しい遺伝子変異を見つける方法として、がんゲノム医療というのが登場してきたわけです。

ただ、これも谷内田先生が触れられたことですが、問題点としては、今は非常に限られた人しか、要するに、すべての標準的な治療を終えた人しか、その対象になっていません。これから先、最初に診断されたところからがんゲノム医療を受けることができるかどうか、というところにさしかかっているのが現状だと認識しています。

谷内田さん、もし何かあれば。

司会：はい、谷内田さん、よろしくお願いします。

谷内田：はい。②ですね。これは質問をもし僕が誤解していたらもうし訳ないのですが、未知の遺伝子変異を見つけ出す試みは、もう始まっています。全ゲノム解析といった方法で、国策として始まっています。

しかし現在、これは加藤さんのほうが詳しいかもしれませんが、ICGC（International Cancer Genome Consortium）という世界的ながんゲノムコンソーシアムというものがありまして、およそ2万5千人のゲノム情報が既に収集されています。しかし、そこには日本人のデータはあまり含まれていません。したがって、今後の日本の方向性としては、あるがんに対して「日本人にはどういう遺伝子異常が多いのか」ということになると思います。

司会：ありがとうございます。

少し私も補足すると、がんゲノム医療で検査された情報は、皆さん同意される時に選べるようになっていると思いますが、国のデータベース、日本のC-CAT（がんゲノム情報管理センター）というところに集められ、どんどん新しくデータが蓄積されていきます。そこに集まったデータを研究することで、どの変異にどういう薬が使えるかというのが、新しくわかっていく、ということが期待されています。「臨床」の現場と、データ解析を行う「研究」、これらがクルクル回っていくということを、専門家は考えています。だから「どのように」ということでいけば、その

ようにどんどんデータを集め、新しい変異を見つけようとしている、ということをご理解いただけるとよいと思います。

ありがとうございました。

③は「私は将来医学系の道を考えており、がん研究の意義や現状、また将来もし自分がかかわるとするならばどうあるべきかなど、知りたいことがたくさんあります」。これに関しては、この生命科学連携推進協議会としては張り切って答えたいところです。本日も、一番基礎のところ、臨床に近いところ、あるいは松尾さんのコホートの話、また荒尾さんの話でも「研究」について、ずいぶんご紹介していただきました。そういったことに、もし自分がかかわるとするならば、どうすべきなのか。

ちょっと質問を絞りたいと思います。将来もし自分がかかわるとするならばどうあるべきか、ということについて。これは思い切って4人、それぞれ皆さん自分の研究分野があるので、特に若い方々に向けて、一言ずつ短めにお願いしたいのですけど、松尾さん、いかがでしょうか。

松尾：すごく大きくて難しい話だと思うのですけど。どうあるべきかというより、やはり、研究というのは結果が出て、将来使われていくようなものもあれば、そうではないものもあるかと思うのですが、われわれが現在享受している医療というのは、すべて過去の人たちががんばってきたものです。その成果を、われわれは医療なり医学なりの知識として使っているんだ、ということの理解とともにあるべきではないかと思います。

なので、新しくその研究に参加する、あるいは、自分が対象者として参加するのもそうですし、あるいは自分が実際その分野の研究者になるというのも、どちらも同じだと思うのですけど、やはり未来という視点ですね、そういう過去からの知識を未来につなげていく、自分はそのプレーヤーの1人なんだ、ということを意識して取り組んでいただくと、それはがんに限らず、すべての病気に対して重要なものになるのではないか、というふうに考えています。

司会：すばらしいお答えをありがとうございます。

宮川さん、お願いします。

宮川：いま松尾さんがおっしゃったこと、本当に同意いたします。僕のところに来た医学系の大学を出た大学院生の人が、研究室に入って、「先生方もすごく賢い人がたくさんそろって、この研究を一生懸命がんばっているんだけど、こんなすごい人たちがこんなにがんばって、たったこれだけしか進まないんだ、ということが1週間でよくわかりました」ということをおっしゃったんですね。

それは僕が、常日頃からすごく感じていることです。今日の僕の話を聞かれて、どう思われたかわからないのですけど、この30年ぐらい研究をやって、ほんのちょっとしか進まないのです。僕は、脳の疾患の克服を目指して研究をしているのですが、ほんのちょっとしか進まない。でも、その脳の疾患の克服のために、ほんのちょっとでも確実なものを積み重ねていくと、確実にそれが将来的にはそれが克服できるんだ、というふうにわれわれは皆考えてやっているんですね。

「鬼滅の刃」が今すごくはやっていると思います。強い鬼がいっぱい出てくるわけですが、その鬼に1人で勝とうとしても勝てないんですね。すごい鬼に対しては、皆さんが小さな貢献を少しずつ行って、それでやっと克服できる。鬼というのはたぶん、われわれが持っている病気みたいなものだと思います。

われわれは少しずつ、ほんの少しでもいいので貢献して、鬼である病気を倒すぞという気持ちでやっていますので、もし携わっていただける場合はそういう気持ちをもっていただけるとありがたいと思います。

司会：ありがとうございます。

10年ぐらい振り返ると、まったく風景が違うと私自身よく思いますが、少しねばってやっていると、着実に動くということは、それもまたすごいことだとわかると思います。それを理解していただければと思います。

谷内田さんもお願いします。

谷内田：ずっと考えていたのですけど、あまり思い浮かばなくて困っていました。

司会：だんだん後ろにいくと大変なんですね。

谷内田：そう、僕の言いたいことはもう言い尽くされていて、何をしゃべっていいかなと思って…。そうですね、どうあるべきか。また将来もし自分がかかわるとすれば…。

司会：研究に入ってよかったと思われますよね。

谷内田：そうですね。振っていただいてありがとうございます。

僕は、実は消化器外科医として臨床を14年間、主に膵臓がんを専門に治療をしてきたんですよ。でも膵臓がんの5年生存率というのは、ほとんど変わっていないのです、この四半世紀。したがって、臨床でがんの手術をしても治らない方がいて。やっぱり自分の道というものの軸というか、そういうものを40代ぐらいになったら皆考えてくるのだと思うのですが、そのころに僕は…。

僕は当初、もともと自分が医者になりたかったのは「移植医」になりたかったんですね。

司会：移植医、臓器移植ですね。

谷内田：はい、肝臓の移植の外科医に。肝臓の移植医になりたくて。話が長くなって恐縮なのですが、ちょうどアメリカで藤堂先生という方がブタの肝臓をヒトに移植したということがあって、かっこいいなと思った、ただそれだけで外科医になってしまって。

臨床をやっていると、なかなか、がんというものが治らない。そういうことを考えるようになって、では自分だったら何が得意か、自分の個性、何が活かせるかと考えたときに「研究をしたい」ということになって、2007年から研究をしています。

全然答えになっていないのですが、僕の研究室は、臨床の研究室から大学院生を受け入れています。常に僕が言うのは、医師なり看護職なり医療従事者になったとき、どうしてこの病気はこうなるのだろうとか、現場でいろいろなことを考えます。例えば先ほど宮川さんからの話もありましたが、がんと精神って本当は関係あるんじゃないかとか、そういった臨床の現場で思いついたアイデアを常にもって、研究に落とし込むというのが非常に大切で。そういうことを常に考えながら、医学系の道に進んでいただきたいなという気持ちは常に持っています。

司会：ありがとうございます。

荒尾さん、いかがですか。

荒尾：私は看護の研究をやっておりますけれども、やはりいちばん大切なのは「対象に関心を持つ」ということかと思っております。看護の分野では、患者さんやご家族への関心なくして、データだけに興味を向けて結果を導きだそうとする研究者の方もいらっしゃっ

たりするのですけれども。やはり、なんと言いますか、本当の姿が見えてこないと言いますか。「関心を持つこと」というか、現象をしっかり見ることによって見出せることがたくさんあるので、そこが一番かと思っております。

司会：ありがとうございます。

それぞれに、それぞれの長い研究のご経験から一言ずついただきました。

次にいきたいと思います。

「④ 当該分野における今後の市民参画のあり方について知りたいです」ということで、これは土井さん、まさにいろいろやっておられるのですけど、あらためて、一緒にいろいろな専門家とやられて、感じられることを一言お願いできますか。

土井：はい、ありがとうございます。

最初もう7、8年前、ご縁をいただいて、学会に患者会のブースというのを出させていただくようになりましたが、どんどん年月がたつにつれて、患者会に対する先生方の考えというものが、大きく変わってきたように感じます。

最初は、やはり学会ということで研究が主体なので、患者会というのは、なんというか、こんな言い方をしたら本当にもうし訳ないのですけど「飾り」というか、ちょっと毛色の変わったものを付け加えよう、というような感じで招いていただいていたように思います。だから、なんかお客さんのような感じだったのです。

それが、だんだんと、患者の気持ちというものを大切にしないといけない、というふうな考えに大きく舵が変わっていって。そして、そこから、先生方が患者と一緒に考えていくべきではないか、というふうに変わってきたように思います。

ただ、そういうふうに変わっていくことはありがたいのですが、そう言いながら研究の場に…、いつも言うのですけど、僕は「病気の専門家」であって、治療の専門家ではないので、そういう部外者の者が、おおっぴらに意見を言い過ぎるのは、僕自身はちょっと違和感を感じております。

やはり研究と、その研究対象と、人間としては対等なのですけれども、変な言い方ですけれども、患者として、別の身の置き所というものをもって、そして意見としては対等に話していくべきだと思うのですけれども。

なんか変な表現になるのですけど、自分が上なんだ、偉いんだ、というふうな、そういうふうな考えで発言していくのは、ちょっと僕自身は間違っているのではないかなと。だから、本当に自分の病気のことをわかってもらっていて、そこからいろいろとうまく進んでいく分野というものが出てくるのではないでしょうか。

研究として臨床試験なども、僕自身は、自分の病気も含めて「病気」というものについて、良い方向に解決できる部分については、患者が積極的に参加していくべきではないか。ただ、新型コロナウイルス感染症のワクチンでもそうですが、そうした薬を自分自身が使うことで大きな副作用が出てくる、そういう可能性もあります。でもやっぱり、どんなことでもそうなのですが「乗り越えていかなければいけないもの」というのは、いろいろなところにあると思うのです。それを恐れていると前に進まないと思うので、そういう部分では、ほんとに先生方と手を携えて、いろいろな研究も含めて、そして先ほど私が皆さんにお伝えしたように、一緒に目標に向かって。

同じ土俵に立てるような、そういう部分で先生方と一緒に、定期的に発信する、そうい

う機会というものもつくっていただければ、というふうに思います。

司会：ありがとうございます。今日がその機会の1つにできてうれしいです。

この市民参画についてはとても大事で、目の前でもそうだし、これからもどんどん進んでいくと思うのですが、何かご意見はありますか。松尾さん。

松尾：どちらかというと予防側の話をしていると、非常に悩むことが多いんですね。なぜかというと、基本的に「自分が病気になることをあまり意識していない人たち」を対象に、われわれは研究をしていたりするわけです。要するに、病気になった方を対象に研究している場合には、その「病気になった」ということを自覚していて、その病気をどうやって倒すかだとか、そういう敵が見えているものなのですが、病気にならないようにする、ということに関して言うと、皆さん、たくさんの方ががんにかかっていることは知りつつ、でも自分はちょっと違うだろうというような話になるんですね。だからそういう意味で、どうやって参加される方とコミュニケーションをとっていくかについて、すごく難しい思いを抱いています。

患者会の方たちともお話しする機会が当然あるわけですが、どちらかというと治療の研究のほうには興味を持っていただくことはあるのですが、「あなたはひょっとしたらならずに済んだかもしれない」という、ならずに済んだかもしれない自分というものを想像することに対する恐怖はあるだろうと思います。でも「ならなかった自分」というのを考えることをやめないようにしていただかないと結局、患者の方、あるいは患者のご家族の方たちに、予防の研究というものに真の意味でかかわってもらうことができないなと思って、いつもすごく心苦しい。なんて説明したらいいのだろうって、いつも悩むことなんですね。

先ほど土井さんの話を伺って、要するに「自分が苦しんだ」というところだけじゃなくて、やっぱり一緒に新しいものをつくっていこうという思い、その患者会の方の思いというのが聞けてすごくうれしかったですし、それをぜひ広げて、予防だとかそういったところにも手を伸ばしていって、コミュニケーションをとっていけたら本当にうれしいな、というふうに思いました。

司会：ありがとうございます。いや、それはありがたいです。ほかは何かありますか。

荒尾さん、いかがですか。一緒に手を携えてと言ってもね、なかなか。いろいろな場面がありますしね。

荒尾：そうですね。

がん患者さんの患者団体の方と一緒に活動をしたりしているのですが、やっぱりなんか基礎教育のところでもご意見を伺ったりすると、看護学生など体験の少ない人たちの学びになる、というようなところもありまして。そういう研究者を育てていくということでしたら、そういう時期からいろいろなご経験を話していただくとかの機会があれば、すごくいいのかなというふうに。

司会：なるほど。

宮川さん、どうですか。非常に基礎の側におられるのだけど。

宮川さん：市民参画に関してですね。脳科学をわれわれはやっており、全然違う観点になりますが…。やはり市民の方々が、基礎研究についてご理解いただくということが、非常に重要だと思っておりまして、こういう会も

その一環だと思うのですけど、これをもっとシステマティックにやったほうがいいのではないか、というふうに思っております。

アメリカの米科学振興協会（AAAS）というのがあり、これはScience誌というすごく有名なジャーナルを出していることでも有名なのですが、そういう会には一般市民の方も加入しメンバーとなることができて、年1回の総会などで科学者とコミュニケーションをとったり、いろいろな活動や、サポートをすることができます。、国の政府とかに、その活動の一環としてadovocacy（主張）に行く、とかいうこともされているということがあります。

日本には、そういった会がないので、そういう市民参画の1つのルートみたいな、そういう会をつくったほうがいいのではないか、ということで活動しています。いま日本学術会議が話題になっていますが、その日本学術会議で、分野横断的に、がんの研究も脳の研究も、あと物理とか工学系、そういうのを全部含めたような組織をつくるといいのではないか、と考えているところです。

司会：ありがとうございます。

それでは⑤までいって、今日の質問にいきましょうか。

⑤は、「遺伝子パネル検査が導入され、陽性結果が出た時に看護職として患者にどう向き合っていくか、カウンセリングのヒントがほしいです」という質問で、看護職の方からでしょうか。荒尾さん、お願いできますか。

荒尾：はい、ありがとうございます。

そうですね、今日は専門看護師とか認定看護師というお話をさせていただきました。その看護職が、すべての看護職がこういったようなことに対応できる必要があるのか、あるいはそこに気づいて専門家につなぐのか、というところはディスカッションがあるところなのかと思います。

陽性結果が出た時というのは、二次的所見があきらかになった時なのかな、というふうに思うのですけれども、そういった場合に、その情報を聞きたいかどうかについては、大阪大学では、事前にチェックがなされるようになっています。実際に説明が必要なケースにどう対応するか、ということですけれども。現状の体制ですと、エキスパートパネル会議等で、チームで、多職種で、どうするかということが検討されているように思います。

この質問はすごく難しいなと思います。私の考えとして、やはり遺伝カウンセラーやCNSなどの「専門家につなぐ」、その「気づきのアンテナを持つ」ところが大事なのではないかと思います。

司会：ありがとうございます。よろしいですか。

では事務局、今日いただいている質問に入りましょう（「質問一覧」スライド３～参照」）。まず、松尾さんお願いします。

――質問①　がん遺伝子要因の環境因子について。例えばヨーロッパ人夫婦が日本に来て子供を日本で育てるとします。この場合、この子供にとって「健康的な食生活」とは、ヨーロッパ式なのか日本食になるのか、どちらになりますか――

松尾：この場合は、ヨーロッパ式とか日本式とか、そういうステレオタイプな話にしないほういいのではと思います。要するに、われわれ日本式の中にも、日本食は長寿につながるといった話もありますけど、塩分が多くて、心筋梗塞や高血圧、脳卒中につながるし、胃がんにもつながる、といった側面もあるわけですね。

何々式という話ではなくて、その中の部分を分けて、例えば野菜や果物をとると、がんだけでなくて他のものにもいいですとか、塩分を減らすと、がんにもいいですし他のものにもいいといった、そういう形でとらえられるのがよいかと思います。

その背景に遺伝子がどうかかわるか、というところに関しては、基本的に日本で進められているものはヨーロッパ人でもほぼ同様の結果が出ているものが多いので、正直言って、そんなにややこしく考えられずに、野菜や果物を増やしてとか、シンプルに考えていただくのがよいかと思います。

司会：ありがとうございます。

それでは次の質問へいきましょう。また松尾さんです。

――質問②。疫学研究には、被験者の参加があって成立するとおっしゃっておられましたが、医学研究は研究者ファーストで、被験者に対するそのような認識が薄いように思います。医学者の教育の中でそのようなことは教えられているのでしょうか――

松尾：これは非常に重要な問題です。

こういう質問が出てきてしまう背景には、先ほど荒尾さんも指摘されていたと思いますけど、これまで医学研究に携わってきた人たちの、参加者に対する態度が、背景にあるのではないかと思うのです。

たしかに研究者はその研究にグッと、集中するところがあるのだと思うのです。ただ昔と違って、そういう人たちにも、参加する人たちにどのように相対するべきか、という教育がなされるようになりました。

それは、ヒト研究に対する倫理指針などに基づいて、いろいろなところでいろいろなレベルの方たちに、参加される方にどういうふうに相対するのか、どういう敬意を払う必要があるのかということについて、「自分の研究とぶつかることがあった場合、研究よりも何よりも相手が大切なんだといった教育が皆にされるようになった」というのは、私が研究を始めたころと比べると大きく違うんですね。

そんな急に変わりはしないとは思うのですが、それでも徐々に、参加者に対する敬意というのを持つ研究者が増えていっている、ということに関してはぜひ信じていただきたいなと思います。

司会：ありがとうございます。

谷内田さん、突然なのですけど。

難しいがん患者さんの研究をしておられるわけなのですけど、一言ございますか。

谷内田：いやこれは難しい質問だなと思って、聞いていました。

なぜなら、例えば僕らが、あるがん種のサンプルをほしいと患者さんに説明するときに、多くは手術の際に余剰試料をいただけませんか、というお願いをします。そういったときは、患者さんの立場からすると、これに同意しないと患者さんが良い治療を受けられないのではないか、そういうふうに感じてしまうんですよね。したがって、その手術の際に、手術の説明をしたあと「採ったサンプルの一部をつかわせてください」といった話をすると、やっぱりどうしても、患者さんからすると、良い手術をしてもらいたいので、イエスしか選択肢がほぼない、というのが現状だと僕は思うのです。

だから、例えば、入院した時、医師ではなくて第三者の立場のような方が説明して、最初に包括同意みたいな形で、「私は研究にはあまり積極的に参加しません」という同意を得るといった形にしないと、現状では、ちょ

っとなかなか、患者さんへのインフォームド・コンセントのやり方が難しいのです。教育も、もちろんそうなのですけど、方法を少し変えていかないといけないのかなと感じています。

司会：ありがとうございました。
　次の質問へいきましょう。

――質問③。「79歳で胃の全摘手術を受けた」男性ですが、若い頃から少量の酒・ビールですぐに顔が赤くなるタイプでした。先ほどの宮川さんのお話で「がんになりやすい」と聞いたのですが、今後こういう体質のものの（ここで質問終わり）――

松尾：胃がんで手術をされたのですね。先ほど私が、胃がんもお酒と関係があって、赤くなる人がリスクになるという話をしましたが、本当に胃がんの主な原因はピロリ菌ですし、ご質問をされた方のがんの原因がアルコールによるものかどうかというのはわからないんですね。
　ですけれども、赤くなるのにお酒を飲まれているということでしたら、食道がんとか口や喉のがんに関しては、やはりリスクが高いのだと思います。おそらく胃がんの手術後ずっと定期的に病院にかかっていらっしゃるのだと思いますが、そういう状況を踏まえた上で、主治医の先生に、喉や食道や、胃の内視鏡検査だとか、フォローアップの中で一緒にしっかり見てください、という話をされるのがいちばんいいのではないかと思います。

司会：はい、ありがとうございます。
　質問がまだあるので、ここで次にいきます。
　これは、がんの話ですが、宮川さんですね。

――質問④。生活習慣として食べ過ぎによる胃炎（胃酸分泌）を繰り返すと、遺伝子変異が起こり、がんになるリスクが上がるということでしょうか。検診で、現状胃カメラの画像では見えていなくても、いつかは積み重ねで発症するということになりますでしょうか――

司会：炎症のことをイメージされているのかな……。

宮川：ちょっとわからないですけれども、一応回答させていただきますと、胃カメラなど画像上で異常がなくても、積み重ねでがん化の可能性があるというのは、可能性としては「ないわけではない」ということでしょうね。やっぱり炎症が起きるとDNAに損傷が起きやすくなると考えられますので。

司会：ありがとうございます。
　これは谷内田さん、消化器の専門家の立場から。

谷内田：いや、宮川さんのおっしゃる通りで、食べ過ぎにしても何にしても、僕もまったく同感で、炎症ががんを引き起こす、進展させると考えています。僕は、腸内細菌の研究もしているのですが、やはり食事によって炎症が起きて、それによって遺伝子の変異が起こりやすいということなので、リスク、食べ過ぎが悪いかどうかは別次元の話として、胃カメラや大腸カメラでは見えないレベルの微少な炎症が起きて、がんが発症しやすくなる可能性というのはあると思います。

司会：ありがとうございます。
　次の質問にいきましょう。

――質問⑤。ゲノム医療で、リキッドバイオプシーによる進行性がんの転移など、診断

が一部保険適用になったと聞いております。1.一般患者へのゲノム医療、リキッドバイオプシーの認知度は大阪大学様では大小どのようにとらえられていますでしょうか。2.全ゲノム解析により、ゲノム治療に結びつく患者さんの割合が増えるのはいつぐらいになるとお考えでしょうか。3.現状では、治療に結びつかない症例が多いとのこと、緩和ケア等を受けられている患者さんへ、必ずしも積極的にゲノム医療パネル検査を推奨するとは限らないということでしょうか。（生殖細胞系変異の結果情報の公表をしないと選択しても）――

谷内田：「1.」は、正確に言いますと、「ある1つの遺伝子」に対するリキッドバイオプシーは保険適用になっていますが、網羅的に、例えば50個の遺伝子を一気に調べるようなものは、現在、厚生労働省に保険適用してくださいとお願いはしていますが、まだ保険適用にはなっていません。リキッドバイオプシーの認知度は、患者さんにはほとんどないと思います。

「2.」。全ゲノム解析が本格的に始まるのは来年度から4年間もしくは5年間と聞いています。そこから得られた結果をもとに製薬企業などが薬をつくり始めるのが、その数年後になりますので、治療に結びつくまでには、やはり5年10年のスパンで考えていただきたいと思います。

「3.」。治療に結びつかない可能性は2つあります。短く言うとがんゲノム医療というのは積極的な緩和ケアのチャンスを失ってしまう可能性があるんです。本当にいいタイミングでやらないと、患者さんにとっては負の面があります。したがって、検査の推奨はするのですけれども、全員にするわけではなくて、やはり患者さんの希望と、その体力を見極めて、タイミングよく、する・しないを決断すべきだと思います。

司会：ありがとうございます。

まとめてしまうと、谷内田さんのお話からもわかるように、がんゲノム医療というのはまだ始まったばかりで、いろいろ、よりよいものにしようという努力がされているし、もっと経験や研究が必要という、ことだと思います。

次の質問が最後になります。土井さん、お願いできますか。

――質問⑥。ほとんどの病気が、遺伝子に関係しているとのこと。発病した方が病気を隠さないようになる環境、職場等同じ土俵で関係性を構築するために、患者会でご存じである、医療者ができるよい関係性づくりの取組み事例があれば教えてください――

土井：そうですね、その事例というのは、あまり私自身もありません。そして、最初におはなししたように、僕らの患者会というのは後ろ盾というのはまったくありません。ですので、先生方といろいろつながろうとしたら、例えば手術をしていただいた先生に講演を頼むとか、治療を受ける中で、あるいは学会とかに参加した時に、いろいろな所で先生方と話をして、いい関係性が築いてもらえる先生だなという方とか、名刺交換した方には、案内など、いろいろな小物は必ず出すようにしているといった感じです。

日常の、そういうつながりの中から、その1人ひとりとの関係というものを強く太くしていくことですね。その中で、その先生が主力にされているようなところで、われわれがお手伝いできるようなことがあれば一緒にとか、あるいは、その先生の考え方などを患者会へ来ていただいてお話しいただいて、そしてそういう中から、いろいろと関係というも

のをつないでいくというのですか。

本当は身体に悪いのですけど、なんかお酒にまつわる話が主になっている患者会なので、今は状況的に難しいですが、集まったときにはほどほどに飲むようにはしているのです。飲みニケーションということで、それが患者会の姿なのかと言われると、本当にもうし訳ないのですけれども。

司会：いえいえ、そういうことはない。

土井：そういう形で、築いていくことしかできないかな、というふうに、私は感じます。

司会：はい、ありがとうございます。

谷内田さん、医療者側で何か。

谷内田：僕が積極的に参加しているのは、加藤さんはよくご存じだと思いますが、パンキャンジャパン。膵臓がんの患者さんと家族の会なのですけど、ちょうど僕が留学していた時に、事務局長の眞島さんがアメリカのパンキャンを見学に来られて、そして日本にパンキャンジャパンというのを立ち上げて。眞島さんとはそれからのお付き合いなのですけれども、できるだけ僕も時間を見つけて、一緒に患者さんと走ることにしています。

今日はつけてないのですが、できるだけパープルリボンもつけるようにしています。乳がんのピンクリボンは有名なのですが、紫はあまり知られてないので、「このリボンは何ですか」と皆さん聞いてくれるんですよ。「僕は膵臓の研究をしていて……」と答えて、そういうことでつながっていくとか。

あと、例えば日本膵臓学会は、パンキャン賞というのがあるんです。患者団体側から見て、優秀な研究発表だと思ったものに対して賞をあげるのですよ。若い先生も、パンキャン賞というのが履歴にきちんと残りますしね。そういった関わり方もあります。

司会：時代は変わってきていますよね、ほんとに。

谷内田：本当に変わってきています。

司会：私や谷内田さんは、大阪大学の医学部の学生に教える立場でもあるのだけど、そういう変わってきている時代のことをどんどん知ってもらいたいと。もちろん大阪だけではなくて、今日つながっているいろいろな方に、理解していただきたいと思いますね。それによって、いろいろ進んでいくと思います。「縁をいただいている」と土井さんに言っていただいたのですが、これは1つの、今日のキーワードだと思うんですよね。ありがとうございます。

時間がけっこう迫っております。事前にも、そして今日も、たくさんの質問をありがとうございました。会場だと、もう少し雰囲気がつかめるので、さらにうれしいところですが、でも今日もいろいろとお互いにやり取りができたと私は思っております。

あらためて、今日のシンポジウムのタイトルを「がんと向き合う医学のいま」とつけたのですが、今画面に小さく映っているポスターを見ていただけますでしょうか。医師の方は緑、顕微鏡を覗いている研究者は赤、患者さんは青と三色で描かれています。医師の方を女性にと、私がこだわってお願いしました。男女、多様な立場の人、こうした皆でがんと向き合う今の社会である、ということを表したかったのです。

松尾さんが、現在の医療は、過去の研究者と患者さんが一緒になってやってきた研究の上に成り立っている。だから、さらによい医療をつくるためには、それをまた続けていかないといけない、とおっしゃっていました。

そういう大きな流れの途中を、私たちは、この3色として背負っているということですよね。自分たちのためでもあるし、これからのためでもあるという、そういうことなのだと思うのです。このデザインは、私たちのメンバーで一生懸命話し合いながら、そういう思いを込めてつくったということが伝わるとうれしいです。

最後に、これも打ち合わせしておらず突然なのですが、今日を振り返って思われることを5人のゲストの方に一言ずつお願いしたいと思います。

登壇の順でまわりたいと思います。松尾さん、1番でもうし訳ないけど。

松尾：今日このウェビナーに参加されたオーディエンスの皆様方に、がんに関する研究ということだけでもすごく間口が広いんだ、というのを感じていただけたのではと思います。すぐ現場で役に立つものもあれば、そうではなく、どちらかというともっと根源的なところのもので、将来芽吹いていくようなものもあるかと思いますが、やはりそこに共通しているのは「皆で新しいものをつくっていこう」という話だと思うんですね。

科学というのは今すぐ役に立つものだけで成立しているのではなくて、例えば現場で患者さんの心を知るというところから、あるいは、顕微鏡だとかネズミだとか、すごく幅広いものを含んでいるものが医学であり科学であり、それが医療につながっていくんだというのを体感していただけたのではないかと思います。こうした取り組みにかかわらせていただいたことはすごく光栄です。

ありがとうございました。

司会：ありがとうございます。

宮川さん、よろしくお願いいたします。

宮川：土井さんが、病気を個性と考える社会、病気を恨むのではなくて、病気に感謝をということで、偏見をなくして、すべての人が同じ土俵で生き生きと、ということをおっしゃっていました。2012年にNatureで大規模研究の1,000人ゲノムプロジェクトというものの結果が発表されていますが、われわれ1人ひとりの個人は、2万数千の遺伝子のうち平均で150の遺伝子について機能欠損変異を持っている、そのうち20については疾患関連遺伝子の機能欠損変異であるといわれています。

そういうものを、われわれ1人ひとり、皆もっているわけですね。APC遺伝子の変異をもっていて大腸がんになりやすいといった方もいらっしゃるし、ALS（筋萎縮性側索硬化症）になってしまう方もいらっしゃるし、あるいは心の病にかかりやすくなってしまう方、発達障害になってしまう方など、いらっしゃるわけです。

その20の遺伝子の変異がどういうふうに組み合わさっているかというのは、もうほんとに運みたいなもので、完ぺきな人間などというのは1人もいない、皆それぞれ弱い部分を持っているのです。そういう意味で、すべての人が同じ土俵で生き生きと、という言葉は本当に本質を得ている重要な言葉ではないかと思いますので、そういう社会を、研究者、それから医療に関係する方々、市民の方々、皆さんでつくっていくことが重要なのではないかと思います。

司会：ありがとうございます。

谷内田さん。

谷内田：まったく宮川さんと同じ考えです。今日いちばん僕が感銘を受けたのは、「病気を個性として考える」。これは僕、もう衝撃だったんです。

というのは、僕が医者になりたてのころ、今から25年ぐらい前になるのですが、四国の田舎だったので、患者さんに膵臓がんとは言わずに、膵臓にしこりができている、だから手術をさせてください、というような時代でした。今はそんなことは絶対ないですよね。

加藤さんがその中心なんだとも思うのですが、この10年で時代はまったく変わりました。そして、先ほどの土井さんのお言葉を聞くと、やっぱり病気というもの、自分の持っているゲノムというもの、これらをすべて「自分の個性」として考えて、受け入れる。そうすることによって、すべてが前向きに進んでいけるのかなと思っています。

これは、がんに限らず、いろいろな精神疾患など他の病気にもあてはまりますね。松尾さんが話された様々なバリアントも個性ですし。こういうものはすべて病気ではなく個性だととらえて、研究者、患者さん、医師は、こういった病気と闘うというか、病気と一緒に暮らしていかないといけないのだな、というのを強く感じさせられました。

参加させていただき本当にありがとうございました。

司会：ありがとうございました。

土井さん、お願いします。

土井：はい。今日は本当に僕自身、参加させていただいて本当にありがたい気持ちです。ありがとうございました。私自身いつも感じていることをお話ししたのに、先生方がほんとに、そこにものすごく感銘というのか、感じていただいて、僕自身、僕が言っていることがそんなに大きな意味を持っているとは夢にも思っていなかったので、逆に僕のほうが、普通のことを言っているのにと思って驚いてしまっているのです。

何でもそうなのですけど、個性ということを大事にしていくことが本当に重要だと思います。日本は、その個性を大事にするという部分が、民族性としては乏しいと思うんですよ。農耕民族で皆一斉に植える時には皆一斉に植える、刈り込むなら皆一斉に刈り込むということで、すべて周りと合わす、周りと同じことをする、それが普通という感覚があるので、どうしても「人と違う」という部分が受け入れにくい土壌があるのではないかと。それが日本人の、ひとつ「いけないところ」なのかなとも思います。

逆に、今多くの人がマスクをつけていることなどは、そういう形では、皆同じことっていうことのよい例かもしれません。

司会：まあね、効果が出ていますね。

土井：国民性としてそうしたものを受け入れやすい面が多分に出ているのかもしれません。だから、自由だ、平等だと言う前に、個人個人違うんだ、それが普通なんだというような教育を小さい時から進めていくことで、だんだんと日本人の独特の国民性、農耕民族の国民性というのが薄められていくのではないか、というふうに感じたりします。

いろいろ質問を受けていたのですが、うまく返せなかったので、この場を借りて1つお答えいたしたいと思います。

私自身が病気を個性と考えているということで、ゲノム編集が選択できるような時代になった時に、私が子供を授かり、もし病気の遺伝を引き継いでいたらゲノム編集を使うかどうか、といった質問でした。

以前でしたら、僕の家族性大腸ポリポーシスという病気は治療が難しい部分もあったりしたのですが、今は、大腸全摘あるいは直腸のほとんどをとってしまうという方法があります。合併症などいろいろあるのですけれど

も、それぞれ、その時その時に対処していけば、先生は「寿命まで生きられる」とおっしゃられます。僕自身はその合併症で急性膵炎になって、ちょっと危なかったのですけれども、その時に「生かされた」ように感じたんです。

僕はもうその時点で命はなくて、あとは付録の人生、だから、楽しく生きないといけないだろうし、困っている人にちょっとでも何か力を貸すために生かされたのではないか、と感じているんですね。友達には「1回死にかけた人間はしぶといんやで。120や130歳まで生きるんや」と言っているんですけど。

やはり、私の病気はそういうふうに病気の治療ということがある程度できるようになっているので、私はそれを自分が受け入れたように、もしも子供がその病気になれば、それに対してはゲノム編集も使わずに、そのまま受け入れて、一緒に病気に向き合っていくように生活していこう、というふうに思います。今36歳になっている私の子供は、遺伝子検査で「遺伝していない」ことがわかったので、それはよかったのですけれども。

ただそれがわかった時に、自分自身が患者会をしていなかったらよかった、と思いました。お子さんへ病気が遺伝して苦しんでおられる方がいるのに、患者会の代表をしている自分は、子供には遺伝していなくて。そういう苦しみとか悩みを持っていないということで、なんか敵前逃亡したみたいな気持ちになってしまったのです。その時だけは、患者会をしていなかったらよかったのに、というふうに感じて、ちょっと先生にお叱りを受けたことがあります。

患者会をやっていて、本当にイヤだなと思ったのは、そのときだけです。あとは本当に良いご縁をいただいているので、楽しい人生をこれから、120か130かわかりませんけど、続けていければというふうに思っています。

今日はありがとうございました。

司会：ありがとうございました。

荒尾さん、最後になるのですけど、よろしくお願いします。

荒尾：今日はありがとうございました。

土井さんの「病気は個性」というところは私も感銘を受けました。ありがとうございました。また、いろいろな分野の皆様と交流することができて、こういうところが非常に自分の研究にとっても大切なのだなと思った次第です。また看護もがんばっていきたいと思いますので、よろしくお願いします。

以上です。

司会：ありがとうございました。

【閉会の挨拶】

加藤：皆様、今日は長時間本当にありがとうございました。まとめの挨拶で何も言う必要がないほど、5人の方にまとめていただきましたので、これで終わらせていただきたいと思います。

社会の中の研究と医療を考えるという目的は、かなりの部分達せられたのではないでしょうか。これからも明るく一緒にこの問題について背負っていく、ということについて5人の登壇者の皆様やオンラインでつながっている参加者の方々と考えることができたと、感じています。

この生命科学連携推進協議会の活動はこれからも続きます。日本の医学・生物学・ライフサイエンスを支えている活動の1つとしてご理解いただけたらと思います。少しテーマは変わると思いますが、また来年、社会とつながったシンポジウムを企画していきます。今後ともどうぞよろしくお願いいたします。

◆　質問一覧　◆

皆さまの主な参加動機

- 昨今の時代情勢から遺伝子について勉強したい
- がん予防、がん治療について知りたい
- がんゲノム医療、遺伝性がんに興味がある
- 患者会の方の講演を聞きたい
- 遺伝子情報と患者の視点の話が聞ける貴重な機会だと思う
- ELSI（倫理的・法的・社会的問題）について学びたい
- 自らががん患者、あるいは家族にがん患者がいるから
- 医療者になる前に患者さんの思いを知っておきたい
- 進路に悩んでいるが医学に興味がある
- がんに関する研究をしているから
- 仕事でがん患者さんと関わっているから
- 全国規模のイベントに気軽に参加できてありがたい

1

事前にお寄せいただいた質問

① 癌は何科の病院で治療するのですか？

② 治療法が見つからず、つらい思いをしている仲間がいます。未知の遺伝子変異を見つけ出す試みはどのように進んでいるのでしょうか？

③ 私は将来医学系の道を考えており、がん研究の意義や現状、また将来もし自分がかかわるとするならばどうあるべきかなど、知りたいことがたくさんあります！

④ 当該分野における今後の市民参画のあり方について知りたいです

⑤ 遺伝子パネル検査が導入され、陽性結果が出た時に看護職として患者にどう向き合っていくか、カウンセリングのヒントが欲しいです

2

質問①

松尾さんへの質問

がんの遺伝子要因と環境要因について。例えば
ヨーロッパ人夫婦が日本に来て子供を日本で
育てるとします。この場合、この子供にとって
「健康的な食生活」とは、ヨーロッパ式なのか、
日本食になるのか、どちらになりますか？？

3

質問②

松尾さんへの質問

疫学研究には、被験者の参加があって成立すると
おっしゃっておられましたが、医学研究は
研究者ファーストで、被験者に対するそのような
認識が薄いように思います。医学者の教育の中で
そのようなことは教えられているのでしょうか。

4

質問③

松尾さん、宮川さんへの質問？

「79歳で胃の全摘手術を受けた」男性ですが、若
い頃から少量の酒・ビールですぐに顔が赤くなる
タイプでした。先ほどの宮川さんのお話で「がん
になりやすい」と聞いたのですが、今後こういう
体質のものの（ここで質問終わり）

5

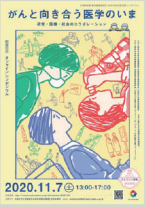
質問④

宮川さんへの質問

生活習慣として食べ過ぎによる胃炎（胃酸分泌）を繰り返すと、遺伝子変異がおこり、ガンになるリスクが上がるということでしょうか。検診で、現状胃カメラでの画像では見えていなくても、いつかは積み重ねで発症するということになりますでしょうか。

6

質問⑤



谷内田さんへの質問

ゲノム医療で、リキッドバイオプシーによる、進行性ガンの転移など、診断が一部保険適用になったときいております。

1. 一般患者へのゲノム医療、リキッドバイオプシーの認知度は大阪大学様では大小どのようにとらえられていますでしょうか。
2. 全ゲノム解析により、ゲノム治療に結びつく患者さんの割合が増えるのはいつ位になるとお考えでしょうか。
3. 現状では、治療に結びつかない症例が多くとのこと、緩和ケア等受けられている患者さんへ、必ずしも積極的にゲノム医療パネル検査を推奨するとは限らないということでしょうか。
   （生殖細胞系変異の結果情報の公表をしないと選択しても）

7

質問⑥

土井さんへの質問

ほとんどの病気が、遺伝子と関係しているとのこと、発病した方が病気を隠さないようになる環境、職場等同じ土俵で関係性を構築するために、患者会でご存知である、医療者ができるよい関係性づくりの取り組み事例があれば教えください。

8

告知チラシデザイン (A4)

発行日：2021年2月28日
発行：文部科学省新学術領域研究 学術研究支援基盤形成 生命科学連携推進協議会
社会との接点活動班（大阪大学大学院医学系研究科 社会医学講座 医の倫理と公共政策学教室、加藤和人研究室）
編集：社会との接点活動班
デザイン：GACCOH
印刷：株式会社グラフィック

主催｜文部科学省新学術領域研究 学術研究支援基盤形成 生命科学連携推進協議会

共催｜文部科学省新学術領域研究 学術研究支援基盤形成「先端モデル動物支援プラットフォーム」、「コホート・生体試料支援プラットフォーム」

後援｜大阪大学共創機構社学共創部門