

柏木厚典・醍醐弥太郎

滋賀医科大学病院長

総合がん治療学講座 特任教授

遺伝子診療が開くがん治療の未来 各科の壁を越えた連携で、 最先端のがん診療をめざす 総合がん治療学講座

2008年の「滋賀県がん対策推進計画」策定を受け、がん専門医療従事者の養成を行うとともに、

高度先進がん医療の研究成果について県内の病院へ普及し、がん医療の均てん化を行うことを目的として、寄附講座「総合がん治療学講座」が開設されました。

柏木厚典病院長と、同講座の醍醐弥太郎特任教授が、これからのがん治療や同講座の今後の展望について対談を行いました。

がん発症の仕組みを
遺伝子・タンパクレベルで解明

柏木 一昨年12月、滋賀県のがん医療の高度化、均てん化を図るため、滋賀医科大学が高度医療、教育研修、診療支援を担うべく、滋賀県の寄附講座として総合がん治療学講座を開設することになりました。そして、全国公募にて特任教授として東京大学医科学研究所醍醐弥太郎先生に着任していただきました。この4月から本格的にスタートする訳ですが、大業をあげたいへん期待しています。

本日は、先生がこれまで取り組んでこられた腫瘍の遺伝子異常、遺伝子診断によるオーダーメイド医療、腫瘍特異ペプ

チドによる免疫療法といった研究についてうかがいたいと思います。

醍醐 これまでの腫瘍学は、病理学的に顕微鏡で見てがんの顔つきがこうだとか、実際に臨床の現場で組織学的にこのがんにはこの薬が効きやすいとか、臨床研究や形態学的研究から発展してきました。

分子腫瘍学は、がんの原因レベルまで遡って、がんの顔つきや進行具合を考察



醍醐 弥太郎 特任教授

子異常があるということですか。

醍醐 がんの種類によってはそういった遺伝子異常が治療に結びつく場合もあります。どのようにしてそういうことがわかってきたかと言いますと、遺伝子の発見から始まって、例えばがんがんに共通して欠けたり増えたりしているDNA異常を特定していくことで、徐々にがんの原因の遺伝子が絞り込まれてきました。あるいはある染色体を丸ごと細胞に入れてみて、がんができるかできないか、細胞遺伝学的な研究からのアプローチによってがんの原因となる遺伝子異常の探索が行われてきました。

そして遺伝子異常の違いが、がんの形や病気の進行の具合、そして治療薬の開発につながるケースがあるのではないかと、ということがわかってきました。

例えば、肺がんの患者さんでEGFRという細胞膜のタンパクをつくる遺伝子に異常がある場合は、ある種の抗がん剤



柏木 厚典 病院長

が効きやすいことがわかりました。乳がんは、細胞膜上にHER2というタンパクがあれば、それに対する抗体が治療効果を発揮します。同様に抗CD20抗体による悪性リンパ腫の治療でも、高い治療効果が示されています。

柏木 そうすると特異タンパクを同定するとがんの診断にも使えて、がんが見つかるそこをターゲットとして治療が可能であるということが、ある種の腫瘍でわかってきたということですね。

すべてのがんにある程度同じような特徴として現れるものと、乳がんとか肺がんに特有なものを指標とするマーカーがあるのですか。

醍醐 組織型によってある程度分けられるマーカーもありますし、もしくはがん細胞に共通して上昇するマーカーもあります。

柏木 大腸がんにおけるCEAや、前立腺がんのPSAのような、今まで一般的

に理解されていたもの以外のマーカーが研究レベルではできているのですか。

醍醐 大きく分ければ3とおりに分けられます。がんが存在するか否かを調べる存在診断やがんの個性、例えば転移しやすいとか、薬が効きやすいとかを見分ける病態診断、そしてがんになりやすいか否か、もしくは前がん状態、いわゆる未病という状態で見つけるようながんのリスク診断マーカーも研究レベルでは見つかっています。

柏木 がんはある程度大きくなっても取ってしまうことができますが、転移するというのが問題です。組織を取ってきて、遺伝子解析して、これは非常に転移しやすいということも解析可能でしょうか。

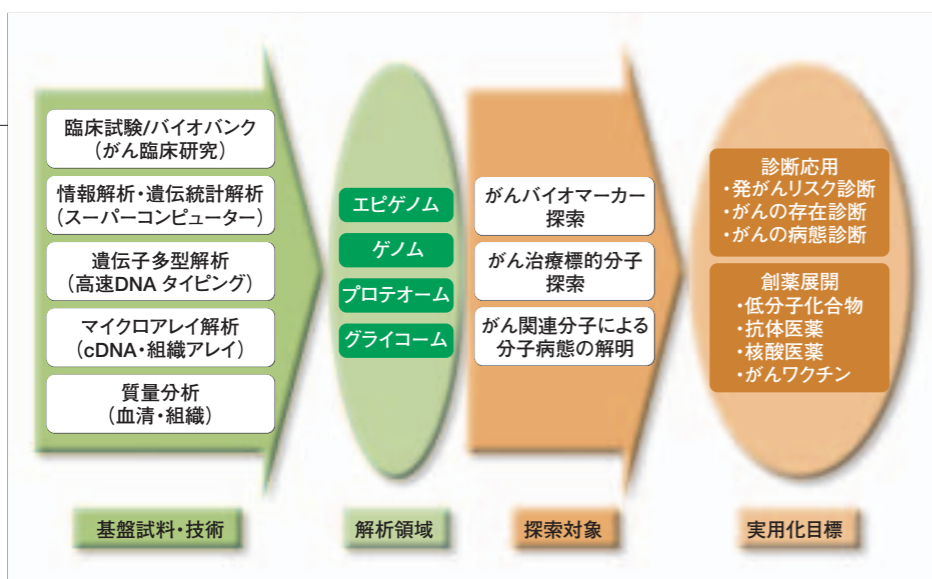
醍醐 例えば同じ第1期の早期肺がんを切除した患者さんでも、3割くらいの患者さんは再発するのですが、手術後に化学療法等を追加したほうがよい再発のリスクが高い患者さんと、追加治療が不必要なリスクが低い患者さんを見分けられる可能性が示されています。

柏木 現状でそういう情報は患者さんに届いていないのではないのでしょうか？
醍醐 腫瘍マーカーを臨床現場で使えるようにするには、研究室レベルで示された有効性を、次に臨床試験で証明する必要があります。さらに、

標準化された診断キットを製造して国の認可を受ける必要があります。

ワクチン開発につながる標的遺伝子の探索

柏木 先生はこれまで肺がんの治療で業績をあげてこられましたし、がんワクチン療法を樹立されて、有用性も証明されました。その中で、がんに特異的にあるタンパク質をどのようにして特定される



がんの分子病態解明と医薬品開発へ向けたアプローチ



のですか。そのあたりの戦略というのはどのようなものですか。

醍醐 がんワクチンによる免疫療法では、治療薬を作る最初の段階となる標的分子を見つける作業が最も大事なポイントになります。治療用ワクチンの開発では、100人くらいのがん患者さんにご自身の組織をご提供いただいて、組織の中の遺伝子の発現をマイクロアレイという方法で解析します。この方法では約3万個、全遺伝子の9割くらいを同時に解析できます。

100人の患者さんの3万個近い遺伝子を全て調べて、がんの組織では発現しているが、正常な肺もしくは全身の臓器ではほとんど発現がない遺伝子を見つけます。

柏木 肺がんの中でも、小細胞がん、扁平上皮がん、腺がん、それぞれ顔が違いますが、別々に解析するのですか。

醍醐 肺がん全体で50%の発現だが、腺がんが特に頻度が高いとか、そういうサブグループに分けていきます。基本的には大きく小細胞肺がん、非小細胞肺がんに分けて、その中で共通して発現が高いものを特定してワクチンを開発します。

柏木 3万個調べて、どれくらい特異的なものがあったのですか。

醍醐 少なくともマイクロアレイ解析の段階で、500個程度候補がありました。その中でさらにワクチンとして使えるようなものをスクリーニングして、30個程度に絞り込みました。

柏木 ワクチンにするためには、そのタンパクが細胞の表面に出ているというわけではないのでしょうか。

醍醐 必ずしもそうではなくて、細胞内でタンパクがプロテアソームという酵素に分解されて、短いペプチドとなりMHC class I分子と結合して、細胞表面に抗原提示されればよいわけなので、核タンパクでもかまいません。

柏木 それは細胞からするとどのような意味があるのですか。

醍醐 免疫学的には、この機構は広く全身の細胞に備わっており、細胞内に侵入した細菌やウイルスもしくは腫瘍抗原などの異物を免疫細胞に提示して、異物を含む細胞ごと体内から排除していると考えられます。

柏木 膜に特異的に発現しなくてもアタックできるものがあるんですね。実際に臨床的に治療されていますが、現実には何種類くらい使っておられますか。

醍醐 昨年10月に滋賀医科大学附属病院に設置された腫瘍内科の診療科長を拝命し、肺がん患者さんを対象としたがんペプチドワクチン療法の臨床試験を開始しています。ここでは3種類のワクチンを用いています。それぞれ小細胞肺がんでも非小細胞肺がんでも対応できるものです。

ただしヒト白血球抗原というHLAの型が個人によって違いますので、ペプチドワクチン療法の場合は、HLAの型が一致するペプチドでないとう効果が期待できません。この試験では、HLA A24とHLA A2型の患者さんに使えるワクチンを用意しています。日本人の約8割くらいがHLA A24かA2です。

柏木 どの程度有用性があるか、一例を



ご紹介いただけますか。

醍醐 肺がんについてはこれからスタートするところですが、進行期の食道がんに対する治療では、20%くらいの患者さんはワクチンでの治療で一部の腫瘍が縮小しています。

柏木 将来、いろいろなマーカーが開発されればもっと治療率はあがるのでしょうか。

醍醐 今は1種類の組み合わせだけです。当然効果のない患者さんも出てきます。通常の抗がん剤がまったく効かない患者さんに対して治療を行っています。全体で6割程度の患者さんは、腫瘍が大きくならないため、結果的に生存期間が延びているケースもあります。

柏木 有用性は非常に高いということですね。今は進行がんしか対象になっていませんが、手術直後から化学療法を行って完治を目指すように、免疫療法が取

て代わる可能性もあるということですか。

醍醐 基本的には免疫療法は全身状態がよい時に行ったほうが効果が高いので、原理的には早く使えば使うほどよいということになります。現状では抗がん剤治療による手術後のアジュバントセラピーにすぐ取って代わるといふより、すでにある治療に免疫療法を加えることで、さらに根治率をあげることがひとつの使い方かと思えます。

柏木 今、そういう臨床試験はされていないのですか。

醍醐 一部の施設では術後の再発予防に実施しています。まず、対象の疾患について安全性を評価する必要があります。今、今回滋賀医科大学で行っている治療は今までに行われていない組み合わせの治療薬もありますので、まず安全性の評価ができたところで、次の段階であ

る再発予防に用いていきたいと考えています。

従来の治療と組み合わせる治療効果を高める免疫療法

柏木 抗がん剤は骨髄細胞や肝細胞等に臓器障害が起こる副作用が危惧されていますが、免疫療法では、副作用はどうなんでしょうか。

醍醐 大きな副作用はあまり見当たりません。局所の発赤は起こりますが、全身の反応や障害はあまり起こりません。しかし、またスタートしたばかりですので、今後安全性の評価は必要です。

柏木 免疫が賦活されているかどうか、どのような指標でわかるのですか。

醍醐 投与して4週目と8週目に、患者さんのリンパ球を採取して、そこに実際にペプチドを加えてみて、リンパ球が活性化してどうかをモニタリングする方法があります。あとは実際に患者さんのリンパ球が活性化して、がん細胞を攻撃するところを見ることもできます。

柏木 反応の強い人のほうが縮小効果が大きいという証拠はあるのですか。

醍醐 これまでに複数の臓器のリンパ球の反応性と生存期間を比較した解析が行われましたが、リンパ球の反応の強い患者さんの生存期間が、反応の弱い患者さんより延長する傾向が示唆されています。これも同一の治療法で大きな規模の臨床試験で評価する必要があります。

柏木 そういう意味ではいい指標を持つて治療の推移を見られるというわけですか。

ね。転移しているような症例でも期待できるのですか。

醍醐 非常に話を単純にしますと、例えば腫瘍のサイズが大きく、腫瘍を攻撃する免疫細胞に対して腫瘍細胞数が多いと、免疫細胞が増えるペースが腫瘍の増大するペースに追いつかないということになります。

食道がんの治療経験でも、同じ患者さんで小さい腫瘍の転移巣は縮小したのですが、大きな転移巣は逆に大きくなる例がありました。

柏木 腫瘍の塊については、例えばリンパ管を使って放射線治療で破壊することができず、滋賀医科大学に間もなく導入される新しいリンパ管は、腫瘍の形を画像で把握して、その形に沿って放射線を当てることのできるというものです。このような放射線治療などを併用すれば、がんをたたくことも可能になるように思えます。

醍醐 まったくおっしゃるとおりで、腫瘍の局所制御がしっかりできた状態で免疫療法を追加する治療法というのが今後考えられると思います。

柏木 日本人の死亡率のトップである、がんの治療をどのように高度化していくか、実際の臨床で有用性を示していくことが重要だと思えます。

個別化医療から発症予防まで、広がる可能性

柏木 将来、がん診断・治療はこういふところに向かっていくべきであるという点についてはいかがですか。

醍醐 診断と治療は今後さらに一体化していくと思います。オーダーメイド医療と言われますが、「がん」だけでなく患者さんの体質と「がん」の状態を診断して、それに対応して治療法を薬も含めて選択していく、さらに、治療が始まった後も患者さんの経過を診て、追加の治療を選択したり、病態の推移に沿った治療法を選択していくことで、無駄な治療も減らし、患者さんの負担も軽減できます。当初の診断にはコストがかかりますが、副作用に対する治療が必要なくなれば、医療経済的にもメリットは大きいはず

です。
患者さん自身、副作用がやすい、でにくい、もしくはこの「がん」になりにくい、なりやすいといった素因というものがある程度わかるようになります。そういった情報も今後の早期診断や予防に役立てることができれば「がん」になる前の状態で食い止めることにもつながる可能性ががあります。



柏木 東京大学医学研究所ではゲノム科学による「がん」の予防をめざすという分野も広がっているのですか。
醍醐 今の段階では生活習慣病を含めて、患者さんと健康な人の間でDNAの配列の違いと疾患のなりやすさ、なりにくさ、もしくはある副作用のやすさ、そういった比較をしていく中で、疾患罹患性、薬剤感受性に関係する遺伝子などを特定しています。
ただ、それ単独で診断に使えるかというと、まだまだ1つの因子で決まるケースとそうでないケースがあるので、ある程度情報を蓄積していく必要があります。あくまで探索的な研究が現在行われています。

んに役立てるか、最終的に患者さんに喜んでいただくのが一番大切ですので、そこに辿り着くためのロードマップを明確にしていく必要があります。具体的にそれぞれの連携の中で目標を定めて、それに向かつて成長していく体制を作っていくかなければならないと思います。そのためにも人的交流を積極的にして、職種の垣根を越えた連携ができる体制を作っていくければと思います。

基礎と臨床の融合から生まれる新しいがん治療

柏木 医学研究所でがんの医学研究に取り組んでこられたのが、ぜひそれを継続して、治療に結びつくような研究を滋賀医科大学から発信していただきたいと思えます。これからのがんの分子生物学的な後押しと、今までやってこられた分子免疫学的アプローチ、これについての抱負や戦略をお聞かせ願えますか。
醍醐 メディカルサイエンスですので、研究のスタートのモチベーションは、どうしたら病気を予防できるか、不幸にして発病したらいかに治せるかということ

です。日々の臨床業務の積み重ねの中で見えてくる事象にも注意深く目を向け、科学的な根拠に基づいた治療法につながる研究開発をしていく必要があります。もう一つ、医科大学としてがんの基礎研究から臨床応用まで考えていくのであれば、基礎医学と臨床医学の垣根をできるだけなくして、基礎と臨床が連携した体制を作っていく必要があります。少なくともがんに関しては基礎と臨床が融合

した研究体制が今後必要となっていくと思います。欧米の先駆的ながん研究施設では、基礎研究者と医師である内科系・外科系のオンコロジストが近いところにおいて、連携しながら臨床や研究を進めていく中で新しいがん医療の開発がなされています。
柏木 総合がん治療学講座の選考に携わらせていただいて、がん治療は新しい時代に入ったという感覚を持ちました。滋賀医科大学でも泌尿器系がんの診断のための新しいマーカーを開発したり、肝がんの診断にTM4SF、繊維肉腫にDFSPという遺伝子マーカーを使うとか、センチネルリンパ節のナビ手術とか、個別の治療が暫時進んできて、各診療科も各種の工夫をして、進歩してきたと思ったところに、総合がん治療学講座開設の運びとなりました。
これからの新しい滋賀医科大学のがん診療が、関西のみならず日本のがん治療を先進性を持ってリードしていけるようになってほしいと思います。
県民の税金を使って開設された講座です。滋賀のがん診療を高度化するという目的に合致できるか、県民に還元できるかということが重要な使命です。ぜひこれから3年の間にある種の成果を目に見える形で県民にお知らせできるように、さらにはいい研究を行ってその成果を発表することで、滋賀医科大学の評価を高めるところに結びつけていただければ非常にありがたいと思います。
できる限りの支援を行うつもりです。学長もたいへん期待されていますので、ぜひがんばっていただきたいと思います。

柏木 生活習慣病に関して言えば、例えば糖尿病についても関連する遺伝子が見つかっています。リスクの高い人、低い人の選別ができますが、それはある意味予防であって、ある遺伝子を修飾して発症を止めるというところには結びついていません。
「がん」のオーダーメイド医療は少し違って、個別化して、治療に応用できる段階にきているという印象を受けました。患者さんにとっては幸いなことだと思います。これだけ「がん」の患者さんがおられるのですから、どのようにして組織的にこの治療を行っていくかが課題だと思えます。

各科の壁を越えた分野横断的ながん医療をめざして

柏木 滋賀医科大学は生活習慣病に対して、予防から治療まで一貫して対応するための体制づくりに取り組み、診療ガイドラインづくりに参加するなど、高い評価を受けてきました。動脈硬化や不整脈治療、バイパス治療については症例数も多くトップクラスの実績があります。

併行してがん治療への取り組みも行われていますが、それぞれ個別に進められてきたところがあります。これからは治療の選択をしっかりと示して、統合的な治療をしなければいけないということで、2、3年前から消化器外科講座を中心として、さまざまな分野の専門家が治療に携わる「キャンサーボード」という試みが行われてきました。
さらに、治療が困難な症例や精神的な

恐怖に対するケアとして、オンコサイコロジの専門家が加わった緩和ケアチームが積極的に活動してきました。一方でNSTグループが栄養面をサポートして治療力を上げるといった試みも行われてきました。
樹状細胞を用いた免疫療法や、患者さんの腫瘍細胞を用いた抗がん剤の感受性試験、手術療法ではMRガイド下でマイクロ波凝固術を行ったり、自動追尾型ロボットで手術を行うとか、腹腔内の転移を予防・治療する温熱化学療法など、いろいろな試みがなされています。
附属病院に腫瘍センターが開設され、今、まさに統合してやっていこうという機運が高まる中、総合がん治療学という趣旨で、統括していただくことになりました。臨床面での抱負をお聞かせいただけますか。

醍醐 総合がん治療学という名前をお聞きした時に、分野横断的なことをするという印象がありました。各科の壁を越えて臓器横断的に連携し、医師からコメディカルまであらゆる職種が連携していくのがこれからのがん治療のあるべき姿だと思えます。その点では私の専門分野である腫瘍内科学や臨床腫瘍学と方向性は同じですが、さらに高度医療開発までカバーする点が本学に位置づける総合がん治療学の特徴かと思えます。
滋賀医科大学の場合はこれまでに基盤となる高度先進がん医療が存在していますので、そういった基盤もうまく組み合わせられると、なお新しいがん医療の可能性が開けるかと思えます。
またいかにして新しい治療法を患者さ



最後に読者である県民のみなさんへのメッセージをお願いできますか。
醍醐 これからのがん研究は、がん患者さんやそのご家族と連携していくことが必要です。積極的に患者さんやご家族の

声を聞いて、また私たちからこういった研究をしているということを発信して、ともにがんや戦う方向の研究を滋賀医科大学で進めていきたいと願っています。