

# ASCA Bulletin

July 2017 **17**  
vol.



■ プロフェッショナルに聞く

## プレジジョン医療が日本を救う： イノベーションからリノベーションへ

■ 最新テクノロジー紹介

### ビッグデータによる製薬と医療のソリューション

■ ASCA Letter : ASCA Academy の紹介

■ ASCA 掲示板 : メディカルライティング ～忘れちゃいけない倫理規定～

■ 科学誌 *Science* 日本人著者研究紹介 :

乳幼児期におけるクロストリジウム目菌群の獲得は腸管病原菌の感染を防ぐ

# プレジジョン医療が日本を救う： イノベーションからリノベーションへ



なかむら ゆうすけ

**中村 祐輔 先生**

シカゴ大学医学部血液・腫瘍内科教授 個別化医療センター副センター長  
がん研究会 がんプレジジョン医療研究センター特別顧問

プレジジョン医療 (Precision Medicine : プレジジョン・メディシン) とは、患者個人に最適な予防法・治療法を選択する患者へのアプローチのことで、必要な治療法 (予防法) を、必要な患者 (個人) に、必要な時に、いつでも届けられる仕組みを目指します。具体的には、最先端の技術を用いて患者の正常細胞・がん細胞などを遺伝子レベルで分析し、患者への最適な薬剤の投与が可能になります。外科医からがんの遺伝学研究に進み、ゲノム研究の第一人者、また、日米で研究し、双方の医療現場を知る中村祐輔先生に、なぜプレジジョン医療が必要なのかを伺いました。

## プレジジョン医療が目指すもの

プレジジョン医療 (Precision Medicine) という言葉は、2015年に行われた米国オバマ前大統領の一般教書演説\* で取り上げられて広がりました。効果的で副作用リスクの低い患者により適した医療を提供するという、医療現場や患者のメリットを第一に考えた医療戦略です。遺伝子、環境、ライフスタイルに関する個人の違いを考慮した予防や治療法を確立できれば、米国のみならず、超高齢化社会を迎える日本の医療を救うことができるに違いありません。

ただ、日本ではその理念がまだ十分に理解されていません。報道などでは遺伝子検査を行いそれに合わせて薬剤を選ぶということがフォーカスされていますが、これは私たちが20年以上前から「オーダーメイド医療」「個別化医療」と呼んできたものと同じです。一般教書演説では、プレジジョン医療は治療だけでなく予防まで視野に入れた戦略であることが明確に語られており、実際に米国ではそのためのコホート研究が始まっています。すなわち、ゲノムやタンパク質、メタボロームなどのオミックス解析を取り入れて予防医療につなげ、個人個人の人生の質を高めていこうというメッセージが含まれているのです。

疾患には必ず原因があります。これまではそれを見つけるための技術が不十分でしたが、技術革新が急速に進み、一定の症例数があれば、ある発見することができるようになってきました。この20年間で最も進歩したツールが、ゲノム解析です。2000年初めにゲノム配列が決まり (10年間で3000億円の予算をかけた)、現在では1週間、5万円あれば個人のゲノム

配列を解読できるようになりました。ちょうど、ゲノム研究が始まったころは米国にいて、多くの疾患の原因を特定しうるゲノム解析の潜在的なパワーを実感して研究していたので、「ゲノム」の医学・医療に対するインパクトを確信していました。ゲノムの重要なポイントは、それが世界的に共通のツールであるということ。DNAシーケンスなど、膨大かつ共通の情報を得ることで、今まで見えなかったものが急速に見えてくるようになったわけです。

疾患の原因がわかり、疾患の分類も遺伝子レベルで行われるようになったことで、個別の原因に照準を当てた新しい治療法が開発されています。すなわち、薬剤開発の方法論のパラダイムシフトが起こりました。かつては化合物ありきでその薬効を調べていた時代から、疾患の原因物質やそれによって影響を受ける分子を標的に薬をつくらうという時代になりました。プレジジョン医療の考え方では、ブロックバスターの開発よりも、疾患の原因を探って、標的をピンポイントで狙い撃ちする薬剤を開発していくという方向にシフトされました。

## がんとプレジジョン医療

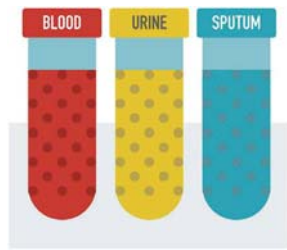
がんはある意味で非常に大きな広がりを持った疾患概念であり、プレジジョン医療を行うには最適の対象であると言えます。5年、または10年生存率は以前より高くなってきていますが、新しく開発された薬剤の恩恵だけでなく、診断法の開発やがんのスクリーニング体制の整備も大きく寄与しています。多くのがんにおいて、Ⅲ期、Ⅳ期と比べれば、Ⅰ期、Ⅱ期の方がはるかに生存率は高いわけですから、一番の基本は早く見

\*: オバマ大統領の一般教書演説

がんや糖尿病などの病気の克服を実現化し、人々の健康を維持するために必要な個別化情報にすべての国民がアクセスするための新しい方策「Precision Medicine」イニシアチブを立ち上げ、ポリオを克服し、ヒトゲノムを解き明かした国 (米国) が、新しい時代の医療—必要な時に適切な治療を患者に届ける医療をけん引する、とあります。

つけることとなります。しかし、膵臓がんや肝臓がんはI期でも5年生存率が30%前後に留まっており、それらのがんに対する新薬開発を含め、新たなアプローチが求められます。

がんの早期発見、再発の超早期発見のアプローチとして、今期待されているのがリキッドバイオプシー\*\*です。血液や尿・唾液などの液体（リキッド）を用いた非侵襲性の検査により、液体中（血液の場合には、血漿）に漏れ出してくるがん細胞由来の遺伝子を検出します。これまでにがんを起こすことが知られている遺伝子の異常が見つければ、体内のどこかで何かが起こっているということが言えます。量の多寡ではなく、遺伝子異常は質的な変化なので、偽陽性率が低いという特長があります。10cc程度の血液で、がんのスクリーニングができるということになります。リキッドバイオプシーでも見つからないがんもありますが、大腸がんだとI期、II期でも50~60%は血液で診断でき、技術的には非常に大きな進歩を遂げています。



© National Cancer Institute (NCI), 2017

がんの再発も、画像で調べる時点では1~2cmといったサイズになっています。リキッドバイオプシーで追跡すれば、術後にごがん細胞がどこかに潜んでいることがわかりますし、画像で見つかるよりも6~9ヵ月程度早くがんが再び増殖しているかどうかといった超早期再発診断ができることが報告されています。がん細胞の数が非常に少ない間に叩くと治癒率を高めることができると期待されています。

がん治療において、分子標的治療薬の果たす役割は大きいですが、現実の臨床で遺伝子を調べてそれに合った薬剤が見つかる人がどの程度いるのかというと、適応となるのは日本ではおそらく20%いるかどうかというところかと思えます。報道などでシークエンスをすれば自分に合った薬が見つかると思われていますが、その割合は非常に限られているのです。免疫チェックポイント阻害剤のニボルマブも、全体では2~3割

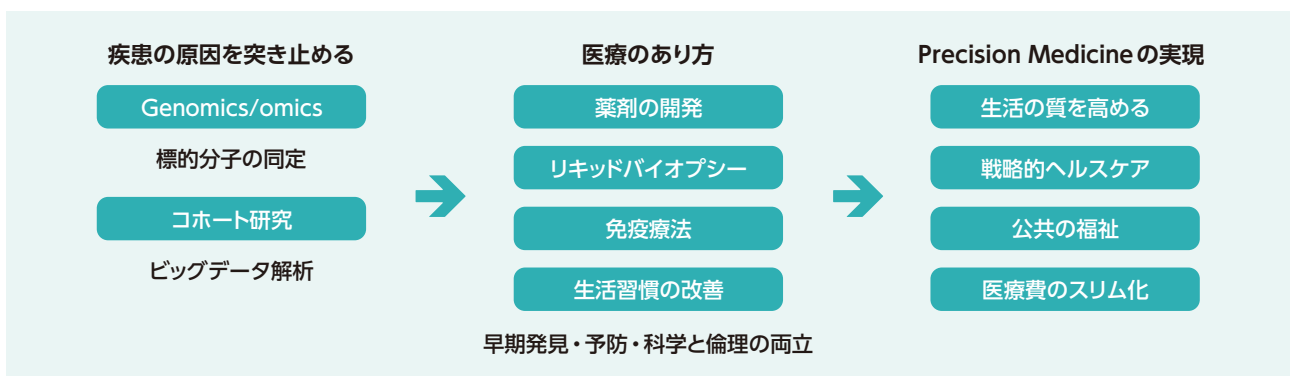
の患者さんにしか効かないわけです。これらの薬剤は非常に高額ですので、医療費の点から見ても非常に大きな問題をはらんでいます。

抗がん剤による化学療法と免疫療法を考えたときに、明らかに相矛盾する治療法だと言えます。ニボルマブの有効性は患者さんの免疫細胞の働きに依存するとされている一方で、現在の標準療法では抗がん剤を行った後でしか免疫療法は使えないということになっています。しかし、免疫療法では明らかに患者さんの免疫機能が重要なにもかかわらず、抗がん剤で患者さんの免疫力を弱らせるような治療を行ってから、最後に何も薬剤がなかったらニボルマブを使う、というのは科学的な観点から見て矛盾しています。米国では早期からニボルマブを投与する試験が始まっていて、単剤、併用療法を合わせて800件の免疫チェックポイント阻害剤を含んだ臨床試験が行われています。この対比からも、日本の医療行政は今まさに科学的なリテラシーを問われているのです。

がん特異的抗原を注射するとがん特異的抗原に対する免疫反応が誘導されているのですから、より大きな視野でがん医療を考え直す必要があります。少なくともヒト白血球抗原（HLA）を発現しているがん細胞に対しては、免疫療法は使えるはずですが、分子標的治療法や免疫チェックポイント阻害剤で効果がない、残りの50%、60%の患者さんを対象とした新しいアプローチを考える必要があります。

## 患者さん本位の医療とは？

標準療法が本当に良いのかどうか根幹から考え直さないといけない状況になってきています。医療における倫理とは何か、そこから考えていく必要があります。例えばランダム化試験をして、治療群では明らかに今までになく効いている患者さんがいるとき、この試験をそのまま最後まで継続するというのは、比較している対照群の患者さんに対して非倫理的になります。また、第I相試験段階で明らかな効果が見られている症例が20~30%いる場合、第II相試験で、何の治療も受けないコントロール群を設けることが科学的にも倫理的にも妥当



\*\*：リキッドバイオプシー（liquid biopsy）

血液などの比較的容易に採取できる体液を使って診断や治療効果の予測を行う技術。がん領域では、検体に含まれる血中循環腫瘍細胞（CTC）や、がん細胞に由来するDNAを検出する。ニードルや内視鏡を使用する従来の生検と異なり、患者の体を傷つけず低侵襲に行うことができるという点でも期待されています。



だとは思えません。科学的視点で倫理性を考え、これらを両立する必要があります。標準療法を行うことが医師として倫理的だと教育され、疑いもせず金科玉条のようにやっているだけだとしたら、それはもはや倫理的であるとは言えません。エビデンスの捉え方についても、これまでのように臨床試験の結果しかエビデンスとしないのではなく、動物でのデータや実験的なデータも含めた柔軟な考え方を模索していくべきでしょう。米国では、5月の下旬に、MSI-high（マイクロサテライトマーカーの不安定性が高い＝遺伝子変異が多いと考えられる）のがんに対して、成人、小児、どの部位のがんであるかに関わらず、免疫チェックポイント阻害剤が承認されました。がん治療のあり方がコペルニクス的に変わったのです。

抗がん剤を使いたくないという患者さんや、高齢の患者さんにはどうするのか。患者さんや家族の心情を慮りつつ、患者さんにどのような選択肢を提示できるのか。そのような問いを立てながら、ゲノム解析情報を利用して、もっと優しい治療法としてがんのワクチン療法やT細胞受容体導入T細胞療法などの新しいタイプの医療も育てることが必要です。それが実現すれば使える薬がないという患者さんの割合を減らすことができます。自分の家族ならどうするか、希望をつなぎながら患者さん本位の新しい医療を提供していくという取り組みが絶対に必要です。

米国の患者団体は、力が大きく、新しい治療法の開発をリードしていくという強い使命感を持っており、日本とは異なります。患者団体自身が資金を集め、自分たちのがん研究をしてくれる研究者にドネーションをする、など踏み込んで活動しています。ただ単に待っているのではなく、自分たちの病気を治し、同じ病気に自分の子どもがかかった時に治せるよう自分たちでお金を集めて研究を活発にする、という意志の現れです。患者団体の方たちが新しい薬に対するリスク評価を行う、という取り組みまであります。

初めて人間に投与するのに絶対の安全を保証できるような薬はありません。それを患者さん自身が理解して、リスクも自らが背負いながら新しい可能性に賭ける、このような姿勢が新たな薬剤の開発を促進しているのです。逆に、100%の安全を求める姿勢では革新は生まれず、結果的にそのことは患者さんの不利益になります。このことを日本でも患者さんたち

に理解してもらえるように努めるべきで、そのためのメディアの姿勢も強く問われるところだと思います。

近年は患者さんが最先端の情報を入手しており、医療現場はそこまで追いついていないことも少なくありません。患者さんが主治医に質問しても、医師が理解できないということが起こっています。知識ギャップの幅も広がっているし、ギャップのあり方も多様性に富んできています。つまり、これまでは知識ギャップというと医療関係者と患者さんとのギャップだったのですが、患者間の知識ギャップもすごく広がっているし、医師も普通の日常診療だけをやっている人と最先端のことをやっている人ではやはりギャップが大きくなっていて、それが複雑に交錯しているのが現状です。

患者さんへの情報提供だけではなく、医療関係者のリテラシーの強化も、この観点からも求められているのです。科学的な評価を踏まえながら、本当に安価にできて効率的な治療法、しかも安全な治療法を選択していく時代になってきています。

## プレジジョン医療の進展に見える日本の課題

プレジジョン医療の観点では、日本は、米国だけでなく諸外国に大きく遅れを取りつつあると言わざるを得ません。これまでの日本の医療では、医師を中心として病気になった人をどうしていくのかという議論が多かったのですが、行政も含めて予防を軽視しすぎてきました。日本が直面する高齢化への1つの大きな切り札は、やはり予防や疾患の進行を遅らせることです。そのために取り組みを考え、シフトしていくことが必要です。これからの高齢化時代に備えて、プレジジョン医療という考え方を、国レベルでの医療政策、健康政策として、国民個人の生活全部を含めて関わっていく形で考えなければいけない時期に来ているということです。

10～20年後の医療の姿を描きながら、ドラスティックに医療そのものの体系を変えていくくらいの発想が必要です。経済的にも、いつ医療保険制度の破綻が来てもおかしくありません。糖尿病を予防できれば国全体の医療費は大きく抑えることができます。腎透析が必要とされる最大の原因は糖尿病性腎症なので、糖尿病をうまく管理できれば腎透析の患者さんも減らし、その分の医療費を減らすことができます。早期診断が経済的にもどのような価値を持つのかを適正に評価し、予防にまで医療費と医療保険の枠を広げていかなければなりません。

また、子宮頸がんワクチンの問題でも、基本的には公共の福祉といった観点での議論が必要です。副反応については、それはワクチンに由来するものなら、必ずその背景にある科学的な原因が存在するはずですから、それを研究する体制を組むべきです。公共の福祉を最大限にしつつ、不幸を最小限にしていく必要があります。“プレジジョン”というのは原因を徹底的に見つけ出し、それに基づいて治療や予防をやっていくというアプローチであり、公共全体の福祉を考えていく上でもキーとなっていくはずはです。

プレジジョン医療の進展には戦略が必要です。例えば、製薬企業は合併して規模を大きくし、研究開発経費を効率的に使お

うとしています。また米国ではNIHが主導して、国内に大規模シーケンスセンターが設置されており、そこで集中的にシーケンス解析を行っています。中国や韓国でも政府のサポートを受けて、10年以上前から企業が中心になって同様の取り組みを進めています。翻って日本ではバラバラで、多くの大学が1台とか2台購入しているため、結果的にランニングコストがかさみ、非常に非効率的な体制でDNAシーケンスが行われています。効率的な体制の確立や、バイオインフォマティクスを含めた人材育成が急務です。戦略のないやり方を続けていけば、さらなる遅れを取るのには目に見えています。ヒトゲノムの研究についても、米国では明らかに健康、医療を視野に入れてゲノムの重要性を捉えていた一方で、日本では学問的探究心のベースでしか考えてきませんでした。その差がどんどん広がっていき、今では中国や韓国と比べてもヘルスケアシステムのあり方では日本は遅れつつあります。今こそ、国レベルでのビジョン、強力なリーダーシップが求められているのです。

## 「がんプレジジョン医療研究センター」で目指すこと

がん研有明病院では、年間9000症例近く手術を行っています。これらの症例のシーケンスを行い、臨床データを蓄積すれば、そこから生み出される情報を他の患者さんにも役立てられることは間違いありません。シカゴ大学と比べても得られる臨床の材料、臨床データははるかに大きく、それだけのデータを今後いかに生かすか。その取り組みは、がん研究所だけでなく、日本のがん医療にとって非常に重要です。20年以上前からオーダーメイド医療という言葉で個別化医療の重要性を強調してきました。技術がこれまで考えてきたことを実用化できるレベルに追いついてきたので、是非、ゲノム情報を利用したプレジジョン医療で、患者さんにより効率的で、

より安全な医療を提供することに寄与したいと考えています。

免疫療法に関しても現状は海外に遅れを取っていますが、あと5年、10年すれば新しいタイプの免疫療法が出てくると思います。科学的な目で評価し、日本で新しいタイプの免疫療法を広げていくことも、このセンターの中でやりたいと考えています。

## 若い人たちに向けて

医療に関係するのであれば、やはり患者さんの立場でものを考えてほしい。行政に携わるとしても医療現場を経験することは大きな財産。基礎研究をするにしても、実際の医療現場でどんな問題に直面しているのかという実情や疑問、そこでいろいろな矛盾を把握した上で、それを解決するために研究をする、あるいは解決するために行政に携わるというあり方を目指してほしい。そして、自分が若いときの志を忘れないようにしてほしい。年をとれば組織の考え方に染まり、自分の初心を忘れます。高い志を持って何かをやるためには、最初の志を失わず持続するという強い意識が求められます。

最後に、これから激変するであろう医療を担ってもらうために、積極的に外に出て違う世界を体験してほしい。自身もユタ大学に行き、そこで自分の成すべき道を見つけて帰ってきました。海外に出ることで、日本の中で縛られるものがなくなったため、自由な考えを持てるようになり、視野が広がったのではないかと思います。逆に国内だけに留まっていると、上を見ながら自分の意見をなかなか言わないようになってしまいます。

視野の大きいリーダーが出てこない日本の医療の発展、医療保険制度の維持は難しい。海外でも経験を積み、リーダーシップを発揮できる若者が出現してくれることを心の底から期待しています。

## 「がんプレジジョン医療研究センター」とは？

がん研有明病院や化学療法センターと密接に連携しながら、がんの診断、治療および予防に直結するトランスレーショナルリサーチ（橋渡し研究）を推進するためのセンターです。がんのメカニズムには未解明な部分も多く、このセンターでは、最先端のゲノム解析技術を駆使して、がん細胞やがん組織を遺伝子レベルで解析し、次世代のがん診断・治療法の開発を行っています。シンボルマークは「蟹」で、「cancer」には「カニ座」の意味もあることに由来します。



なかむら ゆうすけ  
**中村 祐輔 先生**

1977年大阪大学医学部卒。外科、救急医療に携わったのち遺伝とがんの関連を研究するために渡米。ユタ大学ハワード・ヒューズ医学研究所研究員、1987年同大学人類遺伝学教室助教授。帰国後、癌研究会癌研究所生化学部長などを経て1994年東京大学医科学研究所教授、1995年同研究所ヒトゲノム解析センター長。2005年理化学研究所ゲノム医学研究センター長（併任）。2010年独立行政法人国立がん研究センター研究所長（併任）。2011年内閣官房参与・内閣官房医療イノベーション推進室長（併任）。2012年渡米。現在、シカゴ大学医学部教授・個別化医療センター副センター長。2016年より、がん研究会がんプレジジョン医療研究センター特別顧問。



科学誌 *Science* に論文が掲載された日本人著者に、論文の内容、普段の研究内容についてわかりやすく解説していただきました。

腸管感染症を予防するには  
腸内細菌叢の成熟化が重要!

## 乳幼児期における クロストリジウム目菌群の獲得は腸管病原菌の感染を防ぐ

Neonatal acquisition of Clostridia species protects against colonization by bacterial pathogens

*Science* 21 Apr 2017: Vol. 356, Issue 6335

乳幼児は腸管病原菌感染に対して感染しやすい(感受性が高い)ことが知られていますが、これは免疫系が未成熟であることがその要因であると考えられていました。しかし近年、この免疫系の発達や腸管病原菌に対する感染防御に腸内細菌叢が重要な役割を果たしていることが次第に明らかになってきました。腸内細菌叢は生後3年の間にダイナミックな変化を遂げ、大人型のものへと成熟していくことが知られています。しかしこの過程で腸内細菌叢が腸管病原菌に対する感染抵抗性にどのように寄与しているのかについては不明な点が多く残されていました。

本研究では、無菌環境下で飼育された、腸内細菌を持たない無菌マウスの腸管内に、乳児マウスおよび成獣マウス由来の腸内細菌叢を移植することで、腸管病原菌感染における腸内細菌叢の役割について解析しました。その結果、病原菌への感染抵抗性は、乳児期の腸内細菌叢では低く、成獣期の腸内細菌叢では高いことがわかりました。この乳児の腸内細菌叢による腸管病原菌に対する定着抵抗性(コロナイゼーションレジスタンス:以下CR)の低下は、成獣マウス腸内の優勢菌群であるクロストリジウム目菌群の欠如によることが、腸内細菌叢のメタゲノム解析により明らかになりました。実際に、乳児の腸内細菌叢を腸管内に定着させた成獣マウスにクロストリジウム目菌群を経口投与することで、腸管病原菌に対するCRが高くなり、病原菌感染による腸管組織傷害も抑えられました。

このように、クロストリジウム目菌群は、腸管病原菌に対する宿主のCRを強化しますが、クロストリジウム目菌群のみでは無菌マウスの腸管内で効率的に増えることができず、乳児の腸内細菌叢の存在によってその増殖が促進されることが明らかになりました。腸管内容物のメタボローム解析の結果、乳児の腸内細菌叢から産生される代謝物質が、クロストリジウム目菌群の腸管内での増殖を促進することが明らかになりました。

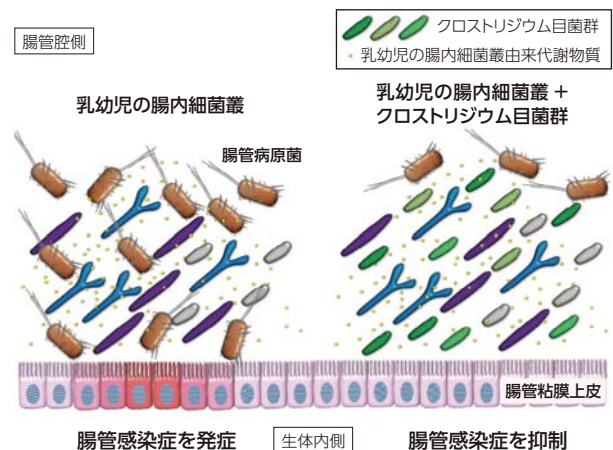


慶應義塾大学薬学部生化学講座、  
AMED PRIME  
金 倫基 准教授



慶應義塾大学先端生命科学研究所、  
JST さきがけ  
福田 真嗣 特任准教授

乳幼児期における腸管病原菌感染症の予防には、腸内細菌叢の成熟化が重要であることが今回の研究で明らかになりましたが、腸内細菌叢のバランスの乱れが腸管感染症のみならず、代謝疾患やアレルギーなど、様々な疾患の発症や増悪に関与していることが近年続々と報告されています。今後は、その重要性から体内における「もう一つの臓器」とも捉えられる腸内細菌叢を標的とした、新たな疾患予防・治療基盤技術を創出し、臨床応用へ向けた研究開発も進めていきたいと考えています。



クロストリジウム目菌群は、乳幼児の腸内細菌叢から産生される代謝物質によって腸内での増殖が促進され、腸管病原菌感染の抵抗性を強化する。

### ASCA × Science

ASCAは、*Science*を発行する米国科学振興協会 (AAAS) からの委託により、翻訳、広告代理店業務、カスタマーサービスなど多岐にわたるサービスを提供しています。

ASCAが翻訳しているサイエンス日本語ホームページはこちら! [www.sciencemag.jp](http://www.sciencemag.jp)

*Science*、*Science Signaling*、*Science Translational Medicine*に掲載された最新の研究論文を日本語タイトルから簡単にご確認いただけます。