

平成 22 年度吉岡博人記念総合医学研究奨励賞
受賞グループ研究発表

膵管内腫瘍関連分子異常の全エクソゲノム解析による同定

(¹ 統合医科学研究所, ² 消化器外科, ³ 病理診断科, ⁴ 消化器内科, ⁵ 第一病理学)

古川 徹^{1,2,3}, 久保木友子⁴, 羽鳥 隆², 清水京子⁴
柴田亮行⁵, 山本雅一², 小林慎雄⁵, 立元敬子⁴

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) は嚢胞性膵腫瘍の一つであり, 進行すると浸潤や転移を来たし予後不良となる。通常型膵癌である膵管癌とは異なる種々の特徴を有するものの, 特異的な分子異常は知られていない。本研究は IPMN 特異的な分子異常を同定する事を目的とした。IPMN 切除凍結組織から腫瘍, 非腫瘍組織を分離採取し, DNA を抽出してライブラリーを作製し, 全エクソンキャプチャーを行って大規模並列型シーケンサーにて全エクソン解析を行った。見出された遺伝子異常についてサンガー法による確認および IPMN 118 例, 膵管癌 32 例における検索, 遺伝子産物の発現検索および臨床病理学的情報との関連を解析した。全エクソン解析で腫瘍細胞に 68830 個の塩基置換, 4139 個の挿入/欠失を認め, データ絞り込みおよびサンガー法による確認により最終的に 17 遺伝子に腫瘍特異的な体細胞性変異を見出した。これら遺伝子中, G 蛋白 α サブユニット (G α) をコードする GNAS に着目して検索をすすめたところ, GNAS 変異は IPMN 48/118 例 (40.7%) に認められたが膵管癌には全く認めなかった。G α 蛋白および G 蛋白共役型受容体 (GPCR) 信号伝達経路の下流分子である PKA リン酸化基質の発現は IPMN で高頻度に認められた。GNAS 変異は予後を含む臨床病理学的情報とは特に有意な関連は認められなかった。GNAS は IPMN において極めて特異的かつ高頻度に変異を来しており, GPCR 信号伝達経路が IPMN の発生進展に重要な役割を担っている事が示唆された。

シンポジウム

東京女子医科大学の臨床研究への取り組み
—東京女子医科大学病院臨床研究支援センター設立にあたって—

1. わが国の研究開発振興策

(厚生労働省医政局研究開発振興課課長)

佐原康之

新規の医薬品・医療機器, 再生医療, 遺伝子治療等の新しい治療法を開発する際には, 基礎研究で得られた成果をヒトで試し, 安全性や有効性を検証し, さらにそのデータを第三者が確認するステップが不可欠である。こ

の臨床研究 (治験を含む) のステップを経なければ, どのような素晴らしい基礎研究の成果も, 日常診療の場で広く実用化されることはない。

日本の基礎研究のレベルは世界でもトップであるが, 臨床研究を実施する体制は極めて弱い。結果, 基礎研究で良い成果が得られても, 臨床研究にうまくつながらず, あるいは臨床研究が行われていても, 第三者の検証に耐える十分なデータを生み出せていない。また, 日本の基礎研究の成果が, 日本ではなく海外の大学等での臨床研究を通じて, まず海外で実用化される場合も多い。結果として日本の患者に新しい技術が届くのが遅れてしまっている。

今後, 日本で必要なことは, 基礎研究から臨床研究までを切れ目なく実施し, 臨床現場に新しい医療技術が迅速に届くようにすること, また, 新しい医療技術の開発力・イノベーションの力を強化し, 科学技術立国日本として世界に貢献しこれを日本の成長につなげることである。政府においては, 内閣官房医療イノベーション推進室が中心となって本年 6 月に「医療イノベーション 5 年戦略」を取りまとめ, 厚生労働省と文部科学省ではその下部計画である「臨床研究・治験活性化 5 年計画 2012」を策定したところである。これらの中には, 臨床研究を牽引する臨床研究中核病院の整備等の各種プランが盛り込まれており, その着実な実施を通じて早急に日本の臨床研究の体制を強化する必要がある。

2. 臨床研究支援センター (iCRIC) の紹介
—研究者の思いを実現するために—

(東京女子医科大学病院臨床研究支援センター)

志賀 剛

日本の臨床研究は欧米から大きく立ち遅れているといわれて久しい。新たな発見や知見があっても日本で成熟させることができない理由は何であるのか。そこには臨床研究実施体制がシステム化されていないこと, そして臨床医の臨床研究に対する見識の乏しさが挙げられるだろう。また, ものづくり日本の実力が発揮されるべき治療機器分野では医療サイドと技術的シーズを持つ研究者・企業サイドとの連携が乏しいことも臨床研究・治験をさらに停滞させている。

東京女子医科大学には, 我が国初の補助人工心臓や細胞シートなど探索型臨床研究, 国産医療機器と薬物による我が国初の複合治療医師主導治験を行ってきた実績があり, 治療機器の豊富なシーズ, スtentや人工臓器で実績のある日本唯一の医療機器評価系 (東京女子医科大学・早稲田大学連携先端生命医学研究教育施設 TWIns 内), そして豊富な患者数 (東京女子医科大学医療施設群として 200 万人/年) を有する臨床実績がある。臨床研究支援センター (Intelligent Clinical Research and

Innovation Center : iCRIC) はこれらを有機的に連携・活用し、迅速でかつ質の高い臨床研究実施を強化する目的で設立された。

iCRICでは、入口戦略から出口戦略、市販後臨床評価までをシステム化し、イノベーションサイエンスからレギュラトリーサイエンスまでを包括した強固な研究基盤を作り上げることを目標とし、①他施設・企業とのマッチングプログラム、②アイデアのある研究者に対して具体的な研究提案まで行う事前相談プログラム、③研究プロダクトとしての論文作成・各種申請書作成支援プログラム、④知財管理プログラム、⑤教育・研修・広報プログラム作成に現在取り組んでいる。

3. 製薬業界からの期待

(日本製薬工業協会会長、塩野義製薬社長)

手代木功

日本から医療イノベーションを発信することを目指し、平成19年に策定された「新たな治験活性化5カ年計画」を基に、官民あげて国内の治験環境整備に取り組んできたが、諸外国と比較した場合、施設あたりの症例集積性の違い、治験のコストやスピードに関する格差など、未解決の問題が残っている。

その一方で、iPS細胞の活用、新規疾病関連遺伝子の発見、分子イメージング技術の向上等、基礎研究分野において日本は数多くの成果を上げてきた。これらはアカデミアの着実な努力の賜物であり、今後、日本が世界の医療をリードすべく臨床応用への展開が求められるところである。このため新たに「臨床研究・治験活性化5カ年計画2012」が策定され、製薬業界もアカデミアにおける臨床研究の進捗に期待を寄せている。

この度、東京女子医科大学病院は臨床研究支援センターを設立し、「臨床試験の効率化と治験ネットワークの更なる強化」「国際共同治験に対する体制構築」「早期・探索的臨床試験拠点としての整備」など、臨床試験の活性化・高質化に積極的に取り組まれるとのこと、まことに時宜を得た取り組みである。

今後、当センターが国際競争力の基礎となる臨床研究・治験に関する高水準な実施体制を構築することにより、日本発イノベーションの創出と世界への発信、質の高い最先端医療の国民への提供等、日本の医薬品開発力並びに医療水準の向上に貢献されることを期待している。

4. 医療機器の研究・開発・普及

—臨床研究支援センターに求められる機能—

(医療機器センター理事長、同 医療機器産業研究所所長、日本レーザー医学会理事長)

菊地 眞

医療機器は医薬品と伴に先端医療を支える両輪の輪として不可欠であり、先制医療（早期医療介入）実現による重要疾患発症率低下や個別化医療実現に向けて重要性は益々高まる。23年8月閣議決定された第4期科学技術基本計画と科学技術重要施策アクションプラン「ライフイノベーション」策定に専門委員として参画しているが、24年度の「優れた医療技術の開発促進」政策課題は、25年度に「革新的医療技術の迅速な提供および安全性・有効性の確保」に書き改められ、「レギュラトリーサイエンスの推進による医薬品、医療機器、再生医療等の新たな医療技術の開発」を重点的取組として明示した。「医療イノベーション5か年戦略」にも表記されているが、基礎研究から実用化に至る道程で医薬品と医療機器とは隘路課題が異なっており、医療機器の特性を踏まえた具体的方策が必要になる。「医工連携による橋渡し支援拠点」や「医療機器の臨床試験拠点」整備が喫緊課題として挙げられており、医科大学における医療機器研究・開発に資する臨床研究支援強化が国家的要望と言える。一方、基礎医学研究成果を如何にして臨床現場に伝えるかも重要課題として残されており、臨床と基礎の新融合領域設立、ヒト知見に基づく基礎・臨床研究、human resource bankの必要性、分野横断的人材交流の場の提供、QOL向上を目指した社会健康医学的視点の導入、知財担当者育成などの課題が山積する。第4期科学技術基本計画では、「臨床研究と治験を一体化した制度」の導入（米国のIDEと類似概念）を推進方策の一つに提案しており、医科大学等に対して国際標準に基づく臨床研究実施を強く求めている。

5. 先端医療（再生・医療機器）の実用化をパワーサポートする iCRIC

(東京女子医科大学先端生命医科学研究所教授)

村垣善浩

東京女子医科大学は豊富な症例数の経験から優れた臨床の目利きとして新規薬剤や機器を国内でいち早く導入してきた。しかし薬事法改正や倫理指針そして企業の慎重な姿勢、そこに院内要求作業の増加が加わり、個人の研究者が臨床研究を実践することが極めて困難である。結果、女子医大が得意としてきた新規診断・治療法を先導しにくい状況である。

そこで、iCRICが、先生方が高品質の臨床研究を行うため「クリック」一つでpower-supportするため設立された。プロジェクトマネジメント室は、臨床研究の入口・出口戦略を研究者と共に検討する。すなわち薬事(高度先進医療、医師主導治験等)や保険の選択、グラント紹介やシーズを持つ企業紹介等、研究実行のため必要な調整を行い、研究後のゴール設定(治験、標準治療)を支援する。一方、科学的・倫理的側面は、高品質な研究