

がんセンター（研究局）課題評価専門部会
平成23年度課題評価結果報告

平成23年9月

がんセンター（研究局）課題評価専門部会

は　じ　め　に

千葉県がんセンターは、千葉県におけるがん対策の中核的役割を果たすことを目的として昭和47年に開設され、研究局は開設当初よりがんセンターに設置されている、県内唯一のがん専門研究機関です。

がんセンター研究局では、がんの発生や進展に関連する重要でかつ新規な遺伝子の機能を解析することにより、がんの予防・診断・治療法の開発を目指しています。

本専門部会では、がんセンター研究局の研究課題の中から、がんセンター研究局の内部評価委員会で選出された10の重点課題について、専門部会構成員4人がそれぞれの専門的見地から評価を行いました。

平成22年度に遺伝子診断部を新設し、研究部門と診断部門が一体となって臨床研究を推進できるよう研究体制の強化を図りました。

これらの研究成果をより多くの県民に還元していくためには、臨床現場や対がん施策を担う行政機関との連携を強化し、研究をより有機的に発展させることが必要です。

今回の課題評価が、がんセンター研究局における研究のさらなる発展の参考となり、千葉県の対がん施策推進の一助となれば幸いです。

平成23年9月

千葉県がんセンター 課題評価専門部会 部会長 野田 哲生

目 次

1	がんセンター（研究局）課題評価専門部会 部会構成員名簿	1
2	課題評価結果	
(1)	総括	2
(2)	事前評価	
	創薬研究基盤形成とゲノム化学を利用した遺伝子制御システムの 開発	7
	発がん機構の解明、がん治療へ向けたマウスモデルを用いた基盤研究	11
(3)	中間評価	
	細胞性免疫治療と遺伝子治療の基盤研究と臨床応用	15
	細胞増殖・細胞死制御の分子機構解析とその幹細胞研究への展開による 臨床応用	20
	がん診療専門施設における医療の評価と生存率等の公表に関する 研究	25
	ゲノム・エピゲノム異常を指標とした新規癌関連遺伝子の機能解析とその ゲノム創薬への応用	30
	がん組織由来新規がん関連遺伝子の機能解析とそのゲノム創薬への 展開	35
	DNA 損傷修復と制癌剤耐性獲得機構の分子生物学的研究およびその臨床 応用	40
	がんのゲノム異常および遺伝子発現の網羅的解析とその臨床 応用	44
(4)	事後評価	
	発がんとはがんの進展に関わる個体発生関連遺伝子の同定および遺伝子改変 マウスを用いた機能解析	49
3	がんセンター（研究局）課題評価専門部会開催日	52

がんセンター（研究局）課題評価専門部会 構成員名簿

区分	氏名	所属・役職	備考
部会長	のだ てつお 野田 哲生	(財)癌研究会癌研究所 所長	部会長
部会 構成員	かねこ やすひこ 金子 安比古	埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所 所長	
部会 構成員	なかがま ひとし 中金 斉	(独)国立がん研究センター 研究所 所長	
部会 構成員	なかち けい 中地 敬	(財)放射線影響研究所 顧問	

2 課題評価結果

(1) 総括

今年度は、事前課題2課題、中間評価7課題、事後評価1課題について、研究の必要性や重要性、研究計画の妥当性及び達成の可能性、研究成果の波及効果および発展性などについて評価を行った。

今回評価対象となった10課題については、部分的に検討が必要とされるものがあるが、全体的には高く評価でき、今後の研究の進展が期待される。

また、様々な施設との研究・教育に関する協定の締結や、国内外からの研究生など積極的にマンパワーを受け入れ、国や企業からの外部資金の導入など、コストパフォーマンスも高く、研究体制の整備が進められている。

各課題の総合評価の結果は下表のとおりである。各研究課題の詳細は、別添の課題評価調書(兼)評価票のとおりである。

研究課題名 創薬研究基盤形成とゲノム化学を利用した遺伝子制御システムの開発		
区分	研究の概要	総合評価
事前評価	ゲノム DNA を認識する化合物を自動的に合成するシステムを企業と合同で開発し、県がんセンター研究局に設置する。この合成機を用い、遺伝子解析の研究成果に基づいてくすりの候補を合成して、がん治療薬を開発する。	採択した方がよい ----- 【所見】 ・興味深い研究である。 ・ハイリスク、ハイリターンであるが研究を実施する十分な裏付けがある。 【その他】 ・新しい発想の創薬研究で大いに期待される。

研究課題名 発がん機構の解明、がん治療へ向けたマウスモデルを用いた基盤研究		
区分	研究の概要	総合評価
事前評価	遺伝子改変マウス、野生マウス等のヒトがんマウスモデルを用いて、がんの発生、進展に関わる遺伝子群の道程を目指す。	採択した方がよい ----- 【所見】 ・発がんに関する基盤研究としての位置付けのみならず、予防・診断・治療法の開発という点においても重要な取り組みであり、研究対象とするテーマ間の連携を意識しながら、精力的に取り組んで欲しい。 ・疾患モデルマウスができればがん関連遺伝子研究がさらに発展する。 ・同一個体からの皮膚がんのゲノム解析など個々のテーマはそれぞれ興味深いのが、少し広げすぎの感がある。

研究課題名 細胞性免疫治療と遺伝子治療の基盤研究と臨床応用		
区分	研究の概要	総合評価
中間評価	細胞傷害活性を有するアデノウイルス等による直接的な腫瘍局所の破壊と、その過程で誘導される抗腫瘍免疫応答を効果的に利用し、最終的には遠隔転移巣をも標的とする複合的な治療法の開発を指向した研究を行っている。	<p>継続した方がよい</p> <p>-----</p> <p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 学問レベルとしては決して低いものではないが、出口を明確にして解析を進めてほしい。 ・ 将来性、実現可能性を考えて、計画的に課題を考えることを期待する。 ・ 研究の目標が一部不明瞭なところがあるように見受けられる。 <p>【指摘事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床に向けての道すじを明らかにすべき。アデノウイルスについては大きいところでの戦略を示してほしい。

研究課題名 細胞増殖・細胞死制御の分子機構解析とその幹細胞研究への展開による臨床応用		
区分	研究の概要	総合評価
中間評価	がん細胞の細胞増殖・細胞死制御に関わるメカニズムを研究し、これらに關与する遺伝子・がん抑制遺伝子産物のがん細胞または正常細胞内での機能や役割を明らかにし、これによってがんの難治化・再発に關与するがん幹細胞に対する新たな治療法の開発等を行っている。	<p>継続した方がよい</p> <p>-----</p> <p>【指摘事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ がんの難治化・再発に關与するがん幹細胞研究の優れた知見を統合して、治療システム開発の基盤となる成果につなげて欲しい。 <p>【その他】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究が確実に進展している。

研究課題名 がん診療専門施設における医療の評価と生存率等の公表に関する研究		
区分	研究の概要	総合評価
中間評価	精度の高いがん統計の公表を通じて、都道府県のがん対策推進基本計画に資する情報を提供するのみならず、がん医療を受ける患者の手元に届け、受療の道標を示す。またより長期の10年生存率算定の為に1998年診断症例の予後を収集し、長期生存指標を集計していく。	<p>継続した方がよい</p> <p>-----</p> <p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ がん登録及びデータの公開に関しては、優れた研究推進が行われている。 ・ 継続した成果をとげるためにも、事業化を検討する必要はないか。 <p>【指摘事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療レベルの評価がコホート研究における県レベルの貢献に関しては、さらに検討が必要か。 <p>【その他】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ がん医療の根幹となるデータの収集と解析であり、意義は大きい。疫学としてのリサーチ面も大切にしていきたい。

研究課題名 ゲノム・エピゲノム異常を指標とした新規癌関連遺伝子の機能解析とそのゲノム創薬への応用		
区分	研究の概要	総合評価
中間 評価	がんは、増幅・欠失などのゲノム異常とDNAメチル化などのエピゲノム異常の両者が蓄積して発症・進展する。そこで、ゲノム・エピゲノム異常を指標として診断や薬剤感受性予測を行い患者さんに還元し、さらに、より有用な新規の分子マーカーの探索を行っている。	<p>継続した方がよい</p> <p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> 研究目標と成果についてどのような展開が可能かについて、一部整理する必要があるのではないか。病院（臨床）業務の一部として組み込むことも一案と考える。 3課題をそれぞれどのように進めるのか、その道筋をより明確にする必要がある。 <p>【指摘事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> 出口を明確にした上で計画を整理する必要がある。 遺伝子検査のほとんどは臨床検査部の仕事ではないか。 <p>【その他】</p> <ul style="list-style-type: none"> 遺伝子診断は臨床でのメリットがますます増大すると考えられる。ゲノム疫学コホート研究は重要であり、是非とも継続して欲しい。

研究課題名 がん組織由来新規がん関連遺伝子の機能解析とそのゲノム創薬への展開		
区分	研究の概要	総合評価
中間 評価	難治性のがんの多くはゲノムや遺伝子レベルで重篤な異常を有しているものが多く、そのような重要分子を標的とする治療薬の開発が必要であることから、仮説に基づいた神経芽腫の発がん研究から標的となるドライバー遺伝子を同定し、計画的に独自の創薬戦略を立ててきた。	<p>継続した方がよい</p> <p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> 日本のみならず、世界の神経芽腫研究をリードする成果を継続してあげており、今後とも更なる展開が期待される。 日本にとっても重要な研究である。 <p>【指摘事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> 橋渡しの部分と前臨床部分を強化する必要がある。 <p>【その他】</p> <ul style="list-style-type: none"> 県として世界に誇る研究であり、独創性・臨床への発展性も高い。

研究課題名 DNA 損傷修復と抗癌剤耐性獲得機構の分子生物学的研究およびその臨床応用		
区分	研究の概要	総合評価
中間評価	<p>抗癌剤感受性を決定する役割を担うがん抑制蛋白質である p53 ファミリーに着目し、その DNA 損傷に応答した活性化機構の解析を介して、抗癌剤耐性獲得という現象の原因を探索するとともに、その克服を可能にする手法の開発研究を推進している。</p>	<p>継続した方がよい</p> <p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> 研究は着実に進展している。臨床的観察、（特に RUNX 2・3 と薬剤感受性）も基礎研究と並行して行っていただきたい。 p53 経路以外の分子メカニズムの検討も必要ではないか。抗がん剤耐性獲得を標的とした創薬について、臨床応用までのロードマップをより具体的に描く必要がある。 臨床検体の p53 変異と抗癌剤耐性の関連を具体的に示して欲しい。 <p>【指摘事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> 研究目的をより明確にし、どこまでを明らかにしようとしているのかを明確にしてほしい。

研究課題名 がんのゲノム異常および遺伝子発現の網羅的解析とその臨床応用		
区分	研究の概要	総合評価
中間評価	<p>DNA チップ解析等によるがんのゲノム異常及び遺伝子発現の網羅的な解析により、がんの発生、進展に關与する重要な遺伝子の同定とがんの性質と強く相關するゲノム異常や遺伝子発現パターンを用いた診断法やリスク分類法の開発を行っている。</p>	<p>継続した方がよい</p> <p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> 研究の進展は順調である。サイエンスのレベルが高く、臨床的有用性も極めて高い。 着実に成果をあげており、今後の展開が大いに期待されると思います。 神経芽腫スタディグループによる臨床研究の患者層別化に役立てて欲しい。

研究課題名 発がんのがんの進展に関わる個体発生関連遺伝子の同定および遺伝子改変マウスを用いた機能解析		
区分	研究の概要	総合評価
事後評価	<p>遺伝子改変マウスを用いて、研究成果を蓄積している神経芽腫に関わる候補遺伝子群について機能解析を行い、がん発生、進展および、神経細胞、神経幹細胞に関する生理的な役割を明らかにするものである。遺伝子改変マウスの作製については当初の目標を完了することができた。</p>	<p>計画どおりの成果が得られた</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ・本研究で得られた実験動物モデルによる成果が他の研究課題へと発展しており、確実に成果が波及している。

平成 23 年度がんセンター（研究局）課題評価調書（兼）評価票（事前評価）

		部会構成員氏名	野田 哲生・中地 敬 中釜 斉・金子 安比古 .
		試験研究機関長名	永瀬 浩喜
研究課題名	創薬研究基盤形成とゲノム化学を利用した遺伝子制御システムの開発		研究期間 平成 23 年（11 月）～ 平成 27 年度
研究の概要	<p>千葉県のがん患者数は、県高齢者人口の増化に伴い、増加している。また千葉県がんセンターでの創薬開発の新しい試みは、全国的にも注目されている分野であり、企業との連携、知財の取得ができています。本課題では、千葉県がんセンター研究局に創薬研究基盤の形成を行い、県民を脅かすがんの治療法を開発することを目的とする。</p> <p>がんには様々なタイプがあり、異なるゲノム遺伝子の制御・遺伝子の発現パターンを示している。このゲノム遺伝子の変化をとらえて、癌の増殖や転移などの悪性を抑制できるよう遺伝子を制御できる薬剤を開発する。具体的には、ゲノム DNA を認識する化合物を自動的に合成するシステムを企業と合同で開発し、県がんセンター研究局に設置する。この合成機を用い、遺伝子解析の研究成果に基づいて「くすり」の候補を次々に合成してがん治療薬を開発する。遺伝子の配列にあわせて薬を設計して自動的に創ることができるため個々の患者にあったがん治療方法を開発することも目指している。</p>		
評価項目	説 明	所見・指摘事項等	評価区分
1. 研究の必要性や重要性			5：非常に高い 4：高い 3：認められる 2：やや低い 1：低い
研究課題の必要性（具体的にどのような問題が発生しており（発生することが見込まれ）、また、どのような県民、関係産業界のニーズがあるのか。）	<p>千葉県の高齢化率は全国でも 2 位であり、高齢化、それに伴うがん患者の増加は、県が抱える大きな問題である。医療費の高騰や患者の生活の向上を考えると薬剤による治療法や症状の軽減が得られるとすれば、入院加療を必要とせずに在宅での治療や早期の社会復帰など社会基盤の確立に寄与する可能性が大きい。また、県内に創薬開発のプラットフォームが形成されれば、企業の誘致や雇用の創出にもつながる。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新しい取り組みであり、応用性も高い。興味深い研究である。 ・新たな分子標的薬創薬につながる可能性がある重要な研究である。 ・ゲノム化学を利用した新しい創薬システムの開発を目的としており、県民や産業界のニーズに応える。 	
研究課題未実施の問題性（来年度	外部研究費が取得済みであり、すでに島津製作所との共同研究によ	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・分子標的と思われる分子が存在しながら阻害剤は 	

<p>始めない(早く始めない)場合にどんな問題や結果が生じると考えられるのか。)</p>	<p>り、創薬のための自動合成装置の設置が本年度進められている。研究を進めるための準備が整っており、また治療法がなく精神的にも苦しんでいる多くの難治性のがんの患者さんの治療法が少ないことを考えると、早急な研究の開始が望まれる。</p>	<p>得られないがんへの治療開発が遅れる。</p>	
--	---	---------------------------	--

<p>県の政策等との関連性・政策等への活用性(県の計画や施策、その方向性や行政ニーズ等とどのように関連し、活用していくのか。)</p>	<p>千葉県健康ちば21が目指すプレーメン型地域社会、一度健康を害した県民がもう一度健康に集える社会を目指すため、難治性のがんを治療することができるようにすることやがんとある程度共存して生活していくことができるようにすることは重要である。そのための治療法の開発はがん患者のQOL向上や医療費の削減といった重要な課題に答える方法を提供する。また千葉県がんセンターに、最小限の投資で現実化できる可能性を保证する知財、インフラ、人材がある本課題を遂行するとすれば、県の政策の推進や県内発の医薬品開発といった政策に即した活用が可能となり、県民へ還元できる。</p>		
<p>研究課題の社会的・経済的効果(研究成果が、誰にどのような利益や効果をもたらすのか(直接、間接、県民全体等))</p>	<p>県として最終的に化合物の特許化が可能であり知財を確保することができると同時に開発する自動合成プラットフォームは、国内企業との合同プロジェクトであり、企業の利益が誘導でき、県内への施設誘致も可能となる可能性がある。さらに、プロジェクトが大型化して進められる可能性もあり、人材が県内で育ち今後の医薬品開発産業を県に広げていく素地を作る可能性が広がる。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・全く新しい切り口でのエピゲノム創薬に関する精力的な試みであり、日本初の創薬シーズ開発が期待される。 ・新たな創薬の手法の開発であり、大きな社会的・経済的効果が期待できる。 	

<p>県が行う必要性 (なぜ県が行うのか(受益者ではないか)。県以外に同様の研究を行っている機関等がある場合、なぜ本県でも行うのか。)</p>	<p>創薬開発は世界中で様々な企業や研究機関が取り組んでいるが、本課題で行う、ゲノム化学を利用した自動合成による化合物の合成は、理論に基づいてがんなどの病気の治療薬を開発できる夢のような技術である。この技術は、現在京都大学、日本大学と千葉がんセンターでのみ実現されているものであり、室長事務取扱の永瀬はこの分野で世界をリードしている。知財とインフラ及び多くの業績がすでに研究室に集約されていること、さらに外部資金による研究が可能であることより県が行う必然性が認められる。また薬剤の開発もしくは合成機器開発が成功すれば県の知財としてまた製品として活用できる。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・創薬への展開で知財の確保ができれば、ベンチャー創薬企業の展開が期待できる。 	
<p>2. 研究計画の妥当性</p>			<p>5 : 非常に高い 4 : 高い</p>
<p>計画内容の妥当性(計画内容が研究を遂行するのに適切であるか。)</p>	<p>研究計画</p> <p>研究室では、プロトタイプの化合物の設計、合成技術の開発、薬物動態および組織送達の確認、実験動物レベルでの安全性、実験動物での疾患治療効果といった基礎データをすでに確認し特許化しており、今後化合物の特性と構造をさらに改善したうえで、臨床応用可能なリード化合物の自動合成技術を開発する。さらにがん幹細胞維持に特異的な遺伝子の調整を破綻させるがん幹細胞治療法の開発を様々な実験モデルを利用し進める。このため、化合物の問題点である水溶性、粘性等の問題を克服するための化学構造改善、標的遺伝子探索および評価疾患モデル系の確立、DNA認識化合物の本格的な自動合成系の確立、標的化合物を含む多数の化合物ライブラリーの作成、疾患モデル系での確認を行う。さらに、実験動物モデルで確認されたリード化合物について詳細な検討とGMPレベルでの合成系の確立、GLPレベルでの前臨床試験のステップを進め、臨床試験に導く。</p> <p>研究成果に関わる論文、報告書、特許関係の資料等 2010年以降の査読付き英文論文14編と特許出願7件うち特許一件は県に移行予定</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・創薬のためには、標的特異性やドラッグデリバリーシステムの開発についても併せて検討する必要があり、新たな治療薬開発までには道のりは平易ではないことが予想される。 ・創薬への道すじ、基礎的研究への展開等、大変に妥当な計画となっている。 ・これまでに同定してきたがん関連遺伝子研究成果をどう生かすのか、つながりを示して欲しい。 	<p>3 : 認められる 2 : やや低い 1 : 低い</p>

研究資源の妥当性(研究費や人材等が研究を遂行するのに適切であるか。)	<p>研究で用いる機器及び施設の資料等</p> <p>平成 23 年度科学研究費補助金 基盤 B が採択された(1070 万円)、この研究費を利用し、必要な PSSM8 等の高額機器を購入し、県に寄託し、研究環境が整えられている(室全体の外部資金 1200 万円)。</p> <p>有機合成を行うスタッフを必要とするものの、人材は下記の通りである。</p> <p>室長事務取扱 1 名 主席研究員 1 名 客員研究員 1 名 学生 1 名 研究補助員 1 名</p>	<p>【指摘事項】</p> <p>・創薬に向けた展開にはより大きな資金が必要である。</p>	
3. 研究成果の波及効果及び発展性(研究成果が他の学術・産業分野に及ぼす影響は大きい。また、将来の発展性があるか。)	<p>本課題は、前述した通り、治療薬を開発する目的の研究であり、ハイリスクであるが成功すればリターンは大きい。さらに県からの研究費を最小限にして行うことが可能である。また国内有数の医療機器メーカーとの機器開発、製薬企業との創薬共同研究が進んでおり、産業分野への発展性は大きく期待できる。学術的にも重要な分野であり、本薬剤を利用した京都大学での iPS 細胞の誘導共同研究は国家プロジェクトであるとともにその成果物をすでに世界有数の研究誌に投稿している。</p>	<p>【所見】</p> <p>・創薬のみならず、生命科学研究における普遍的な手法となり得る。</p>	<p>5: 非常に高い</p> <p>4: 高い</p> <p>3: 認められる</p> <p>2: やや低い</p> <p>1: 低い</p>
4. その他			
総合評価		<p>【所見】</p> <p>・興味深い研究である。</p> <p>・ハイリスク、ハイリターンであるが、研究を実施する十分な裏付けがある。</p> <p>【その他】</p> <p>・新しい発想の創薬研究で大いに期待される。</p>	<p>3: 採択した方がよい。</p> <p>2: 部分的に検討する必要がある。</p> <p>1: 採択すべきでない。</p>

平成23年度がんセンター（研究局）課題評価調書（兼）評価票（事前評価）

		部会構成員氏名	野田 哲生・中地 敬 中釜 斉・金子 安比古 .	
		試験研究機関長名	永瀬 浩喜	
研究課題名	発がん機構の解明、がん治療へ向けたマウスモデルを用いた基盤研究		研究期間	平成23年（11月）～平成27年度
研究の概要	<p>千葉県は全国2位の高齢化進行県であり、毎年約1万5千人前後の人ががんによって亡くなっている。がんの予防、治療へ向けての研究は急務である。本研究においては遺伝子改変マウス、野生マウス等のヒトがんマウスモデルを用いて、がんの発生、進展に関わる遺伝子群の同定を目指す。特に、創薬、治療のためのマウスモデルを用いた実験系の確立を目指す。千葉県がんセンター研究局は小児がん、中でも神経芽腫*研究において成果を上げてきた。現在までに行われてきた研究において神経芽腫モデルとして当研究局で用いられてきた TH-MYC トランスジェニックマウスを用いて、神経芽腫発症経路において重要な役割を果たす遺伝子群の探索を行う。神経芽腫において遺伝子座近傍の増幅が報告されている Meis1 遺伝子のコンディショナルノックアウトマウスと TH-MYC マウスとの交配を行い、神経芽腫発症過程における Meis1 遺伝子の役割を検討する。また、強い発がん抵抗性を示すことが知られている日本産野生マウス、モロシヌスと TH-MYC マウスとの交配を行い、その遺伝的背景効果について検討する。交配結果を用いて修飾遺伝子座の探索を行う。このようにヒトではできない研究を他の哺乳類で代用して研究できることより、今後他の遺伝子改変マウスも作成し、各種の発がん実験を行いヒトでの臨床応用への道筋を開く。</p>			
評価項目	説	明	所見・指摘事項等	評価区分
1. 研究の必要性や重要性				5：非常に高い 4：高い 3：認められる 2：やや低い 1：低い
研究課題の必要性(具体的にどのような問題が発生しており(発生することが見込まれ)、また、どのような県民、関係産業界のニーズがあるのか。)	<p>がんは長い間、死亡原因の1位を占め、千葉県においても毎年約1万5千人前後の人ががんによって亡くなっている。がんの予防、治療へ向けての対策は急務である。</p> <p>発がん、およびがんの進展に関わる遺伝子の機能解析は、培養細胞等を用いた <i>in vitro</i>* の研究に加え、遺伝子改変マウスを用いた個体レベルでの研究が不可欠である。これは、ヒトで直接研究できないため、ヒトに近く、実験に広く用いられている哺乳類の動物個体を用いた研究を通じ、将来的にはがんの予防、診断、治療に貢献することが必須である。また、がんの治療薬の開発にも人に用いる前に動物での確認実験をすることは法規上も定められており、必要不可欠な研究といえる。</p>		<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> マウスモデルを用いた個体レベルの研究は、<i>in vivo</i>* における分子間ネットワークの解明のみならず、治療薬・予防薬の評価系としても重要な研究分野として位置付けられる。 神経芽腫の発生進展に関与する遺伝子が多数同定されているが、どのような機構で発がんに至るのかを示すのに必須な研究である。 実験動物モデルによる他の研究課題と連携した研究は、ヒトへの臨床応用に必須の研究であり、必要性が高い。 	

<p>研究課題未実施の問題性(来年度始めない(早く始めない)場合にどんな問題や結果が生じると考えられるのか。)</p>	<p>創薬、治療研究において、動物個体を用いた発がん実験は、培養細胞を用いた実験に引き続いて必ず行わなくてはならない。これは人に薬剤を投与する前には、必ず薬剤の副作用や作用機序を実験動物で明らかにすることが必要で、薬剤の投与法、薬剤分布や代謝そして排泄をきちんと調べる必要があるためです。また、個体を用いた場合、培養細胞を用いた実験などに比べるとひとつの実験に要する時間が格段に長く、一日も早くがんに苦しむ患者さんを救うためにも本課題は早期に取り組む必要がある。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒトへの臨床応用が遅れる 	
<p>県の政策等との関連性・政策等への活用性(県の計画や施策、その方向性や行政ニーズ等とどのように関連し、活用していくのか。)</p>	<p>平成20年3月に策定された「千葉県がん対策推進計画」に基づき、がんの本態解明、予防、診断および治療等の開発をおこなうことが求められている。千葉県がんセンターの支援を行っていくことが、この研究の目標の一つである。また、遺伝子改変マウスは生活習慣病や行動異常などの表現型を示す場合もあり、がん以外の難治性疾患のモデルにもなり得、県の施策の中で検討されている健康行政にかかわる疾患の研究にも利用できる。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・発がんの分子機構の理解に基づいた、効果的ながん予防のためのバイオマーカーの開発や、がん予防技術の開発は、県医療行政の観点からも重点的に推進すべき課題の一つと考える。 ・千葉県がんセンターが進める小児がん研究にリンクした研究である。 	
<p>研究課題の社会的・経済的効果(研究成果が、誰にどのような利益や効果をもたらすのか(直接、間接、県民全体等))</p>	<p>県内の難治がん、再発がんに苦しむがん患者の方に、将来的には研究成果が還元されることが期待される。また、研究局内での共同研究の成果を通じて、作製された遺伝子改変マウスや研究支援を行う*NOGマウスが、創薬および治療のための患者さんの代わりになるモデル動物となることは十分に期待され、研究成果が県民のみならず世界へ発信できるものと考えられる。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒトへの臨床応用につながる研究をサポートすることで、最終的に臨床応用ができれば社会的経済的効果は大きい。 	

<p>県が行う必要性（なぜ県が行うのか(受益者ではないか)。県以外に同様の研究を行っている機関等がある場合、なぜ本県でも行うのか。)</p>	<p>予防法、治療法の開発を目指したがん研究には、臨床検体の入手経路の充実、解析手段の確立と情報の蓄積、培養細胞を用いた基礎実験に必要な設備、遺伝子改変マウスを用いた動物実験が行える設備、等の一連の設備が整えられていて、かつ連動して稼働するシステムが確立されていることが不可欠である。当研究局にはこれらの環境が整えられていることから組織だったがん研究が可能である。</p> <p>また、本研究の成果、もしくは共同研究における前臨床試験、支援している研究局内の研究課題の成果を通じてもたらされる創薬のインパクトは、千葉県の特許となるのみならず、新たな県医療産業の育成や創出にも繋がる可能性が高く、県が行うメリットは大きいと考える。また、今後、県民の代わりにヒト細胞を移植したマウスで研究できることで一人一人の患者にあった治療法を実証したうえで提供することを可能とする。</p>	<p>【所見】</p> <p>・県が行うべき課題を支える研究分野として同一施設内で行うことの意義は大きい。</p>	
<p>2. 研究計画の妥当性</p>			<p>5：非常に高い 4：高い</p>
<p>計画内容の妥当性(計画内容が研究を遂行するのに適切であるか。)</p>	<p>当研究局で広く用いられているTH-MYCトランスジェニックマウス*をはじめ、Meis1コンディショナルノックアウトマウス、Creマウス等の各種遺伝子改変マウスや日本産野生マウス、モロシヌスは既に動物室に導入済みであり、またNOGマウスを使用した実験のための施設及び譲渡契約書等の事務作業も終わっている。研究開始のための準備は整い研究計画も実験動物委員会で審議され妥当性が検討されている。</p>	<p>【所見】</p> <p>・研究内容は妥当であるが、長期の実験期間を必要とする研究であり、長期の補助が得られれば大きな成果につながる可能性が高い。</p>	<p>3：認められる 2：やや低い 1：低い</p>
<p>研究資源の妥当性(研究費や人材等が研究を遂行するのに適切であるか。)</p>	<p>研究費：県研究費に加え、基盤A(分担若林)、基盤C(代表若林)、若手B(代表奥村)、上原記念財団研究助成金の外部資金を獲得している。 外部資金：1090万円 人材：室長1、客員研究員1、修士学生1、研究補助員2 研究費・人材ともに適切に配備されている。</p>	<p>【所見】</p> <p>・研究資源は確保されているが、小児がん分野へ集中させることが肝要である。</p>	
<p>3. 研究成果の波及効果及び発展性(研究成果が他の学術・産業分野に及ぼす影響は大きい。また、将</p>	<p>本研究は、がん関連遺伝子の遺伝子改変マウスを用いて発がん実験を行い、がんの発生、進展に関する各遺伝子の役割を明らかにするものである。このことは、がんの発生過程の解明だけでなく、神経細胞等に注目した多種の医療への応用と、成人のがんの診断に向けての展開が期待される。さらに今後、広くがんに関連した遺伝子改変マウスを解析していくうえで、がんの生物学的基礎研究のみならず、臨床応</p>	<p>【所見】</p> <p>・他の研究課題との密接な連携のもと研究成果は広く世界の研究者に波及し、臨床応用の可能性につながればさらに産業面への発展も期待される。</p>	<p>5：非常に高い 4：高い 3：認められる 2：やや低い 1：低い</p>

来の発展性があるか。)	用研究のためのモデル動物が創出される可能性があり、将来的にがんの創薬への展望や患者一人一人にあった個別治療が開けるものと思われる。		
4.その他			
総合評価		<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・発がんに関する基盤研究としての位置付けのみならず、予防・診断・治療法の開発という点においても重要な取り組みであり、研究対象とするテーマ間の連携を意識しながら、精力的に取り組んで欲しい。 ・同一個体からの皮膚がんのゲノム解析など、個々のテーマはそれぞれ興味深いが、少し広げすぎの感がある。 ・疾患モデルマウスができれば、がん関連遺伝子研究がさらに発展する。 	<p>3:採択した方がよい。</p> <p>2:部分的に検討する必要がある。</p> <p>1:採択すべきでない。</p>

- * 神経芽腫：小児がんの一種で、正常な神経細胞になるはずの芽である「神経芽細胞」が成長の途中で異常に増え始める病気。頭蓋外固形腫瘍では最も頻度が高い難治性腫瘍である。
- * NOG マウス：免疫不全マウスの中でも特にヒト組織や細胞の生着率が高く、移植実験によく用いられる。
- * in vitro：「試験管内において」という意味
- * in vivo：「生体内において」という意味
- * トランスジェニックマウス：受精卵に外来遺伝子を導入して、その遺伝子を過剰発現させたマウス

平成 23 年度がんセンター（研究局）課題評価調書（兼）評価票（中間評価）

		部会構成員氏名	野田 哲生・中地 敬 中釜 斉・金子 安比古 .	
		試験研究機関長名	永瀬 浩喜	
研究課題名	細胞性免疫治療と遺伝子治療の基盤研究と臨床応用		研究期間	平成10年度～平成26年度
研究の概要	<p>難治性腫瘍に対する新しい治療法開発の基盤研究が主体である。細胞傷害活性を有するアデノウイルス等による直接的な腫瘍局所の破壊と、その過程で誘導される抗腫瘍免疫応答を効果的に利用し、最終的には遠隔転移巣をも標的とする複合的な治療法の開発を指向した研究を行っている。またその手段として、広範な細胞への遺伝子導入を可能にする新規アデノウイルスベクター系を構築している。</p>			
研究の進捗状況及び今後の研究計画	<p>有用な治療法に乏しい悪性中皮腫*などの難治性腫瘍に対して、従来とは異なる治療法を開発を研究目的としている。すなわち、腫瘍局所における直接的な破壊に引き続いて抗腫瘍免疫応答を誘導し、最終的には持続的な免疫記憶*の成立を目指すことがその内容である。そのために、まず腫瘍特異的な細胞融解を引き起こす遺伝子組換え型アデノウイルスを作製し、その細胞傷害活性を検討している。アデノウイルスは風邪ウイルスの一種で発がん性を有しないものの、強い細胞傷害活性を有している。そこでこのウイルスの増殖に必須の初期応答遺伝子*の転写を、ヒトの腫瘍において高発現の遺伝子の転写調節領域*を用いて制御し、腫瘍に特異性を有して細胞死を誘導する当該ウイルスを作製した。さらに細胞受容体結合領域*の遺伝子を別の血清型*のアデノウイルスのものと同置換し、より効率的に腫瘍破壊を誘導するウイルスを作製した。このようなウイルスは、悪性中皮腫、膵がん、食道がんにおいて、従来型のアデノウイルスよりも高い抗腫瘍効果を示した。同ウイルスは感染細胞の細胞周期を G2/M 期*において停止させ細胞死を誘導するが、この機構は非アポトーシス経路*であるため、従来の抗がん剤や放射線療法とはその作用機序が異なり、当該治療法との併用が可能である利点を有している。このようなウイルスは生体においてインターフェロン*産生を誘導し、その結果抗原提示の強化に繋がることが考えられている。本研究では、新規分子であるインターフェロン・ラムダは、従来のタイプ I 型インターフェロンとはその受容体分布が異なること、また腫瘍細胞のアポトーシスを誘導し、しかも従来の抗がん剤との併用でその抗腫瘍効果が増強することを明らかにしている。また、第 3 世代のビスフォスフォネート*が、悪性中皮腫において p53 蛋白質*のリン酸化を誘導するも、惹起される細胞死は p53 経路に依存せず、低分子 G 蛋白質*のファンネシル化*阻害によることなどを明らかにした。その他、悪性中皮腫において p53 を標的とした遺伝子医薬と化学療法剤の併用が有用であることも示している。今後、当該ウイルスによる細胞死に引続く抗原提示能*を、インターフェロンあるいは CD40 リガンド*によって促進し、自然免疫*から獲得応答*への移行を視野に入れて検討する予定である。</p>			
評価項目	説 明	所見・指摘事項等	評価区分	
1. 研究の必要性や重要性			5：非常に高い 4：高い	
研究課題の必要性（具体的問題や	有効な治療法に乏しい難治性の腫瘍や再発症例に対して、治療を目的とした治療方針が明確に示せないのが現状である。したがって、新	【所見】 ・難治性がんを対象としており、ある程度は県民の	3：認められる 2：やや低い	

<p>県民、関係産業界のニーズを踏まえているか。)</p>	<p>たな治療法が一つでも確立できれば、患者さんにとって治療法の選択肢が広がり、大きな利点となる。本研究の対象である遺伝子医薬は、従来の治療法との併用も可能であり、たとえば抗がん剤の用量を減少させ、その結果抗がん剤の副作用を回避するメリットを有している。とりわけ、悪性中皮腫などは有用な治療手段がなく、患者数が少ないこともあって医薬品開発が進んでおらず、当該医薬は希少医薬としての意義があると考ええる。千葉県においてもアスベスト暴露の既往歴をもつ方は少なくなく、しかも経済新興国におけるアスベストの使用は増加しており、今後の患者数の増加が見込まれている。</p>	<p>ニーズに対応している。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・抗がん剤の補完的治療法として、今後の発展が期待される分野の一つである。 ・難治性腫瘍に対する遺伝子治療の試みは重要である。 	<p>1：低い</p>
<p>県の政策等との関連性・政策等への活用性（県の政策、施策、計画、行政ニーズ等とどのように関連し、活用していくのか。）</p>	<p>本研究に基づく遺伝子医薬・細胞治療の展開は、千葉県総合計画原案の重点的施策・取組のなかの「医療・福祉・健康づくり」に関連する分野の一つであり、現在実施している千葉大学大学院等との共同研究によって学際的連携を促進する効果がある。最終的には医療とその周辺領域の産業の活性化・新産業創出に関連し、広い意味で千葉県経済の腑活化や医療の国際化にも貢献しうる可能性を有している。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・特別に県の施策との関連性は見られない。 	
<p>研究課題の社会的・経済的効果（研究成果が、誰にどのような利益や効果をもたらすのか（直接、間接、県民全体等））</p>	<p>遺伝子医薬は、体表からあるいは内視鏡等を使用して、体内のほとんどの部位に投与可能で、また特別な技術や装置を必要とせず、強い副作用がほとんどないことから、患者さんにとって肉体的負担の軽い治療である。したがって、手術や抗がん剤治療に適さない高齢者もその対象となり、ヒトに優しい治療技術という点で意義がある。高齢化に伴うがんの治療には、免疫応答の低下を引き起こさず、むしろ促進するこのような手法が、生活の質（クオリティオブライフ）の維持に適している。がん治療の新たな一分野として一定の学問的意味があると考えるが、日本における当該分野の実用化には、多くの課題が残されているのもまた事実である。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・現在の状況では、遺伝子治療に対して、社会的、経済的効果は期待出来ない。 	

<p>県が行う必要性（なぜ県が行うのか(受益者ではないか)。県以外に同様の研究を行っている機関等がある場合、なぜ本県でも行うのか。)</p>	<p>難治性でなくとも標準治療で治癒しない症例は、ベストサポーターケア以外の選択肢は難しい。抗がん剤や放射線治療とは異なり、免疫応答を抑制せず、むしろこれを活性化し、有害事象の少ない治療法は、長期にわたるがん治療の過程で患者さんに役立つはずである。千葉県においても高齢化が進行していることから、このような方向性を有する治療技術の開発は有用ではないかと考える。また、遺伝子医薬・細胞治療は、欧米・中国において多くの試験が積み重ねられており、本邦においても当該研究分野の基盤研究の進展が望ましい。当研究グループはこれまで当該分野に関して一定の業績を積み重ねており、当該学会における地位も確立している。また千葉大学大学院とは研究面で、千葉県下の病院とは悪性中皮腫患者の診断・治療に関して連携がとれている。今後ともこの連携を基盤とし、千葉県下における共同研究を推進する。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・千葉大学との連携を別にすれば、特に県として行う必要はない。 	
<p>2. 研究計画の妥当性及び達成の可能性</p>			<p>5：非常に高い 4：高い 3：認められる 2：やや低い 1：低い</p>
<p>計画内容の妥当性及び達成の可能性（計画内容が研究を遂行するのに適切であるか。また、計画内容を達成することができるか。）</p>	<p>局所の腫瘍破壊は当該ウイルスによって可能であるが、それによる腫瘍抗原の放出を的確に抗原提示に結び付けることができるかどうかは、現時点では明確ではない。これまでサイトカインによる免疫応答の強化について研究を行ってきたが、標的腫瘍における自然免疫応答については、当該分野の専門家の間でも明確な知見に乏しく、腫瘍を取り巻く免疫寛容や、抗腫瘍効果を阻む間質の問題等にも取り組む必要性がある。これらはベクターによる遺伝子導入やその他の方法で、包括的に取り組むことが必要となるはずである。本研究の最終目的は医薬品の製品化を可能にすることではあるが、これについては研究面以外の要素が多く、現時点ではproof of conceptを示すことが当面の課題となっている（平成22-23年度発表英文論文数：12編、当該領域に関して成立した特許：2件）</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・腫瘍の遺伝子変化のプロファイルと抗腫瘍効果との関係を調べることにより、より適切な治療戦略を立てられるのではないかと。 ・共同研究による治療への発展の可能性は認められたが、がんセンターが主体となる取り組みが必要である。 <p>【指摘事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・現在の研究計画を続けてもブレークスルーとなる発見がないと臨床応用は困難。 	

<p>研究資源の妥当性(研究費や人材等が研究を遂行するのに適切であるか。)</p>	<p>本研究は当面比較的少人数で行うことが可能であり、基盤研究の範囲内ではむしろそれに適したものである。したがって、処理する検体数などの研究規模の大きさによって成否が依存する他の研究分野とは基本的に異なる。しかし、本研究の直近の目的である proof of concept においても、多くの方向性を検討する必要がある、研究に携わる人員については千葉大学大学院生に頼らざるを得ない。</p> <p>研究費：文部科学省および厚生労働省科研費等による外部資金(平成23年度の直接経費の合計金額：720万円)</p> <p>研究に関わる人数：千葉県職員1名(田川)、千葉大学大学院生等5名</p>	<p>【指摘事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・現在の幅広い研究課題を対象とするには資源の不足は明らかである。 	
<p>3. 研究成果の波及効果及び発展性(研究成果が他の学術・産業分野に及ぼす影響は大きいか。また、将来の発展性があるか。)</p>	<p>本研究の最終的な目的は、局所における腫瘍増殖の抑制と、腫瘍死に引き続く生体防衛機能の活性化、再発部位・遠隔転移巣をも標的とした腫瘍免疫応答の惹起である。しかし、実際には個々の研究目標について結果を積み重ねなければならず、また当該研究に関わる遺伝子医薬やそれを用いた細胞治療の開発に関して、世界的にみてもその具体例に乏しい。したがって、すでに確立された技術の応用・展開などとは異なり、本研究は現時点で基盤研究の枠内に留まるため、今後の他の分野への波及効果や発展性について明確な予測は難しい。一方、諸外国の当該分野における臨床試験の治療成績は、これまでのところ比較的良好なことから、従来の治療法との併用において治療成績の改善という面で当該分野の将来性はある。また本ベクター系を利用した当該ウイルスは、より多くの細胞集団に遺伝子導入が可能であり、研究資材として血球系細胞等における目的遺伝子の機能解析用ツールとして、周辺領域研究への応用が考えられる。本研究が千葉県下の医療面での利用という点で、将来貢献できれば幸いである。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・遺伝子治療の基盤研究としては意味のある研究がいくつか含まれている。 ・研究の目標を整理することにより、より効率的に成果を得ることが期待され、将来的な発展性も期待される。 ・研究目的が達成されれば社会に及ぼす影響は大きい。 <p>【指摘事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・将来の発展性をふまえて課題の見直しが必要か。 	<p>5：非常に高い 4：高い 3：認められる 2：やや低い 1：低い</p>
<p>4. その他</p>			

総合評価		<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 学問レベルとしては決して低いものではないが、出口を明確にして解析を進めてほしい。 ・ 研究の目標が一部不明瞭なところがあるように見受けられる。 <p>【指摘事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 将来性、実現可能性を考えて、計画的に課題を考えることを期待する。 ・ 臨床に向けての道すじを明らかにすべき。アデノウイルスについては大きいところでの戦略を示してほしい。 	<p>3：継続した方がよい。</p> <p>2：部分的に検討する必要がある。</p> <p>1：中止すべきである。</p>
------	--	--	---

*悪性中皮腫：アスベスト暴露によって胸膜等に発生する腫瘍。

*免疫記憶：病原体等に対して長期にわたって免疫力が維持される状態。

*初期応答遺伝子：ウイルス感染後に短時間に発現する一連の遺伝子。

*転写調節領域：遺伝子の発現を左右する蛋白質が結合する遺伝子配列。

*細胞受容体結合領域：ウイルス等が細胞に感染するときに結合する細胞側の分子。

*血清型：同一ウイルスのなかで、さらに細かく分類するときに用いるタイプ。

*G2/M 期：細胞が増殖する過程の一つで、細胞が二つの細胞に分裂する段階とその前の段階。

*アポトーシス経路：特定の原因によって細胞が死滅する時に、活性化される細胞内の刺激伝達の経路の一つ。

*インターフェロン：ウイルス等の感染によって、細胞が産生する微量蛋白質の一種で生体防衛・免疫応答に関与する。

*ビスフォスフォネート：骨へのカルシウム沈着を促進する薬剤で、高カルシウム血症や骨そしょう症などの治療に使用されている。

*p53 蛋白質：細胞に対する傷害が生じた時に、細胞死の誘導あるいは細胞増殖の停止を誘導し、このような作用によってがん化を防止する蛋白質の一つ。

*低分子 G 蛋白質：細胞の増殖・運動・形態の変化などに関与し、細胞内の刺激伝達を行う一連の蛋白質群。

*ファンネシル化：蛋白質が細胞膜に結合するときにおこる蛋白質の分子修飾の一種で、この修飾によって当該蛋白質の作用が発揮されることが多い。

*抗原提示能：免疫応答が起こる初期相において、外部の抗原を免疫担当細胞に伝達する能力あるいはその過程。

*CD40 リガンド：抗原提示を行う免疫系の細胞の表面上に存在する分子の一つ（CD40 分子）を刺激する蛋白質。免疫系の当該細胞を活性化しうる。

*自然免疫：病原体等に対して自然と備わっている生体防衛反応を示す。

*獲得応答：特定の抗原（例えば、がん抗原）に対して生じる免疫応答の一種で、免疫記憶が成立する反応。免疫記憶の成立によって、がんの再発を抑制できる。

平成23年度がんセンター（研究局）課題評価調書（兼）評価票（中間評価）

		部会構成員氏名	野田 哲生・中地 敬 中釜 斉・金子 安比古 .
		試験研究機関長名	永瀬 浩喜
研究課題名	細胞増殖・細胞死制御の分子機構解析とその幹細胞研究への展開による臨床応用	研究期間	H18年度～H24年度
研究の概要	<p>本研究はがん細胞の細胞増殖・細胞死制御に関するメカニズムを研究し、これらに關与するがん遺伝子・がん抑制遺伝子産物のがん細胞または正常細胞内での機能や役割を明らかにし、これによってがんの難治化・再発に關与するがん幹細胞に対する新たな治療法の開発等を行い、県民の健康増進に貢献すること、また難治性小児がんである神経芽腫の治療成績向上を目指している。</p>		
研究の進捗状況及び今後の研究計画	<p>1. がん幹細胞特異療法の開発に向けたがん幹細胞の幹細胞性制御機構の研究 がん細胞の細胞増殖・細胞死制御についての研究を基礎に、難治・再発がんの新規治療法開発に向けてがん幹細胞の研究を実施した。幹細胞で重要な機能を持つポリコム BMI1 のがん幹細胞としての形質に与える影響を検討し、さらにがん遺伝子 MYCN がこれらの遺伝子のプロモーターに直接結合して発現を促進することを見出した (Ochiai H 他 ONCOGENE, 2010)。呼吸器外科との共同研究によって、BMI1 は肺小細胞がんにおいても予後因子であり、がん抑制遺伝子 WWOX を制御していることを明らかにした (Kimura 他、Cancer Sci, 2011)。この BMI1 制御にかかわる PHC3 の機能解析を整形外科と共同で行い報告した (Iwata S 他 Cancer Sci, 2010)。またがん幹細胞マーカーとして知られる CD133 の発がんにおける機能解析を世界に先駆け行い、CD133 が細胞シグナル系に影響を及ぼして分化を制御することを見出した (Takenobu H 他 ONCOGENE, 2011; Shimozato 他)。以上から CD133, BMI1 等の幹細胞マーカー、幹細胞性制御因子ががん幹細胞の分化を抑制していることを明らかにした。ポリコムの発がんにおける役割の体系化に寄与し、CD133 の機能解析は世界に先駆けたものである。これらを基に国立がん研究センター開発費などの公的資金によって、がん幹細胞特異的療法開発を目指している。</p> <p>2. 難治がん治療開発に向けた野生型 p53 の不活化機構の解析の研究 難治がん治療への最も重要ながん抑制遺伝子 p53 の発がん機序における役割の解析として、野生型 p53 のがん細胞における不活性化機構の研究を行ってきた。千葉県がんセンターが日本の小児がん研究の中心となって解析している神経芽腫の細胞における p53 の不活化機構の解明を中心に実施しており、成果を挙げている。近年、p53 によってその転写が促進されアポトーシス 制御に重要な分子である Noxa の転写活性化とミトコンドリアへの局在が神経芽腫細胞で重要な意義を持つことを見出した (Kurata 他 Oncogene, 2008)。この研究によって、神経芽腫における新規治療法開発の対象分子として Noxa が重要である可能性が判明し、さらに NOXA 転写制御に p53/p73 が関与して、HDM2 がこの転写活性化を阻害する事を見出した (Shi 他、E J Cancer, 2010)。また染色体部位 19q13 に位置する PICT1 が減少すると、Rpl11 が PICT1 からフリーとなり、Rpl11 を介して MDM2 が抑制され、p53 が蓄積、活性化されることを共同研究によって明らかにした (Sasaki 他 Nature Medicine, 2011, in press)。2010～2011年の論文数9編（内 corresponding 5編、総 impact factor62.5 平均6.95）を報告している。</p>		

評価項目	説明	所見・指摘事項等	評価区分
<p>1. 研究の必要性や重要性</p> <p>研究課題の必要性(具体的問題や県民、関係産業界のニーズを踏まえているか。)</p>	<p>現在早期がんについての治癒率は向上しているが、再発がん・難治がんについては未だにがん死亡の重要な原因となっている。この再発がん・難治がんの原因解明、新たな治療法の開発が特に必要とされている。がん幹細胞を対象とする本研究課題は千葉県民の再発がん・難治がんの方たちの治療に貢献しうる研究課題として適していると考えられる。当センターでもがん幹細胞プロジェクトは重点課題として横断的研究プロジェクトと規定されている。さらに分子標的療法の開発によって、医薬品開発のシーズ提供がこれらの研究から期待される。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・がん幹細胞の同定と性状解析に基づいた、がん幹細胞特異的な分子標的薬の開発は、今後の抗がん治療薬開発の中心となる分野と考える。 ・がん幹細胞の解析に通じたがん治療法の開発は、大変に重要な課題である。 ・がん幹細胞の研究は難治がん克服のために重要である。 <p>【指摘事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・BMI 1、p 5 3をNB（神経芽腫）に絞って解析を進めるべき。 	<p>5：非常に高い</p> <p>4：高い</p> <p>3：認められる</p> <p>2：やや低い</p> <p>1：低い</p>
<p>県の政策等との関連性・政策等への活用性(県の政策、施策、計画、行政ニーズ等とどのように関連し、活用していくのか。)</p>	<p>「千葉県がん対策推進計画」に基づいたがん対策推進の施策が実施される中、この基本方針に沿って難治がんの治療法開発を行う。具体的には1．新規治療開発としてがん幹細胞の研究を行いがん幹細胞特異的療法開発を目指す、2．野生型 p53 及びその下流経路の不活化機構の解明の研究を行い、分子標的療法開発の可能性を検討する、の2項目に重点を置いて行う。</p> <p>また本研究によってがん幹細胞特異的療法開発、p53に関連した難治がん治療のための新規分子標的療法開発が実現化されれば、「千葉新産業振興戦略」が目指しているバイオクラスターの形成によるバイオ産業の振興にとって重要なシーズとなる可能性がある。千葉県がんセンターのみならず、病院局さらには千葉県創薬産業の振興にとって、がん幹細胞特異的療法開発および新規分子標的療法開発は大きな貢献を成しうると思われる。</p> <p>がん幹細胞における幹細胞性制御因子BMI 1の発現制御にかかわる低分子化合物の検索は、国立がん研究センターがん研究開発費採択課題であり、これを基に治療法開発への発展が期待される。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国内のNB（神経芽腫）の研究をリードしている本センターにとって重要な課題である。 	

<p>研究課題の社会的・経済的効果（研究成果が、誰にどのような利益や効果をもたらすのか（直接、間接、県民全体等））</p>	<p>特に難治がん・再発がんに苦しむ千葉県のがん患者の方のために、がん幹細胞特異的療法の開発、新規分子標的療法の開発で貢献していきたい。またこの新たながん治療法の開発は千葉県がんセンター医療局からの高度先進医療申請に発展させることも可能と思われ、千葉県がんセンターの受診患者数増加にもつながる可能性があると思われ。前述の国立がん研究センターがん研究開発費などの援助によって幹細胞特異的療法の開発、新規分子標的療法の開発を推進したい。</p>		
<p>県が行う必要性（なぜ県が行うのか（受益者ではできないか）。県以外に同様の研究を行っている機関等がある場合、なぜ本県でも行うのか。）</p>	<p>がん幹細胞特異的療法の開発によって、千葉県がんセンターのがん患者さんに対するテーラーメイド治療が可能となる。当研究室では臨床各科と共同でがん幹細胞関連の分野の業績を挙げており、今後も千葉県のがん医療の中心である千葉県がんセンターで医療局臨床各科と協力してこれを遂行することが県民の利益につながると考えられる。これに必要な研究資源もバイオバンクとしてセンター内に蓄えられている。</p> <p>また新規分子標的療法の開発は、千葉県がんセンターオリジナルブランドの高度先進医療への発展が期待され、がんセンターの知名度上昇、患者数増加など経済的な効果が高いと思われる。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国内の当該研究をリードしていること、さらに創薬までつなげる研究を推進していることなどから、必要性は高い。 	
<p>2. 研究計画の妥当性及び達成の可能性</p>			<p>5：非常に高い 4：高い 3：認められる 2：やや低い 1：低い</p>
<p>計画内容の妥当性及び達成の可能性（計画内容が研究を遂行するのに適切であるか。また、計画内容を達成することができるか。）</p>	<p>当研究室ではこれまでに 1. がん幹細胞特異療法の開発に向けたがん幹細胞の幹細胞性制御機構の研究、2. 難治がん治療開発に向けた野生型 p53 の不活化機構の解析の研究の 2 つの柱を設定して、研究計画を進行させ、平成 22 年度においても順調に業績を挙げている。特に、千葉県がんセンター医療局臨床各科との共同研究が順調に進行し、貢献している。期間内の計画進行状況としては、臨床試験へ向けての基盤整備として想定された内容が達成されていると考えられる。</p> <p>今後は平成 24 年度に向けて、がん治療に貢献する分子標的療法の開発を目指すために、現在の 2 本の柱を中心に基盤研究をさらに行い、製薬企業との共同研究を推進したい。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・がん幹細胞としての特性を明らかにしていくことにより、神経芽腫に対するより効果的な治療法の開発が期待される。 ・各遺伝子の機能解析は極めて妥当な課題であり、高い実現可能性が期待できる。 ・CD133の研究は幹細胞発現蛋白の機能を明らかにしており、評価される。 	

<p>研究資源の妥当性(研究費や人材等が研究を遂行するのに適切であるか。)</p>	<p>研究資源としては、呼吸器外科との共同研究による肺がん細胞における BMI1 の解析、整形外科との共同研究による骨肉腫細胞におけるポリコム PHC3 の解析、消化器外科との共同研究による大腸がんでの CD133 機能解析など千葉県がんセンターの臨床各科から多大なご協力をいただき、貴重な研究材料を得ている。</p> <p>2010 年度部全体の研究資金として千葉県研究費(100 万)、文科省科研費(322 万)、厚生労働省科研費(700 万)、民間助成金(200 万)(計 1322 万円)の資金を元に研究を行った。2011 年度部全体の研究資金として千葉県研究費(100 万)、文科省科研費(369 万)、厚生労働省科研費(700 万)、民間助成金(600 万)(計 1769 万円)の資金を確保している。</p> <p>本研究にかかわる研究者数は、部長 1 名、上席研究員 1 名、研究員 1 名、研修生(大学院生ほか) 5 名、実験助手 1 名であり、一層の充実を図っている。</p> <p>機器施設等で利用している外部資源：放射線医学研究所における細胞分取装置(Cell Sorter)をがん幹細胞分取のために使用依頼している。また理化学研究所古関明彦博士から、遺伝子改変動物の作成・提供などの支援を得ている。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 一定の資金の獲得があり、人材も集めている。 <p>【指摘事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 資金の獲得に関しては一層の努力が必要である。 	
<p>3. 研究成果の波及効果及び発展性(研究成果が他の学術・産業分野に及ぼす影響は大きい。また、将来の発展性があるか。)</p>	<p>研究成果が、他の学術・産業分野に及ぼす影響について記入する。</p> <p>また、将来の発展性があるかどうかについて記入する。</p> <p>千葉県で発症頻度の高い大腸がん、肺癌、肝がん、小児の重要な固形腫瘍である神経芽腫は県民の健康向上に向けて重要な対象である。これらのがんの特に手術不能がん・再発がんに対する治療法の開発に向けた研究が確立されれば、その寄与度はきわめて高く、また新規の治療法が開発されればその特許化を積極的に図り、企業との共同研究・産業化を進めていくことが可能となる。小児がん特に神経芽腫の基礎・臨床研究は日本国内ではトップの業績を上げていると認識されている。これをさらに充実させ、千葉県がんセンターの知名度の向上に貢献したい。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 各々の研究成果は優れているが、幹細胞の理解や治療法開発の道すじが未だ明確でない。 ・ 難治がんに的を絞っており、トランスレーショナルリサーチとしての意義は大きい。 ・ 現在の研究を続けていけば、臨床応用に結びつく発見が期待される。 	<p>5：非常に高い</p> <p>4：高い</p> <p>3：認められる</p> <p>2：やや低い</p> <p>1：低い</p>
<p>4. その他</p>			
<p>総合評価</p>		<p>【指摘事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ がんの難治化・再発に関与するがん幹細胞研究の優れた知見を統合して、治療システム開発の基盤となる成果につなげて欲しい。 <p>【その他】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究が着実に進展している 	<p>3：継続した方がよい。</p> <p>2：部分的に検討する必要がある。</p> <p>1：中止すべきであ</p>

ポリコーム BMI1：染色体に恒常的に付着して、遺伝子の発現を調節する蛋白質の一種

がん遺伝子 MYCN：神経芽腫に重要ながん遺伝子

CD133：がん幹細胞に特異的に発現している蛋白質の一種

神経芽腫：小児がんの一種で、正常な神経細胞になるはずの芽である「神経芽細胞」が成長の途中で異常に増え始める病気。頭蓋外固形腫瘍では最も頻度が高い難治性腫瘍である

アポトーシス：生物固体の持つ制御機構にしたがって、細胞が自ら生命を絶つ自殺機構のよって起こる細胞死

テーラーメイド治療：洋服などをテーラーメイドで作るように、個人個人の体質にあった治療を行うこと

ポリコーム PHC3：染色体に恒常的に付着して、遺伝子の発現を調節する蛋白質の一種

トランスレーショナルリサーチ：橋渡し研究（研究と臨床の橋渡し）

平成 23 年度がんセンター（研究局）課題評価調書（兼）評価票（中間評価）

		部会構成員氏名	野田 哲生・中地 敬 中釜 斉・金子 安比古
		試験研究機関長名	永瀬 浩喜
研究課題名	がん診療専門施設における医療の評価と生存率等の公表に関する研究	研究期間	平成 23 年度～平成 25 年度
研究の概要	<p>1. がん診療専門施設における医療の評価と生存率等の公表に関する研究</p> <p>全国がん(成人病)センター協議会は、がん予防、診断および治療等の向上に必要な諸問題の調査および研究の実施を主たる目的として、国立がん研究センターはじめ、がん患者診療比率が30%を超える全国31のがん診療の中核的施設が加盟する連絡協議会である。そのうち20施設が都道府県がん診療連携拠点病院に、残り9施設も地域がん診療連携拠点病院指定されており、加盟施設を対象とした同課題名のがん研究開発費による研究班を主任研究者として統括している。本研究の意義は、精度の高いがん統計の公表を通じて、都道府県のがん対策推進基本計画に資する情報を提供するのみならず、がん医療を受ける患者の手元に届け、受療の道標を示すことにある。施設別生存率の公表では1997年診断以降の19万症例の集計を実施し、これをWeb上で利用するための環境KAPWEBの整備を進める。今後県内の拠点病院のデータをこれに追加し、自施設と全県・全がん協生存率の比較を可能とする予定である。またより長期の10年生存率算定のために1998年診断症例の予後を収集し、がん患者の3人に2人が5年生存する時代の長期生存指標を集計していく。</p> <p>2. 千葉県がん登録の進捗状況</p> <p>千葉県がん登録事業の中央登録室として全県で発生するがん患者のおよそ80%に相当する年間約28,000件の罹患症例を登録している。県内の拠点病院を始めがん登録協力施設に対して予後情報を含めた登録情報を利用するための環境を整備していく。研究としては第三次対がん祖父江班にがん罹患モニタリング集計のための罹患データを提出するほか、小児がん患者の成人後のがん罹患状況を長期フォローアップするがん臨床研究、地域がん登録をベースにした中皮腫 死亡の将来予測の研究をがん登録資料活用の研究、地理疫学を活用した送電線周辺の低周電磁場によるリンパ腫罹患リスク増加の研究等を進める。さらに火災や大規模災害を想定したがん登録データ保全のためのWeb上の分散保管を進める。</p>		
研究の進捗状況及び今後の研究計画	<p>当研究部では地域がん登録データを継承し、また拠点病院の院内がん登録と連携して、多様な形態で利用を進め、広く公開していくことに注力している。2010年度よりがん研究開発費を受け、全国がん(成人病)センター協議会加盟31施設を対象としてがん治療成績を評価する研究を進めた。生存率調査では、2003年診断症例とより長期の10年生存率集計の目的で1998年診断症例の収集を行った。ネットを介してユーザが希望する診断名や病期のカテゴリでKaplan-Meier法生存率を集計可能なWeb集計システムKAPWEBを開発した。また全がん協施設向けに、組織型別や治療法別のより詳細な集計を行い、自施設と全がん協全体を比較可能な施設向け集計機能を別途開発した。今後千葉県内の拠点病院のデータを追加し、自施設と全県、ないし全がん協施設全体のデータとの比較を可能にしていく予定である。また千葉県がん登録事業の中央登録室として年間約28,000件の罹患症例を登録している。厚生労働省科研費による地域がん登録研究班(第三次対がん祖父江班)の定める登録精度の指標は2004年罹患データから基準を達成し、2010年度も全国のがん罹患推計である全国がん罹患モニタリング集計(MCIJ2006)</p>		

	に採用された。拠点病院の治療成績集計を補佐するため、拠点病院から届出を受けたデータについてがん登録上の予後情報の還元を実施した。2010年度新たに開始されたがん臨床研究小児がん長期フォローアップ研究黒田班に協力し、地域がん登録を用いた小児がん罹患者の成人後の再発がん、二次がん、多重がん等の追跡を開始した。また厚生労働科学研究中皮腫研究岸本班において中皮腫死亡数の将来予測2010年度版を開発し、2020年以降2040年代まで年間1000人超の死亡が係留する予測を示した。さらに地理疫学を用いた環境発がんリスクの研究では県内の基幹送電線(500KVA超)75m圏において5.8倍の統計的に有意のリンパ腫罹患リスク上昇を見いだした。今後計測範囲を拡大する。		
評価項目	説 明	所見・指摘事項等	評価区分
1. 研究の必要性や重要性			5:非常に高い 4:高い
研究課題の必要性(具体的問題や県民、関係産業界のニーズを踏まえているか。)	がん診療連携拠点病院の整備が進み、がん医療の地域連携と均てん化が求められている。一方で医療レベルの格差と情報不足の狭間にいわゆる「がん難民」が生まれている。診療の質の評価やアウトカムを計測し正確な情報を発信するための仕組みを構築していく必要がある。本研究は全がん協加盟施設の院内がん登録データを収集して精度の高い生存率データを提供し、また拠点病院から収集された地域がん登録データから予後情報を還元することにより拠点病院間の連携の上にごがん医療の均てん化を図るものである。	【所見】 ・がん登録など、がんの実態を把握することは、がんによる死亡数低減等の実効性のあるがん対策を講じるためにも重要な研究分野である。 ・千葉県のがんの実態把握とがん対策の推進にとって必須の研究である。 ・国や県のがん対策が効果をあげているかどうかを知るには、このような研究が必須である。	3:認められる 2:やや低い 1:低い
県の政策等との関連性・政策等への活用性(県の政策、施策、計画、行政ニーズ等とどのように関連し、活用していくのか。)	「健康ちば21」の重点課題には生活習慣病として「がんの予防」が掲げられ、「がんの予防・診断等の最新の知識を広く県民に啓発」すること、「がん検診の精度管理」等が施策のポイントで示されている。本研究の成果であるがん治療成績の公表と地域がん登録の予後情報の提供は、まさに上記施策の実現に資するものである。さらに千葉県の「がん対策基本計画」において地域がん登録の充実と「がん難民」を生み出さないための適切な情報の提供が盛り込まれた。本研究のめざす基盤的がん情報(精度の高いがんの罹患率並びに生存率統計)の提供はがん対策の基礎データとなるばかりでなく、がん患者が医療を受ける際の貴重な指針を提供すると思われる。	【所見】 ・千葉県のがん対策基本計画推進にとって、重要な情報を提供している。 ・がん医療を効果的に実施するには、地域連携が必須であるが、県内拠点病院のデータ集約できれば大きな力になる。 【指摘事項】 ・施策、計画立案側へのフィードバックを積極的に行う必要がある。	

<p>研究課題の社会的・経済的効果（研究成果が、誰にどのような利益や効果をもたらすのか（直接、間接、県民全体等））</p>	<p>本研究の成果として、医療機関には自施設で治療した患者の長期予後情報をごん登録として提供する。行政機関にはがん対策立案の際の現状分析と施策の効果を判定するための指標を提供する。しかし患者の視点に立てば、がんが生涯罹患率で50%（生涯に2人に1人が罹患）という時代になったにも関わらず、これまでのがん情報が罹患の地域差やがんの増減など個人個人へのリスクや利益など疾病との関係が分かりづらいという欠点があった。本研究はこのような壁を越えてがんの治療成績や治療の質など、がん患者個人の手元に受療の際の道しるべとなるデータを届けようとするものである。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有効ながん対策の絞り込みやがん医療レベルの向上を通じて、社会的効果、間接的な経済効果が生まれると考えられる。 	
<p>県が行う必要性（なぜ県が行うのか（受益者ではできないか）。県以外に同様の研究を行っている機関等がある場合、なぜ本県でも行うのか。）</p>	<p>がん医療が、がんの発見（初診）診断、外科手術、放射線治療、化学療法、そして治療後の経過観察や緩和医療に至るまで、患者にとっては一連の治療が、複数の医療機関の連携によって分割して実施され、個々の医療機関においては、がんの全経過を通じた治療内容と成績の把握が困難な時代に入った。これら一連のがん診療の経過を俯瞰することは地域がん登録の仕組み無くして困難であり、また多数の医療機関が行政機関窓口に対して予後追跡の調査をかけることは大きな業務負担となる。複数の医療機関にまたがる一つのがんの診療経過を時系列に沿って整理し、個人情報保護しながら、長期かつ網羅的な追跡によって予後情報を把握するためには、県が基盤となって実施するがん登録の仕組みが不可欠である。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・がんの実態の県特異性を明らかにし、県としての有効な対がん戦略を立てるために重要な研究である。行政との連携を密に取りながら、課題・論点を整理して推進する必要がある。 ・県のがんも実態及び小児がんの実態は千葉が行うべき課題である。 	
<p>2. 研究計画の妥当性及び達成の可能性</p>			<p>5：非常に高い 4：高い 3：認められる 2：やや低い 1：低い</p>
<p>計画内容の妥当性及び達成の可能性（計画内容が研究を遂行するのに適切であるか。また、計画内容を達成することができるか。）</p>	<p>計画達成の成否は院内がん登録と地域がん登録の2つの登録を連携して成果を出していけるかにかかっている。院内がん登録研究である全がん協を対象にした調査資料の収集は研究班開始当初から毎年継続しており、公表システムの開発も昨年度で概ね完了した。生存率集計システムを地域がん登録に応用することにより、県内の拠点病院の医療の評価を全国レベルと比較可能なものとする計画である。生存率資料の公表のためには、データのクレンジング・個人情報保護・システムのセキュリティ基準等、達成すべき事項があり、一般および各医療機関からのモニターを募って評価を受ける予定である。医療を受ける側と提供する側、双方の利用者のフィードバックを反映して公開を行うことにより研究の質と有用性を高いレベルで達成できると考</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・がん登録に関する内容は妥当であるが、連携拠点病院等のQI、診療の質指標の維持のために活用する努力を研究への発展にも力を入れてもらいたい。 ・県内拠点病院のデータをどのように集約していくのか、具体案が欲しい。 	

	<p>えている。</p> <p>地域がん登録資料の研究利用については、これまで限られた研究者により行われてきたところであるが、震災後の放射能汚染の長期影響評価や東京都がん登録立ち上げ後の医療評価など、千葉県がん登録として幅広い活用を受け入れ、社会的要請に応えることのできるがん登録として運用できるものと考えている。</p> <p>千葉県がん登録の予算ないし運営に関しては主管課の健康づくり支援課との連携、協議により業務に支障の無いよう支援をお願いする。当面の課題は開発開始以来10年を経てのシステム更新と考えている。</p>		
研究資源の妥当性(研究費や人材等が研究を遂行するのに適切であるか。)	<p>地域がん登録資料を活用した研究活動に向けて第三次対がん研究班(研究分担)より、また院内がん登録資料を活用した研究活動に向けては、国立がん研究センターのがん研究開発費研究班(研究主任)より公的研究費を受けている。がん患者数の増加による登録事業の規模増大に対して登録室の経費・人員は2000年より変化が無く、業務量の増大に見合った補充と予算の確保が望まれる。</p> <p>研究費 県費 132万円 外部資金 2885万円 研究に関わる人員 県職員 2名</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> 一定の人材と資金を得ている。 <p>【指摘事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> 今後の継続的で安定した式の獲得を図るべきである。 	
3. 研究成果の波及効果及び発展性(研究成果が他の学術・産業分野に及ぼす影響は大きいか。また、将来の発展性があるか。)	<p>全国第2位のペースで高齢化が進行する千葉県においては多数のがんサバイバーが生み出されている。院内がん登録はがん治療のアウトカムのみならず医療の質を測定するために有用であり、新規の治療法の開発と評価のために不可欠の情報を提供するしくみとして定着していくものと考えられる。将来がん登録の精度が十分に向上した暁には、患者にとっての最良の治療法選択の指針を示すことができる。また増大する医療費と福祉費用に対して生存統計は医療経済の需給バランスについて基礎的な資料を提供するものである。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> 急増するがん患者対策の切り札となる地域連携の達成へ、貢献する可能性がある。 <p>【指摘事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> 公開と県内各施設がこれを使いやすい形にすることを一層努力してほしい。 千葉県の拠点病院へのデータ提供は高く評価できる。 	<p>5:非常に高い</p> <p>4:高い</p> <p>3:認められる</p> <p>2:やや低い</p> <p>1:低い</p>
4.その他		<p>【指摘事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> 首都圏がん登録の推進協力を入れて欲しい。 	
総合評価		<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> 継続した成果をとげるためにも、事業化を検討する必要はないか。 がん登録及びデータの公開に関しては、優れた研究推進が行われている。 	<p>3:継続した方がよい。</p> <p>2:部分的に検討する必要がある。</p> <p>1:中止すべきである。</p>

		<p>【指摘事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療レベルの評価がコホート研究における県レベルの貢献に関しては、さらに検討が必要か。 <p>【その他】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・がん医療の根幹となるデータの収集と解析であり、意義は大きい。疫学としてのリサーチ面も大切にしていただきたい。 	
--	--	--	--

中皮腫：胸膜・腹膜・心膜の表面をおおっている「中皮」から発生した腫瘍で、そのほとんどは何らかのアスベスト曝露歴がある

Q I：診療の質の評価

平成23年度がんセンター（研究局）課題評価調書（兼）評価票（中間評価）

		部会構成員氏名	野田 哲生・中地 敬 中釜 斉・金子 安比古 .
		試験研究機関長名	永瀬 浩喜
研究課題名	ゲノム・エピゲノム異常を指標とした新規癌関連遺伝子の機能解析とそのゲノム創薬への応用		研究期間 平成21年度～平成25年度
研究の概要	<p>がんは、増幅・欠失などのゲノム異常と DNA メチル化などのエピゲノム異常の両者が蓄積して発症・進展する。そこで、ゲノム・エピゲノム異常を指標として診断や薬剤感受性予測を行いベッドサイドの患者さんに還元し、さらに、より有用な新規の分子マーカーの探索を行っている。また、ゲノムを指標として県民個々の体質に応じたがん予防の実現を目指している。</p>		
研究の進捗状況及び今後の研究計画	<p>1. がんのゲノム・エピゲノム異常を指標とした診断・薬剤感受性予測 平成22年度は当院および県内の他の県立病院の患者さんのがんについての遺伝子診断を、8項目567件施行した。これは一昨年度実績と比較し解析項目数、解析件数ともに約2倍に増加した。実施した解析は、肺癌のチロシンキナーゼ阻害剤の効果に関わる上皮成長因子受容体の変異検索、肺癌の染色体転座による ALK 融合遺伝子の検出、脳神経膠腫の診断として1番染色体短腕および19番染色体長腕の LOH 解析、またテモゾロマイド感受性に関わる0-6-メチル化 DNA 修復酵素のプロモーター領域の DNA メチル化解析、乳癌および胃癌のトラスツマブ感受性に関わるヒト上皮性増殖因子受容体の遺伝子増幅検索、大腸癌のチロシンキナーゼ阻害剤の効果に関わる KRAS および BRAF 遺伝子の変異解析、悪性リンパ腫の診断として免疫グロブリン重鎖の再構成パターンを用いた B 細胞の多様性解析である。これらの診断により、がんの悪性度や抗がん剤感受性が明らかになり、患者さんはその方がんに最も適した治療を迅速に受けることができるようになった。同時に、診療報酬として年間780万円の収益をあげた。これまでの実績をもとに、保険収載されていない解析項目については高度先進医療の申請準備を行っている。国による高度先進医療認可及び遺伝子診断の保険収載は年々増加しているため、今後ますます解析項目および解析件数は増加すると予想され、研究から得られた成果をいち早く診断精度向上や有効な治療法選択に役立ててもらうことで、県民が高度ながん医療を迅速に享受できる体制を充実させて行く方針である。</p> <p>2. がんのゲノムコピー数解析および発現解析に基づく新規癌関連遺伝子の探索 既知の遺伝子に関する診断のみならず、よりよい診断マーカーや治療の標的分子となる新規癌関連遺伝子の探索を並行して進めている。平成22年度は、がんの中でも悪性度の高いものに集中して解析を施行した。肺がん、膵がんに関しては、臨床試験の診断・治療プロトコールと連携して、診療に伴い採取された抗がん剤使用前のがん組織を用いてゲノム異常を解析し、抗がん剤感受性予測に関わる遺伝子の探索を進めている。脳腫瘍に関しては組織型判別に有用な新たなマーカー分子の候補を同定した。泌尿器科腫瘍については、他施設との共同研究として新規の診断システムの開発および診断マーカーの探索に取り組んでいる。</p> <p>3. 地域住民のがん予防を目指したゲノム疫学研究 千葉県地域特性を踏まえ、一人ひとりの体質や生活習慣に応じたオーダーメイド型の予防医療を実現するため、千葉県民を対象とし、生活環境と健康の追跡調査を行う分子疫学コホート研究を進めている。平成22年度は市原市に於いて特定健診の受診者を対象とした調査を開</p>		

	<p>始し、927名の協力者が得られた。今後も継続・拡大に向けて市町村と連携を進めている。</p>		
評価項目	説明	所見・指摘事項等	評価区分
1. 研究の必要性や重要性			5: 非常に高い 4: 高い 3: 認められる 2: やや低い 1: 低い
研究課題の必要性(具体的問題や県民、関係産業界のニーズを踏まえているか。)	<p>千葉県では、高齢化に伴いがん患者が増加している。がんはゲノムの病気であり、がんのゲノム解析は本態解明になると共に診断のマーカーや治療の標的分子の同定にもつながる。がんの有効な検査薬・治療薬のシーズとなる分子の同定は、県民のニーズであると共に産業界のニーズでもある。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・個別化医療の実現には、重要な課題と考える。 ・先進的診断法による個別化医療の推進はがん患者にとって重要である。 ・遺伝子検査、新規癌関連遺伝子探索、ゲノム疫学を研究課題としているが、どれを中心に成果を上げるのかみえない。 <p>【指摘事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・特にゲノムコホートに関しては、県としての必要性を明確にして欲しい。 	
県の政策等との関連性・政策等への活用性(県の政策、施策、計画、行政ニーズ等とどのように関連し、活用していくのか。)	<p>「千葉県がん対策推進計画」および「健康千葉21」の基本方針に沿ってがんの予防から診断治療までをカバーするゲノム研究を展開している。また、最新の研究成果による知見を県内の患者さんの診断や抗がん剤の選択に生かすことは、千葉県がんセンターの「がん診療連携拠点病院」としての責務を果たすことに直結している。これまで行ってきた診断・薬剤感受性予測が県に評価され、平成22年度より当院に遺伝子診断部が新設されている。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・診断事業、ゲノムコホートともに、目標としては県の施策と高い関連性がある。 	
研究課題の社会的・経済的効果(研究成果が、誰にどのような利益や効果をもたらすのか(直接、間接、県民全体等。))	<p>患者さんの検体を用いてゲノム・エピゲノム異常を解析し、遺伝子レベルでのがんの層別化により、最新の知見に照らして確定診断や抗がん剤の選択に役立てることは、患者さんにとっては研究成果を生かした高度な医療を享受することになるのみならず、無用な医療経済の損失を減らすことが可能となり、医療人・医療費等の資源の再配分を行うことができる。実際に当部にて現在遺伝子診断を行っている項目のうち半数以上である5項目は、まだ保険収載されていないが、県民の診断治療に直結すると判断できるものについては積極的に解析を行っている。これらは実績を蓄積した後、高度先進医療の申請へとつな</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・診断事業に関しては、社会的効果が期待できる。 <p>【指摘事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・各々のデータの患者への還元の意味を明らかにして欲しい。 	

	<p>げて行く予定である。</p> <p>また、病院内でがんになってしまった患者さんを待つばかりでなく、我々の方から地域に出向く研究方式で調査を行っているが、調査の際には研究者と県民の直接対話の場が形成され、県民に対するがんや研究に関する啓蒙活動が展開できている。同時に県民からの研究に対するフィードバックが直接得られることにより、研究者側も地域社会の要請に応える使命を強く意識するようになっている。がんの予防法を開発することができれば、次世代の県民の健康増進に寄与することができる。</p>		
<p>県が行う必要性（なぜ県が行うのか(受益者ではないか)。県以外に同様の研究を行っている機関等がある場合、なぜ本県でも行うのか。)</p>	<p>現在県内の患者さんの検体を解析して行っている診断・治療方針決定は、外部委託業者がない、または委託では解析時間がかかり治療開始が遅れ、さらに委託料が必要な項目を含んでいる。そのため県民の医療の向上および県の財政のためには当院が行う必要がある。また、予防を目指した疫学研究は、居住地域の生活習慣や遺伝的背景が影響するため、県民のがん予防のためには千葉県において調査を行うことが重要である。こうしてがんの予防から治療まで臨床検体を用いた解析を行う過程で、千葉県独自の県民の検体資産を蓄積でき、これは次世代の県民の健康のためにかげがえのない財産となる。従って県の研究機関が行う必要がある課題である。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・千葉県のがん患者が有効ながん治療を受けるために必要な研究である。 <p>【指摘事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・千葉県のがん患者が有効ながん治療を受けるために必要な研究であるが、その意義の検討が不足している。 	
<p>2. 研究計画の妥当性及び達成の可能性</p>			<p>5：非常に高い 4：高い 3：認められる</p>
<p>計画内容の妥当性及び達成の可能性（計画内容が研究を遂行するのに適切であるか。また、計画内容を達成することができるか。）</p>	<p>平成23年度の研究計画は、以下のように設定する。</p> <p>1．県民が高度ながん医療を迅速に享受できるように、がんの診断・抗がん剤感受性に関する遺伝子診断の項目及び解析件数を増やし、かつ収益もあげる体制を充実させる。2．既知の標的分子では治療困難な難治性のがん（肺がん、膵がんなど）に集中して、診断・薬剤感受性予測に有用な新規の分子マーカーの探索を、ゲノム・エピゲノム異常を指標として進める。3．千葉県、市町村と連携してがん予防に焦点を合わせた分子疫学調査を市原市沿岸部から市原市内陸部、さらには県内の他の市町村へと拡大する。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・研究テーマを一部整理して取り組む必要があるのではないかと。 ・治療にどのように還元されているのか分かりにくい。 ・この1年間の成果は何か、次年度以降何を達成するのか不明確です。 ・研究課題としての体を成していない。 	<p>2：やや低い 1：低い</p>

研究資源の妥当性(研究費や人材等が研究を遂行するのに適切であるか。)	研究材料としては、呼吸器科、脳外科、乳腺外科、消化器内科、腫瘍血液内科との連携により、がんの臨床検体およびそれに付随する臨床経過等の情報を得ている。地域住民の検体は、県・医師会・市町村との共同参画事業として、健診時の検体から個別同意のもと分与されている。 研究費は、文部科学省科学研究費、がん研究開発費、民間助成金、千葉県研究費を用いる。平成22年度総額は、4,920,000円であった。平成23年度の研究費は、現時点で11,300,000円に達しており、前年比2倍以上になっている。研究者構成は、県職員2名、パート・アルバイト4名で行っている。この他、分子疫学調査に関しては、研究局の横断的プロジェクトとして推進しており、部室をこえて29名の職員・学生の協力を得ている。		
3. 研究成果の波及効果及び発展性(研究成果が他の学術・産業分野に及ぼす影響は大きいか。また、将来の発展性があるか。)	現時点でもすでに、院内の約半数の診療科に遺伝子診断業務で貢献しており、新規の依頼も絶えない。また、県内の他の県立病院からの診断依頼にも応じている。県外の病院からの依頼もきており、これら院外医療機関からの解析依頼を引き受ける仕組みを作り周知すれば、解析依頼および結果の波及効果は更に拡大することが期待できる。ががんは国民の2人に1人が罹患する疾患であるため、新たな癌関連遺伝子が同定できれば、県民にとって精度の高いがん予防・診断・治療につながるのみならず、世界中のがん診療に貢献できる。これまでの解析に基づく平成22年以降の研究成果の発表は、英文原著論文7報である。	【所見】 ・期待される成果とその波及効果が明らかにされずに、研究が進められている。	5:非常に高い 4:高い 3:認められる 2:やや低い 1:低い
4.その他	/	【所見】 ・ゲノムコホートを全国レベルの研究の一部として行っているが、千葉県として重要性も明確にしないと、研究資源の獲得は困難か。	/
総合評価	/	【所見】 ・研究目標と成果について、どのような展開が可能かについて、一部整理する必要があるのではないかと。病院(臨床)業務の一部として組み込むことも一案と考える。 ・3課題をそれぞれどのように進めるのか、その道筋をより明確にする必要がある。	3:継続した方がよい。 2:部分的に検討する必要がある。 1:中止すべきである。

		<p>【指摘事項】</p> <ul style="list-style-type: none">・出口を明確にした上での計画を整理する必要がある。・遺伝子検査のほとんどは臨床検査部の仕事ではないか？ <p>【その他】</p> <ul style="list-style-type: none">・遺伝子診断は臨床でのメリットがますます増大すると考えられる。ゲノム疫学コホート研究は重要であり、是非とも継続して欲しい。	
--	--	---	--

平成23年度がんセンター（研究局）課題評価調書（兼）評価票（中間評価）

		部会構成員氏名	野田 哲生・中地 敬 中釜 斉・金子 安比古 .
		試験研究機関長名	永瀬 浩喜
研究課題名	がん組織由来新規がん関連遺伝子の機能解析とそのゲノム創薬への展開	研究期間	平成11年度～平成25年度
研究の概要	<p>少子高齢化を迎え、わが国においては男女とも2人に1人はがんに罹患する時代となり、死亡率第1位のがんでは年間34万人が亡くなっている。千葉県においても、年間1万3千人のがんで死亡しており、千葉県がんセンターはがん克服のための最先端治療を県民に提供する当然の義務のほか、研究局としては難治性がんに対する新しい診断法および治療薬の開発を行うことが強く求められている。難治性のがんの多くはゲノムや遺伝子レベルで重篤な異常を有しているものが多く、そのような重要分子を標的とする治療薬の開発が必要である。そこで、我々は、仮説に基づいた神経芽腫の発がん研究から標的となるドライバー遺伝子を同定し、計画的に独自の創薬戦略を立ててきた。その結果、これまでにポストゲノム時代のダイナミックなゲノムの解析手法を駆使し、小児がん由来する独自のcDNAライブラリーから約11,000個のcDNAを取得し、発がんやがんの進展に関連すると思われる約15個の新規遺伝子を絞り込んで機能解析を行った。また、400例を越す神経芽腫の網羅的なゲノム解析から、新しいリスク分類を確立し、8個の新規発がん遺伝子とがん抑制遺伝子を同定した。平成22年度は、それらの新しい機能がさらに明らかになり、新規診断法開発のほか、具体的な創薬の標的となる分子の同定が進んだ。なかでも、MYCNのアンチセンス遺伝子産物と判明したNCYMは、霊長類のみに存在する新たな発がん分子であり、幹細胞性の維持にも関与する治療標的分子であることが明らかになった。さらに、NLRR1、ALK、ShcC、TrkB、BMCC1に関しては、具体的な治療用単クローン抗体の作製や低分子化合物のスクリーニングが順調に進み、創薬への基盤が確立しつつある。また、これら標的分子の多くは発がんにおける重要分子でもあり、臨床検体やノックアウトマウス作製を駆使して発がん機構の解明も並行して進展させ、極めて興味ある研究成果が得られた。これらの成果は、近い将来、千葉県民のみならず広く人類のがん克服に貢献できるものと期待される。</p>		
研究の進捗状況及び今後の研究計画	<p>研究の進捗状況</p> <p>(1) ゲノムの構造異常から同定できた遺伝子の解析</p> <p>1) NCYM 遺伝子： 染色体 2p23 にマップされる MYCN 遺伝子座において、アンチセンス方向に読まれる NCYM を見いだした。ヒトおよびチンパンジーにのみ特異的な蛋白質であった。In vitro および in vivo 解析により、NCYM は MYCN 同様、オンコプロテインとして機能し、がん細胞の幹細胞性維持に関与し、MYCN を安定化してがん化を促進することを明らかにした。NCYM を標的とする阻害剤スクリーニングを計画している。</p> <p>2) ALK 遺伝子： 神経芽腫 343 例の解析から、日本人神経芽腫の ALK 変異は 6.1% で欧米の報告より低かった。また、MYCN が直接 ALK 遺伝子を転写誘導することを発見した。さらに、我々が神経芽腫 cDNA プロジェクトから見いだした Shf が ALK のアダプター分子で、ALK シグナルを負に制御することを明らかにした。</p> <p>3) KIF1B-beta 遺伝子：我々が見出した 1p36.2 ホモ欠失領域にマップされる新規がん抑制遺伝子 KIF1B-beta の NGF/TrkA シグナル制御にお</p>		

ける機能的役割を明らかにした。NGF 欠乏時のプログラム細胞死の際に誘導され、ミトコンドリア経由細胞死の際のチトクロム C 放出を制御し、p53 非依存的にアポトーシスを誘導した。

(2) 網羅的遺伝子発現から同定した遺伝子の解析

- 1) NLRR 遺伝子：機能未知の新規膜受容体蛋白質であるが、3つのファミリー遺伝子から成り、それぞれが全く異なる機能、すなわち、がん細胞の増殖促進 (NLRR1)、アポトーシス誘導 (NLRR2)、分化促進 (NLRR3) を司ることを見出した。NLRR1 に関しては、lipid raft を介して EGFR シグナルを促進すること、作成したノックアウトマウスでは成長障害を起こすこと、また、治療用抗体スクリーニングにより3個の単クローン抗体を見いだした。NLRR2 は ER stress を誘発し細胞死を誘導することが明らかになった。NLRR3 は神経細胞分化を誘導したが、細胞内領域が切断され、核への移行が認められた。現在、ノックアウトマウスを作製している。
- 2) BMCC1 遺伝子： BMCC1 は正常部に対し癌部において発現が低下しており、がんにおいて抑制的に働いていることが示唆された。BMCC1 の antisense large non-coding RNA である DD3 は前立腺がんにおいて発現が高く、pro-apoptotic protein である BMCC1 の発現を抑制した。また、DD3 発現を siRNA により抑制すると、抗がん剤による細胞死が著しく増強されたことから、DD3 がホルモン抵抗性前立腺がんに対する治療薬開発の標的となる可能性が示唆された。
- 3) UNC5D 遺伝子：細胞レベルでの解析とノックアウトマウス作製を行い、リガンドである netrin-1 欠乏状態において、NGF 欠乏などのストレスにより発現誘導された UNC5D は caspase によって細胞内ドメインが切断され、それが核に移行して apo-apoptotic genes を発現誘導することが明らかになった。その際に、同じく誘導された E2F1 と核内で複合体を構成していた。神経芽腫自然退縮を担う重要な分子であることが強く示唆された。
- 4) LM03 遺伝子：パーキンソン病の原因遺伝子のひとつである Parkin と結合し、悪性神経芽腫において恒常的に発現している Mash1 の転写を制御することを明らかにした。
- 5) NEDL1：我々が神経芽腫 cDNA プロジェクトから同定し命名した NEDL1 は、家族性脊髄側索硬化症 (FALS) の原因遺伝子産物である変異型 SOD1 と特異的に結合することをすでに報告したが、そのトランスジェニックマウスが ALK 様症状を呈するを見いだした。

(3) 既知の重要遺伝子の解析

- 1) p53 ファミリー遺伝子：ファミリーメンバーのひとつである TAp63 が MYCN (N-Myc) および c-Myc がん遺伝子の発現を直接負に制御し、神経芽腫及びグリオブラストーマの幹細胞性維持に深く関与していることを見いだした。
- 2) RUNX3 遺伝子：染色体 1p36 にマップされ、p53 の co-activator として働くとともに、MYCN がん遺伝子産物の機能制御にも関わるということが明らかになった。

(4) IBM 社の国際社会貢献枠としての分子イメージングによる創薬プロジェクト

- 1) TrkB, ALK, ShcC を神経芽腫の分子標的として、300万個の small compounds をスクリーニングするプロジェクトを IBM の国際社会貢献として行った。TrkB の候補阻害剤 7 個を同定し、それらの神経芽腫細胞に対する IC50 は約 1.0 microM であった。そのうちの 2 個については、マウスの毒性試験を行い、毒性が無いことが確かめられた。

今後の研究計画

現在行っている同定した新規遺伝子の機能解析をさらに発展、展開し、発がんとかん進展の分子機構を明らかにするとともに、千葉県独自

	<p>の創薬プロジェクトと臨床試験への展開を目指す。</p> <p>また、iPS 技術を新鮮がん細胞に応用し、細胞株にならないがん細胞の本体解明を行うと共に、その薬剤感受性試験などへの応用を試みる。</p> <p>さらに、次世代 DNA シーケンシングを用いて、未知の神経芽腫遺伝子の同定を進める。</p>		
評価項目	説 明	所見・指摘事項等	評価区分
1. 研究の必要性や重要性			5 : 非常に高い 4 : 高い 3 : 認められる 2 : やや低い 1 : 低い
研究課題の必要性(具体的問題や県民、関係産業界のニーズを踏まえているか。)	<p>少子高齢化に伴い、千葉県のがん患者は増加しており、その約半数は難治性がんである。したがって、それら難治性がんの治療成績を上げるには、治療の標的となる重要ながん関連遺伝子を同定し、新しい治療薬を開発することが緊急の課題である。したがって、本研究は、極めて重要かつ必要なものと位置付けられる。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・神経芽腫に対するより効果的な治療法開発には、重要な研究と考える。 ・神経芽腫の発生と進展に関する数多くの優れた知見を得ており大変に重要な研究である。 ・神経芽腫を材料とし多数の新規遺伝子を同定し、機能解析した実績は世界に誇れる。 	
県の政策等との関連性・政策等への活用性(県の政策、施策、計画、行政ニーズ等とのように関連し、活用していくのか。)	<p>千葉県がんセンターは、千葉県が推進する千葉バイオネットワークの中の千葉地区クラスターの腫瘍メンバーであり、がん関連の新しい診断法や治療法の開発を期待されている。したがって、本プロジェクトは、まさにその目的に合致している。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・千葉県としても本研究の支援を通じて、国内外のNB(神経芽腫)患者への貢献を行うべきである。 <p>【指摘事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・そうした貢献に関して、情報を広く伝えるべきである 	
研究課題の社会的・経済的効果(研究成果が、誰にどのような利益や効果をもたらすのか(直接、間接、県民全体等。))	<p>本研究の過程で得られた新規遺伝子や発見は、すでに多数特許申請が行われており、これからも特許に関連する発見や実用化が多数期待される。したがって、社会的・経済的効果は大きい。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・神経芽腫症例の登録や長年に亘る試料集積など、日本における神経芽腫研究の中心的役割を果たしている。 ・社会的効果は極めて高く、経済的効果は小児がんで発生率も低く期待出来ない。 	

<p>県が行う必要性（なぜ県が行うのか(受益者ではないか)。県以外に同様の研究を行っている機関等がある場合、なぜ本県でも行うのか。)</p>	<p>本研究の成果に関しては、千葉県の特許となるのみならず、新たな医療産業の育成や創出にも繋がる可能性が高い。また、治療薬が成功すれば、多くの県民の利益となり得る。</p>	<p>【所見】 ・県単位の受療者は少なくとも、国内外のNB（神経芽腫）患者への貢献は重要である。</p>	
<p>2. 研究計画の妥当性及び達成の可能性</p>			<p>5：非常に高い 4：高い 3：認められる 2：やや低い 1：低い</p>
<p>計画内容の妥当性及び達成の可能性（計画内容が研究を遂行するのに適切であるか。また、計画内容を達成することができるか。）</p>	<p>研究計画は順調に進んでおり、特許申請や英文論文の発表も多数行っている。今後も同様に研究を展開し、目的を達成することが期待できる。 平成22年度の英文査読付き論文27報</p>	<p>【所見】 ・詳細なゲノムプロファイルに基づいた研究成果の展開として、具体的なシーズ開発に近づいており、今後の更なる展開が期待される。 ・大変に優れた研究推進の進め方である。 ・研究成果は素晴らしいが、ゲノム創薬への道すじがみえてこない。</p>	
<p>研究資源の妥当性（研究費や人材等が研究を遂行するのに適切であるか。）</p>	<p>外部からの獲得研究資金が比較的潤沢であり、多くの大学院生、国内・国外からの留学生、卒業研究のための学生が研究チームに加わり、研究資源としては妥当と思われる。 平成22年度の外部資金取得額は 厚生労働省第3次対がん総合戦略研究事業、武田科学振興財団特定研究助成金他 1億4802万円 県費 2,000千円 研究者 県職員5名 研修生18名 研究補助4名 計27名</p>	<p>【所見】 ・全国からの医療大学院生の参画が少なくなってきたのではないかと？</p>	

3. 研究成果の波及効果及び発展性（研究成果が他の学術・産業分野に及ぼす影響は大きい。また、将来の発展性があるか。	本研究の中から具体的な治療薬のスクリーニングに展開できれば、その将来の臨床応用を踏まえて絶大なインパクトが期待できる。その場合、研究成果の社会的・経済的波及効果は大きく、発展性も多いに期待できる。	【所見】 ・創薬への展開を明確にしており、高い波及効果と発展性が期待できる。 ・学術分野にはすでに大きな貢献をしている。	5：非常に高い 4：高い 3：認められる 2：やや低い 1：低い
4. その他			
総合評価		【所見】 ・日本のみならず、世界の神経芽腫研究をリードする成果を継続してあげており、今後とも更なる展開が期待される。 ・日本にとっても重要な研究である。 【指摘事項】 ・橋渡しの部分と前臨床部分を強化する必要がある。 【その他】 ・県として世界に誇る研究であり、独創性・臨床への発展性も高い。	3：継続した方がよい。 2：部分的に検討する必要がある。 1：中止すべきである。

cDNA ライブラリー：cDNA（遺伝子の断片）を大量に集めカタログ化したもの

同定：検索し見つけること

ノックアウトマウス：目的の遺伝子を破壊して、その遺伝子発現を消失させたマウス

ALK 遺伝子：ALKはAnaplastic Lymphoma Kinaseの略。ある種のリンパ腫で高度に活性化し、がんの進展に関与する遺伝子として見つかった

神経芽腫：小児がんの一種で、正常な神経細胞になるはずの芽である「神経芽細胞」が成長の途中で異常に増え始める病気。頭蓋外固形腫瘍では最も頻度が高い難治性腫瘍

UNC5D：DNAチップ解析により、神経芽腫予後良好群で発現が高く、予後不良群では発現が抑えられていることが明らかとなった新規遺伝子。ネトリン1分子の受容体であり、

アポトーシスにも関与する

p53：重要ながん抑制遺伝子

アポトーシス：生物固体の持つ制御機構にしたがって、細胞が自ら生命を絶つ自殺機構によって起こる細胞死

平成23年度がんセンター（研究局）課題評価調書（兼）評価票（中間評価）

		部会構成員氏名	野田 哲生・中地 敬 中釜 斉・金子 安比古 .	
		試験研究機関長名	永瀬 浩喜	
研究課題名	DNA 損傷修復と抗癌剤耐性獲得機構の分子生物学的研究およびその臨床応用		研究期間	平成10年度～平成23年度
研究の概要	<p>抗癌剤を用いた化学療法は、外科的な切除、放射線治療および免疫療法とともにがん治療の重要な柱の一つである。中でも、DNA 損傷性の抗癌剤は、がん細胞のゲノム DNA に重篤な損傷を与えることによって細胞死を誘導し、そのがん細胞を生体から排除する。しかしながら、抗癌剤に暴露されたがん細胞の中には、やがてその抗癌剤に対する耐性を獲得する（抗癌剤耐性獲得）がん細胞が出現し、抗癌剤によるがん治療効果の著しい低下をもたらす。さらに、最近になって注目されているがん幹細胞の性質の一つとして、この抗癌剤耐性が掲げられていることから、がんの撲滅のためには抗癌剤耐性を克服する手法の開発研究が強く求められている。抗癌剤耐性獲得という現象は、抗癌剤感受性のシステムのどこかに破綻が生じた結果、顕在化する生物学的な現象であると考えられる。そこで、我々は抗癌剤感受性を決定する役割を担うがん抑制蛋白質である p53 ファミリーに着目し、その DNA 損傷に応答した活性化機構の解析を介して、抗癌剤耐性獲得という現象の原因を探索するとともに、その克服を可能にする手法の開発研究を推進したい。</p>			
研究の進捗状況及び今後の研究計画	<p>抗癌剤に応答して発現が変化する蛋白質群の中から、p53 ファミリーのがん細胞死誘導活性を制御する蛋白質、および下流標的遺伝子産物を同定し、p53 ファミリー依存性のがん細胞死の仕組みを明らかにする。さらに、変異型 p53 のコンフォメーションの変化を誘導する蛋白質を同定し、その再活性化を可能にする手法の開発研究を行なう予定である。</p>			
評価項目	説 明	所見・指摘事項等	評価区分	
1. 研究の必要性や重要性			5：非常に高い 4：高い 3：認められる 2：やや低い 1：低い	
研究課題の必要性（具体的問題や県民、関係産業界のニーズを踏まえているか。）	<p>早期発見や早期治療の普及によって、「がん」の治癒率は着実に向上しているが、依然として我が国における国民の死因の筆頭は「がん」によるものである。千葉県においてもその例外ではなく、特に高齢化が急速に進んでいる現状を鑑みれば、高齢者の QOL をさらに向上させるためには、難治性と称される抗癌剤耐性を示す悪性がんの抗癌剤治療による患者の予後を良好にしていかなければならない。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・抗癌剤耐性の克服は重要な課題であるが、本プロジェクトの p53 を中心としたアプローチが適切かについては検討が必要と思う。 ・耐性獲得機序の解明は重要であるが、具体的な研究内容がそれにつながるとは思えない。 ・p53 経路を標的にした抗癌剤耐性克服の研究は重要である。 	3：認められる	

<p>県の政策等との関連性・政策等への活用性(県の政策、施策、計画、行政ニーズ等とどのように関連し、活用していくのか。)</p>	<p>県民の健康の増進を計る県の主要な政策課題の中で、死因のトップを占めるがんの診断、および治療法の開発研究は極めて重要である。特に県内では高齢化が急速に進みつつあり、高齢者のがん治療における予後を良好なものにしなければ、高齢者のQOLの向上を期待することは出来ない。そのためには、抗癌剤耐性を獲得した難治性がんの抗癌剤による治療効果をさらに向上させなければならない。本研究は、そのような県の政策課題と合致するものであり、急務であるといえる。</p>	<p>【所見】 ・余り関連性は認められない。 【指摘事項】 病院との連携をどのように展開するかが問題。</p>	
<p>研究課題の社会的・経済的効果(研究成果が、誰にどのような利益や効果をもたらすのか(直接、間接、県民全体等))</p>	<p>がんの撲滅は県民のみならず国民の大きな願いである。本研究課題は、がんの治療成績の向上に貢献するとともに、県民の健康の増進に寄与するものと期待される。また、特許等の積極的な取得により、その使用料収入を原資にして新たな研究を展開する上での経済的な基盤の確立にも寄与すると思われる。</p>	<p>【所見】 ・余り期待できない。</p>	
<p>県が行う必要性(なぜ県が行うのか(受益者ではないか)。県以外に同様の研究を行っている機関等がある場合、なぜ本県でも行うのか。)</p>	<p>本研究から得られる研究成果の受益者は県民であり、また国民である。研究活動は研究体制の整備された施設でしか実施出来ないものであり、得られた研究成果は無条件で受益者に還元されなければならない。本研究課題に関連した研究は全国的に展開されているが、がんの撲滅を目標とする本研究には全国的な英知の結集が必要である。我々は得られた研究成果を当該研究分野の研究者と共有しさらに発展させる目的で、当センター長を中心とした「p53研究会」を立ち上げ、全国的な研究者との連携を基盤とした準備をしているところである。</p>	<p>【所見】 ・余り認められない。 【指摘事項】 日本における p53 関連遺伝子研究グループとの連携を強化し、p53 研究の日本の強みと役割分担を明確にして、戦略的に推進する必要があるのではないか。</p>	
<p>2. 研究計画の妥当性及び達成の可能性</p>			<p>5：非常に高い 4：高い 3：認められる</p>

<p>計画内容の妥当性及び達成の可能性(計画内容が研究を遂行するのに適切であるか。また、計画内容を達成することができるか。)</p>	<p>(ア) 胃癌のがん抑制蛋白質である RUNX3 が、DNA 損傷に応答した p53 の活性化におけるコアクチベーターとして機能することを明らかにした(Yamada et al., J. Biol. Chem., 2010)。本研究は、がん先進治療開発研究室(中川原センター長)との共同研究である。</p> <p>(イ) 骨分化のマスターレギュレーターである RUNX2 が、抗癌剤に応答した p53 依存性のアポトーシス誘導に関与していることを見出した。</p> <p>(ウ) 酵母の two-hybrid 法によって、変異型 p53 の DNA 結合ドメインに結合する蛋白質を複数同定した。</p> <p>(エ) 血液腫瘍の抑制蛋白質である RUNX1 が、抗癌剤に応答した p53 依存性のアポトーシス誘導に関与していることを見出した。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・抗癌剤耐性の獲得のメカニズム解明が重要。 P53 以外の分子経路についても検討されてはどうか。 ・RUNX の機能は理解したが、これをいかにヒトがんに応用するのか? ・抗癌剤耐性には多様な分子異常が背景にある。その中で p53 経路の重要性を示して欲しい。 <p>【指摘事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・p53 に関しては古くて新しい考え方であるが、未だ先の長い課題である。 	<p>2: やや低い 1: 低い</p>
<p>研究資源の妥当性(研究費や人材等が研究を遂行するのに適切であるか。)</p>	<p>研究費および研究に携わる人数については添付資料を参照のこと。また、研究で用いる機器及び施設については現状で十分である。</p> <p>研究費 県費 900 千円 千葉大学大学院公費 100 千円 外部資金(直接経費) 2,700 千円</p> <p>研究に関わる人員 県職員 1 名 研修生 3 名(大学院生 2 名)</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・基礎的研究のため、実際のヒトがん治療への出口が見えない。 	
<p>3. 研究成果の波及効果及び発展性(研究成果が他の学術・産業分野に及ぼす影響は大きいか。また、将来の発展性があるか。)</p>	<p>抗癌剤によるがん治療効果の向上を計るためには、抗癌剤の作用メカニズムの詳細な解明とともに、抗癌剤耐性獲得の仕組みの解明に向けた研究が不可欠である。その意味では、両者は車の両輪であるといえる。特に、変異型 p53 の再活性化を可能にする蛋白質を同定することが出来れば、創薬への展開が期待される。本研究から得られた研究成果は、がんの生物学の理解に貢献するだけでなく、抗癌剤の開発にしのぎを削る企業の開発研究にも刺激を与え、将来的な共同研究への発展の可能性を内包している。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・現在の課題及び解析内容では、大きな波及効果や発展性は期待できない。 	<p>5: 非常に高い 4: 高い 3: 認められる 2: やや低い 1: 低い</p>
<p>4. その他</p>			
<p>総合評価</p>		<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・P53 経路以外の分子メカニズムの検討も必要ではないか。抗がん剤耐性獲得を標的とした創薬について、臨床応用までのロードマップをより具体的に描く必要がある。 	<p>3: 継続した方がよい。 2: 部分的に検討する必要がある。</p>

		<ul style="list-style-type: none"> ・研究は着実に進展している。臨床的観察、(特に RUNX 2・3 と薬剤感受性)も基礎的研究と並行して行っていただきたい。 ・臨床検体の p53 変異と抗癌剤耐性の関連を具体的に示して欲しい。 <p>【指摘事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・研究目的をより明確にし、どこまでを明らかにしようとしているのかを明確にしてほしい。 	<p>1:中止すべきである。</p>
--	--	--	--------------------

p53 : 重要ながん抑制遺伝子

コアクチベーター : 蛋白質の活性を制御する共役因子

平成23年度がんセンター（研究局）課題評価調書（兼）評価票（中間評価）

		部会構成員氏名	野田 哲生・中地 敬 中釜 斉・金子 安比古 .
		試験研究機関長名	永瀬 浩喜
研究課題名	がんのゲノム異常および遺伝子発現の網羅的解析とその臨床応用	研究期間	平成10年度～27年度
研究の概要	<p>今後国内で最も早く高齢化社会を迎える千葉県において、がん対策のための研究は非常に重要である。「千葉県がん対策推進計画」の7つの柱の一つ、がん医療の質の向上を目的として、本研究課題では、DNAチップ解析等によるがんのゲノム異常及び遺伝子発現の網羅的な解析により、がんの発生、進展に關与する重要な遺伝子の同定と、がんの性質と強く相關するゲノム異常や遺伝子発現パターンを用いた新しい診断法やリスク分類法の開発を行う。また、同定されたがん関連遺伝子群から新規治療法開発につながるものを絞り込むため、詳細な解析を行う。</p>		
44 研究の進捗状況及び今後の研究計画	<p>代表的な小児固形腫瘍のひとつである神経芽腫について、難治性のサブタイプの分子的特徴を明らかにするため、これまでに遺伝子発現に基づく予後予測ミニチップシステムの開発と、ゲノム異常パターンを用いたリスク分類システムの構築を行ってきた。平成22年度は遺伝子の発現調節を通してがんの発生・進展に重要な役割を果たしているマイクロRNAの予後の異なる神経芽腫サブセットにおける発現解析を開始するとともに、進行神経芽腫の中でも特に難治性を示した症例について、さらに詳しくゲノム異常パターンの解析を行った。後者の解析からはチロシンキナーゼ ALK 遺伝子の異常の有無が関わっている腫瘍群、その他特定の染色体の欠失の長さが関連していると予想される腫瘍群の存在が示唆された。神経芽腫以外の癌種についても新たに解析を進めた。当センターのがんバイオバンクに保管されている骨肉腫や膀胱がんのゲノム異常解析を行い、骨肉腫については治療抵抗性の症例に特徴的なゲノム異常パターンの抽出を行った。今後はさらに多症例のサンプルを用いて得られたデータの検証を進め、ゲノム情報に基づくがんの層別化システムの構築を目指す。</p> <p>並行してゲノムや遺伝子発現の網羅的解析から絞り込んだ遺伝子群について機能解析を進めた。これまでの解析から明らかになった神経芽腫においてがん遺伝子様に働く神経発生・分化関連転写因子群について、遺伝子導入マウスの作製と表現型の詳細な解析を行い、生体内における神経細胞の分化増殖調節機構について明らかにした。これらの遺伝子導入マウスの解析は、神経芽腫の細胞増殖のメカニズムの解明と病態モデル作製に役立つと期待される。</p>		

評価項目	説明	所見・指摘事項等	評価区分
<p>1. 研究の必要性や重要性</p> <p>研究課題の必要性(具体的問題や県民、関係産業界のニーズを踏まえているか。)</p> <p>県の政策等との関連性・政策等への活用性(県の政策、施策、計画、行政ニーズ等とどのように関連し、活用していくのか。)</p>	<p>千葉県民の死因の第1位であるがんの予防と克服のために、がんの発症・悪性化機構の解明や、精度の高い早期診断法の開発が一層求められている。がんのゲノム異常や遺伝子発現のパターンには、がんの性質が直接反映されており、本課題にてこれらを網羅的に解析することにより、がんの発症・進展のメカニズムの解明や創薬の標的遺伝子の同定につながる点で重要な基盤研究である。</p> <p>年々加速度を増す少子高齢化社会の進展により、小児がんならびに成人がんの制圧と、精度の高い悪性度診断による適切な治療戦略の構築は、県民のニーズや医療施策上今後ますます重要な課題になると考えられる。特に千葉県は他県より早く少子高齢化が進むと予測されていることから、本研究から同定された遺伝子やそれらを用いた診断・治療システムは、上記ニーズや課題の対応策となると期待される。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床研究に付随したTR(トランスレーショナルリサーチ)の推進は必要であり重要である。 NB(神経芽腫)患者に最適な治療法の提供は、必要な課題である。 難治性神経芽腫のゲノム異常を解明する重要な研究である。 <p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> 小児がんに対するTR(トランスレーショナルリサーチ)として重要な研究である。長年に亘り、着実に成果をあげている。 千葉が世界的に進めている小児がん研究の臨床応用に重要な研究である。 	<p>5:非常に高い</p> <p>4:高い</p> <p>3:認められる</p> <p>2:やや低い</p> <p>1:低い</p>
<p>研究課題の社会的・経済的効果(研究成果が、誰にどのような利益や効果をもたらすのか(直接、間接、県民全体等))</p>	<p>本課題の成果をがんの新しい悪性度予測・リスク分類システムの開発に応用することにより、迅速かつ効果の高い治療戦略の構築が可能となり、県民により質の高い医療を提供することができると期待される。研究所を備えた県立の唯一のがん専門医療機関であり、また、地域医療連携拠点病院である当センターがそれを開発することにより、千葉県における高度先進医療の効率的な実現に貢献すると考えられる。また、研究成果は千葉県の医療経済の効率化にも効果をもたらすと期待される。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> 小児がんの分子診断技術の開発として社会的にも経済的にも効果がある。 	

<p>県が行う必要性（なぜ県が行うのか(受益者ではないか)。県以外に同様の研究を行っている機関等がある場合、なぜ本県でも行うのか。)</p>	<p>遺伝子・ゲノム情報に基づくがんのリスク分類システム構築は、研究用サンプルの整備があって初めて有効な成果を得ることができる。当センターではこれまでに県民から供与された8000を超える研究用の匿名化成人癌組織がバイオバンクとして保管されているほか、小児がん組織バンクも世界有数の規模であり、これらの研究基盤を活用することで効率よく成果が得られる環境となっている。特に小児がんについては、国内最大規模の研究基盤と医療施設の連携が構築されており、他県および他施設では本課題のような大規模な解析は困難である。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・千葉県で培われた世界でも最も進んだ研究の一つであり、国際的認知度も高い。千葉県のイメージアップにもつながり必要である。 	
<p>2. 研究計画の妥当性及び達成の可能性</p>			<p>5：非常に高い 4：高い</p>
<p>計画内容の妥当性及び達成の可能性（計画内容が研究を遂行するのに適切であるか。また、計画内容を達成することができるか。）</p>	<p>以下の研究基盤を活用し効率よく研究を進めることが可能である。</p> <p><u>研究材料について：</u> 小児がん研究では、全国の臨床施設から集まった当研究局の神経芽腫組織バンクのサンプルを用いている。これらのサンプルに付随して、各種予後因子や臨床経過などの貴重な情報が整備されており、本課題の遺伝子発現およびゲノム異常のデータを加えることにより、効率よく重要遺伝子の同定が可能である。</p> <p><u>研究手法について：</u> これまでに網羅的ゲノム解析、遺伝子発現解析の手技を本研究局内に導入し、ルーチンに実施できるシステムを構築した。先進的な解析手法については必要に応じて他施設との共同研究を組むことで効率よく実施する体制が整っている。</p> <p>研究の内容については年数回の国内学会や海外の学会にて成果を発表し、当該分野の専門家からの助言や評価を受けることで、常に軌道修正する機会を設けている。また、毎年文科省、厚労省からの科学研究費を獲得しており、毎年度一定の成果を求められるため班会議等で研究の方向性の調整や効率よい進め方に修正する機会がある。</p> <p><u>研究成果(論文等)：</u> 研究成果(共同研究を含む)は学術誌への英語論文として10報、総説(邦文)として3報発表した。</p>	<p>【所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・研究の戦略も明確であり、成果への期待も大きい。 ・mi (マイクロ) RNAを加えたのは評価できる。 ・臨床データのそろった小児がんバイオバンクをもっており、それを活用した、先進的研究が可能である。 ・研究内容は妥当であるが、さらに臨床診断に応用可能な新規の取り組みを期待する。 <p>【指摘事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・次世代・第3世代のシーケンス技術を今後どのように取り組んでいくのかも重要。 	<p>3：認められる 2：やや低い 1：低い</p>

<p>研究資源の妥当性(研究費や人材等が研究を遂行するのに適切であるか。)</p>	<p>研究費： 県研究費に加え、厚労省科研費(3件)、文科省科研費(2件)、民間助成金(2件)の補助を受けて研究を行っている。 県費(2名合計) 800千円 外部資金(2名合計) 9,000千円</p> <p>研究者構成： 県職員2名、研修生等2名で進めている。 小児がん研究は研究局内複数の関連グループとの共同で進めている。</p> <p>共同研究施設： 国内の複数の医療研究機関と共同研究を行っている。解析の進め方、臨床におけるニーズの把握については、当センター医療局および日本神経芽腫スタディグループと連携を行っている。</p>	<p>【所見】 ・研究費は獲得できているが、人的サポートがさらに必要ではないか。</p>	
<p>3. 研究成果の波及効果及び発展性(研究成果が他の学術・産業分野に及ぼす影響は大きい。また、将来の発展性があるか。)</p>	<p>近年の次世代ゲノムシーケンス技術の急速な進展により、ゲノム異常ががんの悪性度等の性質を規定する重要な因子であることが再認識され、今後さらに新しいがん関連遺伝子の発見や治療感受性遺伝子群の同定が進むと予想される。本課題で進めている網羅的ゲノム異常パターンによる診断システムの構築は今後ゲノムシーケンスからの情報を組み合わせることでさらに精度が高まると期待され、さらなる発展が予想される。</p> <p>また、本研究課題から構築された神経芽腫のリスク分類システムは平成22年度に日本神経芽腫スタディグループが行う臨床試験の付随研究として承認され、治療法を統一した症例群での検証が今後可能となった。今後数年かけて本システムの検証を行い、実用化へ駒を進める。</p> <p>以上のように、本研究は、パーソナルゲノム医療の実現に向けた重要な基盤研究となるとともに、県民の健康福祉の向上および医療費の削減など、様々な形で社会への還元と、多施設連携による次世代の個別化医療モデルを提供するものである。</p>	<p>【所見】 ・オミックス解析の成果に基づいた神経芽腫の層別化により、特異性及び治療効果の高い、新たな分子標的薬の開発が期待される。新たな創薬シーズの開発は産業分野への影響も大きい。 ・臨床診断への応用が期待され、波及効果と発展性は期待される。</p>	<p>5：非常に高い 4：高い 3：認められる 2：やや低い 1：低い</p>
<p>4. その他</p>			

総合評価		【所見】 ・着実に成果をあげており、今後の展開が大いに期待されると思います。 ・研究の進展は順調である。サイエンスのレベルが高く、臨床的有用性も極めて高い。 ・神経芽腫スタディグループによる臨床研究の患者層別化に役立てて欲しい。	3:継続した方がよい。 2:部分的に検討する必要がある。 1:中止すべきである。
------	--	--	--

DNA チップ：小さな基盤の上に数千から数万種類の DNA を規則正しく並べて固定したもの。一度に多種類の遺伝子の量の測定や染色体の異常を検索することができる

同定：検索し見つけること

チロシンキナーゼ遺伝子 ALK：ALK は Anaplastic Lymphoma Kinase の略。ある種のリンパ腫で高度に活性化し、がんの進展に関与する遺伝子として見つかった

平成23年度がんセンター（研究局）課題評価調書（兼）評価票（事後評価）

49

		部会構成員氏名	野田 哲生・中地 敬 中釜 斉・金子 安比古 .
		試験研究機関長名	永瀬 浩喜
研究課題名	発がんのがんの進展に関わる個体発生関連遺伝子の同定および遺伝子改変マウスを用いた機能解析	研究期間	H18年度～H22年度
研究の概要	<p>当研究局独自の DNA チップ解析により、神経芽腫予後良好群において高発現を示すがん関連の遺伝子群の存在が既に明らかとなっている。これらの遺伝子群のうち、神経芽腫の発生や予後進展に深く関わるものが予想される遺伝子群が、これまでの <i>in vitro</i> における実験結果から絞り込まれてきた。本研究の目的は、絞り込まれた数種類のがん関連遺伝子について遺伝子改変マウスを作製し、<i>in vivo</i> における生理的な機能解析、およびがんの発生、進展に関わる機能解析を行うものである。がん病態のモデル動物としての有用性、特に創薬、治療のためのモデル動物の確立を目指す。また、これらの候補遺伝子群はいずれも神経系で高発現を示すことが明らかとなっているため、同時に神経変性疾患のモデル動物となることも期待される。</p>		
研究成果	<p><i>Unc5D</i> ノックアウト(KO)マウス：H19年度に <i>Unc5D</i> KO マウスを作製し、H20年度より機能解析を進めてきた。<i>Unc5D</i> 遺伝子単独のノックアウトマウスでは、行動、形態ともに現在までのところ、正常マウスに近いと考えられる。現在、神経芽腫の病態モデル動物である <i>MYCN</i> トランスジェニックマウス と <i>Unc5D</i> KO マウスの交配によりコンパウンドマウス を得、<i>Unc5D</i> と神経芽腫との関連性を調べているところである。これに先立ち、<i>MYCN</i> トランスジェニックマウスの簡便な PCR 遺伝子型判別法を開発、そして <i>TH-MycN</i> 遺伝子挿入部位及び挿入 コピー数を明らかにした。</p> <p><i>Bmcc1</i> ノックアウトマウス：がん先進治療開発研究室、理化学研究所古関研究室との共同研究により異研究員により <i>Bmcc1</i> のノックアウトマウスが作成された。キメラマウスが既に得られ、ヘテロノックアウトが生まれてきているため、<i>Bmcc1</i> のノックアウトマウスを今後の研究に使用できる体制が整った。</p> <p><i>NEDL1</i> トランスジェニック(Tg)マウス：ヒト <i>NEDL1</i> 遺伝子を全身で過剰発現させたトランスジェニックマウスを作出し機能解析を行った。<i>NEDL1</i> トランスジェニックマウスは全身で <i>NEDL1</i> の発現が認められるにも関わらず、行動解析や 免疫組織染色の解析結果から モーターニューロン変性や 筋萎縮など 筋萎縮性側索硬化症(ALS)様の神経症状を示すことを明らかにした。</p>		
評価項目	説 明	所見・指摘事項等	評価区分
1. 研究計画の妥当性			5：非常に高い 4：高い
計画内容の妥当性(計画内容が研	<i>Unc5D</i> KO マウス、 <i>Bmcc1</i> ノックアウトマウス、 <i>NEDL1</i> トランスジェニック(Tg)マウスの作製はすべて予定どおりに完了した。特に <i>NEDL1</i> トラ	【所見】 ・神経芽細胞腫の関連遺伝子の動物モデルは、千葉	3：認められる 2：やや低い

<p>究を遂行するのに適切であったか。)</p>	<p>ンスジェニックマウスでは明瞭な表現型が観察され、文献として報告した。</p>	<p>県がんセンターの中心的研究を支えている。このモデルの確立は高く評価される。</p>	<p>1：低い</p>
<p>研究資源の妥当性(研究費や人材等が研究を遂行するのに適切であったか。)</p>	<p>研究費：「発生工学研究室」に割り当てられる県研究費、および「がん先進治療開発研究室」との共同研究により本研究を進めた。 人材：遺伝子改変マウスを用いた遺伝子機能解析では、実際に解析を行う研究者の専門分野以外で高度な専門知識が必要となる場合があり、外部との共同研究が不可欠である。相同組換え ES 細胞からキメラマウス作製は、理研横浜研究所(古関研)、また <i>NEDL1</i> トランスジェニックマウスの行動解析は、千葉大医学部(橋本教授)との共同研究を行った。</p>	<p>【所見】 ・最小限の資源で、必要な研究材料を提供する役割が達成された。</p>	
<p>2. 研究目標の達成度、研究成果の波及効果及び発展性(研究成果が他の学術・産業技術分野に及ぼす影響は大きいのか。また、将来の発展性があるのか)</p>	<p>本研究は、遺伝子改変マウスを用いて、研究成果を蓄積している神経芽腫に関わる候補遺伝子群について機能解析を行い、がんの発生、進展および、神経細胞、神経幹細胞に関する生理的な役割を明らかにするものである。遺伝子改変マウスの作製については当初の目標を完了することができた。これらのマウスは今後、研究局内の研究課題の研究材料として利用され、神経芽腫やマウス脳の発生過程の解明だけでなく、多種の神経難病の病因解明といった複数の医療分野への応用が期待される。特に、研究が進展し、Unc5D 受容体を活性化あるいは不活性化させる因子を発見することで、前者はがんの治療薬としてそして、後者は神経難病の治療薬としての可能性が考えられ、複数の医療分野・産業へのインパクトは計り知れないと考えられる。</p>	<p>【所見】 ・神経芽腫の自然退縮等の予後に関わる分子機構の解明は、全く新しい治療薬開発の可能性を期待させるものである。Unc5D ノックアウトマウスを用いた神経芽腫発生に関する分子基盤研究は重要と考える。これまでに得られた成果を基盤とした新たな展開が期待される。 ・<i>NEDL1</i> トランスジェニックマウスがALS様の神経症状を示した研究は意外性があり、今後の発展が期待される。 ・本研究で得られた実験動物モデルによる成果が他の研究課題へと発展しており、確実に成果が波及している。</p>	<p>5：非常に高い 4：高い 3：認められる 2：やや低い 1：低い</p>
<p>3. その他</p>			

総合評価			<p>4:計画以上の成果が得られた。</p> <p>3:計画どおりの成果が得られた。</p> <p>2:計画に近い成果が得られた。</p> <p>1:成果が得られなかった。</p>
------	--	--	--

同定：検索し見つけること

神経芽腫：小児がんの一種で、正常な神経細胞になるはずの芽である「神経芽細胞」が成長の途中で異常に増え始める病気。頭蓋外固形腫瘍では最も頻度が高い難治性腫瘍である

in vivo：「生体内において」という意味

トランスジェニックマウス：受精卵に外来遺伝子を導入して、その遺伝子を過剰発現させたマウス

Unc5D：DNAチップ解析により、神経芽腫予後良好群で発現が高く、予後不良群では発現が抑えられて利己とが明らかとなった新規遺伝子。ネトリン1分子の受容体であり、アポトーシスにも関与する

DNAチップ：小さな基板の上に、数千から数万種類のDNAを規則正しく並べてこていしたもの。一度に多種類の遺伝子の量の測定や染色体の異常を検索することができる

アポトーシス：生物個体の持つ制御機構にしたがって、細胞が自ら生命を絶つ自殺機構によって起こる細胞死

ノックアウトマウス：目的の遺伝子を破壊して、その遺伝子発現を消失させてマウス

コンパウンドマウス：2種類以上の遺伝子改変を交配させ、それら全ての表現型を獲得した遺伝子改変マウス

Bmcc1：千葉県がんセンターで発見し、命名した新規遺伝子

NEDL1：千葉県がんセンターで発見し、命名した新規遺伝子

in vitro：「試験管内において」という意味

3 がんセンター（研究局）課題評価専門部会開催日

1 日 時 平成23年8月19日（金）13：00～18：00

2 場 所 千葉県がんセンター

3 出席者

（専門部会）

野田哲生部会長、中地敬部会構成員、金子安比古部会構成員、
中釜齊部会構成員

（千葉県）

山口幸夫経営企画戦略室長 ほか

（がんセンター研究局）

中川原章センター長、永瀬浩喜研究局長 ほか

4 内容

（1）がんセンター概要説明

（2）各研究課題の説明、質疑、討議

（3）全体討議