

臨床医からみた医療資源, 産業構造の転換, そして国際貢献

岡 三喜男

臨床腫瘍医からみた生命科学を軸にした産業構造の変換, 将来の国の姿, 国際貢献の形を提言した。生命科学の進歩によって, 日々われわれの診療と情報は地域や国を救い人類を救う貴重な種となる。国際貢献へ向け, だれが, いかんに視点をかえさせるのか大学の責務として認識すべきである。

A Clinical Oncologist Thinks about Medical Resources and Changing Industrial Structure in Japan, and Further International Contribution.

Mikio OKA

On the basis of life science industries, a clinical oncologist proposed changing industrial structure and the future directions in Japan, and details for international contribution in Japan. Advances of life science have provided seeds to activate our communities and country, and to save human life for clinicians. We, academic workers, should recognize to change view points of medical students toward international contribution. *Kawasaki Igakkaishi* 31(1):25-29, 2005

Key Words ① Clinical oncologist ② Pro-patent
③ Molecular-targeted drug ④ Translational research
⑤ International contribution

1. はじめに

時代の変遷とともに疾患体系は変化している。疾病は疾患感受性と環境によって決定される。過去, 先進国では天然痘, コレラ, 結核などの感染症が猛威をふるい老若を問わず人は命をおとしていた。自然と生命体との戦いと淘汰の時代であった。しかしヒトの知的進化により科学は進歩し, その時々々に新種の病原体や新薬の大発見によって征服してきた。一方, 人類は幸福と利便性の追求のあまり飽食と環境破壊をもたらし, 自らの疾患体系を変えてしまった。このことは日々診療の中で誰しもが気づいている。わが国の臨床医学は果たしてこの疾患体系

の変化に対応してきたのか? その答えは「NO!」である。

わが国は世界の先進国として小さな幸福の目標にたどりつき, これからの国の姿を模索し迷走している。迷走の中で誰しもが想定する目標は, 「産業構造の転換」と「国際貢献(人類の幸せ)」であることは疑う余地がない。そこで登場してきたのが「生命科学」である。生命科学の発展は, 2003年, ヒトゲノム塩基配列解読が完了したことにより加速し, 医療資源の豊富な技術立国日本にとって, 再興・最高の好機であることに異論はない。

我々の日々診療は, 果たして生命科学ひいて

は日本の発展に寄与するのか？ もちろん「YES!」である。そこで登場してきたのがトランスレーショナル・リサーチである。

ここでは、われわれの経験^(注)から臨床腫瘍学を舞台とした医療資源、国策としての生命科学産業、そして日々の診療が果たす国際貢献について述べる。

2. 臨床腫瘍学と生命科学産業

主要先進国の死因統計をみると悪性新生物(がん)がその首位にある。今や「がん」は先進国の国民病となった。わが国では毎年50万人が癌に罹患して30万人以上が命をおとし、全死亡の3割をこえる。将来予測でも高齢化に伴い増加の一途にある。とくに肺がんは平成5年以降、悪性新生物による死亡原因で男性は1位、女性は3位、年間55,000人以上が死亡している。

治療ではがん患者の約3割が抗がん薬の投与を受け、がん種や地域によってその割合はさらに高くなる(乳がん4割、食道がん3割、肺がん3割、長崎大学第二内科の肺がん5割)。過去10年間、多くの抗がん薬が市場に登場し、診断法の進歩もあってがんの予後は改善している(Table 1)¹⁾。一方、もともと細胞毒である抗がん薬によって不幸な転帰をとる例もあり、わが国では社会問題となっている。日本を除く先進国では、がん薬物治療を専門とする医師(臨

床腫瘍医)と学問体系として臨床腫瘍学(Clinical Oncology)があり、教育と専門医制度が確立している。

がんの周囲(私たちの周囲)には豊富な医療資源が存在する。その証拠に、欧米の臨床腫瘍学会は医師と企業から数万人の参加者で大盛況を博し、学会での発表は世界のがん治療を大きく変えることになる・・・日本癌治療学会は世界に通用しない。医療資源の中には抗がん薬に限らず、診断機材、がん治療補助薬(制吐薬、生物血液製剤)、抗菌薬、鎮痛薬、鎮痛補助薬、治療機器など企業展示は活況を呈している。近年、多くのバイオベンチャー企業も並び、まさに世界市場をねらった国策とも思える。

ここに「生命科学を基盤とした産業構造の転換」の鍵がみえる。身近な話題では、島津製作所は田中耕一さんのノーベル賞受賞を機に米国コロラド州デンバーに開発機器の販売拠点を開いたと聞いた。世界が震撼した重症急性呼吸器症候群(SARS)では発生からまもなく新種コロナウィルス発見とその遺伝子解読を完了し、ドイツでは診断キットが開発されたが・・・ここにわが日本の貢献はない。さらに目を開くと、がんの診断に限らず遺伝子診断チップの市場は60兆円を越すともいわれ競争的産業になっている。

しかし、生命科学産業には大きな落とし穴があった。特異な遺伝子配列の研究の使用に問題はないが、利益追求を目的とした配列の利用には特許が障壁となる。欧米の研究者は大学を經由して自らが特定した機能遺伝子配列に特許を取得しているため、その商業的利用にあたって特許使用料を支払うことになる。時すでに遅しが現実にのしかかってきた。やっと我が政府はプロパテント(知的財産権重視)政策を打ち出したが地方大学にプロパテントは無く、研究者にもその意識

Table 1. がん腫別予後の時代変遷(米国)¹⁾

がんの種類	新患者数	死亡数	5年生存率(%)	
			1974-1976	1992-1997
肺がん	169,400	154,900	12	15
大腸がん	148,300	56,600	50	61
乳がん	205,000	40,000	75	86
前立腺がん	189,000	30,200	67	96

文献¹⁾より引用改変した

がないのは当然である。ここにもさらに大きな落とし穴がみえてくる。やっと最近、地方大学でも技術移転機関 (TLO, Technology Licensing Organization) の設立が定着してきた (Fig. 1)。

3. 驚異の創薬

がん薬物治療を専門とする臨床腫瘍医にとって、薬は聴診器をこえる商売道具である。これまで薬の開発は活性物質の探索から始まり、化学合成とスクリーニング、前臨床試験から臨床試験を経て承認申請となった。化学合成は我が薬学界の得意分野でありこれまで多くの新薬を生み出してきた。ある薬では分子生物学の進歩によって、最近その標的が明らかになったものもある。ここ数年、創薬は一変しこれまでと逆方向で驚異というしかない (Fig. 2)。つまり疾患原因遺伝子や標的の同定、蛋白構造の決定、コンピューター・グラフィックによる薬の設

計、化学合成、生物活性スクリーニングを経て標的を正確に攻撃するトマホーク・ミサイル型になっている (分子標的薬)。いわゆるゲノミクス (Genomics)、プロテオミクス (Proteomics)、バイオ・インフォマティクス (Bioinformatics) と呼ばれる新分野である。こう変わってしまうと我が中小製薬企業の行方が気になる。

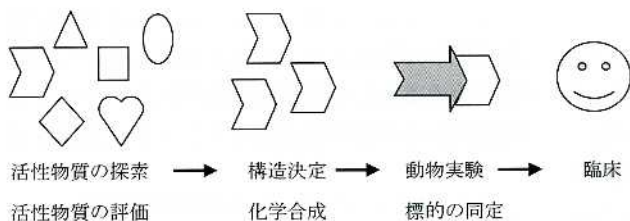
従来型の創薬例をあげると、抗生物質性抗がん薬のアドリアマイシンは土壤中の真菌様細菌 *Streptomyces peuceitii* が産生するアンストラサイクリンの天然型である。真菌様細菌の産生物の中から抗がん活性をもつアンストラサイクリンを抽出して、構造を決定したのちに化学合成された。このアドリアマイシンは、のちに細胞増殖に関わる DNA トポイソメラーゼ I I 型蛋白の阻害剤であることが分かった。

一方、驚異の創薬では世間をさわがせた新規



Fig. 1. 技術移転機関 (TLO, Technology Licensing Organization)

(A) これまでの創薬



(B) 驚異の創薬

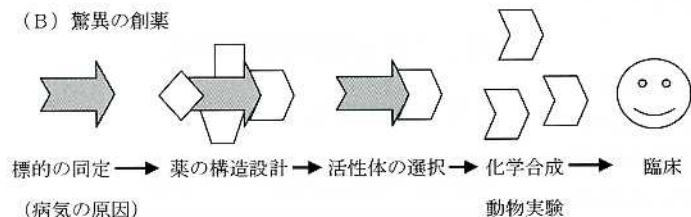


Fig. 2. 驚異の創薬過程

肺がん治療薬の gefitinib (イレッサ®) がある。がん細胞を増殖させる表皮成長因子 (EGF, Epidermal Growth Factor) は、がん細胞表面の EGF 受容体に結合しその増殖や転移を促進させる。イレッサは EGF 受容体を介した信号を特異的に阻害する目的で設計され、この信号伝達を遮断してがん細胞の増殖を止めた。この創薬では、まず最初に標的の決定が重要な鍵となる。

驚異の創薬は幸福をもたらすのか？ ここで臨床医は重要な役割をにやう。そして意外な出来事がわかることになる。

4. 国策としてのトランスレーショナル・リサーチ

トランスレーショナル・リサーチ (Translational Research) は、意識すると「基礎から臨床への橋渡し研究」である (Fig. 3)。換

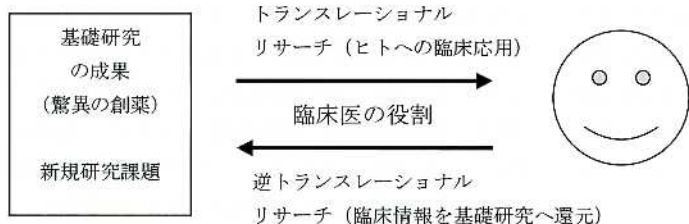


Fig. 3. トランスレーショナル・リサーチ (Translational Research) と (私の造語) 逆トランスレーショナル・リサーチ (Reverse Translational Research)

言すれば「基礎研究の成果を病める患者さんへ速やかに還元すること」であり、その成果は診断、予防、治療法の開発である。今後、基礎研究の土台となるべきものがヒトゲノム配列解読の完了であることに異論はない。当然、わが政府もトランスレーショナル・リサーチを推進しているが・・・この言葉さえ地方の研究者の間には十分に流布していない。

われわれ臨床医は、トランスレーショナル・リサーチの立て役者となる。臨床医だけが生命科学研究の成果を病める患者さんへ速やかに還元し、その有用性を評価できる。わが国は大学を頂点とした基礎医学研究を重視し、その結果として未熟な医学教育制度と医療技術、医療過誤、隠蔽体質などが国民の反感をかっている。分子生物学の進歩によって生命科学の基礎研究は学際的になり、医師が登場する場面が激減しつつある。ここに至って臨床医学の原点にもどり、いま臨床に追い風が吹いている。

イレッサは世界に先駆け日本で承認され、その標的のEGF受容体を多く発現した肺がん(とくに扁平上皮がん)に効くはずであった。ところが驚くことに、臨床ではEGF受容体の少ない腺がんに着効をしめし、全国で瀕死の肺がん患者を救った。その後、世界はイレッサがとくに非喫煙の女性腺がんにより有効であることを確認した。

なぜ? なんて? そこで臨床医には逆転の発想が生まれる。(私の造語であるが) 逆トランスレーショナル・リサーチ「臨床結果を基礎研究へ速やかに還元すること」である。その後の基礎研究で、イレッサはEGF受容体を介し

た信号を確実に阻害するが、その抗がん活性はEGF受容体の発現と相関しなかった。臨床から基礎への疑問、イレッサの抗がん作用と非喫煙の女性腺がんに有効であることは世界の興味の的となった。

国策としてのトランスレーショナル・リサーチと(私の造語) 逆トランスレーショナル・リサーチは生命科学産業の推進役となる。良い薬を速やかに世界の病める人々へ届ける、逆トランスレーショナル・リサーチによって良い薬の開発へつなげることができる。ここでトランスレーショナル・リサーチと(私の造語) 逆トランスレーショナル・リサーチを介して、我ら臨床医は自国にいながら国際貢献を演出する。

5. 臨床医の国際貢献

われら臨床医が、医学をもってできる国際貢献の形はさまざまである (Table 2)。まず思い浮かべるのは現地での医療活動や教育である。地域を限定した医療活動は、果たして真の国際貢献なのか? エイズを筆頭に感染症の蔓延や戦時下の犠牲者は医療活動だけでは全く解決されない、背後に歪んだ社会構造がある。

臨床腫瘍医は、日々の診療すべてが国際貢献の道具となることを知っている。日本で開発された抗がん薬カンプトテシンは、大腸がんの標準的治療薬として世界に認知された。そして小細胞肺がんの標準的治療薬としても認知されよ

Table 2. 臨床医からみた国際貢献の形

現地での診療活動と医療指導

新しい病気や治療法の発見

新薬の臨床開発

既存薬の新しい投与法の開発

(共通言語は英語として個人参加を含む)

うとしている。どちらも数十年ぶりの画期的な治療薬の登場、そして世界のがん患者を救っている。換言すると、われらの診療すべての情報が世界のがん患者を救っている。これすなわち地域を越えた国際貢献そのものである。

日々の診療は地域経済に貢献する。米国テキサス州の田舎街サンアントニオは、薬の臨床開発などの医療産業が街の主要産業となっている。わが国で医療が街の基幹産業となりえないか？「NO!」。視点を足元から世界に向けると光がみえてくる。だれが、いかに視点をかえさせるのか・・・「その答えは遺伝子ではなく環境である」ことは誰しもが理解する。

6. おわりに

ここに臨床腫瘍医からみた生命科学を軸にした将来の国の姿と、国際貢献の形を描いてみた。生命科学の進歩によって、日々われわれの診療は地域や国を救い人類を救う貴重な種となる。国際貢献へ向け、だれが、いかに視点をかえさせるのか・・・「その答えは遺伝子ではなく環境である」ことを大学の責務として認識すべきである。

(この総説の一部は、2003年10月発行、長崎市医師会報440号、「生涯教育シリーズ」に掲載した)

参 考 文 献

1) Jett JR : Screening for lung cancer : no longer a taboo subject. J Clin Oncol 20 : 1959-1961, 2002

(注)長崎胸部腫瘍研究グループ (NTOG, Nagasaki Thoracic Oncology Group) の活動理念 (1995年)

- 1) 個々に対峙するがん患者さんと世界人類の幸福に貢献する。
- 2) 倫理的かつ科学的基盤をもった臨床研究の習得, 教育, 啓蒙。
- 3) Good basic research と Good clinical research を実践し, 臨床と基礎の対話を推進する。

この論文を理解するための「キーワード」

臨床腫瘍学 (Clinical Oncology), プロパテント (知的財産権重視), 分子標的薬 (Molecular-Targeted Drug), 技術移転機関 (TLO, Technology Licensing Organization), 創薬, ヒトゲノム計画, トランスレーショナル・リサーチ (Translational Research), (私の造語) 逆トランスレーショナル・リサーチ (Reverse Translational Research)