

産学連携でがん医療の未来を拓く ～全がんを網羅する早期診断法の確立に向けて～

東京慈恵会医科大学 悪性腫瘍リキッドバイオプシー応用探索講座 教授

額川 晋

我が国の前立腺がんの罹患数は1990年代より急激に上昇し、2022年に於ける男性のがん罹患数予測（国立がん研究センター）で胃がんを抜いて1位となった。今後のアプローチとして、リキッドバイオプシーによる早期診断や、この技術を応用した個別化治療が有望視され、領域の垣根を超えた産学のプロジェクトへと発展している。日本の前立腺がん医療をリードして来た東京慈恵会医科大学の額川晋教授に、これ迄の軌跡とがん医療の未来像について話を伺った。

——泌尿器科を専攻された経緯についてお聞かせ下さい。

額川 学生の頃は、ピンポイントで泌尿器科を目指すという意識は有りませんでした。今とは違い、卒業と同時に入局する時代でしたが、医学部6年の夏を過ぎても入局先が決まりませんでした。秋になり、たまたま点けたNHKのドキュメンタリー番組で腎臓移植が取り上げられていたのを見て、心が動きました。腎移植であれば泌尿器科、それならば北里大学が良いだろうとアドバイスを頂き、ようやく方向が決まりました。当時、北里大学ではレジデント制度というアメリカの研修制度を導入しており、そこで学ぶ事になりました。当然ながら初めから腎移植が出来る訳はなく、最初に受け持ったのは末期の前立腺がんの患者さんでした。この時は、最終的にこれが自分の専門になるとは、夢にも思いませんでした。腎移植を志し3年を過ごしましたが、チャンスは中々巡って来ません。今は臓器移植法が施行され、死体腎移植も増えてきましたが、当時は生体腎移植が一般的で数も多くはありませんでした。移植腎が無いと始まらず、痺れを切らしながら更に数年が経つと、北里大での師匠である小柴健先生からアメリカへの留学を勧められました。折も折、沼津で診療所を開業していた父が体調を崩し、そろそろ戻って来て欲

しいと頼まれていました。師匠からの激励を受けて送り出されながら、心の中では煩悶し、個人的に出した結論は1年だけ留学、その後なんとか言い訳を探して帰国というもの。父は息子の為に診療所を改築する準備を進めており、その図面を握り締めながらヒューストン（ベイラー医科大学）に向かったのです。

泌尿器科が花形の米国で一流の臨床・基礎を経験

——ベイラー医科大学の泌尿器科に留学されました。

額川 小柴健先生から紹介して頂いたピーター・スカルディーノ先生は、当時、アメリカの泌尿器科学会で飛ぶ鳥を落とす勢いの方でした。元々アメリカでは前立腺がんの罹患率が高く人種差が有ると言われていました。この時日本では胃がんが最も多く、前立腺がんは未だ10位前後でした。

——アメリカの医学界で前立腺がんが花形と言われるのは、患者数が多いからなのでしょう？

額川 前立腺がんは、基本的には年齢が高い方の病気で、国のトップの方がよく罹る事からも名が知られています。勢い泌尿器科は国家予算で大型研究資金が付く事の多い重要分野でした。又、「all for one」のアメリカでは、全研究者に研究費を細かく配分するのではなく、有望と思われる分野に一挙に数十億円という研究費が与えられます。当時、この「分野」の1つ目がエイズで、2つ目が前立腺がん、つまり、前立腺がんの臨床・研究はオリンピックで例えると陸上の100m走に

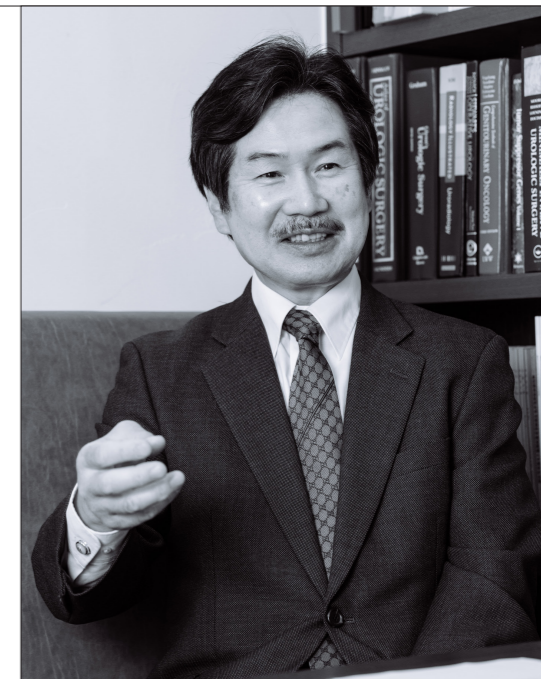
当たる正に花形だったのです。これには驚きました。——前立腺がんの道に進む心が決まったのですね。

額川 結局アメリカには3年半滞在する事になりました。私がいままで帰国しなかった為、遂に実家の診療所は弟が継ぐ事になりました。この留学の間、前半はスカルディーノ先生の下で臨床研究を行いました。先生は超一流の臨床家で、世界中から多くの患者さんが訪れていました。後半はティモシー・トンプソン先生からの幸いにも熱烈なお誘いに従い、分子生物学研究を行いました。非常に聡明な方で、米国立がん研究所のSPORE（専門研究プログラム）の巨額な助成金を受けた1人です。先生の口癖は「泌尿器科医は手術ばかりで、少しも腫瘍の生理が分かっていない、分かろうともしない」であり、基礎研究の重要性を教えてくださいました。今から思えば、図らずも領域トップの先生方の下で学べた事は、運が良かったとしか言い様がありません。小柴先生が繋いで下さったご縁の不思議を感じます。

アカデミズムの実践を目指して教授に就任

——帰国されてから心境に変化はありましたか？

額川 自分の目指す方向がすっかり変わっていました。ベイラーの医局で私は2つの大きなインパクトを受けました。1つ目は彼の地のデイベート文化そのものです。あるトピックに対して、様々な角度から盛んに科学的なディスカッションが行われていました。これを本当に皆でやっている。いささか極端ですが、当時の日本では、教授が「太陽は西から昇る」と言えば、医局員は「そうだよな」と納得する、それで決まりという風潮が有りました。論文、学会発表等での新知見の如何に関わらず、疑念も抱かず先輩のやる様にやる事が至上であったのです。彼の地では活発に科学データというエビデンスを比べて議論する、更にはその結論に裏づけられ根拠に根差した実地臨床に目を見張ったのです。もう1つは、泌尿器科の教室に大きく立派な研究室が有り、レベルの高い基礎研究による進歩が担保されていた事です。休む事なく稼働する工場のように自らエビデンスを構築する努力がなされていたのです。この「超一流の臨床」、「眩いばかりのアカデミズム」に



強い憧れと夢を抱き、これが本物だ、出来る事なら自分の手でこれを実現したいと願う様になったのです。私が教授を目指そうと思ったのも、この為でした。

——47歳という若さで教授に就任されましたが「絶対的存在になった」という実感は？

額川 東京慈恵会医科大学（慈恵）は歴史の長い大学ですから、その様な風潮が全く無い訳ではありません。が、個人的には貧乏性も有ってかご質問の様には出来ません。私達は良い医療を目指していますが、医療は1人で行うものではありません。当然、トップとして高度な治療技術、知識経験を持っていないてはいけません。仮に同様の技量を持つ者を10人育成出来れば、数十倍優れた医療を展開出来る。それがチームの実績、自信として積み上がって行くし、昨今とみに重要性を増す医療安全のゴールも達成出来る。足し算、引き算をして、チームのメリットを最大にして行く様心掛けるのが教授であろうと思うのです。明治時代には洋書は貴重で、アクセス出来る者はほんの一握りだけでした。洋書からの知見を、教授が皆に教えを垂れるという形で指導していました。今は誰でも至

って容易に最新情報を得られる時代です。最早「太陽は西から昇る」式のやり方は通用しませんし「絶対」は無いと思います。教授の役割、求められる資質も大きく変わって来たのです。

前立腺がん根治術・腹腔鏡下手術の先駆けとして

——帰国後はどのような臨床・研究を行われたのでしょうか。

頴川 日本の前立腺がんの患者数は右肩上がりに増え、研究分野が雨後の筍の様に次々と増えて進化しました。しかし、よく言われる様に日本では十分な研究費も、時間も不足しがちです。それでも私の中には、何とかして一流の臨床を目指したいという想いが有りました。先ず初めに手掛けた事は、開放前立腺がん根治術でした。当時の日本では、前立腺がん治療と言えば薬剤の選択等ホルモン療法をどうやるかに尽きていました。小柴先生も、前立腺がんは進行に伴う排尿困難を治療する為に前立腺の一部を切り取る経尿道的前立腺切除術(TURP)をやる、そしてその後にホルモン治療を行えば生命予後は一緒であり何ら問題無い、根治術は無用と断言していたのです。勇気を振り絞って恐る恐る根治術にチャレンジさせて欲しいと願い出ると、小柴先生は口では反対しながらも背中を押して下さいました。そこで早速、当時世界の第一人者であり神経温存術式を開発したジョンズ・ホプキンス大学のパトリック・ウォルシュ先生の手技を見学に行きました。今でも生々しく興奮を覚えています。「前立腺摘除、僅か53分、出血微小、手術終了計90分、信じられない」という当日のメモを「初心」として大切に保管しています。自分の自惚れを思い知らされた私は、解剖を始め根治術を一から検討し、器具にも工夫を凝らし、独自の術式を開発しました。

——その新しい術式によって多くの患者さんが救われました。

頴川 根治術を開始後、患者さんの標本を基に病理データベースの構築を始めました。そして、これをシステムティックに検討し、触知不能がんの病理研究の論文を発表しました。この論文

が切っ掛けとなり、厚生省(現・厚生労働省)の班研究に参加させて頂く事になりました。日本では、1992年に病期分類を改定し、PSAによって発見された前立腺がんを新たにT1cと分類しました。これに伴い、触知不能前立腺がんの治療方針をどの様に決定すべきなのかという課題が新たに浮上して行ったのです。この様に公的な班研究での活動を通して、他施設とのネットワークを徐々に広げる事が出来ました。

——国際的な活動も行われ、幅広いネットワークをお持ちです。

頴川 海外で開催された合宿形式のイノベーターズ・ミーティングに招聘され、4回で同年代の約200人の研究者と知り合いました。この交流は、その後の私の活動の基盤となりました。99年には、世界で初めて腹腔鏡下前立腺がん根治術を行ったボルドーのリチャード・ガストン先生の手術見学をさせて頂きました。私はそれ迄、腹腔鏡手術の完全な否定派だったのです。既に自分の中では開放術が技術的に完成の域に達しようとしており、それで十分だと自惚れていたのです。この時も又、慢心を反省しました。帰国して2000年に北里大学で初めて、国内では2例目の腹腔鏡下手術を行いました。その後、国内外学会で計15回のライブ手術に招聘され腹腔鏡手術が自身の専門となって行きました。その後、ちょっとした褒美でしょうか、17年には前出のパトリック・ウォルシュ先生と共にヨーロッパ泌尿器科学会の名誉会員に推戴されました。「自分の挑戦はこの人から始まった」と感慨深く振り返った覚えが有ります。

——腹腔鏡下手術の普及に貢献されました。

頴川 私が慈恵に赴任したのは、医療事故後の大混乱の最中でした。02年に附属の旧青戸病院で行われた前立腺がんの腹腔鏡下手術での医療事故です。あの時は日本の歴史で例えると、慈恵の泌尿器科にとって黒船来航位の衝撃であったと思います。医局員の皆と力を尽くし、6カ月間の入念な準備を経て、腹腔鏡下手術の再出発を果たす事が出来ました。今では術式も大きく変わり、凍結療法、高精度で最新の放射線治療の他、ロボット支援下手術も始まりました。事故からしばらくは入局者数も低迷していましたが、徐々に息を吹き返し、再び活気のある医局になりました。留学者が増え、教室からの論文数も格段に増加、泌尿器科領域で

は国内第1位となっています。私が若い頃に思い描いた「超一流の臨床」と「眩いばかりのアカデミズム」の融合といった夢を少しは叶えられたかと思います。

マイクロRNAを用いた早期診断法が有望

——リキッドバイオプシーが脚光を浴びています。

頴川 リキッドバイオプシーは体液中の物質を標識として、がんを発見する診断法です。一般に病気を治す方策としては、新しい治療法を開発する事が一法ですが、現行治療でも病気が治せる段階で早く見つける事も有効なアプローチとなります。既に実用化されている検査も有りますが、完全なものは未だ存在しません。前立腺がんではPSAが高いと前立腺がんの可能性も高くなります。しかし、前立腺がんの発症には様々なものが複雑に絡んでスイッチがオフからオンに切り替わります。我々はこれを解明する為に、細胞から分泌されるエクソソームと呼ばれる細胞外小胞の中に在るマイクロRNAに着目しています。

——この研究を始められた切っ掛けを教えてください。

頴川 慈恵での取り組みは、国立がんセンターに居らした落谷孝広先生の研究に参加させて頂いたのが始まりで、教室の占部文彦助教が研究を主導しています。占部は数年間、研究に打ち込み、落谷先生からも大変評価を頂きました。更に領域でインパクトの高い雑誌に複数の論文を発表し、数々の学会賞を取り注目を浴びています。落合先生の下に集まる研究者は泌尿器科に限りませんが、その延長で産学連携へと進展しました。現在慈恵12診療科が参加し、15がんをカバーする早期診断法を確立しようと、皆でスクラムを組んで研究を進めています。

——産学は成功しないケースも有ると聞きます。

頴川 上手く行かない理由として、症例数の集積がネックになる事が一番多いと思います。今回の共同研究では、皆さんの意識が高く熱心に取り組んでいますので手応えも有り、月100件見当の集積状況であり、早晚、高い質の研究結果が出るだろうと確信しています。——どのような研究が行われているのでしょうか？

頴川 がん患者さんの尿或いは唾液検体から抽出したマイクロRNAを網羅的に解析し、プロファイリングを行っています。ヒトのマイクロRNAは約2500種類在ります。例えば、ある患者さんのマイクロRNAのプ

ロファイリングを作り、更にそこに別の患者さんのプロファイリングを重ねて行き、数百人の患者さんのデータで濃淡のある地図を作成します。この様なデータからAIによるがん早期診断アルゴリズムを作り、これを検証、更に賢くして行く、この様な作業を反復し精度を高めて行きます。今回の研究は現在進行形であり、マイクロRNAに加えて別角度からの生物学的なデータをも集積しており、これも将来別の検討の土台となって行きます。

——医療の実践に於いて大切にされている思想や哲学についてお聞かせ下さい。

頴川 私の座右の銘は「孤高」です。勿論、人の意見に耳を貸さないという意味ではありません。物事を成し遂げるには、やはり信念を持つ事が大切です。又、私自身の経験から学んだ事は、世の中に「絶対」は無いという事です。常にオープンマインドで居る事で、新しい世界が拓けます。若い学生は口々にこれをやりたいと言いますが、実際にはやってみると方向性は変わる事が多く、又、変わったからと言ってそれがいけない訳ではありません。間口を大きく取り、大体の方角だけを決めておく事が良いのだと思います。

——先生が思い描く医療の未来像は。

頴川 これからの医療は、ネットワークングがより重要になるでしょう。人の結び付きでデータが繋がり、新しい技術が創出され、そこにイノベーションが起こります。最早、教授が先陣を切り1人だけで山の頂きを目指す時代ではありません。集団で幾重にも連なる峰々を目指して行く時代なのです。

頴川 晋(えがわ・しん)

1957年東京都生まれ。81年岩手医科大学医学部卒業。北里大学病院での研修を経て83年同大学泌尿器科学助手。88年米国ベイラー医科大学泌尿器科リサーチアソシエイト。95年北里大学医学部泌尿器科学講師、2002年同助教授。03年米国メモリアルスロンケタリングがんセンター客員教授、04年東京慈恵会医科大学泌尿器科学講座主任教授、同大学附属病院泌尿器科診療部長を兼任。19年 オックスフォード大学客員教授。22年より東京慈恵会医科大学悪性腫瘍リキッドバイオプシー応用探索講座教授。『前立腺がん より良い選択をするための完全ガイド(健康ライブラリーイラスト版)』(講談社)等、著書多数。