



中皮腫治療研究への取り組み

分子腫瘍学分野では、『中皮腫』と呼ばれるがんに着目し、その発症原因の解明や新たな診断・治療法の確立を目指して日々研究しています

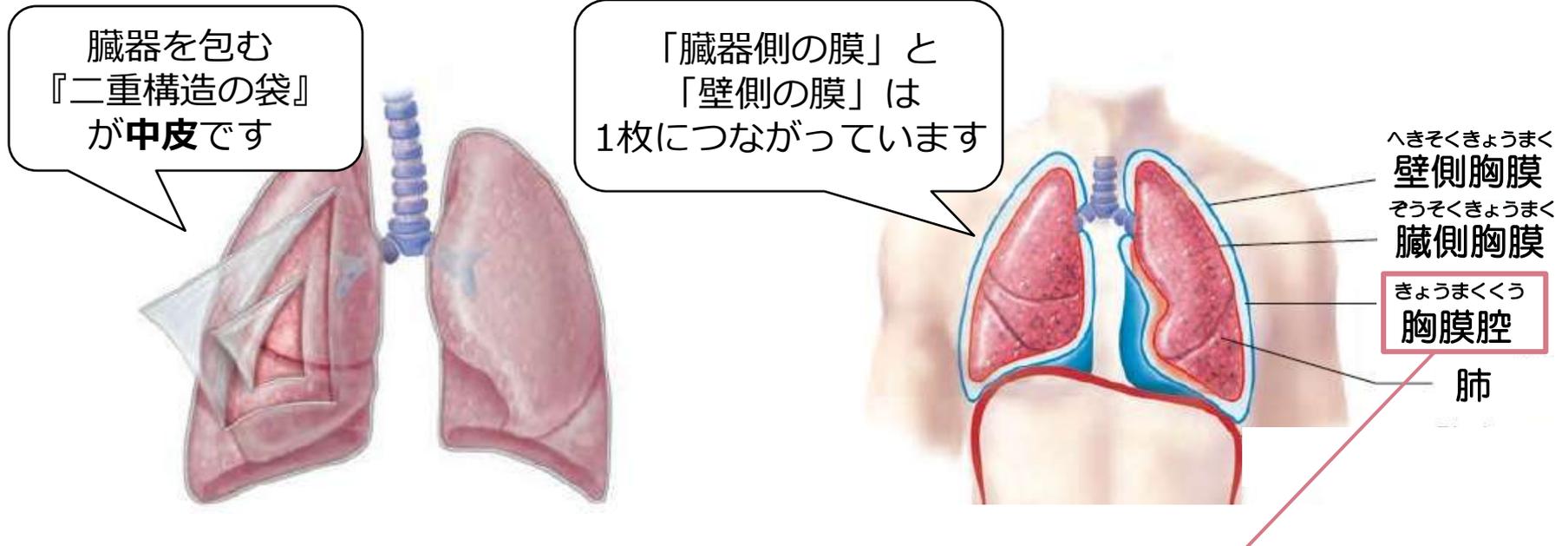
愛知県がんセンター研究所
分子腫瘍学分野

中皮腫

- 内臓を包む袋のような**薄い膜（中皮）**から発生する病気です
診断時には進行していることが多く、治療の難しいがんのひとつです
- 原因の多く（約90%）は、**アスベスト（石綿）**吸入によるものです
潜伏期間が長く、曝露から発症まで約30年かかることがあります
そのため、今後も患者さんが増える可能性があります
- 年間の新規患者数は約2100人、死亡数は約1500人の希少がんで、
新規治療法の開発や臨床試験が進みづらい状況があります

中皮とは？

内臓を包み、臓器が周囲と癒着しないように保護し、形を保つ役割
中皮が臓器を優しく包み込み、背中側とつなぎとめることで、
私達が動いても臓器が正しい位置からずれないように支えています



2つの膜の間（胸膜腔）は、「胸水」という潤滑油で満たされているため、肺が滑らかに膨らんだりしぼんだりすることができます。

中皮腫になると...

膜が厚くなったり、胸膜腔に水が溜まったりして、臓器の動きを妨げてしまいます。

中皮腫が発生する場所

中皮腫は、「中皮」膜が存在する以下の場所に発生します

きょうまく
胸膜（肺の周り） : 約80~85%

最も一般的で、アスベスト吸入との関連が非常に強い
息切れや胸の痛み、咳などがサインです

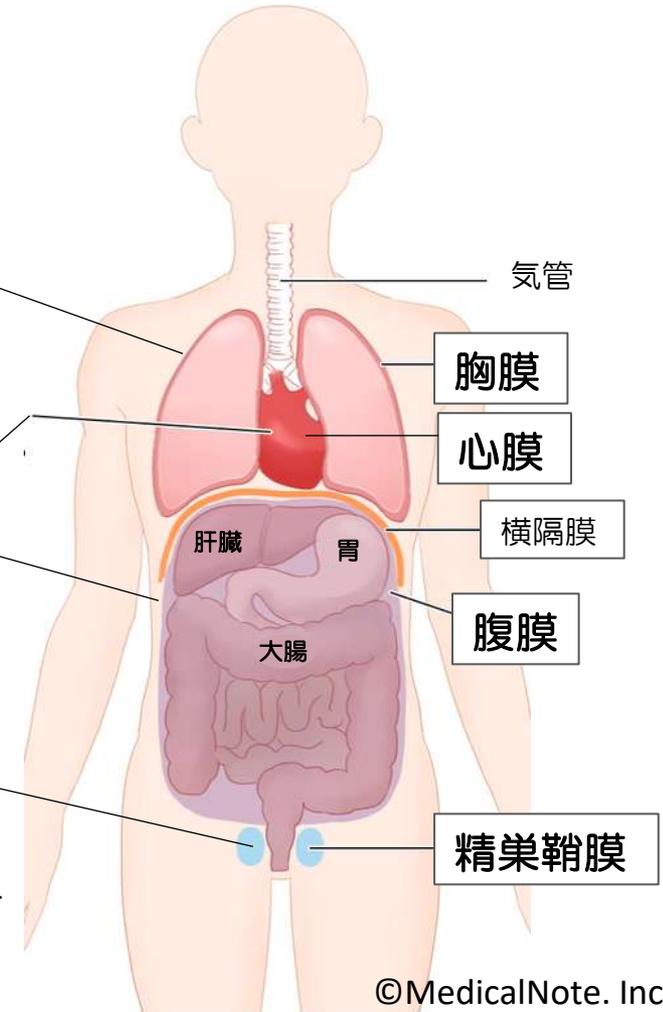
ふくまく
腹膜（おなかの臓器） : 約10~15%

お腹に腹水が溜まったり、
腹痛や食欲不振がおきたりします

しんまく
心膜（心臓の周り） : 1%未満

せいそうしょうまく
精巣鞘膜（精巣の袋）

非常に稀なケース。
心膜中皮腫は心不全のような症状が出ることがあります

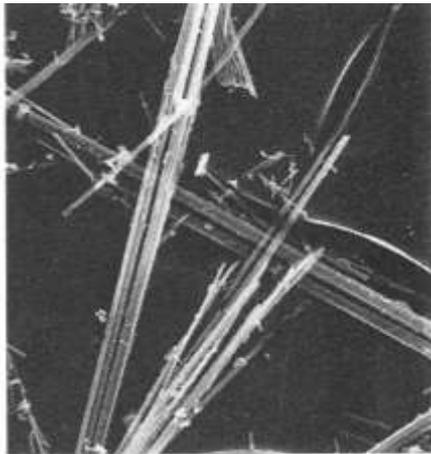


©MedicalNote. Inc.

アスベスト（石綿）とは？

アスベストは、天然に存在する「石」の仲間です。
しかし、驚くほど細く、まるで綿（わた）のような繊維状の形をしています。

石なので、腐ることなく、熱にも強いという特徴があります。
そのため、魔法の材料として建材などに広く使われていました。

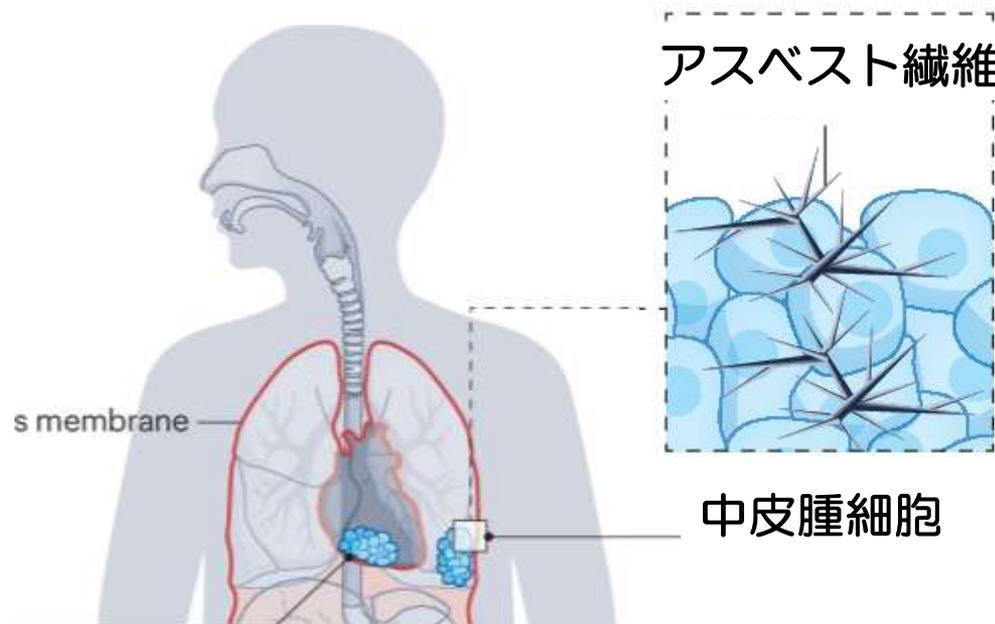


資料: Environmentally Induced Pulmonary Disease, Medcom, Inc., 1987.

アスベスト繊維…髪の毛の約5000分の1の細さ

「スギ花粉」や「PM2.5」よりもずっと小さいため、体のバリア（鼻毛や気道）をすり抜けて、一番奥の肺胞、さらにはその外側の『中皮』まで到達してしまいます。

アスベストががんを引き起こす仕組み

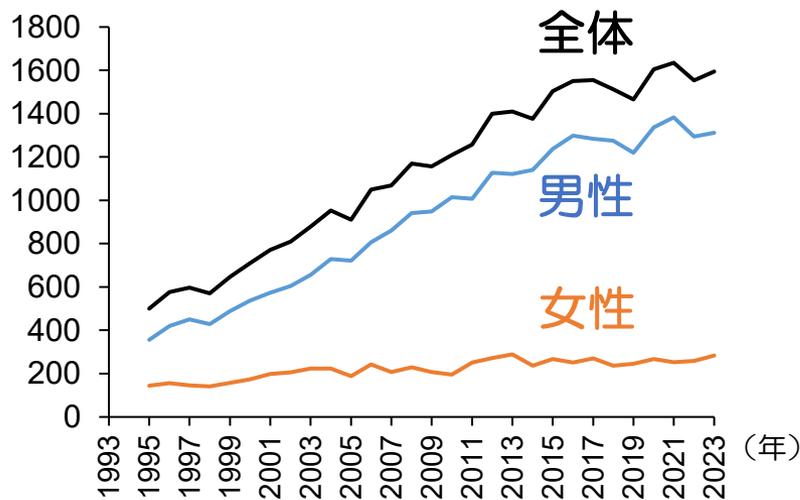


一度吸い込まれたアスベスト繊維は、鋭い「針」のような形をしています。

- ▶ 細く、石の性質により溶けないため、体外に排出することができません
- ▶ 肺の動きに合わせて、鋭い針が中皮の膜に刺さり、数十年にわたって刺激を与え続けます
- ▶ その刺激が細胞の遺伝子を傷つけ、長い時間をかけて「中皮腫」を引き起こす原因となります

中皮腫患者数は現在も増加しています

(人) 日本における新規中皮腫患者数



資料：厚生労働省人口動態統計データ

アスベストを吸い込んでから中皮腫を発症するまでには、驚くほど長い時間がかかります（20年～50年）。

アスベスト使用ピーク時に吸い込んだ方々が今、発症の時期を迎えています。

1970年代～90年代：アスベスト使用のピーク

1975年：吹き付け使用が原則禁止

（固形アスベストは継続して使用）

2005年：工場周辺住民の中皮腫被害が判明

（粉塵を吸い込むだけで中皮腫になることが判明）

2006年：ほぼ全面禁止

2012年：完全禁止



オフィス天井裏アスベスト

中皮腫の診断

中皮腫は、早期発見が難しいがんです

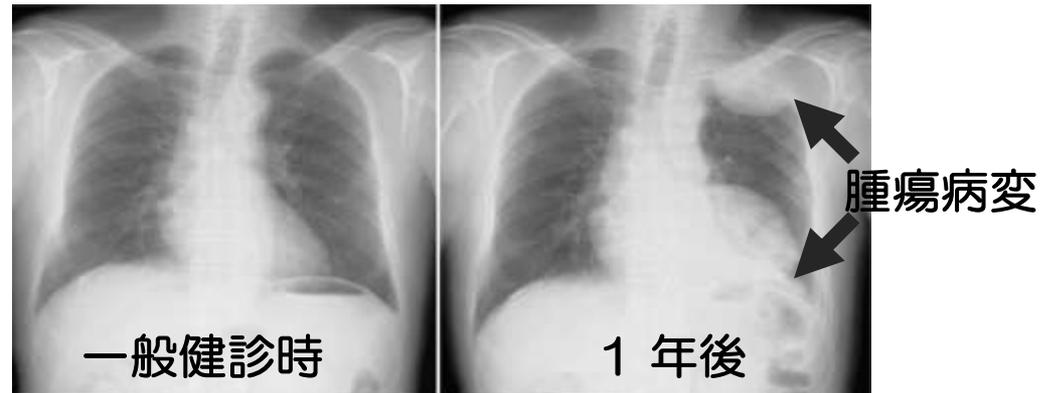
がんが塊をつくらない

通常のがんが「しこり（塊）」を作るのに対し、中皮腫は、膜の表面を薄く広がっていくため、通常のレントゲン検査では発見が難しいという特徴があります

初期症状がわかりづらい

「咳が出る」「階段で息が切れる」といった症状のため、風邪や加齢によるものと自己判断されてしまいがちです

胸水が溜まって初めて息苦しさに気づき、すでに病状が進んでしまっていることが多いのです



「アスベスト関連疾患日常診療ガイド アスベスト疾患を見逃さないために」
独立行政法人労働者健康福祉機構編 労働調査会 <付録>より

中皮腫の治療

医療機関では、「CT・X線などによる画像診断」の後、胸の中にカメラを入れる「胸腔鏡検査」などで組織を直接採取し病理診断をおこないます。

治療は、複数の治療法を組み合わせ、もしくは単独でおこないます

- **手術**

きょうまくはいぜんてきじゅつ

- 胸膜肺全摘術**

肺そのものは残し、中皮だけをはぎ取る手術
(体への負担が比較的少なく済みます)

きょうまくはくりじゅつ

- 胸膜剥離術**

肺、胸膜、心膜、横隔膜をまとめて大きく
摘出する手術

- **化学療法＋免疫チェックポイント阻害薬**

「がん細胞の増殖を抑える標準的な治療」と、「免疫細胞の力を引き出す最新治療」の組み合わせです

- **放射線療法**

手術後に取り切れなかった細胞を叩いたり、痛みがある場所を狙って症状を和らげるために使われます

- **緩和ケア**

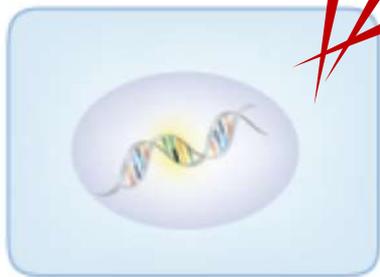
終末期のみでなく、診断直後から息苦しさや痛みをコントロールするためにおこなわれます

治療が難しい中皮腫ですが、免疫チェックポイント阻害剤が効果を示す患者さんもおられ、少しずつ前進しています。

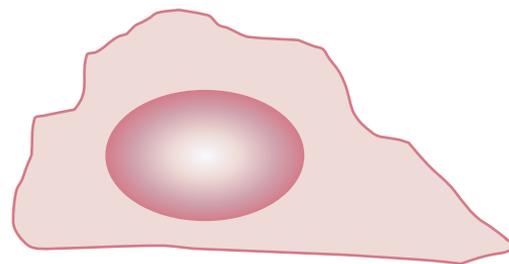
私達は、さらなる改善を目指して研究活動を続けています。

遺伝子の異常とがんの発症

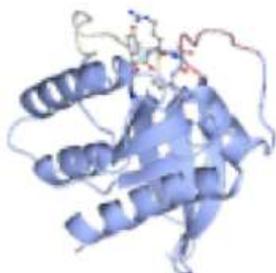
アスベスト



正常な中皮細胞

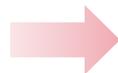


がん細胞



がん抑制遺伝子
(がん化を防ぐブレーキ)

アスベストに曝され続け、
遺伝子に**変異**が蓄積



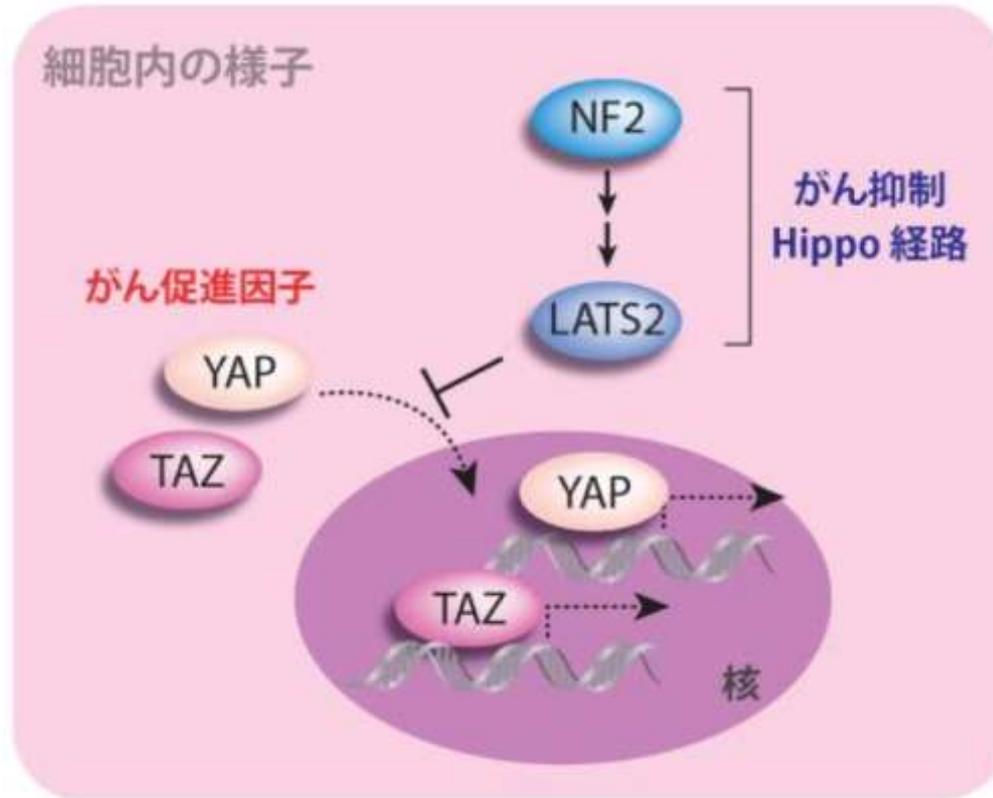
変異



機能不全・消失など
(正常なブレーキを
つくり出すことができない)

ブレーキが壊れるため
細胞が異常に増殖 (がん化) します

中皮腫とHippo経路



中皮腫では、*NF2*というブレーキ（がん抑制遺伝子）に変異がみられることが多くあります。*NF2*の下流で機能する遺伝子（*LATS1/2*）やその他の遺伝子にも変異が生じることをこれまでに明らかにしてきました

これらは「**Hippo（ヒッポ）経路**」と呼ばれる因子群です。

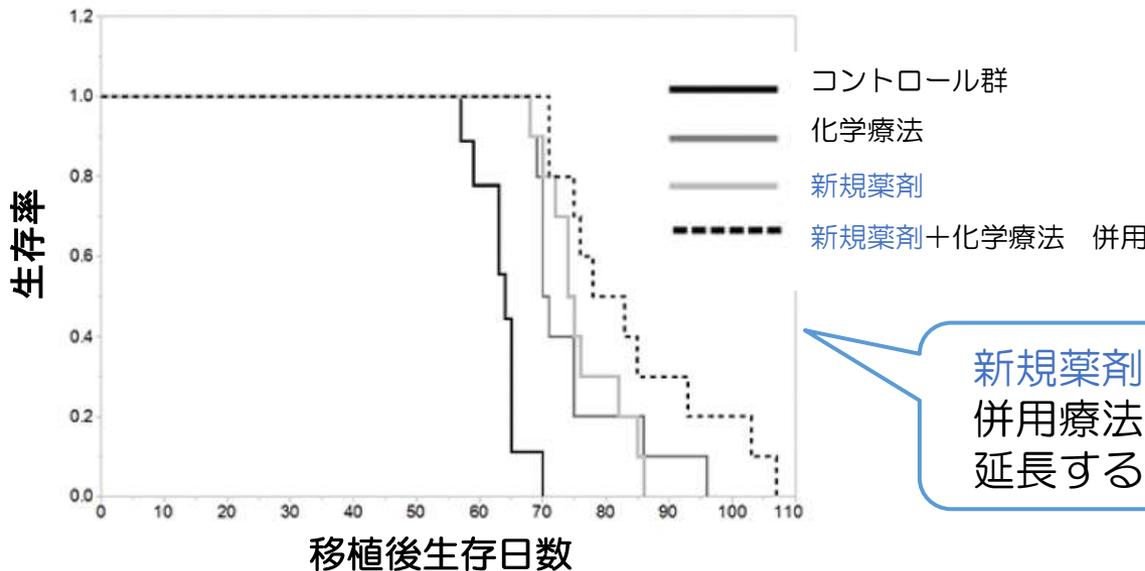
Hippo経路は普段、YAP/TAZというがん促進因子（アクセル）を抑制していますが、変異により抑制機能が失われ、がん化につながると考えられます

研究紹介①治療薬の開発

私たちは、YAP/TAZがどのようにがん化と関わっているのかを明らかにするため研究をおこなっています

また、その成果をもとに、製薬会社と共同で新たな抗がん剤の開発に取り組み、見出された**新規薬剤**についてさらなる研究をすすめています

マウスにがん細胞を移植し、薬剤を投与した際の生存率



新規薬剤単独または化学療法との併用療法によりマウス生存期間を延長することができました



Kaneda et al. Am J Cancer Res, 2020

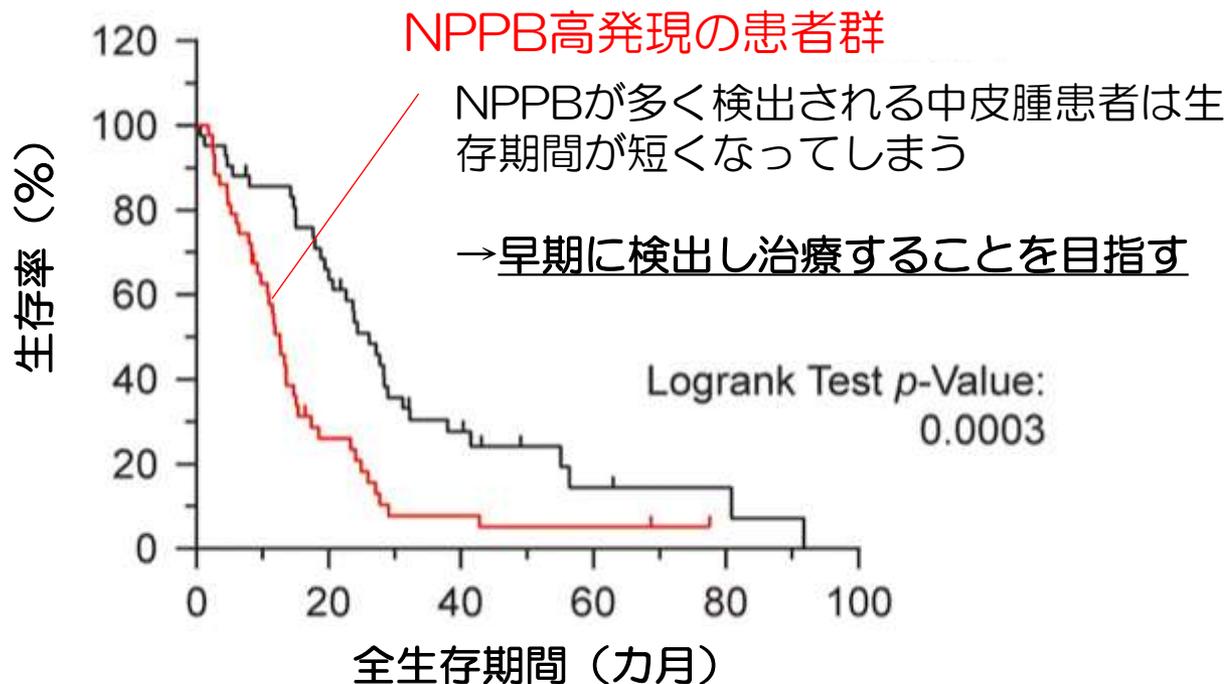
また、研究を進める中で、この新薬が効きにくいタイプがあることも見えてきました。その原因が、別のアクセル (MYC) が働いてしまうためであることを突き止めました。

研究紹介②診断マーカーの探索

治療薬と同様に、正確な診断方法の確立もがん治療にとって重要な課題です。

私たちは、*NF2*などに異常がある中皮腫において、特定の分子（NPPB）の量が増えていることを明らかにしました

この分子は、中皮腫患者の胸水から測定できることがわかっており、臨床応用を目指してさらなる研究をすすめています



中皮腫の克服に向けて：患者・家族の皆さんとともに

中皮腫は今もなお、診断や治療が難しい病気のひとつです。私たちは、細胞レベルでの研究を通じて、その複雑なメカニズムを少しずつ解き明かしています。これからも、患者さんの治療に貢献できる研究をめざしていきます。



研究室メンバー

関戸	好孝	(分野長)
佐藤	龍洋	(主任研究員)
向井	智美	(研究員)
井田	梨沙	(リサーチレジデント)
大坂	彩	(技師)
酒井	順子	(事務員)

研究室ホームページ

<https://cancer-c.pref.aichi.jp/research-institute/molecular-oncology/>

