

トランスレーショナル・リサーチに期待する

Hope in translation

2010年9月30日号 Vol. 467 (499)

多くの生物医学研究者が、自らの着想を人間で検証し始めている。

こうした初期段階の臨床試験結果は、研究者と臨床医の協力関係がより前進する確かな予兆といえる。

Nature の読者は楽観的な思考の持ち主に違いない。毎週、病気や健康障害との戦いが続く現場からの明るいニュースが掲載されるからだ。しかし、効率よく治療できる人間の病気は今でも少ないし、先進国の高齢化によって迫り来る保健分野の負担を考えれば、正直いって、力不足の感否めない。特に不安なのは、研究者と臨床医が、生物学の基礎研究の成果を治療法に転換できていないこと、また、そうした転換があまり成功しない理由を明らかにできていないことだ。これら2つの問題は、臨床研究を発展させるうえでの障害となっている。

トランスレーショナル・リサーチ（橋渡し研究）の意義は、まさにここにある。この考え方は、ここ10年間、資金提供機関が、基礎実験室と臨床現場のギャップを埋める方法として強力に推進してきたものだ。ハイリスク・ハイリターンの研究を促し、必要なツールや手法の開発、知識格差の解消を進め、協力関係を醸成するよう大学の風土を変えるために、助成金が新設された。トランスレーショナル（橋渡し）という言葉はまさに絶妙だった。基礎研究者と臨床医では、しゃべる言葉が違う。2つのコミュニティーに共通の言語はなく、両者は分断されていたのだ。

このほど、トランスレーショナル・リサーチから驚くべき成果が得られることを示す論文が発表され（K. T. Flaherty *et al.* *N. Engl. J. Med.* 363, 809–819; 2010）、*Nature* 2010年9月30日号596ページのBollagらの論文では、その詳細が記さ

れている。

Bollagらは、メラノーマ治療薬の初期臨床試験を行い、全患者32人中、24人で腫瘍が少なくとも30%退縮し、2人については腫瘍が完全に消えたと報告している。これほどの成果は、標準的な臨床試験の初期段階ではほとんど考えられない。この差を生んだのがトランスレーショナル・リサーチというアプローチだった。

Bollagらの臨床試験のもとになったのは、メラノーマ患者の60%以上に、B-RAFタンパク質をコードする遺伝子の変異があるという2002年の発見だった。この変異が、がん細胞の増殖を促進するシグナル伝達経路の引き金となるのだ。Bollagらは、メラノーマ患者に対し、B-RAFの変異の有無を調べるスクリーニングを行い、B-RAFに変異をもつ患者に対してのみ、変異遺伝子の活性を阻害する実験薬を投与した。この方法は明確な仮説に基づいており、研究者にとっては当たり前のように聞こえるかもしれない。ところが、このような方法による臨床研究は、これまで行われてこなかったのだ。今回の研究がなければ、ほとんどの臨床試験において、個人としての患者ではなく、従来どおりの万人一律の方法、つまり集団の一員として患者を治療するやり方が踏襲されていたであろう。

がんは均一な疾患ではなく、複雑で不均一な疾患であることが基礎研究から判明している。この知識を利用して、仮説に基づいた別の臨床試験が同様の成功をおさめている。それは、分子生物学を用

いて患者を区分する、というものだ。一例が、BRCA1またはBRCA2のいずれかの遺伝子に変異している卵巣がん患者やその他のタイプのがん患者に対して、PARP阻害剤を投与する臨床試験だ。

研究機関や大学は病院との提携を進めており、また、基盤整備によって臨床研究者と基礎研究者とのコミュニケーション改善が奨励されている。プロテオミクス、ゲノミクス、バイオマーカー、疾患の高分解能プロフィール、幹細胞などは、いずれも病気の治療法を改善させる可能性を秘めており、いずれも基礎研究者が先駆となって研究を進めてきた。現在のトランスレーショナル・リサーチに対する助成制度では、同じ研究チームが、臨床現場でその成果が利用されるまで研究を続けられるようになっている。今後数年の間に、研究者の中で、トランスレーショナル・リサーチに関与する人の割合が増えると*Nature*は予想する。

既に*Nature*は、初期臨床試験の成功につながった前臨床研究論文を、いくつか掲載してきた。*Nature*には、臨床試験自体の結果を報告する場としての伝統はないが、こうした初期臨床試験結果が読者にとってますます大事になっていることは認識している。したがって、この分野での質の高い論文投稿を歓迎したい。生物学に基づき、患者の応答という観点で有望な臨床試験の結果は、病気との闘いにおける流れを変える助けとなるだろう。道のりは長いだろうが、楽観的な思考を持ち続けたいと思う。 ■

（翻訳：菊川要）