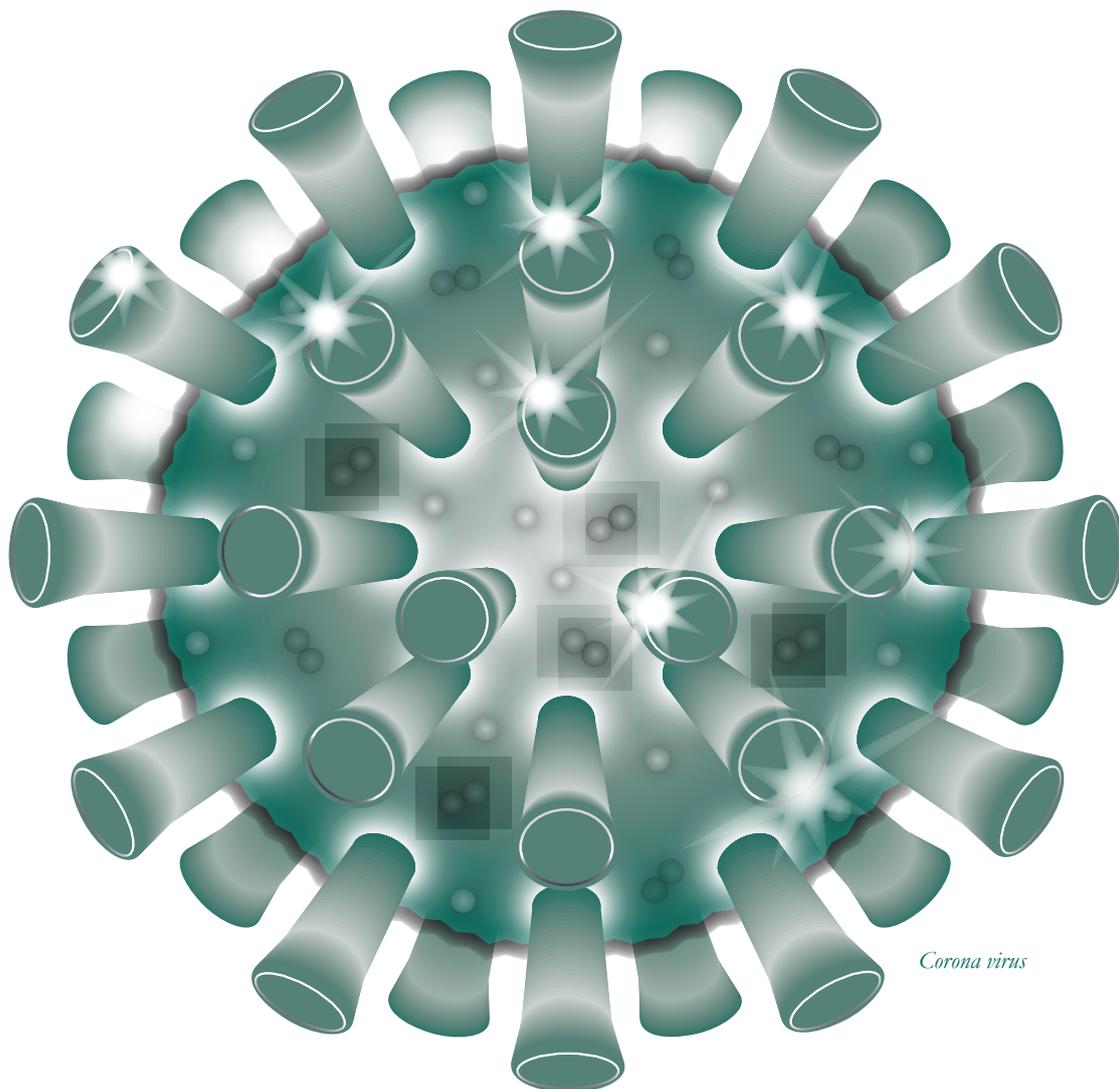


# ビオス bios

VOL.25-IV

2020

DEC.



## Contents

### 1 Interview

岡部信彦先生に聴く  
「新型コロナウイルス感染症の検証」

### 3 Perspective

「日本人および東アジア人の2型糖尿病にかかわる新たな遺伝子領域」  
鈴木 顕、山内敏正

### 7 Key Word

「卵巣がんの最新知見」  
山田恭輔

### 9 EBM Update

「経口Relugolixによる進行前立腺癌における  
アンドロゲン去勢療法」  
「非転移性去勢抵抗性前立腺癌において  
Enzalutamideは生存期間を延長」  
畠 清彦

### 11 B's View

「新型コロナウイルス感染症とインフルエンザの  
同時流行に備える」

## 岡部信彦先生に聴く

川崎市健康安全研究所所長／内閣官房新型コロナウイルス感染症対策分科会構成員

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の流行が続く中、社会経済活動が再開され、人々の動きが活発化している。手洗いの励行や三密の回避など、WITHコロナの時代を見据えた新しい生活様式も定着しつつある。今冬は季節性インフルエンザとの同時流行が懸念される中、一層の検査体制の強化、医療提供体制の整備も求められる。今後、日本はCOVID-19とどのように対峙していくべきか。これまでの「COVID-19対応の検証」と、感染症対策の司令塔としての日本版CDC創設など「今後のあるべき姿」について、国の新型コロナウイルス感染症対策分科会のメンバーも務める岡部信彦先生にお伺いした。

(インタビュー実施日は2020年10月12日)



岡部信彦 (おかべ のぶひこ)

昭和46年慈恵医大卒。帝京大・慈恵医大小児科助手。神奈川県立厚木病院・都立北療育園の小児科勤務。米国バンダービルト大小児科感染症研究室、国立小児病院感染科、神奈川県衛生看護専門学校付属病院小児科部長。平成3-7年WHO西太平洋地域事務局伝染性疾患予防対策課課長。帰国後慈恵医大小児科助教授。平成9年国立感染症研究所感染症情報センター室長、同12年センター長。平成24年川崎市衛生研究所(現川崎市健康安全研究所)所長。

### COVID-19の流行と日本の対策を振り返って

人種的、文化的、医療的背景など複数の要因が重なった結果なので何とも言えませんが、欧米の深刻な状況に比べ、日本は人口当たりの感染者数、死亡者数ともかなり低く抑えられています。自己費用の掛かる民間保険が中心の米国と、国民皆保険の日本という面も影響しているでしょうし、日本は医療へのアクセスがよいという点もあると思います。さらに国民の自粛意識も高く、海外で行われているような厳しいロックダウン(都市封鎖)もなく済んでいます。

日本特有の取り組みのひとつはクラスター対策です。感染者を見つけ接触者を調査し感染経路を丁寧に追跡して、一つ一つ問題の種を取り除き、手間をかけた対策を講じてきました。成果は上がりましたが、調査を担当する保健所は業務量が増加し、また医療機関では重症者のみならず軽症者の入院数も増加し、ベッドがいっぱいになりかけたりしました。

私は当初、「世の中が落ち着いて、医療も行政も冷静に対応が出来れば重症者を救え、多くの人が家に閉じこもるような状態になることはない」と思い、新型インフルエンザ等対策特別措置法に基づく「緊急事態宣言」に否定的でしたが、欧米の患者数増加とそれに伴う医療崩壊のような状況の情報が頻繁に入り、また国内でも東京などの大都市では入院数の増加からベッドが足りなさそうな状態になってきたため「このままでは患者さんの受け入れを断らなければならなくなる日が近い」という医療関係者の切実な声を聴き、賛成に転じました。結果、個々の病院の判断というようなことではなく、入院ベッドをやりくりして増加させ、軽症者はホテルでも受け入れることができるというようなことを国全体として行い、医療機関におけるいわゆるオーバーシュートといった状況は避けることができました。

### 少ないと批判されたPCR検査数について

発生当初は、新型コロナのPCR検査をきちんとできるところは限られ、またそこでの検査能力も大規模流行に備えられ

ているものではなかったもので、まずは重症者、重症になりそうな人から優先的に検査を行い、それから対象者枠を次第に広げていくという方針としました。検査も各地の衛生研究所だけでなく、民間の力を借りるというように進んできました。

専門家会議では「常に検査の拡充が必要である」と言ってきています。しかしすべての人まで検査対象を広げることは現実的ではなく、技術的医学的にも無駄が多く、またPCRだけが検査ではないと申し上げてきています。国内ではすでにインフルエンザの迅速診断キットが普及していますが、海外ではそもそもインフルエンザの迅速診断キットなどはあまり使われておらず、そのような背景の中でPCR検査が前面に出たのではないかと思っています。簡便でPCRに匹敵するような検査の開発も進みつつあります。「検査全体は拡大すべき。検査のやりっぱなしではなくその結果をきちんと評価できるようにすべき」としているのです。

### 指定感染症、「2類相当」の取り扱いをどうするか

感染症法では、既知の感染症を1~5類に分類し、新たに発生した感染力・病原性が強い感染症は、臨時の取り扱いを定めています。政府は1月28日の閣議で、COVID-19を「指定感染症」とし、SARS(重症急性呼吸器症候群)などと同列の「2類相当」と位置付けました。医療費に関して患者の個人負担は発生せず、蔓延防止の観点から行政検査も無料で受けられ、入院する場合には、指定あるいは協力医療機関に入ってもらい、医療崩壊を起さぬよう、軽症者はホテル入所も可能と後にされましたが、一方では、外出自粛の要請、無症状ウイルス陽性者も対象とする、と1類感染症あるいは新型インフルエンザパンデミック並みの対応も加えられました。

これから季節性インフルエンザとの同時流行も考えに入れておかなければいけない冬を迎えます。私は、指定感染症の措置の見直し議論を検討するワーキンググループ座長ですが、今般(1)重症化リスクの高い方、重症者は入院し、軽症者はホテル・自宅で様子を見てもらうことを法律上明確化する(2)外来・入院全てで、感染が確認される前の疑似症患者を届け出る規定を、入院症例に限定する一と整理、提言。

# 新型コロナウイルス感染症の検証

10月中に関係の政省令が改正されることになりました。

宿題も残ります。「指定感染症」を、季節性インフルエンザ並みの「5類相当」に見直し、全数報告から定点報告にするという事でよいとの意見もありますが、費用的には普通の病気と同じになるので患者負担が発生することになります。海外渡航者など健康保険に加入していない方の対応をどうするかという問題もあります。またインフルエンザのような代表的医療機関（定点）からの届け出とすると、今の流行状況はインフルエンザよりはるかに低いので実態の把握が困難になる、といった問題もあり、議論を継続する必要があるとしました。

## WITH コロナ時代に向けて

集団免疫論は国民の50~70%くらいの方が免疫を獲得しないと、流行が収まるという効果は出てこないでしょう。それを自然に求めると、重症者・死者は増加するので、多大な犠牲を払うことになるでしょう。集団免疫を期待するのであれば、ワクチンが必要になります。ワクチン開発は、病原体が分かってから通常10年以上の長い期間を要し、またこの間に免疫機構の解明も進められます。今回わずか1年足らずで「ワクチン承認か」というところまでこぎつけたのは、科学の素晴らしい進歩です。早期大量生産に向けて、従来のワクチンの製法とは異なる、メッセンジャーRNA、DNAワクチン、ウイルスベクターワクチンなどの新しい方法が取り入れられています。

ただ多くの人へ接種するためには、とくに安全性について科学的に一定の裏付けを取らなければなりません。ワクチンの信頼を失墜させることを避ける意味でも、導入の判断には、科学的なエビデンスを最優先にすべきで、政治的な力で左右されることはあってはなりません。焦ってはいけないと思います。

またオンライン診療も拡大されます。医師と患者が顔見知り同士で、症状の安定した慢性疾患であれば、待ち時間も移動の必要もなく、双方ともメリットがあります。ただ、すべて対面診療をオンライン診療に切り替えるのではなく、初診の取り扱いなどは柔軟な対応を模索することになるでしょう。

若い医師の皆さんには古臭い話でしょうが、私が駆け出しの小児科医時代、「今日の病室の匂いはいつもと違う」という先輩の嗅覚から回診が始まりました。これはオンラインやパソコン上のデータではわからないこと。五感を研ぎ澄まして診療することが医の神髄です。

## 日本版 CDC 創設論について

米国 CDC（疾病対策センター）は、基礎研究から疫学調査まで幅広く行いそれに基づいた提言を行ういわば「感染症対策の総合研究所・司令塔」です。危機管理は、現在ないものを想定し、平時から備えなければなりません。さらに「提言機能」を持ち、科学・医学の立場できちんと対応できる常設組織は必須です。日本版 CDC を創設し、対応できる予算

を確保し、人材を育てなければなりません。

日本の行政機関は、国も自治体も人事異動が頻回に行われます。どのポストに就いても成果を上げることができるジェネラリストを育成しますが、残念ながら感染症のエキスパートは育ちにくい環境で、行政機関においてもエキスパートの育成は必要と思います。

米国 CDC がベストとはいえませんが、その文化的歴史的背景も彼我では大きく異なりますが、慢性の病気も扱い、臨床のみならず公衆衛生的な目でも知見を提供することができ、実験的な研究も支え危機管理をキーワードの一つとする。何よりも人々の信頼を得ているという意味で、非常に力のある組織です。

私は2003年 SARS、2009年の新型インフルエンザパンデミックの頃から、日本においても CDC 的機能を持った大きな研究組織を創設すべきと訴えています。今回の COVID-19 が落ち着くことをもちろん願っていますが、「喉元過ぎれば熱さを忘れる」ではなく、未来への責任として、日本版 CDC 創設というレガシーを残すべき、と思います。

## 同時流行を見据えた若手の勤務医へのメッセージ

今冬は同時流行が実際に起こるかどうかは別にしても、備えておくことは必要です。季節性インフルエンザは、急激な発熱、身体の痛みなどが典型的な症状で、COVID-19 は軽い発熱と上気道症状が中心です。しかしこれは典型例の話なので、残念ながらそ野の広い両疾患に関して、現時点で見た目での鑑別診断は困難です。

すべての診療科に COVID-19 の患者さんが紛れ込む可能性はありますし、感染症を見ないで済む診療科は稀ですので、基本的にスタンダードプリコーション（標準予防策）の考え方とその方法を身につけておくことはとても大切です。すべてに1類感染症を診るときのような完全防護は不要なのですが、ガウンやマスク、手袋などで自分を守ること、手指衛生を行うことが、最終的に人を守り医療を守ることにつながる意識してください。検体採取時に、血液などの接触や飛沫・飛沫核を避ける方法も身につけなければなりません。

COVID-19 は2割程度が重症化しますから、総合的な検査を含めた臨床医の眼で、重症者を早い段階でピックアップし、重篤化させないことが大切です。加えて軽症者に、「この感染症は治ります」と安心感を持ってもらうことも忘れてはなりません。それを担えるのは臨床医の力です。

COVID-19 の流行で、働き方改革が進まず、受診控えによる医療機関経営などの悩ましい問題も横たわりますが、これは政治・行政の役割となります。若手の皆さんには、悲壮感を漂わせたり、あきらめたりするのではなく、「このような事態に遭遇する機会のはめったにない。人々に貢献し、医を掘り下げるのははまだ」と発想を転換し、前向きに臨むことも大事です。患者さんのため、新しい方法を確立し、最終的に人類の未来に貢献するという気概で取り組んでもらいたいと思います。

# 日本人および東アジア人の2型糖尿病にかかわる新たな遺伝子領域

鈴木 顕

大阪大学大学院医学系研究科 遺伝統計学 助教

すずき けん / 2010年東京大学医学部卒業。2018年東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 博士(医学)取得、現職。数理科学と計算機科学を用いて医学の課題を解決することを大きなテーマとしています。遺伝情報と形質情報の結びつきを統計学の観点から解明する遺伝統計学に従事しており、糖尿病などの疾患の遺伝因子の解明や精密医療の確立に努めています。



山内敏正(やまうち としまさ)  
東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 生体防御腫瘍内科学講座 代謝・栄養病態学 教授

## はじめに

2型糖尿病は、慢性的な高血糖の持続により、心筋梗塞・腎不全・がんなど、多数の疾患を合併する重大な疾患である。日本国内で1000万人以上が糖尿病に罹患していると推定されており、その90%以上が2型糖尿病である。また、2型糖尿病は透析導入の原因疾患の第一位であるなど、医療経済への負担も大きい。2型糖尿病の遺伝素因の理解は疾患発症のメカニズムに洞察を与えるのみならず、2型糖尿病の予防法や治療法の開発にもつながる可能性がある。本稿ではまず日本人集団における2型糖尿病の遺伝学研究について述べ、続いて東アジア人集団における2型糖尿病の遺伝学研究について概説した。

## 日本人集団における近年の2型糖尿病遺伝学研究

日本人集団における2型糖尿病の遺伝素因を解明するため、われわれは日本人集団において過去最大となる20万人規模の2型糖尿病の大規模ゲノムワイド関連解析(genome-wide association study; GWAS)<sup>1)</sup>を実施した。

今日までGWASにより、多くの2型糖尿病感受性領域が報告されているが、これらは主に欧米人集団を対象とした研究で報告されたものである。しかし、体格指数(body mass index; BMI)やウエスト周囲長が同じ場合、日本人を含むアジア人は欧米人よりも2型糖尿病発症リスクが高いことが疫学研究により報告されている<sup>2)</sup>。

この疫学上の違いは、2つの民族集団における2型糖尿病の発症メカニズムが異なる可能性を示唆すると考えられる。われわれは日本人集団の4つの2型糖尿病GWASのメタアナリシス(2型糖尿病 36,614例および対照群 155,150例)を行った。(解析に使用した検体はバイオバンク・ジャパン、東北メディカル・メガバンク機構、いわて東北メディカル・メガバンク機構、多目的コホート研究、日本多施設共同コホート研究より提供された。)88の遺伝子領域がゲノムワイド有意水準( $P < 5 \times 10^{-8}$ )を超えて2型糖尿病と関連を示し、そのうち28領域はこれまでに報告のない新規2型糖尿病感受性領域であった。さらに、段階的条件付き分析を実施し、27個の独立したシグナルを追加で検出し、シグナルの総数は115個となった。

各シグナルにおいて原因となる遺伝子やバリエーションについて仮説を得るため、同定した115個の2型糖尿病シグナルとオーバーラップするミスセンスバリエーションを探索した。28個のミスセンスバリエーションが2型糖尿病シグナルとオーバーラップしており、このうち15個のミスセンスバリエーションは2型糖尿病との関連が未報告であった。この中には食事によって誘導されるインスリン分泌にかかわり、GLP-1受容体アゴニストの標的分子であるGLP-1受容体(*GLP1R*)のR131Qバリエーションが含まれていた(図1)。このバリエーションは日本人集団ではマイナーアレル頻度18%と高かったが、欧米人集団ではマイナーアレル頻度1%未満と極めて低かった。*GLP1R* R131Qバリエーションの2型糖尿病のリスクを下げるアレルは、GLP-1誘導性インスリン分泌を2倍以上にすると報告されており、GLP-1受容体アゴニスト

などのインクレチン関連薬の薬剤反応性マーカーとして応用できる可能性がある。また、日本人集団は欧米人集団よりインクレチン関連薬の有効性が高いことが知られており、*GLP1R* R131Qバリエーションの機能解析がそのメカニズム解明につながるかも知れない。

2型糖尿病の分子生物学的発症メカニズムについて知見を得るため、日本人集団と欧米人集団における2型糖尿病GWASのサマリーデータを活用して民族横断的分子経路解析を行った(表1)。1,077の分子経路のうち、日本人集団と欧米人集団のそれぞれにおいて2型糖尿病と有意に関連した分子経路の数は、それぞれ17と13であった。特に、単一遺伝型糖尿病である若年発症成人型糖尿病(maturity onset diabetes of the young; MODY)の分子経路は両民族集団において2型糖尿病と最も強く関連していることが初めて明らかとなった。また、 $\beta$ 細胞の発生、発生生物学、前立腺がん、および細胞周期のG1期に関する分子経路も、両方の民族集団において有意に2型糖尿病との関連を示した。一方で、日本人集団においてのみ2型糖尿病と有意な関連を示した分子経路として、インスリン分泌調節機構などがあった。逆に欧米人集団でのみ2型糖尿病と関連を示した分子経路には、中性脂肪・脂肪酸・ケトン体の代謝経路やPPAR $\alpha$ による遺伝子発現などが含まれていた。

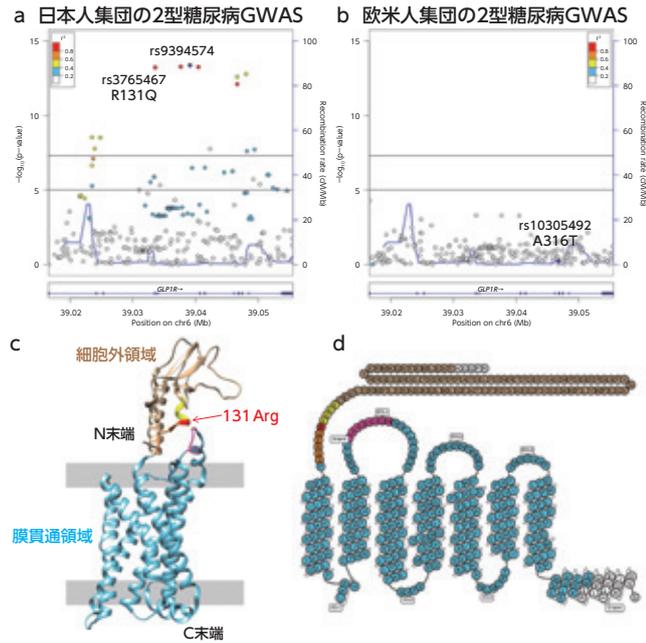
## 東アジア人集団における近年の 2型糖尿病遺伝学研究

日本における上記の取り組みをさらに発展させ、東アジア地域における国際的な研究を共同で実施した<sup>3)</sup>(the Asian Genetic Epidemiology Network (AGEN) consortium)。東アジア人集団の2型糖尿病の遺伝素因を解明するために、東アジア人集団における23の2型糖尿病のGWASの結果を統合し、メタ解析を行った(2型糖尿病77,418例、対照群356,122例。このうち、日本人2型糖尿病36,614例、対照群155,150例)。さらに、肥満度による補正を加えた解析や、男性、女性のみを対象とした層別解析も行った。これらの解析により、183の遺伝子領域が2型糖尿病と関連しており、うち61領域はこれまでに報告のない新規領域であることが分かった。同一の遺伝子領域に存在する複数の独立した関連シグナルを同定するために条件付き分析を実施したところ、さらに118個のシグナルを同定し、シグナルの総

数は301個に上った。

既報の*ANK1/NKX6-3*領域では、今回3つの独立した関連シグナルが見つかった。このうち、シグナル1(rs33981001)は膵臓のランゲルハンス島における*NKX6-3*の遺伝子発現を調節するバリエーションと隣接していた(図2)。膵臓のランゲルハンス島は血糖値を下げるホルモンであるインスリンを分泌する組織であり、*NKX6-3*はランゲルハンス島を構成する血糖調節にかかわる $\alpha$ 細胞や $\beta$ 細胞の発生にかかわる遺伝子である。rs33981001の2型糖尿病発症のリスクを上げるアリルは*NKX6-3*の遺伝子発現低下と関連していた。一方で、シグナル2(rs62508166)は皮下脂肪組織や骨格筋における*ANK1*の遺伝子発現を調節するバリエーションと隣接していた。*ANK1*は骨格筋における糖の取り込みに影響を与えることが知られており、インスリン感受性にかかわることが示唆されている。これらの結果から、同一の遺伝子領域にある異なる2つのシグナルが、異なる組織における異なる遺伝子の発現を調節することで、2型糖尿病を発症する危険性に影響を与えることが示唆された。

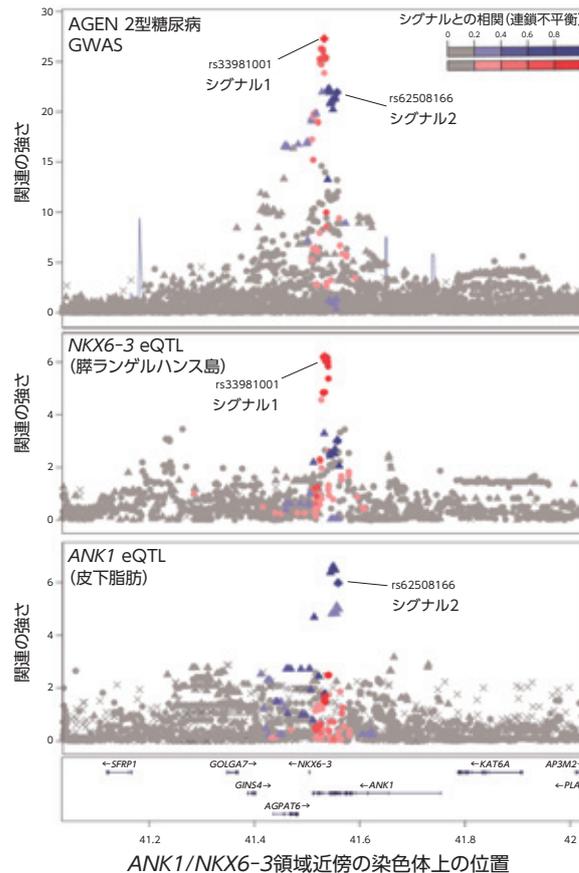
次に、各性別に特徴的な2型糖尿病関連領域を探索するため、男性のみ(2型糖尿病28,027例、対照群89,312例)、女性のみ(2型糖尿病27,370例、対照群135,055例)を対象とした層別解析を行った。この結果、各性別に特徴的な6つの領域を新たに同定した。特に、これまでに心血管疾患や血液中の低分子代謝物との関連が男性に比べ女性で強いことが報告されていたCPS1領域(rs1047891)は、本研究において女性を対象とする肥満度による補正を含めた層別解析により2型糖尿病と有意な関連を示した。今回同定された2型糖尿病関連領域のうち、2型糖尿病発症リスクに与える効果が男女間で最も大きく異なる領域はALDH2領域(rs12231737)であった。ALDH2領域は男性では2型糖尿病発症リスクと強い関連を示したが、女性では全く関連がなかった。ALDH2領域は東アジア人集団における適応進化の対象であることが報告されている。また、ALDH2はアルコール代謝に関連する酵素の遺伝子であり、二日酔いの原因物質とされるアセトアルデヒドを酢酸に変換する経路に寄与することが知られている。2型糖尿病発症のリスクを上げるアリルはアルコールへの耐性(強さ)、肥満度・血圧・血中中性脂肪の上昇と関連



**図1 GLP-1受容体遺伝子周囲の関連解析プロットとGLP-1受容体蛋白の構造**  
 (a)日本人集団および(b)欧米人集団の2型糖尿病GWASにおけるGLP-1受容体遺伝子領域の関連解析プロット。横軸は変異の染色体上の位置を表し、縦軸は各変異と2型糖尿病の関連の強さを表す。(c)GLP-1受容体の三次元モデル。灰色の領域は細胞膜の境界を表す。膜貫通領域は水色、細胞外領域は茶色、残基E127-K130は黄色、R131は赤色、G132-S136は橙色、E207-W214はピンク色で色分けされている。(d)GLP-1受容体のスネークプロット。各アミノ酸は、リボンモデルと同じ方法で色分けされている。

**表1 日本人集団と欧米人集団の2型糖尿病GWAS結果の分子生物学的パスウェイ解析**

データベース	パスウェイ名	パスウェイのFDR-q値	
		日本人集団	欧米人集団
<b>日本人集団と欧米人集団の両方で有意だったパスウェイ (FDR-q &lt; 0.05)</b>			
KEGG	若年発症成人型糖尿病	$6.3 \times 10^{-10}$	$1.2 \times 10^{-3}$
REACTOME	$\beta$ 細胞の発生	$6.1 \times 10^{-6}$	0.028
REACTOME	発生生物学	$8.6 \times 10^{-3}$	0.016
KEGG	前立腺がん	0.016	0.031
REACTOME	G1期	0.046	0.043
<b>日本人集団でのみ有意だったパスウェイ (FDR-q &lt; 0.05)</b>			
REACTOME	$\beta$ 細胞における遺伝子発現調節	$4.0 \times 10^{-4}$	0.084
REACTOME	NOTCHシグナル	$7.6 \times 10^{-3}$	0.17
REACTOME	エネルギー代謝	$8.6 \times 10^{-3}$	0.41
REACTOME	NOTCH1細胞内ドメインによる転写制御	$8.6 \times 10^{-3}$	0.41
REACTOME	インスリン分泌制御	$8.6 \times 10^{-3}$	0.29
REACTOME	FGFRシグナルの負の制御	0.010	0.48
KEGG	ホスファチジルイノシトールシグナル	0.011	0.54
KEGG	慢性骨髄性白血病	0.022	0.18
REACTOME	NOTCH1シグナル	0.022	0.61
KEGG	ガンのパスウェイ	0.046	0.16
REACTOME	体細胞分裂細胞周期	0.046	0.10
KEGG	NOTCHシグナル	0.047	0.27
<b>欧米人集団でのみ有意だったパスウェイ (FDR-q &lt; 0.05)</b>			
KEGG	2型糖尿病	0.11	0.011
KEGG	ABC輸送体	0.70	0.028
REACTOME	Pre NOTCHの転写と翻訳	0.20	0.028
REACTOME	中性脂肪、脂肪酸、ケトン体代謝	0.26	0.031
REACTOME	Pre NOTCHの遺伝子発現と修飾	0.17	0.031
REACTOME	糖尿病のパスウェイ	0.24	0.037
REACTOME	PPAR $\alpha$ による遺伝子発現活性化	0.30	0.043
KEGG	密着結合	0.72	0.050



**図2 ANK1/NKX6-3領域の2つの異なるシグナルは、異なる組織の、異なる遺伝子の発現量に関連している**  
 (上段)東アジア人集団における肥満度による補正無しの2型糖尿病GWASのANK1/NKX6-3領域。3つの独立したシグナルが同定された。シグナル1(rs33981001)およびシグナル2(rs62508166)と連鎖不平衡(相関関係)にあるバリエーションはそれぞれ赤、青で示されている。  
 (中段)ANK1/NKX6-3領域における各バリエーションと、膵ランゲルハンス島におけるNKX6-3の遺伝子発現量の関連。2型糖尿病シグナル1と高い連鎖不平衡にあるrs12549902は膵ランゲルハンス島におけるNKX6-3の遺伝子発現量と最も強い関連を示した。  
 (下段)ANK1/NKX6-3領域における各バリエーションと、皮下脂肪におけるANK1の遺伝子発現量の関連。2型糖尿病シグナル2と高い連鎖不平衡にあるrs516946は皮下脂肪におけるANK1の遺伝子発現量に最も強い関連を示した。

する一方で、LDLコレステロール(悪玉コレステロール)や心血管疾患の危険性の低下と関連していた。

別の2型糖尿病関連領域には、膵臓のβ細胞で機能する一群のマイクロRNAをコードする領域が含まれていた。これらのマイクロRNAは膵臓のβ細胞に特異的に発現しており、その標的遺伝子はβ細胞のアポトーシスを促進することが知られている。また、インスリン分泌や膵β細胞の増殖を制御するMIR17HGというマイクロRNAをコードする遺伝子領域も2型糖尿病関連領域に含まれていた。さらに、MIR17HGの標的遺伝子であり、肝臓における糖分(グルコース)の生成にかかわるTRAF3遺伝子近傍にも2型糖尿病関連領域が存在した。以上の知見から、マイクロRNAが2型糖尿病の発症リスクに影響を与えることが示唆された。

上記2つの研究で得られた結果は、日本人および東アジア人集団における2型糖尿病の遺伝的要因の理解を深

めるとともに、将来的には2型糖尿病の病態解明や治療薬開発に応用されることが期待される。

#### 参考文献

- 1)Suzuki K, Akiyama M, Ishigaki K, et al: Identification of 28 new susceptibility loci for type 2 diabetes in the Japanese population. Nat Genet. 2019 ; 51(3): : 379-386.
- 2)Huxley R, James WPT, Barzi F, et al: Ethnic comparisons of the cross-sectional relationships between measures of body size with diabetes and hypertension. Obes Rev. 2008 ; 9 Suppl 1 : 53-61.
- 3)Spracklen CN, Horikoshi M, Kim JY, et al: Identification of type 2 diabetes loci in 433,540 East Asian individuals. Nature. 2020 ; 582 : 240-245.https://doi.org/10.1038/s41586-020-2263-3

## 1. はじめに

卵巣がんは発生に関する新たな知見が蓄積され、均一な疾患というよりは、異なる形態と生物学的態度をもつ疾患の集合体ととらえられるようになった。また、最新のFIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics: 国際産婦人科連合) 分類とWHO分類では、卵巣、卵管、腹膜の腫瘍は、臨床的にも病理学的にも包含して取り扱われている。本稿では、卵巣がんの最新知見による疾患概念や新しい治療法についても解説する。

## 2. 卵巣がんの組織型

わが国における組織型別の発生頻度は高異型度漿液性癌(high-grade serous carcinoma: HGSC)37%、明細胞癌(clear cell carcinoma: CCC)25%、類内膜癌(endometrioid carcinoma)18%、粘液性癌(mucinous carcinoma)11%であり、欧米に比してHGSCが少なく、CCCが多い。卵巣がんには胚細胞腫瘍(3-5%)、性索間質性腫瘍(1-2%)も含まれる<sup>1)</sup>。HGSCは後述する生殖細胞系列のBRCA1ならびにBRCA2変異を有する家族性腫瘍として発症することがある。また、HGSCは卵巣ではなく卵管由来であるという新たな知見が広がっている。最近になって卵管がんが急増したのではなく、これまでは多数の播種病巣を伴うHGSCの大多数は卵巣が

んと診断されていたわけである。上皮性がんは良性腫瘍、境界悪性腫瘍を経て多段階的に発生するのか、*de novo* 発生するのかによってI型、II型に分けられる(表)<sup>2)</sup>。

## 3. 卵巣がんの基本的治療

卵巣がんの治療は、手術療法を基本とした集学的治療であり、主に化学療法が併用される。進行がんに対しても、肉眼的残存がない状態を目指したPDS (primary debulking surgery) を考慮する。初回手術が不完全に終了した場合は、化学療法中に再開腹による適切なステージングや腫瘍減量術(interval debulking surgery: IDS)を行うことが望ましい。初回化学療法のkey drugはタキサン製剤とプラチナ製剤の併用療法で、代表的なものはパクリタキセル(T)とカルボプラチン(C)の併用療法(TC療法)である。分子標的治療薬として血管新生阻害剤(ベバシズマブ)やPARP阻害剤(オラパリブ)の臨床導入が進んでいる。

再発がんに対する化学療法の奏効率は、再発までの期間(treatment free interval: TFI)と相関することが知られており、TFIが6ヵ月以上の再発ではプラチナ製剤感受性、6ヵ月未満の再発ではプラチナ製剤抵抗性と判断される<sup>3)</sup>。

## 4. 遺伝性乳がん・卵巣がんの診療

遺伝性乳がん・卵巣がん(hereditary

# 卵巣がんの最新知見

breast and ovarian cancer syndrome: HBOC)は、生殖細胞系列のBRCA1あるいはBRCA2の病的変異(バリエント)に起因する遺伝性腫瘍である。卵巣がん、卵管がん、腹膜がん患者におけるBRCA病的変異を有する頻度は10-15%と報告されている<sup>4)</sup>。HBOCの女性は生涯で乳がん・卵巣がんの罹患率が極めて高い。このHBOC診療において最近大きな動きがあったことは知っておいてほしい。2020年4月の診療報酬改定によって、乳がんまたは卵巣がんの既発症者はBRCA1/2遺伝学的検査および遺伝カウンセリングが実施可能になり、リスク低減乳房切除術(Risk-Reducing Mastectomy: RRM)・乳房再建術ならびにリスク低減卵管卵巣摘出術(Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy: RRSO)が保険適用となった。既発症者にとって経済的負担の軽減のみならず、乳がん・卵巣がん

表 組織発生からみた卵巣がんの分類(参考文献2より改変)

	組織型	前駆病変	発生過程
I型	低異型度漿液性癌 粘液性癌 低異型度類内膜癌 明細胞癌	漿液性境界悪性腫瘍 粘液性境界悪性腫瘍 子宮内膜症/境界悪性腫瘍 子宮内膜症/境界悪性腫瘍	多段階発生
II型	高異型度漿液性癌 高異型度類内膜癌 未分化癌 癌肉腫	なし (高異型度漿液性癌の多くは卵管上皮内癌より発生・播種する)	<i>de novo</i> 発生

東京慈恵会医科大学附属  
第三病院産婦人科教授

## 山田 恭輔

やまだ きょうすけ/1988年東京慈恵会医科大学卒業。医学博士。国立大蔵病院(現、国立成育医療研究センター)、米国カリフォルニア大学癌センター留学、2003年慈恵医大産婦人科学講座 講師、2011年 同 准 教授、2018年同教授を経て、2019年より現職。日本産科婦人科学会指導医、婦人科腫瘍専門医、細胞診専門医。



のリスクへの精神的負担を軽減することが期待される<sup>5)</sup>。ただし、乳がんも卵巣がんも発症していない方は、たとえBRCA1/2遺伝子変異患者の近親者であってもBRCA遺伝学的検査と遺伝カウンセリングは自費診療である。

### 5. PARP阻害剤の保険適用

わが国においては、PARP阻害剤の1つであるオラパリブが卵巣がんプラチナ感受性再発に対する維持療法として2018年1月に承認された。さらに、BRCA遺伝子変異陽性を示す卵巣がんに関し初回化学療法奏功後の維持療法として2019年6月より効能が追加された。オラパリブのコンビオン診断として初発の進行卵巣がん患者の腫瘍細胞によりBRCA遺伝子検査が行われ、個別化治療が始まっている。

BRCA1あるいはBRCA2遺伝子の病的変異を有する卵巣がんにおいてはBRCAタンパクによるDNA修復ができないため、PARP阻害剤によりPARPの働きを抑えると細胞死に至る。漿液性癌のような二本鎖切断の修復ができない腫瘍はプラチナ感受性を示すことが多いが、PARP阻害剤も同様に相同組換え修復不全を起こしているがん細胞に効果を示しやすく、プラチナ製剤が奏効した卵巣がんの有効であると考えられている<sup>6)</sup>。

### 6. 卵巣がんでのVEGF発現メカニズム

VEGF(vascular endothelial growth factor)は、血管新生の主要な調節因子であり、腫瘍の増殖・転移に関与している。PI3K/Akt経路は、癌細胞の生存や増殖にかかわるシグナル伝達経路で、酸素濃度非依存的にHIF-1 $\alpha$ の合成に関与している<sup>7)</sup>。卵巣がんではPI3K/Akt経路を抑制的に制御するPTEN遺伝子や<sup>8)</sup>、HIF-1 $\alpha$ の機能を制御するp53遺伝子に変異がみられることがある<sup>9)</sup>。PTEN遺伝子やp53遺伝子変異により、HIF-1 $\alpha$ が活性化され、VEGFの発現が亢進していると考えられている。

抗VEGFヒト化モノクローナル抗体であるベバシズマブが、III期以上の進行卵巣がんやプラチナ抵抗性再発例に広く使用されている。

### 7. 日本人に多い明細胞癌

明細胞癌は約半数がI期で診断され進行例は少ないが、抗がん剤感受性が低い。臨床的特徴がある腫瘍で、多くは子宮内膜症を背景に発生し、血栓症や腫瘍随伴症候群として高カルシウム血症を伴うことがある<sup>10)</sup>。なぜ本邦において頻度が高いかは明らかではないが、子宮内膜症の治療法の違いや人種差などが考えられている。

#### 参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本病理学会(編)。卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約 臨床編 第1版。東京: 金原出版。2015。
- 2) 片瀧秀隆、楫 靖(編)。一冊でわかる婦人科腫瘍の画像診断。東京: 文光堂。2019。
- 3) Harries M, Gore M, et al: Part II: Chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment of recurrent

disease. Lancet Oncol. 2002; 3(9): 537-545.

- 4) Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al: Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. J Natl Cancer Inst. 2013; 105(11): 812-822.
- 5) 一般社団法人 日本乳癌学会・HBOC診療ワーキンググループ。遺伝性乳がん卵巣がん症候群の保険診療に関する手引き。2020。
- 6) Morgan RD, Clamp AR, Evans DGR, et al: PARP inhibitors in platinum-sensitive high-grade serous ovarian cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2018; 81(4): 647-658.
- 7) Fukuda R, Hirota K, Fan F, et al: Insulin-like growth factor 1 induces hypoxia-inducible factor 1-mediated vascular endothelial growth factor expression, which is dependent on MAP kinase and phosphatidylinositol 3-kinase signaling in colon cancer cells. J Biol Chem. 2002; 277(41): 38205-38211.
- 8) Sato N, Tsunoda H, Nishida M, et al: Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. Cancer Res. 2000; 60(24): 7052-7056.
- 9) Ahmed AA, Etemadmoghadam D, Temple J, et al: Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. J Pathol. 2010; 221(1): 49-56.
- 10) 日本産科婦人科学会・日本病理学会(編)。卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約 病理編 第1版。東京: 金原出版。2016。

## 経口Relugolixによる進行前立腺癌における アンドロゲン去勢療法

Oral Relugolix for Androgen-deprivation Therapy in advanced prostate cancer.

Shore ND, Saad F, Cookson MS, et al: N Engl J Med. 2020; 382: 2187-2196.

### ■背景

Leuprolideのような注射薬で(LHRH) 卵胞ホルモン放出類似薬は、投与初期にテストステロンの急激な上昇と治療効果の遅れがあるが、アンドロゲン去勢療法として前立腺癌の標準治療である。ここでは今までに行われていない、Leuprolideと経口でゴナドトロピン放出ホルモン受容体拮抗薬 Relugolixの効果と安全性を比較する。

### ■方法

第3相試験として、進行前立腺癌患者を2:1に無作為割付し、Relugolix (120mg/日、経口)群と、Leuprolide (3ヵ月間毎、注射)群で48週間行った。プライマリエンドポイントは、48週間におけるテストステロンを去勢したのと同じレベル(<50ng/dL)まで、持続的に抑制したかどうかである。セカンダリエンドポイントは、プライマリエンドポイントに関して非劣勢であること、テストステロン値は第4日で去勢レベル(<50ng/dL)になったか、第15日に去勢レベル(<20ng/dL)まで抑制したか、である。さらに一部のサブグループ患者では、テストステロン値の回復について評価した。また抗腫瘍効果としては、PSAが50%を超えて抑制されたかどうかを第15日目、29日目に検査した。

### ■結果

対象は、18歳以上で、組織学的または細胞診断で前立腺癌と診断された

患者で、1年以上にわたって、アンドロゲン去勢療法を継続して受けられる者とした。また、治療目的で局所処置を受けた後にPSA上昇のある例、新たに診断されたホルモン療法感受性例、治療目的で局所処置を行ったが治療できそうになくなった進行癌の3つのうち1つでも当てはまる者とした。6ヵ月以内に主な心臓血管系イベントのあった例は除外された。2017年4月から2018年10月までの合計1327例がスクリーニングされ、934例が割り付けされた。Relugolix群622例、Leuprolide群308例で、Relugolix群のうち96.7%が、48週間まで去勢レベルを達成し、Leuprolide

群では88.8%であった。この差7.9%が非劣勢を示し、Relugolixが優れていることを示した。他のセカンダリエンドポイントでもRelugolix群が優れていた。例えば、第4日でのテストステロン値が去勢レベルであったのは、Relugolix群では56.0%、Leuprolide群ではゼロであった。テストステロンの回復については184例で治療中止後、第90日目の平均テストステロン値は、Relugolix群で288.4ng/dL、Leuprolide群で58.6ng/dLであった。主な心臓血管系有害事象は、Relugolix群で2.9%、Leuprolide群では6.2%であった(HRハザード比0.46)。

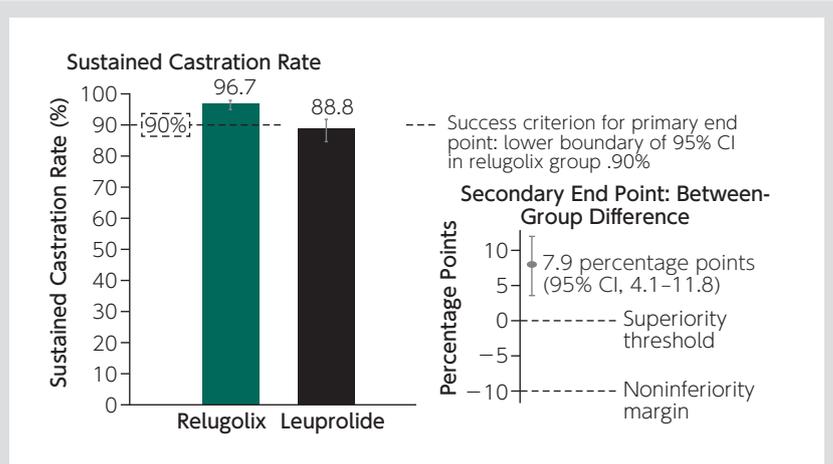


図 Relugolix群とLeuprolide群でのテストステロン値が(50ng/dL未満に)持続的に抑制された割合

### 解説

Relugolixは、半減期25時間のゴナドトロピン放出ホルモン受容体拮抗薬であり、急速にLH、FSHの下垂体からの放出を抑制し、テストステロン値を低下させる効果がある。Relugolix群は、Leuprolide群に比較して、テストステロン値の抑制は早く、抑制の持続性も優れていて、すなわち主な心臓血管系有害事象のリスクを54%下げた。エンドポイントの設定から非劣勢であるが、Relugolix群がLeuprolide群に比較して、抗腫瘍効果も有害事象でも優れていたことを示した。

# 非転移性去勢抵抗性前立腺癌においてEnzalutamideは生存期間を延長

Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer.

Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al: N Engl J Med. 2020; 382: 2197-2206.

## ■背景

これまでの治験では、Enzalutamideは、非転移性去勢抵抗性前立腺癌でアンドロゲン去勢療法を受けているにもかかわらず、PSAが急激に上昇する症例において無転移生存期間を改善したことを報告しているが、全生存期間に対する効果はまだ報告されていない。

## ■方法

二重盲検第3相試験で、非転移性去勢抵抗性前立腺癌(従来の画像診断とPSAの倍加時間が10ヵ月以下)で、

アンドロゲン去勢療法を受ける患者をEnzalutamide群(160 mg /1日1回)とプラセボ群に2:1に割り付けた。全生存期間がエンドポイントである。

## ■結果

2019年10月15日時点で、933例中288例(31%)がEnzalutamide、468例中178例(38%)がプラセボの投与を受けて死亡した。全生存期間の中央値は、Enzalutamide群で67.0ヵ月、プラセボ群は、56.3ヵ月であった。ハザード比は0.73であった。Grade3以上の有害事象は、年間100例あたり、

Enzalutamide群で20例、プラセボ群で17例であった。有害事象は既報と同じで、最も多いのは、疲労、筋肉骨格系事象であった。

## ■結論

Enzalutamideとアンドロゲン去勢療法の併用は、非転移性去勢抵抗性前立腺癌でPSAが急速に上昇する患者では、プラセボに比較して、全生存期間が延長し、死亡に関するリスクはハザード比で27%軽減した。有害事象は既報の通りであった。

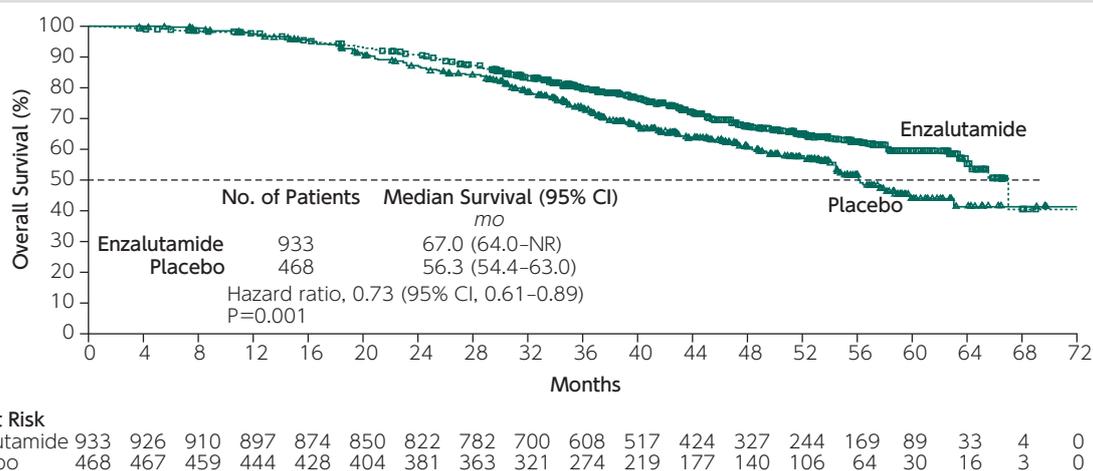


図 全生存率を示すKaplan-Meier曲線

## 解説

Enzalutamideは、2018年にFDAより非転移性去勢抵抗性前立腺癌に対する治療として、アンドロゲン去勢療法との併用で承認された。アンドロゲン去勢療法単独に比較して、転移リスクおよび死亡リスクの軽減ができる。ハザード比は0.29である。これまでの第3相試験では、QOLの改善、PSA増悪のリスク低下、抗癌剤治療を遅延できると報告されており、さらに骨転移については2年以内に30%に生じるとされているが、全生存期間に対する効果の報告がなく、今回はこれで有効性が実証された。

## 新型コロナウイルス感染症と インフルエンザの同時流行に備える

### 日本感染症学会が一般外来向けに提言

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)とインフルエンザの同時流行が懸念される今冬に向けて、日本感染症学会は8月3日、一般クリニック、病院の「外来診療」での診断・治療について提言をまとめた。臨床症状だけで、COVID-19とインフルエンザを鑑別診断するのは困難とし、「インフルエンザが強く疑われる場合を除き、可及的に両方の検査を行うことを推奨する」とした。さらにCOVID-19が流行する地域で、発熱や呼吸器症状を訴える患者を診る場合には、COVID-19とインフルエンザの「両方の可能性を考える必要がある」と注意を呼び掛けた。

### COVID-19、インフルの“特有の症状”がない場合「両方の検査実施を」

提言では、今冬にもCOVID-19の大流行が起こることを予測する研究の存在も紹介したうえで、「インフルエンザの流行期と重なることにより、重大な事態になることが危惧される」と警告。さらに中国では、「ブタ由来の新型インフルエンザの存在」も報告されていることから、警戒態勢で治療、検査に臨むべきと引き締めを図った。

外来診療の場では、COVID-19の確定患者と明らかな接触があった場合や、インフルエンザ特有の突然の高熱発症、COVID-19特有の味覚・嗅覚障害などが見られない場合には、「臨床症状のみで両者を鑑別することは困難」とした。

そのうえで、臨床症状に基づいた診断のみで、インフルエンザ治療を行うと、新型コロナウイルスに感染していても「見逃してしまう恐れがある」と危惧。「原則として、COVID-19の流行がみられる場合には、インフルエンザが強く疑われる場合を除いて、可及的に両方の検査を行うことを推奨する」とし、検体の同時採取について

も考慮すべき項目にあげた。

ただ、新型コロナウイルスの検査の供給量が限られている点にも配慮する必要があると強調。「流行状況により、先にインフルエンザの検査を行い、陽性であればインフルエンザの治療を行って経過を見ることも考えられる」との見方も示した。

提言では、今冬について、COVID-19患者より、インフルエンザ患者が多くなると予想。発熱患者の診療の主体はインフルエンザになるとの見方を示し、まずインフルエンザの早期診断・治療を推奨した。

さらに最大限警戒すべき同時流行を視野に入れ、「医療関係者、高齢者、ハイリスク群も含め、インフルエンザワクチン接種が強く推奨される」とした。

このほか、軽症者や無症例が多く、成人と比べて検査を行いづらい小児のCOVID-19診断、治療についても解説。「小児では発熱性疾患が多く、その他の重症疾患を見逃す可能性がある」「神経系疾患、遺伝性疾患、先天性心疾患などを持つ等の小児は重症化しやすいので、経過を慎重に観察することが必要」などと小児特有の注意点を列挙した。そのうえで総論として、COVID-19を除外できない場合には、インフルエンザやRSウイルスなどを含めた「検体の同時採取」を推奨。先にインフルエンザ検査をして、抗インフルエンザ薬を投与し、2日程度たつて経過が思わしくない場合には、新型コロナウイルスの迅速検査キットを使うこともあり得るとした。高熱などの臨床症状からインフルエンザと判断するのは危険とし、可能な限り、迅速診断キットを用いた確定診断の重要性を説いた。

### 【関連ホームページ】

●[http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/2008\\_teigen\\_influenza\\_covid19.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/2008_teigen_influenza_covid19.pdf)

表 インフルエンザとCOVID-19の相違

	インフルエンザ	COVID-19
症状の有無	ワクチン接種の有無などにより程度の差があるものの、しばしば高熱を呈する	発熱に加えて、味覚障害・嗅覚障害を伴うことがある
潜伏期間	1-2日	1～14日(平均5.6日)
無症状感染	10% 無症状患者では、ウイルス量は少ない	数%～60% 無症状患者でも、ウイルス量は多く、感染力が強い
ウイルス排出期間	5-10日(多くは5-6日)	遺伝子は長期間検出するものの、感染力があるウイルス排出期間は10日以内
ウイルス排出のピーク	発病後2,3日後	発症日*
重症度	多くは軽症～中等症	重症になりうる
致死率	0.1%以下	3-4%
ワクチン	使用可能だが季節毎に有効性は異なる	開発中であるものの、現時点では有効なワクチンは存在しない
治療	オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビル、パロキサビル、マルボキサビル	軽症例については、確立された治療薬はなく、多くの薬剤が臨床試験中
ARDS (acute respiratory distress syndrome: 急性呼吸窮迫症候群) の合併	少ない	しばしばみられる

(出典)「日本感染症学会提言 今冬のインフルエンザとCOVID-19に備えて」P3

\*2020.10.1 変更