

展望

Promising Vistas in Cancer Research No. **10** 2016

—創立10周年記念号—



〈表紙の解説〉

わが国の『癌』に相当する言葉の始まりは、1686年刊行の『病名彙解』（蘆川桂洲 著）と1809年の『華岡塾癌着色図』（華岡青洲 著）に見られる乳岩である。その後の変遷は岩→岳→癌である。西洋ではギリシャ語で『karkinos』、ドイツ語で『Krebs』、英語で『cancer』であり、いずれも『カニ』が原義である。

表紙は、国立がんセンター第3代総長 久留 勝博士の『がぞみ』と呼ばれるワタリガニの絵をもとに、対がん10カ年総合戦略事業で（財）がん研究振興財団が作成した岩・カニの置物の上に、TS-1を構成する三つの分子モデルを示したものである。（撮影 伊藤賢治）

杉村 隆 記

目 次

—創立 10 周年記念号—

ごあいさつ	西山 直孝	1
-------	-------	---

特別寄稿

小林がん学術振興会の 10 年を振り返って 公益財団法人の役割	古川貞二郎	3
「がん」にどう対処するか	田口 鐵男	6
癌の食欲不振と悪液質—その原因と治療について (2) その治療と最近の進展について	大沼 尚夫	9
5-Fluorouracil (5-FU) の効果増強を目指した創薬の歴史と取り組み	前原 喜彦ほか	36
公益財団法人小林がん学術振興会 創立 10 周年に際して	垣添 忠生	46

創立 10 周年記念贈呈式

(1) 公益目的事業 1

第 10 回研究助成 助成金贈呈者一覧	48
第 1 回小林がん学術賞受賞者	49
基礎 低酸素応答シグナルを標的とした分子標的抗がん剤開発	掛谷 秀昭 50
臨床 中枢神経白血病に対するエピジェネティック療法の開発	古川 雄祐 56

(2) 公益目的事業 2

第 4 回表彰 (The 4 th Kobayashi Foundation Award) 表彰者一覧と贈呈式	62
記念講演 Identification of a DNA Break Repair Inhibitor that has an Ability to Abrogate Tumor Progression in Mice and Reduce the Effective Dose during Radiotherapy	Sathees C. Raghavan 63

(3) 公益目的事業 3

事業報告

公益目的事業 3-1 小林がん学術振興会の 10 年を振り返って がん専門薬剤師, がん薬物療法認定薬剤師の海外研修への助成	伊賀 立二 64
公益目的事業 3-2 小林がん学術振興会の 10 年を振り返って 特に看護師の助成について	小島 操子 67

(4) 公益目的事業 4

第 1 回研究助成 助成金贈呈者一覧と贈呈式	70
------------------------	----

公益目的事業 1 10 年間助成者一覧

1. 研究助成 (第 1 回～第 10 回) 応募数と助成数の推移	71
2. 革新的研究 (第 1 回～第 10 回) 助成者一覧	72
3. 先駆的研究 (第 1 回～第 10 回) 助成者一覧	73

事業活動報告

第9回研究助成の研究結果報告（要旨）……………	79
公益財団法人大阪癌研究会 平成26年度一般学術研究助成の研究結果報告（要旨）……………	85
平成27年度がん専門薬剤師，がん薬物療法認定薬剤師海外派遣事業報告…板垣 麻衣ほか …	93
平成27年度がん看護専門看護師海外研修助成事業海外研修報告……………青柳 秀昭ほか …	98
第2回日米がん専門薬剤師，がん薬物療法認定薬剤師交流フォーラム報告……………折井 孝男 …	103

法人情報

平成27年度事業報告……………	110
公益目的事業3 平成28年度助成者（法人・学会）一覧	
平成28年度がん専門薬剤師，がん薬物療法認定薬剤師海外派遣助成事業の助成法人……………	115
平成28年度がんの専門的知識・技能を有する薬剤師に対する継続教育助成事業の助成法人……………	115
平成28年度がん看護専門看護師海外研修助成事業の助成法人……………	115
平成27年度寄付者ご芳名……………	115
評議員，役員等及び選考委員名簿……………	116
公益目的事業1 「第11回研究助成応募要項」……………	120
公益目的事業4 「第2回研究助成応募要項」……………	121

ごあいさつ

代表理事 西山 直孝

私は本年6月に開催されました当法人の理事会におきまして、前代表理事森山泰寿氏の後任として代表理事に就任致しました。

公益財団法人「小林がん学術振興会」会誌「展望」創立10周年記念号の発刊に当たり、当法人を代表してご挨拶申し上げます。

平素は当法人に対して格別のご配慮とご協力を賜り厚くお礼申し上げます。

当法人の本年度の事業に関しまして簡単にご報告させていただきます。

当法人創立10周年を機に、公益目的事業1においては本年度より新たに二つの取り組みを実施することになりました。がん薬物療法分野における革新的治療法に対する研究への助成に、新たに「小林がん学術賞」を創設し表彰させていただくことと、若手研究者を対象に先駆的治療法の研究のなかからユニークかつ萌芽的研究に対し「選考委員長特別賞」を創設することです。

本年度は162件という応募のなかから、選考委員会による厳正かつ公正な選考に基づき、「小林がん学術賞」を付与した革新的研究2件の研究助成と表彰を行い、先駆的研究12件の研究助成を実施致しました。これらの研究が、近い将来がん薬物療法の治療成績向上に貢献するものと期待しております。

なお、選考委員長特別賞は、本年度は該当者なしとなりました。次年度からは「特別萌芽的研究」と名称を改めて公募を行うことになりました。

平成27年4月1日に、当法人はその存立目的を同じくする公益財団法人大阪癌研究会と統合致しました。当法人と致しましては、大阪癌研究会の貴重な意思を継ぐべく、新しい事業として公益目的事業4「がんの予防及び診断と治療に関する基礎的研究の助成」を開始させていただきました。

初年度は予防分野14件、診断分野42件、治療分野28件、合計84件の応募がございました。選考委員会による厳正かつ公正な選考に基づき、予防分野2件、診断分野2件、治療分野1件、合計5件の研究助成を実施致しました。

アジア地域におけるがん薬物療法分野の発展を期待して、当法人では、がん薬物療法の治療成績に著しく貢献したアジアの研究者を表彰する事業を、公益目的事業2として2年に1回実施してきております。がん薬物療法に貢献した研究者に対する表彰をPart1とし、各国のがん治療に尽力された医師、薬剤師、看護師等の医療チームに対する表彰をPart2として公募を行い、本年度は、Part1: 12件、Part2: 6件、合計18件の応募がございました。そのなかから選考委員会による厳正かつ公正な選考に基づき、Part1: 1名、Part2: 2名の方々が表彰されました。

当法人では上記の助成事業に加えて、がん治療分野における社会的貢献に対する助成事業の一環として、がんの薬物療法の向上とチーム医療の進展のために、がん専門薬剤師及びがん薬

物療法認定薬剤師、並びにがん看護専門看護師の資質向上を目的とした教育、研修への助成を公益目的事業 3-1, 3-2 として実施しておりました。この事業の社会的認知度の向上とより多くの薬剤師、看護師の方々への研修成果の共有のため、平成 27 年度より専門の法人（学会）が実施している教育研修事業の公募を行い、助成させていただくことに致しました。本年度は、薬剤師では日本病院薬剤師会、日本臨床腫瘍薬学会、看護師では日本がん看護学会に助成させていただき、看護師は昨年 9 月上旬、薬剤師は昨年 11 月上旬に米国での研修が実施されました。また、本年 3 月に鹿児島で開催された日本臨床腫瘍薬学会 2016 学術大会において、米国のがん専門病院であります Memorial Sloan Kettering Cancer Center（以下、MSKCC）のがん専門薬剤師を招聘し特別講演が行われ、その機会にこれまでに MSKCC で研修を受けた薬剤師との交流会も実施されました。

さて、当法人の創立 10 周年を記念して平成 27 年度研究助成金贈呈式を平成 28 年 6 月 18 日に経団連会館において開催致しました。例年は公益目的事業 1 の助成金贈呈式のみが行われておりましたが、今回は当法人のすべての事業について、助成金贈呈式、表彰式、事業報告が行われました。この内容につきましては、本誌創立 10 周年記念号に掲載させていただきました。

近年、がんの薬物療法も従来の化学療法から分子標的薬、さらに免疫チェックポイント阻害薬と目覚ましい進歩を遂げております。

当法人の事業の推進が、新たながんの薬物療法の開発やがん治療成績向上の一助となり、国内外の研究者や関連団体から信頼を得られるよう、そしてがん患者に少しでも貢献できるよう使命を果たしたいと思っております。

引き続き皆様方の温かいご理解と力強いご支援、ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

平成 28 年 11 月吉日



小林がん学術振興会の10年を振り返って 公益財団法人の役割

社会福祉法人恩賜財団母子愛育会 会長
元内閣官房副長官
古川貞二郎

財団設立10周年記念式典の挙行

平成28年6月18日、東京大手町の経団連会館において、平成27年度研究助成金贈呈式に合わせて、財団設立10周年記念式典が日本学士院院長の杉村隆先生はじめ多くの関係者参列の下に意義深く執り行われました。

私も本振興会の評議員の一人として参加いたしましたが、改めて「光陰矢の如し」の言葉とともに、この10年の小林がん学術振興会の発展と実績の重みというものを実感しました。

今回は特に10周年記念として、「革新的研究: 小林がん学術賞」が基礎と臨床の両部門の研究者2名に特別賞として贈呈されました。私は門外漢で内容はわからないまま、受賞された先生方の専門学術研究の話に聞き入り、魔術のような記号の列記に見入りながら、本振興会にかかわる一員であることに大きな誇りと喜びを感じていました。

本振興会の目的と足跡

本振興会の目的は、がんの解明や予防・診断と治療、さらにはがん薬物療法に関する優れた研究などに対し助成及び表彰を行うことによって、学術と科学技術の振興を図り、がん治療実績の向上・発展に寄与することです。

また本振興会は、初代会長である小林幸雄氏の、こうした事業を通じて人々の安らぎと幸せのために貢献しようという高い理想と熱い思い、そしてこれに深く共鳴する多くの先生方や関係の皆様のご理解とご協力を得て誕生した公益団体であります。

今日までの足跡を振り返ってみますと、まず初めに平成18年9月22日、大鵬薬品工業株式会社の創立45周年記念事業として、有限責任中間法人小林がん学術振興会が発足し、研究助成事業が開始されて

おります。

平成20年12月9日には、法人の名称が「有限責任中間法人」から「一般財団法人」に変わり、公益性と組織の強化が図られました。翌平成21年6月10日には、薬剤師及び看護師を対象とした教育研修助成事業が始まっております。

公益財団法人の認定

さらに平成21年11月20日には、「公益財団法人」の認定を受け、法的性格の明確化が図られ、公益財団法人小林がん学術振興会として名実ともに公益目的事業を推進する体制が確立致しました。

この時のことに少しふれますと、認定までの道のりは必ずしも平坦なものではなかったように思います。

当時、国は公益法人制度の大改革を進めている最中であり、担当の内閣府自身が手探りのような状況にありました。そうしたなかで松本忠昌代表理事をはじめ土井哲彌氏など事務局の皆さんが、内閣府が次から次に求める資料を深夜までかかって迅速に作成し、報告するなど懸命に努力して下さいました。

私は医学・医療の専門家ではありませんが、旧厚生省や総理官邸勤務を通じて法律問題とか行政一般の課題に取り組んで参りましたので、「公益財団法人化」などの行政問題には少しお手伝いをすることができのではないかと考え、内閣府や当振興会事務局の方々ともいろいろ打ち合わせを致しました。

内閣府も本振興会の事業の重要性や公益性の高さなどをよく理解し、早々に認定の承認をしてくれたように思います。懐かしい思い出の一つとしてご紹介した次第です。

公益目的事業の拡大

公益財団法人となった年の翌平成22年4月15日

には、アジア地域の研究者に対する助成事業が開始されました。

今日では、本邦以外のアジア地域の研究者・医師・薬剤師・看護師などのメディカルチームを対象として、がん治療分野のめざましい社会貢献に対する表彰事業が着々と成果を挙げております。応募した研究者の属する国や地域は、インド・韓国・台湾・中国・インドネシア・シンガポール・ネパール・フィリピンと多数に上っています。

こうした表彰によってアジア地域のがん治療分野が大いに発展し、アジアの人々の健康増進に大きく寄与することが期待されます。

がんの専門的知識・技能を有する薬剤師・看護師の継続教育助成事業は、平成27年度で7回を数え、すでに30名を超える団長・研修者が海外のがん専門病院で実施研修を行い、また日米がん専門薬剤師交流フォーラムを実施するなど成果を挙げています。

さらに平成27年4月1日には、公益財団法人大阪癌研究会と合併、同年11月2日には、がんの予防及び診断と治療に関する基礎的研究に対する助成事業が加わりました。

この事業は国内の研究者を対象として、がんの解明に関する基盤研究に対する助成と表彰並びにがんの診断と治療に関する基礎的研究に対する助成を行うものであります。平成28年度から実施する運びであり、ホームページなどにより一般公募を行うこととしています。

このように時代の要請に応えて着々と公益目的事業の拡大が図られ、今日では四つの公益目的事業を推進する基盤が整備されています。

公益目的事業の内容の充実

また公益目的事業の拡大が図られる一方で、事業の中身も年々濃いものとなっています。たとえば研究助成事業の応募件数をみますとほぼ年々増加し、第1回（平成18年度）が総数53件、第2回（平成19年度）が84件であったのに対し、第10回（平成27年度）では過去最高の162件を数えるに至っております。しかも応募者の分布は、全国各地域に及んでおり、バランスのとれたものとなっています。

この多数の応募のなかから選考委員会において、公正・厳正な審査が行われ助成対象が決定されますが、選考委員の先生方に伺いますと応募の内容も

年々質的にも高いものとなっているとのことで、とても嬉しく思います。

このことは、本振興会の事業目的が全国の研究者の皆さんによく理解されてきたことや、これらの事業が社会において真に必要とされ、強く求められていることを示す証左にほかならないと思います。

なお私見を申し上げれば、高いレベルの選考委員会において公正な審査が行われますので、厳しい審査をクリアし助成の対象となることは、特に若い研究者にとってたいへん名誉なことであり、加えて助成金の使途がかなり弾力的であることも魅力の一つとなっていて、多くの研究者の意欲をいっそうかきたてているのではないかと推察しています。

財団運営の円滑化と執行体制

本振興会の事業は毎年着実に進展していますが、その原動力となっているのは事業の理解や目的が関係者の間でしっかり共有されていることと、一丸となった執行体制にあると私は考えています。

初代会長の小林幸雄氏を重鎮にして、垣添忠生現会長、顧問の杉村 隆先生、理事、評議員を長く務められた田口鐵男先生、遠くアメリカから駆けつけて下さる大沼尚夫先生はじめ評議員や理事、監事の皆様、そして選考委員の先生方、顧問の先生方などのお力に負うところが極めて大きいと思います。

また歴代代表理事を務められた松本忠昌氏、森山泰寿氏、新しく就任された西山直孝氏、事務局を懸命に支えて下さった土井哲彌氏、現在、事務万端を仕切っておられる友永雄二氏、折々に私たちを温かく世話して下さいている坂東康子さんらのご尽力に対し深く敬意を表します。それに何といたしまして、陰に陽に本振興会をしっかり支えて下さっている大鵬薬品工業株式会社の皆さんのお力がとても大きいと思います。

私は今もいくつかの団体の役職を仰せつかっていますが、本振興会ほど気持ちのよい雰囲気の下で仕事ができる団体は珍しいのではないのでしょうか。心より感謝申し上げる次第です。

公益財団法人小林がん学術振興会への期待

ある専門家が「がんとの戦いは終わりになき戦いだ」と申されました。がん対策が進めば進むほどがんも強くなります。私はかつてハンセン氏病行政とかか

わりをもったことがあります。日本のらい対策のような成果をがん対策に求めることはできないと思います。疾病の性格が違うからです。

私事ですが、平成11年小渕内閣の副長官の時に肺がんにかかり手術を受けました。妻も私が副長官を辞めて間もなく、子宮体がんにかかっていることがわかり手術を受けました。二人とも早期発見、早期治療の口で、今も「がんがん夫婦」として元気で過しております。

一方、当時私の秘書を務めてくれた女性は、子宮頸がんが昨年の暮、3歳の男の子を残して37歳の若さで旅立ちました。

私の身近には、この女性のほかにも子宮頸がんにかかって苦しんでいる若い女性は何人もいます。年間1万人が子宮頸がんにかかり、およそ3,000人が生命をおとしています。

また私は、小児がんの記録をフォローするための特定非営利法人小児がんまごころ機構の会長を仰せつかっています。小児がんは今、80%の人がよくなるといわれていますが、記録がフォローされていないため大人になって病気にかかった時、困るからです。

私はまた稀少がんなどにも深い関心をもっています。

中曽根内閣が推進した「対がん10か年戦略」を機に、日本のがん対策は大きく前進して参りましたが、素人ながら私はがん対策の正念場はこれからではないかと考えています。

がん対策が進めば進むほど、一方でがんも強くなっていくといわれています。がんが強くなれば人類が力を合わせて、さらに研究を進め強力な対策をとってがんを打ち克っていく。絶対にがんには屈することはできません。

そのためにはがん薬物療法に関する革新的研究やがんの予防・診断・治療に関する基礎的研究などに優れた人材が意欲的に取り組む必要があります。

その意欲を高め、環境を整えることが極めて大切であり、公益財団法人としての本振興会の役割が益々重要になって参ります。

こうした活動を日本国内だけでなく、広くアジア地域に広げていくことも大事です。また本振興会は、薬剤部門や看護部門にもウイングを広げています。すばらしいことです。

10周年という節目を迎えた今日、思いを新たに今後20年、30年と未知ともいうべき世界を切り拓いていくことが強く求められていると思います。公益財団法人として大きな役割を果たしている本振興会の今後益々の発展を心よりご祈念申し上げます。



「がん」にどう対処するか

大阪大学名誉教授
田口 鐵男

はじめに

「がん」という病に対処するためには、その実態を理解把握することが必要である。現在までにどこまで生物学的・医学的にわかってきたのだろうか。

「がん」という病をとらえようとして、われわれ人類は何世紀にわたって医学的、文化的な試みをしてきた。そして「がん」に関する生物学的な解析は時代から時代へと、ときに劇的に変化してきた。

「がん」は古代エジプトの時代から知られていた。ギリシャ時代になって醫聖ヒポクラテスは「がん(cancer)」と名付け、体液の異常によるものだと考えた。

「がん」の実体が細胞の異常な増殖によるものであると理解されるようになったのは19世紀に入ってからである「ウイルヒョウ (Virchow)」。20世紀に入り「がん」がどのようなものであるか理解もなく、本格的な「がん」との戦いが開始された。ウィリアム・ハルステッドはメスを片手に切り込み作戦を開始し、シドニー・ファーバーは化学療法剤という毒物をもって立ち向かった。

そして、20世紀から21世紀にかけて分子生物学の進歩は、ついに「がん」の根本的な原因を明らかにすることに成功した。その結果は大きな驚きをもって迎えられた。「がん」の原因は、われわれ自身も持っている内なる遺伝子の突然変異の蓄積によるものであった。

かつて、パウル・エールリッヒは「特異性」という概念を武器として、「がん細胞だけ選択的に攻撃する魔法の弾丸」を使うことができれば「がん」を治療できるのではないかと夢想した。その発想から一世紀半、人類は分子標的療法という「魔法の弾丸」を手にした。確かにこの弾丸はいくつかの種類の「がん」に限定的ではあるが、命中したようである。乳がんに対する「ハーセプチン」、慢性骨髄性白血病

に対する「グリベック」の成果はすばらしいものであった。

しかし、「がん」という敵は一筋縄ではいかなくせ者である。「がん」は一つの疾患単位としてまとめられているが、その種類やできる臓器によって、原因、経過、そして治療法の有無など実に千差万別である。したがって、「がん」という病はわれわれ人類が存在するかぎり、撲滅されてこの世界から消えてなくなるようなものではないと考える。

I. 「がん」はどこまでわかったか？

「がん」というのは1個の細胞の無制御な増殖から始まる病気だと知っている。そのような増殖は無限の細胞増殖を扇動するような遺伝子変異によって解き放たれる。

正常細胞では、強力な制御装置が細胞分裂や細胞死をコントロールしているのに対し、「がん細胞」ではそれらの装置が壊れてしまっているために、細胞増殖は止められなくなっている。細胞が分裂するからこそ、われわれという生物は成長し、適応、回復、修復し生き続けることができるわけであり、歪められた無制御の分裂は「がん細胞」をどこまでも成長させ、増殖させ、適応させ、回復させ、修復させ、われわれの生命を削り取りながら生き続ける。

それならば、「がん」との戦いの秘訣は突然変異しやすい細胞がそのような変異を起こさないようにする方法を見つけるか、正常細胞の成長を妨げることなく変異した細胞だけを取り除く方法を見つけるか、そのどちらかということになる。

しかし、異常な増殖と正常な増殖とは遺伝学にあまりにも密接に絡み合っているために、その二つをほどくという課題はこれまで人類が直面した科学のなかでも、最も難しいものの一つといえる。

「がん」はわれわれの遺伝子に組み込まれている。無制御な細胞増殖を引き起こす遺伝子は、生体に

とって決して馴染みのないものではなく、生命維持に不可欠な細胞機能を担う遺伝子の変異した、歪んだバージョンなのである。「がん」はまた、われわれ人類社会にも刷り込まれている。ヒトという種の寿命が延びるにつれて悪性の細胞増殖が避け難く、解き放たれてしまうのだ。(がん遺伝子の突然変異は老化とともに蓄積していく。すなわち、本質的に老化と関係した病気なのだ。)

われわれは不死を求めるが、皮肉なことに「がん」もまた不死を追い求めている。

今後人類が、実際にどのように悪性の細胞増殖と正常な細胞増殖との密接に絡み合った糸をどのようにほどくのか、大きな課題である。「がん」は単一の疾患ではなく疾患群である。しかし、その疾患群に含まれる「がん」という疾患には、共通の根本的な生物学的特徴がある。すなわち、細胞の病的な増殖という特徴である。無制御な異常増殖は、たいてい1個の細胞から始まり分裂がどこまでも繰り返されるため、より進化した細胞が誕生していく。どのがん種にも根本的な共通点があるが、どの「がん」も細胞レベルではつながっており、すべての「がん」は異なる顔をもっている。

「がん」がいかに複雑な疾患であるか、「がん」のゲノムのシーケンシング(塩基配列解析)をみればわかる。シーケンシングによって、「がん」の根底にある複雑さが明らかになった。いくつもの「乳がん」標本を解析すると、まったく同じようにみえる標本でも遺伝子レベルでは全然異なっていることがわかる。その事実を前にしたら、これは解決不可能の問題だと思わざるを得ない。けれども、もっと深く見つめ直してみると、そうした大きな違いのなかにも秩序パターンがあることがわかってきた。

20世紀初め「がん」の唯一の原因はウイルスだと思われたときがあったが、今日では否定されている。ロバート・ワインバーグは「がん」の原因として遺伝子変異ばかりが注目されすぎて、他の原因を探すための研究があまりにも乏しいといっている。「がん」を理解するために遺伝学を用いているが、次の飛躍的ながん学の進歩は、「がん」の遺伝学の向こうにあるいくつかの分野を巻き込んだものになると予想されている。

たとえば、がん組織における微小環境の役割の研究は、免疫を含めて今後拡大する分野だと予想され

る。「がん」のエピジェネティクス(遺伝子の発現の多様性を生み出す仕組み)も今後発展していくはずの興味ある分野である。

「がん」の生物学と幹細胞の関係、これまた遺伝学と微小環境とにまたがる非常に込み入った分野ではあるが、追求されなければならない分野である。

Ⅱ. がん治療の変遷と成果

1980年代より前のがん治療を考えてみると、まず「がん」はたいてい局所性疾患として発生するというので、外科的手術と放射線療法が主体であった。比較的がん腫の進展が局在していると、それなりの成果を上げたが、ひとたび転移が全身性遠隔的に起こった場合には無効であった。

また、急速に成長増殖するがん細胞の特徴に注目して、細胞分裂を標的にした化学療法が試みられた。しかし、正常細胞も分裂しなければならないので治療は困難を極め、「がん細胞」だけを攻撃することは不可能であった。

「がん」のゲノムというのは、染色体にはそこらじゅうに変異が散らばっている。「乳がん」や「大腸がん」では標本一つにつき50~80個もの変異が存在し、「膀胱がん」でも50~60個もの変異が存在する。しかし、「急性リンパ性白血病(ALL)」ではわずかに5~10個の変異しかみられないという。ALLに化学療法が奏効しやすい理由の一つかもしれない。

近年ドライバー遺伝子の変異が決定された腫瘍では、それを標的にした治療法が成功を収めている。

今後、異常遺伝子と経路に関する知識を統合して、「がん」の挙動全体を説明し、それに基づいて知識の発見と治療の介入サイクルを一新させることができるかもしれない。一つの遺伝子や経路の活性化では説明できない、最も挑発的な「がん細胞」の挙動の一つは不死性である。今日、急激な増殖や増殖停止シグナルへの不応答や腫瘍血管新生などは、RAS、Rb、mycなどの経路の活性化や不活性化で大体説明ができるが、「がん」が無限に増殖し続ける理由は説明できない。「がん細胞」はなぜ分裂能力を枯渇させたり、消耗させたりすることなく無限に分裂し続けるのだろうか。

「がん」の不死性もまた、正常の生理機能から拝借してきたものだろう。ヒトの胎児や成人の多くの臓器には無限に再生できる「幹細胞」がわずかに存在

するという。幹細胞は再生のための貯蔵庫と見なされるが、通常は活動停止状態、つまり眠っているのだ。

私は乳がん根治手術後、23年と26年後に肺転移という形で再発した症例を経験したが、どうしてこんなに長期にわたって「がん細胞」が休眠していたのだろうか、「がん細胞」を冬眠状態にもっていけないだろうか夢みている。

おわりに

いまや日本人2人のうち1人は生涯において「がん」に罹患するというのに、「がん」に対する関心・認識が乏しい。

「がん」の急増の原因は急速に進行する高齢化である。「がん」は老化に伴う宿命的な病である。人間はみな老化して病気にかかり死んでいくのである。「がん」は「老化病」であり、「生活習慣病」の慢性病である。

したがって、健康的生活を勝ちとるために、「防煙、バランスのとれた食事、健康運動」などの「がん」予防のライフスタイルは生活習慣病対策とまったく同様である。

さらに検診を定期的に受けることが重要である。「がん」はいまや不治の病ではない。早期発見・早期治療によって100%近く治癒させ得る。ひとたび進行がんになれば現在なお治癒させることは難しい。



癌の食欲不振と悪液質—その原因と治療について (2)

その治療と最近の進展について

Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY.
大沼 尚夫

Ⅱ. 癌の食欲不振と悪液質の治療

癌性食欲不振と悪液質の根本的な治療は、その原因である腫瘍の完全摘出術である。これができない場合は色々な術式が用いられたが、その成功率も様々である。

1. 支持療法 (supportive care)

前悪液質期 (precachexia phase) からの介入は有効である。初期の栄養介入は栄養状態を良好にし、炎症反応を抑える¹⁵⁸⁾。化学療法の間体重保持をすることは、化学療法の副作用を減らし生存率を増加させる¹⁵⁹⁾。その他の支持療法には口腔炎症のためのうがい薬、少量頻回の食事法、制吐剤、抗生物質、輸血、そして完全中心静脈栄養法がある。ベッドの上でなく、食堂で食事をするのも助けになる。普通の食事ができない患者には家庭で作った、あるいは商品としてできている栄養補助食品がある。脾臓摘出術をした患者には脾消化酵素補充剤の服用が必要である。

運動は発癌を防ぐだけでなく¹⁶⁰⁾、癌の治療中にも安全であり¹⁶¹⁾、癌治療後の生存者にとっても健康的である¹⁶²⁾。運動は骨格の健康をよくし、筋肉を強め、生活の質 (quality of life: QOL) を高め、疲労を弱め、心理社会的なストレスを解消し、うつ病を和らげ、自尊心 (self esteem) を向上させる¹⁶²⁾。癌の生存者には併存疾患 (comorbidity) のリスクが多いが、運動量を増やすことでこの割合が減り、死亡率も減ってくる¹⁵⁸⁾。運動は筋肉代謝、インスリン感受性および炎症を抑制し、悪液質の影響を薄める可能性がある¹⁶³⁻¹⁶⁵⁾。特に運動は、骨格筋と脂肪組織の両方で抗炎症性サイトカインの upregulation を通じて抗炎症作用を示す。運動は酸化ストレスと反作用し、非酵素性酸化防止作用と酸化防止酵素反応の両方を増加する。運動は筋肉の量と作用を保持し、蛋白合成を増加、蛋白分解を抑制、筋肉の動作の向

上に寄与している¹⁶⁵⁾。運動は癌の初期から勧め、しだいに漸増すべきである¹⁶⁶⁾。癌患者での運動のゴールは介護者または専門のトレーナー監視の下でできるだけ活発に行うことである。

2. 薬物療法

現在癌の悪液質に使われているのは、副腎皮質ホルモンとメゲストロール-アセテート (megestrol acetate) が主なものであるが、大きく変わろうとしている。

1) シプロヘプタジン (cyproheptadine)

癌による食欲不振は脳におけるセロトニン活性の増加のためと考えられるが、シプロヘプタジンは普段アレルギー疾患に処方される抗ヒスタミン作用をもつセロトニン拮抗剤である。23名の臨床例でシプロヘプタジン投与の際に食欲増進と体重増加がみられたので、進行性悪性腫瘍の患者で無作為試験が行われたが、シプロヘプタジン投与群では嘔吐の減少と軽度の食欲増加がみられたが、体重の漸減を止めることはできなかった¹⁶⁷⁾。もっと他のセロトニン拮抗剤で抗悪液質作用の有無を調べる必要がある。

2) オランザピン (olanzapine)

オランザピンの抗精神病作用のメカニズムははっきりしないが、ドパミン受容体 D₁, D₂, D₃, D₄ とセロトニン受容体 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} の両方に対する monoamine 拮抗作用に由来すると考えられている。オランザピン投与患者に体重増加がみられ、癌悪液質にも効くかと考えられた。最近、癌性体重減少患者31名でオランザピンの効果が調べられた。レプチン、グレリン (ghrelin)、成長ホルモンの中間値はオランザピン投与によって変わらなかった。IL-6値は増加したが、これは腫瘍の増加によるものと考えられた。オランザピン投与で体重増加の傾向があったが有意の差ではなかった¹⁶⁸⁾。

3) メラトニン (melatonin)

メラトニンは松果体 (pineal gland) から夜間に分

泌されるインドールアミンである。その作用は不明瞭であるが、睡眠、心鼓動、性行動、免疫作用、抗酸化作用や抗炎症作用を調節するとされている。メラトニンは癌患者で血液内の TNF- α レベルを減少し、体重減少を防ぎ、化学療法による疲弊無欲感、そして血小板低下を防ぐと報告されている¹⁶⁹⁻¹⁷¹⁾。

メラトニンが IL-2 による抗腫瘍作用を増加したという動物実験のデータを基に、少量の IL-2 とメラトニンの併用治療効果と最善支持療法 (best supportive care) との無作為比較試験が転移性固形癌の患者で行われた¹⁷²⁾。治療群では performance status (PS) の向上と延命効果がみられた¹⁷²⁾。第二の無作為試験ではシスプラチンとエトポサイド+/-メラトニンの治療効果を非小細胞性肺癌の患者で行われた。延命効果ははっきりしなかったが、メラトニン群では骨髄障害、神経障害および悪液質の割合が減っていた¹⁷³⁾。スウェーデンからの報告で、魚油とメラトニンとその両方の治療効果が進行性消化器癌の患者で比べられた。それぞれの群で抗悪液質作用を示す大きな生化学的な変化はみられなかったが、治療介入群では体重安定傾向がみられた¹⁷⁴⁾。

2013 年になって食欲 score 4 以上 (0~10 スケール) で、体重減少 5% 以上の進行性肺癌と消化器癌の患者でメラトニン 20 mg 対プラセボ 28 日間投与の無作為二重盲検試験 (randomized double blind clinical trial) が行われた。治療効果は体重、エドモンソン症状評価スケール、食欲不振/悪液質治療評価アンケート (functional assessment of anorexia/cachexia therapy: FAACT) による QOL で調べられた。48 名の患者がプロトコールに入った時点で中間分析が行われたが、結果は無効で試験は中止となった。すなわちメラトニン投与群と対照群で食欲、その他の症状、体重、FAACT score、副作用および生存率に有意の差は認められなかった¹⁷⁵⁾。

4) 食欲増進剤 (orexigenic mediators)

[インスリン]

癌性悪液質にみられる代謝異常にはグルコース不耐性, increased gluconeogenesis, Cori cycle の活性化といったものが含まれているが、これらの代謝異常はインスリン耐性を伴うものである。これらの所見はインスリン投与実験の先導となった。動物実験でインスリンを投与すると食欲の向上、宿主での窒素、脂肪、そしてカリウムの保存と筋肉消耗の減

少がみられた^{176, 177)}。実際、AIDS 患者ではインスリンの連日皮下注射で高度の体重増加がみられた¹⁷⁸⁾。癌悪液質の治療にインスリンはまだ使われていない。[Rosiglitazone maleate]

rosiglitazone maleate は thiazolidinedione class の経口抗糖尿病薬である。この薬剤はペルオキシソーム増殖因子で活性化される受容体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ : PPAR γ) を活性化することで末梢でのグルコースの利用を進め、血糖値のコントロールをよくするインスリン増感剤である。この薬剤は脂肪代謝にもかかわっている。癌性悪液質のラットモデルで体力消耗を減らし、延命効果がみられている¹⁷⁹⁾。ヒトの癌悪液質に対する効果はまだ調べられていない。

[グレリンとその相似体アナモレリン (anamorelin), BIM-28125, BIM-28131, RC-1291]

グレリンはハンガーホルモンともいわれ、胃腸管のグレリン細胞から分泌され中枢神経系に作用するペプチドである。グレリン遺伝子 (*GHRL*) は第 3 染色体の短腕に位置し (3p26), 4 個の preproghrelin coding exons と数個の 5' exons からできている。

グレリンの作用の分子的機構は p38 コンプレックスをとおして行われ、筋蛋白分解に必要な atrogen-1 や MuRF-1 といった FoxO3a に規制されたトランスクリプトの新合成の抑制によって起こる^{27, 180)}。

グレリンは多岐にわたる作用をもっているが、ここではその食欲増進作用と代謝同化作用を中心に話を進めたい。グレリン血中濃度は癌悪液質の患者で一般に増えているが、これは栄養不良のためであり、大量のグレリンを短時間に投与すれば食欲増進がみられる。そのような患者では飢餓の改善は、agouti 関連蛋白と neuropeptide Y (NPY) 遺伝子の転写の規制をとおして、IL-1 といった炎症性サイトカインによる食欲不振作用を打ち返し、除脂肪筋肉量 (lean body mass: LBM) の回復が起こる²⁷⁾。グレリンはこれらのポジティブな作用の他に、成長ホルモンとインスリン様成長因子 1 (IGF-1) 値を上昇させ腫瘍増大の可能性もでてくる²⁷⁾。しかし、最近の動物実験では、グレリンでもグレリン相似体 (analogue) であるアナモレリン (後述) の投与でも腫瘍増大率はみられていない¹⁸¹⁾。グレリンのポジティブな効果は癌悪液質に対する効果のみならず、化学療法の副作用による栄養状態の悪化にも有効で

あった。最近シスプラチン治療の際にみられる脂肪溶解や脂肪組織の β -酸化といった脂肪代謝障害がグレリンの投与で好転しており¹⁸²⁾、アシル基をもったグレリンもアシル基をもたないグレリンも同様にTNF- α やIFN- γ のネガティブな効果に対して有効であった¹⁸³⁾。

グレリンは最初2001年に健康人ボランティアに投与され、食事量、体重、そしてエネルギー消費の増加がみられた¹⁸⁴⁾。次に食欲不振を訴えている癌患者7名で短期無作為乗換え試験が行われた。グレリンの点滴静注群の患者では、食塩点滴の対照群に比べ高度の食欲増進とエネルギー摂取量の増加がみられ、副作用はなかった¹⁸⁵⁾。次に癌患者21名でグレリン低用量2 μ g/kg/dayか、高用量8 μ g/kg 60分静注連日8日間投与群とプラセボ投与対照群とが無作為に比べられた。栄養分摂取や食事に関する兆候に違いはなく、グレード3・4の副作用もみられなかった。グレリンの投与で特に腫瘍の増大はみられなかった¹⁸⁶⁾。2010年になって体重減少のある癌患者でグレリン長期投与の効果が調べられた。消化器癌患者31名が無作為にグレリン大用量(13 μ g/kg/day)または低用量(0.7 μ g/kg/day)連日8週間皮下注射された¹⁸⁷⁾。グレリン大用量投与群では食欲scoreが有意に増加し、全身脂肪の減少がくい止められ、エネルギーバランスが好転した。グレリン大用量群と低用量群とで統計的に有意の違いはなかった。CA125、CEA、CA19-9などの腫瘍マーカーも含め副作用はなかった。これらの所見は体重減少を起こしている固形癌患者でグレリンの連日投与は宿主の代謝の助け、食欲を増進し、異化作用を弱めることが示された。

これらのグレリンの生理学的同化作用の発見は、アナモレリン、BIM-28125、BIM-28131、L163、255、JMV2810、RC-1291といったグレリンの相似体の合成と臨床試験の始まりとなった。

[アナモレリン (ONO-7643)]

アナモレリン (Helsinn Healthcare SA, Switzerland) は新しい癌悪液質の治療薬として開発された経口グレリン受容体作用薬である。この薬剤は最初健康人ボランティアに投与されたが、成長ホルモン、IGF-1、インスリン様成長因子結合蛋白3 (IGFBP-3) の血中濃度の上昇を伴った有意の体重増加がみられ、その安全性が確かめられると¹⁸⁸⁾、次

いで悪液質のある固形癌患者16名で二重盲検プラセボ対照乗換え試験が行われた。患者は無作為にアナモレリン50 mg/dayまたはプラセボ3日投与、3日または7日の洗い落とし期間において治療は対照群と交換された。アナモレリンはプラセボに比べ有意の体重増加を起こし、成長ホルモン値、IGF-1、IGFBP-3も有意に増加した。患者は食欲亢進を訴えた。4名の患者で高血糖 (n=2)、嘔吐 (n=1)、めまい (n=1) がみられたが、すべて軽い症状であった。アナモレリンは癌悪液質に対して高度の新陳代謝と臨床上的好転を起こし、また患者から好評を受ける薬剤となった¹⁸⁹⁾。

ROMANA 1とROMANA 2は同様にデザインされた第Ⅲ相試験で、それぞれ484名と495名、Ⅲ期とⅣ期の悪液質(>5% weight loss within 6 months or BMI<20 kg/m²)を伴った非小細胞性肺癌の患者を無作為に、アナモレリン100 mg/dayまたはプラセボ12週間投与に2:1の割合で当てられ、LBM、握力、症状の付加 (symptom burden) と生存率の変化が調べられた。大部分の患者は同時に化学療法を受けており、1/8は放射線療法を受けていた。それぞれの試験でプラセボ群は体重減少がみられた。一方、アナモレリン群ではLBMの増大、体重増加と悪液質症状緩解の割合に有意の差を認めた。それぞれROMANA 1、ROMANA 2でLBM中央値は0.99 vs 0.47 kg (p<0.0001)、0.65 vs -0.98 kg (p=0.0001)、体重平均値は2.2 vs 0.14 kg (p<0.0001)、0.95 vs -0.57 kg (p<0.0001)、anorexia/cachexia scale scoreの好転は4.12 vs 1.92 (p<0.0004)、3.48 vs 1.34 (p<0.0016)であった。アナモレリンはほとんど副作用がなく、高血糖が (<1 vs 1%) みられただけであった。1年生存率の中央値は両者に変わりがなく、死亡者は35名と22名であったが、治療薬による死亡者はいなかった¹⁹⁰⁾。

[BIM-28125]

BIM-28125 (IPSEN Pharmaceuticals, Inc., USA) はグレリンの相似体合成剤で中枢神経系と筋肉に作用して食欲とLBMの維持を高める¹⁹¹⁻¹⁹⁴⁾。この薬剤は実験動物系でマイオスタチン (myostatin) mRNAの表現を調節したが、まだヒトの悪液質には使われていない。

[BIM-28131 (RM-131)]

BIM-28131 (RM-131) (IPSEN Pharmaceuticals,

Inc., USA) もグレリンの相似体合成剤で骨格筋に働く¹⁹¹⁾。この薬剤もマイオスタチン mRNA の表現を調節するが、まだヒトの悪液質には使われていない。[L163, 255, JMV2810]

L163, 255 は成長ホルモン分泌促進作用のあるスピロピペラジン誘導体であり、JMV2810 はトライアゾール誘導体である。これらの薬剤は筋線維に働く。これらはペプチジル分子であるグレリンと違い、非ペプチジルでこれらの誘導体は細胞内カルシウムイオン濃度を高め、筋向性を弱める¹⁹²⁻¹⁹⁴⁾。[RC-1291]

RC-1291 も新しい経口のグレリン疑似体(mimetic)で成長ホルモン分泌促進剤である。この薬剤は無作為でプラセボ対照群と比べた用量増加第 I 相治験が健康人ボランティアで行われた。その結果用量に比例した体重増加がみられ、増量を妨げる dose-limiting 副作用はみられていない¹⁹⁵⁾。

グレリンとその相似体の抗悪液質作用は最近レビューされている¹⁹⁶⁻¹⁹⁸⁾。

グレリン相似体による治療効果を調べるのは重要であるが、ここで考慮に入れておかなければならないことは、グレリンや成長ホルモン分泌促進の受容体が正常組織や腫瘍組織に広く分布されており、成長ホルモン分泌促進相似体の発癌作用や腫瘍増大の危険を防ぐためにも、グレリン受容体の遺伝学的多形性をもっとよく調べておく必要がある。グレリンは成長ホルモンや IGF-1 濃度を高めることが知られているが、これらのホルモンは腫瘍の増大を引き起こす¹⁹⁹⁾。グレリンは胃癌、大腸癌、ある種の乳癌の培養細胞の増殖を刺激するので、このような癌の患者に投与するのは注意が必要であろう。一方、グレリンやその合成相似体は甲状腺、その他に乳腺、肺癌、前立腺癌細胞で反増殖作用が報告されている²⁰⁰⁾。オートファジー活性を伴った直接のプロテアソーム抑制が、ある種の癌細胞でグレリンによるアポトーシス促進効果を説明できるといった仮説が立てられている。成長ホルモン分泌刺激剤を組み合わせることで、癌細胞の増殖を抑えながら悪液質の寛解にもっていく可能性もある。

5) クレンブテロール (clenbuterol)

クレンブテロールは β_2 -副腎皮質受容体作用薬で担癌動物の筋蛋白の消費を妨げ、健康動物で筋量と筋作用を増加し²⁰¹⁻²⁰³⁾、癌による悪液質を和らげ

た^{204, 205)}。無作為の治験で膝関節治療後の患者にクレンブテロールを投与し、筋肉力の増加がみられた²⁰⁶⁾。まだ悪液質には使われていないが、 β_2 -副腎皮質受容体作用薬は一般に心臓と循環器系に及ぼす副作用が知られており、悪液質の治療に注意が必要とされている²⁰⁷⁾。

6) 蛋白同化ステロイド (anabolic steroids)

[ナンドロロン・デカノエイト (nandrolone decanoate)]

蛋白同化ステロイドは運動選手らによって筋肉増強のために使われている。ナンドロロン・デカノエイトが非小細胞性肺癌で化学療法中の患者に有益な効果をもたらすか無作為に調べられた^{208, 209)}。ナンドロロン・デカノエイト投与群では体重減少が少なかったが、化学療法奏効率や延命効果に大きな違いはみられなかった。

[フルオキシメステロン (fluoxymesterone)]

癌の食欲不振と悪液質の第Ⅲ相無作為治験で、蛋白同化ステロイドであるフルオキシメステロンとメゲストロール-アセテートとデキサメサゾン (dexamethasone) との三者で比較された²¹⁰⁾。フルオキシメステロンは他の二者に比べ食欲増進作用は弱く、副作用も多かった。

[オキサンドロロン (oxandrolone)]

オキサンドロロンは同化作用のあるステロイドで脳下垂体の性腺刺激ホルモンの作用を抑え、睾丸に対する直接作用を抑制する。それはまた低濃度リポ蛋白質を増加し、高濃度リポ蛋白質を減らす。最近無作為の第Ⅲ相治験でオキサンドロロン (10 mg/1 日/2 回) とメゲストロール (800 mg/1 日/1 回) が化学療法中の体重減少のある固形癌患者 155 名で比べられた²¹¹⁾。オキサンドロロン投与群の患者では、LBM の増加と脂肪量の低下および食欲不振症状の減少がみられた。悪液質に対する治療の役割はまだ決まっていない。

7) 選択性男性ホルモン受容体モジュレータ (selective androgen receptor modulators: SARM)

[エノボサーム (enobosarm), GTx-024]

エノボサームは選択性男性ホルモン受容体モジュレータ (SARM) で筋肉と骨に特異的に作用し、毛髪や前立腺には作用しない。エノボサームは第 I 相治験で有望な薬学的作用と安全性が認められた。重

層二重盲検無作為、プラセボ対照、12 週投与の第 II 相治験が 120 名の健康な 60 歳以上の高齢男性と閉経後の女性で行われた。エノボサーム投与群では投与量に比例して LBM が有意に増加し、体力上昇とインスリン抵抗性がみられた。副作用は両群で差はなかった。エノボサームは癌やその他の慢性疾患による筋萎縮の予防と治療に有効と考えられた²¹²⁾。別の臨床治験では 45 歳以上の男性と閉経後の女性ともに、最近 6 か月間に最低 2% 以上の体重減少のあった癌患者 159 名を無作為に分け、エノボサーム 1 日 1 回 1 mg 群、3 mg 群、プラセボ群で最大 113 日間投与された。エノボサーム群では有意の LBM の増加がみられた。副作用としては腫瘍の増大、肺炎、白血球減少を伴う発熱がみられたが、どれもエノボサームに起因していないと思われた。これらの所見はエノボサームが男性ホルモンや女性ホルモンによる副作用はなく、LBM を増やすことができることが示唆された²¹³⁾。

[TEI-E0001]

TEI-E0001 (Teijin Institute for Bio-medical Research, Japan) は、別の SARM で経口投与でき、血中半減期が長く長期に作用する。マウスの実験で筋肉と骨に同化作用を有し、男性ホルモンの副作用は少なく投与方法の改善が期待できるとの報告がある²¹⁴⁾。

8) 同化異化変換剤 (anabolic catabolic transforming agent: ACTA)

[エスピンドロール (espidolol)]

エスピンドロールは β_2 -副腎皮質受容体に対し内因性交感神経様 (intrinsic sympathomimetic activity: ISA) の作用を起こす、非特異性の β_1 -および β_2 -副腎皮質受容体ブロッカーである。その β_1 -抑制作用と ISA に加えエスピンドロールは高度の 5-HT_{1A} 受容体拮抗剤であり、脳の 5-HT_{1A} 受容体と結合する。エスピンドロール治療は β_1 -副腎皮質受容体の活性化を慢性的にブロックし、同化異化シグナルを弱め、一方で β_2 -副腎皮質受容体に対する ISA 作用により、同化作用が誘発されるのではないかと考えられている。一つの動物実験ではラットを無作為にエスピンドロール 3 mg/kg/day 群とプラセボ群に分け 31 日投与した。プラセボ群は、体重、LBM、脂肪量ともしだいに減量したが、エスピンドロール投与群では体重、特に LBM が増加し脂肪量はさら

に減少した。gastrocnemius 筋を調べるとエスピンドロール群でプロテアソームとカスパー-3 蛋白溶解作用が約 50% も減っていた。ウエスタンブロッティングでは NF- κ B, MuRF1, LC-3 といった重要な異化調節因子の低下がみられた。50 kDa および 26 kDa 型のマイオスタチン (myostatin) が down-regulate されていた。Akt 表現やリン酸化はプラセボ群より低くかったが、リン酸化型の PI3K は上昇 (upregulate) していた。p38 のリン酸化は減少し EKR1/2 では増加していた。エスピンドロールは心臓機能の障害を起こさず、血液検査異常も起こさなかった²¹⁵⁾。エスピンドロールはまだ癌悪液質の治療に使われていない。

9) 成長ホルモン (growth hormone: GH), ソマトスタチン (somatostatin), 成長ホルモン放出ホルモン (growth hormone releasing hormone: GHRH), 成長ホルモン放出ペプチド-2 (growth hormone releasing peptide-2: GHRP-2)

成長ホルモンの同化作用は動物実験でよく調べられている。成長ホルモンを担癌ラットに投与すると総筋重量と筋蛋白量が増え、宿主の身体構成 (host body composition) が保持される²¹⁶⁾。成長ホルモンが癌増大を刺激することはない²¹⁷⁾。ソマトスタチンは growth hormone-inhibiting hormone (GHIH) とも呼ばれるペプチドホルモンであるが、インスリン、成長ホルモン、ソマトスタチンの三者併用を MAC-33 乳癌の担癌ラットに投与したところ、宿主の同化作用を支持し、膝窩筋重量と蛋白含有量が増え、腫瘍の増殖率が抑制された²¹⁸⁾。

次いで遺伝子組換えで作製したヒトの成長ホルモンとインスリンの併用療法で、蛋白動力学 (kinetics) に対する影響を癌患者 28 名で調べられた²¹⁹⁾。全身蛋白の平衡 (net balance) は併用療法群がインスリン単剤群、あるいは成長ホルモン単剤群より高かった。骨格筋蛋白質平衡は併用療法群で非治療群より高かった。ヒト遺伝子組換え成長ホルモンとインスリンの併用療法は、癌患者の栄養療法時に同時に投与することが有効と考えられた。

別の治験であるが消化器癌で手術をする患者 30 名で標準の中心静脈栄養法 (total parenteral nutrition: TPN) のみの群、TPN と成長ホルモンの群、TPN と成長ホルモン、インスリンの群の 3 群に無作

為に分け栄養補給の効果が調べられた。標準の TPN 群の患者では骨格筋蛋白質の平衡がネガティブであったが、TPN と成長ホルモン二者併用群と TPN と成長ホルモンとインスリンの三者併用群では骨格筋蛋白質の平衡が好転していた。成長ホルモン投与群では血清 IGF-1 と成長ホルモン値が高度に増えていた。インスリン投与群では血清インスリン値とインスリン/グルカゴン率が上昇していた。この治験は5日間行われ、TPN と成長ホルモンとインスリン群で術後施術傷の治癒が早かったが、入院期間が短縮されたかはわからなかった。この治療法で癌の悪液質が好転するかも不明である²²⁰⁾。

もっと安定な生合成グレリン受容体作用薬である growth hormone releasing peptide-2 (GHRP-2) をマウスに連日皮下注射をすると食事量と体重の増加が起こる²²¹⁾。治療前後の身体構成を比べると脂肪と骨量 (mass) の増加があったが、LBM の増加はなかった。GHRP-2 による陽性のエネルギーバランスは視床下部の NPY ニューロンの働きと無関係に脂肪増加を起こす。実際、GHRP-2 を健康人ボランティアに投与したところ食事量の増加がみられた²²²⁾。グレリン受容体作用薬が癌悪液質に効くかどうかは、さらなる治験が必要である。

成長ホルモン放出ホルモン (GH releasing hormone: GHRH) を表現している筋組織形成性のプラスミドが、癌性食欲不振と悪液質に効果があるかイヌで実験された。17 匹の老齢犬と 5 匹の癌になったイヌがこの治験に登録された。治療効果は少なくとも 180 日後に、そして 10 匹では 1 年以上経って記載された。治療されたイヌは IGF-1 値、体重、活動レベル、運動耐性、食欲が増加した。副作用はなかった。最も大切なことだが治療したイヌでは QOL が向上した。赤血球、ヘマトクリット、ヘモグロビン値といった血液検査結果が好転し正常値を維持した²²³⁾。成長ホルモン放出ホルモンを表現している筋組織形成性のプラスミドは、まだヒトの悪液質の治療に使われていない。

10) インスリン様成長因子-1 (insulin-like growth factor-1: IGF-1)

IGF-1 はソマトメジン-C としても知られているが、アミノ酸の摂取や蛋白の合成を刺激するといった成長ホルモンの同化作用の多くを仲介している。実験動物の悪液質モデルで IGF-1 投与は lean tissue

の保全と宿主筋蛋白の低下を減じ、悪液質治療の可能性が指摘されたが²²⁴⁾、他の報告では宿主で IGF-1 の調整低下が起こり、IGF-1 投与で悪液質の予防にはならなかったという²²⁵⁾。

AIDS による悪液質患者 10 名に遺伝子組換えで作製した IGF-1 低用量または高用量を 10 日間投与し、両群で累積的窒素保留がみられた。しかし、有意の窒素保留がみられたのは低用量群だけで同化反応は一時的であった。IGF-1 の反復投与をすると IGF 結合蛋白-3 値が低下し、点滴間の IGF-1 値も減少して治療効果が減ってしまった。Lieberman らはこれらの患者で成長ホルモンに対し抵抗ができたと説明している²²⁶⁾。

無作為のプラセボ対照 12 週治験で、遺伝子組換えで作製したヒト成長ホルモン (rhGH, Nutropin) と rhIGF-1 の併用療法が HIV による悪液質の患者 142 名で調べられた²²⁷⁾。治療群は 3 週間目に体重が有意な増加がみられたが、この違いはその後はみられなかった。同様に皮膚の折りたたみしわを測って割りだした非脂肪量が 6 週目に増加した。しかし、筋肉力、筋耐力や QOL に違いはなかった。Lee らは成長ホルモンと rhIGF-1 の併用療法は、HIV による悪液質の患者に有意な同化作用は起こさなかったと結論付けている。IGF-1 はヒトの癌悪液質患者ではまだ調べられていない。

11) ペントキシファイリン (pentoxifylline), リソファイリン (lisofylline)

これらは抗炎症作用をもったメチルザンチン (methylxanthine) 相似体である。同種移植の患者で化学療法や放射線療法を受けている患者に、ペントキシファイリンを予防的に経口投与することで、口内炎、肝静脈閉塞、腎不全、拒絶反応などの出現率や重症度が軽減された²²⁸⁾。癌患者に対する初期の治験でペントキシファイリン投与は TNF- α mRNA のレベルを下げ、幸福感の増加、食欲の増進、毎日の活動力を強めた。TNF 値が正常化した患者では体重も増加した。しかし、無作為プラセボ対照治験ではペントキシファイリン群での食欲増進作用や体重増加はみられなかった²²⁹⁾。同様に急性骨髓性白血病や骨髓異形症 (myelodysplasia) の患者で idarubicin/Ara-C 化学療法により完全寛解をみた後、リソファイリン投与は感染症合併、死亡率、その他の予後に有意な影響をもたらすことはできな

かった²³⁰⁾。また、リソファイリンは大量 IL-2 投与の副作用を和らげることができず、腎臓癌や悪性黒色腫の治療で IL-2 量を上げることもできなかった²³¹⁾。

12) サリドマイド (thalidomide)

サリドマイドは 1956～1962 年にかけて、1 万人の奇形新生児が生まれる原因になったことで知られているが、細胞培養で単球から TNF 産生を抑制し、動物実験で上昇している TNF 値が正常化したことが発見され新しい薬剤として復活した。サリドマイドはハンセン病、結核、AIDS、癌の患者で TNF- α 産生を抑えている²³²⁻²³⁵⁾。

サリドマイドの効果を調べた無作為プラセボ対照比較試験が 488 論文発表されているが、討議論文、小児や癌患者ではない論文、レビュー論文などを除くとそのうち 3 論文がサリドマイドの癌悪液質に対する影響を述べたものであった²³⁶⁾。

最初の論文は進行性膀胱癌で 10% 以上の体重減少をみた患者 50 名に、無作為にサリドマイド 200 mg と対照プラセボを投与し、その効果が調べられた。4 週間目にサリドマイド投与群は平均 0.37 kg の体重増加と 1.0 cm² の腕筋量増加をみたのに対し、プラセボ群ではそれぞれ 2.21 kg の体重減少と 4.46 cm³ の腕筋量減少があった。8 週目にはサリドマイド投与群では 0.06 kg の体重減少と 0.5 cm³ の腕筋量減少があったのに対し、プラセボ群ではそれぞれが 3.62 kg の体重減少と 8.4 cm³ の腕筋量減少であった。サリドマイドはあまり副作用もなく、進行した膀胱癌患者の悪液質による体重低下と LBM の減少を和らげると考えられた²³⁷⁾。

二番目の論文は第Ⅲ相無作為試験で癌性食欲不振と悪液質の患者 332 名を 5 群に分け、第 1 群はメドロキシプロジェステロン-アセテート (500 mg/day) またはメゲストロール-アセテート (320 mg/day)、第 2 群はエイコサペンタエノイック酸、第 3 群は L-カルニチン (4 g/day)、第 4 群はサリドマイド (200 mg/day)、そして第 5 群は上記のすべての混合療法が与えられた。治療期間は 4 か月で、その後の分析で第 5 群がすべての一次結果で最良であった。LBM は有意に増加し、安静時エネルギー消費量 (resting energy expenditure: REE) は有意に減少した。疲労も有意に緩解し、食欲も増加した。IL-6 は第 5 群と第 4 群で高度に減少し、Glasgow prognostic score

(GPS) と ECOG performance score は第 5 群、第 4 群、第 3 群でおおいに減少した。副作用はすべてグレード 1・2 であった²³⁸⁾。

三番目の論文は無作為にサリドマイド 200 mg 連日投与とプラセボ対照群とを比較した試験で、悪液質を伴った食道癌患者に 6 週間投与した。34 名の患者が参加したが、そのうちサリドマイド群 6 名とプラセボ群 16 名でプロトコルを終えた。プロトコルを終えられなかったのは薬の副作用と病気の合併症であった。サリドマイドはプラセボより有効ではなかった。この試験ではサリドマイド服用が困難で悪液質進行を止めることはできなかった²³⁹⁾。しっかりとしたデータなしで、オフラベルにサリドマイドを使用するには大きな慎重さが必要であろう。サリドマイド相似体の lenalidomide は癌悪液質に対する効果はまだ調べられていない。

13) Proinflammatory-cytokine inhibitors, proinflammatory-cytokine antibodies, anti-inflammatory-cytokines

ペントキシファイリンとサリドマイドの他に多くの抗炎症性サイトカイン抑制剤や抗体が作られている。抗 TNF- α 抗体、抗 IL-1 抗体、抗 IL-1 受容体抗体などの長期にわたる投与で TNF- α または腫瘍移植で起った実験動物の悪液質を和らげている^{240, 241)}。しかし、TNF- α 抗体 (polyclonal goat anti-murine TNF IgG preparation) を担癌ラットに注射することで骨格筋、心臓や肝臓での蛋白分解率が対照群に比べ減少したが、体重減少を止めることはできなかった²⁴²⁾。TNF- α 抗体による骨格筋の蛋白分解の減少は、筋内ユビキチン遺伝子表現の抑制によるものと考えられた²⁴²⁾。

a) TNF- α inhibitors

[Anti-TNF- α monoclonal antibodies]

anti-TNF- α monoclonal antibodies、エンドトキシン血症致死量を上回る予防量を投与したが、MAC16 担癌動物の体重減少を逆転することも癌の増大に影響を与えることもできなかった。これらの担癌動物で体重減少が 1.8～5.4 g のものは血中 IL-6 値も上昇していなかった。これらの結果はサイトカインが MAC16 腫瘍による悪液質に無関係だということを示唆している²⁴³⁾。別の抗 TNF- α 抗体の無作為臨床試験でも、標準補助療法と抗細菌療法を行った対照群に比べ、重症の敗血症やそれに合併した

ショックを伴った蛋白分解を逆転したり、生存率を上げたりすることはできなかった²⁴⁴⁾。

同様に etanercept [a dimeric fusion protein consisting of the extracellular ligand-binding portion of the human tumor necrosis factor receptor (TNFR) linked to the Fc portion of human IgG1] や infliximab (monoclonal antibody against TNF- α) の慢性心不全患者に対する臨床治験でも、プラセボ対照群に比べ予後の改善はみられなかった²⁴⁵⁾。etanercept または infliximab に gemcitabine を加えた治験でも膵臓癌の治療や悪液質に影響はなかった^{246, 247)}。

[Anti-TWEAK antibody]

TWEAK は TNF スーパーファミリーの一員で、細胞表面の受容体である線維芽細胞増殖因子 Fn14 と結合の対象になる細胞に作用する。TWEAK-Fn14 連鎖反応系は新しい癌のターゲットとして調べられている。RG7212 は抗 TWEAK 単クローン抗体である。Fn14 陽性の腫瘍をもっている癌患者 36 名に RG7212 を静注し、全例で血清 TWEAK の減少をみた。腫瘍内 Fn14 の減少は高濃度の RG7212 投与によってみられた。そのような患者では腫瘍 Ki-67 の有意な減少と血清 CCL-2, MMP-9 の増加がみられたが、特に治療前腫瘍内 Fn14 濃度の高い患者でみられた²⁴⁸⁾。悪液質や延命効果に対する影響はまだ記載されていない。

[Anti-Fn14 antibody]

Fn14 は前述のとおり細胞表面の受容体である線維芽細胞増殖因子だが、サイトカイン TWEAK との結合の対象である。Fn14 の表現している腫瘍は宿主に悪液質を起こす。最近、抗 Fn14 単クローン抗体が作られその性状が調べられた²⁴⁹⁾。この抗体は担癌宿主の癌による炎症性症状と脂肪と筋量の減少を防ぎ延命効果もみられた。この方法は新しいヒトの悪液質治療の有望な手掛かりになると考えられた。ヒトの癌で Fn14 を表現しているのがどのくらいの割合でいるのかまだわかっていない。

b) IL-1 inhibitors

[MABp1 (CA-18C2, CV-18C3, RA-18C3, T2-18C3)]

MABp1 (Xilonix, XBiotech, Inc., USA) は完全にヒト化した humanized 単クローン抗 IL-1 α 抗体である。第 I 相、第 II 相臨床治験が行われその安全

性、耐容性、薬物動態が進行性固形癌、血液癌の患者や糖尿病、心臓循環器病、にきびの患者で調べられた。MABp1 単独の第 III 相臨床治験が悪液質を伴った大腸癌患者で行われている^{250, 251)}。

[IP-1510]

IP-1510 (ITIS Pharmaceuticals Pty. Ltd., Australia) は現在第 I 相、第 II 相臨床治験中の合成ペプチド IL-1 受容体拮抗剤である。前臨床担癌動物実験で IP-1510 は限定された副作用があるものの癌悪液質に有効であった。現在臨床治験が行われているが、体重増加と安定がみられている²⁵⁰⁾。

c) IL-6 抑制剤 inhibitors

[スラミン (suramin)]

スラミンはトリパノソーマ駆逐用に使うポリアニオンであるが、*in vitro* で IL-6 の細胞表面の受容体との結合を妨げマウス colon 26 で起きる悪液質を抑制した²⁵²⁾。スラミンはまだ癌の悪液質に使われていない。

[抗 IL-6 抗体]

AB22 悪性中皮腫担癌マウスを抗 IL-6 抗体で治療すると、遺伝子組換えによってできたヒト IFN- α (rhuIFN- α) での治療と同じく臨床症状が制限された²⁵³⁾。抗 IL-6 抗体も rhuIFN- α も *in vitro* で腫瘍細胞株を使って直接細胞増殖抑制力はない。しかしながら *in vivo* では rhuIFN- α は腫瘍での IL-6 mRNA の表現と血中 IL-6 値を抑制し、リンパ球の活性の低下を和らげ、腫瘍浸潤リンパ球とマクロファージの数を増やした。抗 IL-6 抗体と rhuIFN- α の併用療法は悪性中皮腫の緩和治療に役立つと考えられた²⁵³⁾。

抗 IL-6 抗体を HIV-1 陽性の immunoblastic または polymorphic large cell lymphoma の患者に投与したところ、病気の中度緩解と安定化がみられた²⁵⁴⁾。C-反応性蛋白レベルで調べた抗 IL-6 抗体の中和反応は、発熱や悪液質といった B 臨床症状を軽減した。

[ALD518]

ALD518 (Alder Biopharmaceuticals, Inc., USA) は IL-6 をターゲットにしたヒト化 (humanized) 単クローン抗体で、ヒトまたはサル IL-6 と強い結合親和性がある。前臨床動物実験で ALD518 を単回または複数回静注では有害な副作用は起こらず、食事量や体重の変化、血液や尿の変化はみられなかつ

た。ALD518 はほとんど投与量に比例した薬物動態を示し、血中半減期は 21~31 日と延長していた。ALD518 静注量は 1~640 mg で最も普通に調べられた量は 80, 160, 320 mg であった^{250, 255-259)}。

少数の進行癌患者での第 I 相臨床試験では、ALD518 の 1 回投与で握力と疲労回復が有意に増加した^{257, 258)}。非小細胞性肺癌で ALD518 を静注 80, 160 mg または 320 mg を 8 週ごとに投与した患者をまとめた分析では、プラセボ対照群に比べ LBM の減少と疲労回復の傾向がみられた²⁵⁸⁾。1 名の患者で直腸出血がみられ、ALD518 によるものであろうと報告された²⁵⁹⁾。最も普通にみられた副作用は呼吸困難、胸痛と咯血であった²⁵⁹⁾。ALD518 のヒト癌悪液質の治療に対する役割を決めるには、さらなる臨床試験が必要である。

[抗 IL-6 受容体抗体 (anti IL-6 receptor antibody)] tocilizumab (Actemra, MR16-1, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Japan) は抗 IL-6 受容体抗体である。悪液質のある癌患者では悪液質のない癌患者に比べ血中 IL-6 値が高いという報告があり、化学療法が効かない肺癌患者では血中 IL-6 値が高く生存率と関連している。IL-6 を表現している Lewis 肺癌をマウスに移植すると悪液質が起こるが、このマウスに tocilizumab または食塩水を投与すると腫瘍の増加は両群で同じであったが、tocilizumab 群では体重減少が少なく、飼料と水の摂取が良好で悪液質の兆候が少なく、生存率も増加した²⁶⁰⁾。tocilizumab の効果はまだヒトの癌悪液質では系統的に調べられていない。

14) エイコサペンタエノイック酸 (eicosapentaenoic acid: EPA)

エイコサペンタエノイック酸 (EPA, オメガ 3 多不飽和脂肪酸: ω -3 polyunsaturated fatty acids) は食品の必須構成要素エイコサノイド (プロスタグランジン, ロイコトリエン, トロンボキサン), 細胞膜, 受容体や酵素反応系の合成にかかわっている。EPA はイワシ, サケ, サバといった油を含んだ魚にみられ、動物悪液質モデルで抗腫瘍と抗悪液質作用がみられた^{261, 262)}。EPA による体重減少阻止作用は全身体脂肪と筋肉量を増した。EPA 投与は白色と褐色両方の脂肪組織で Zinc-alpha-2-glycoprotein (ZAG) の表現を downregulate し、IL-6 といった癌性消耗に関する仲介体を抑圧し、悪液質のマウ

スで蛋白溶解誘導因子 (proteolysis-inducing factor: PIF) によって仲介されるユビキチン-プロテアソーム蛋白溶解伝達系による蛋白分解の減弱化を起こした²⁶³⁻²⁶⁵⁾。筋肉の PIF はアラキドン酸を放出するが、これは直ちにプロスタグランジン E₂ と F_{2a}, そして 5-, 12-, 15-ハイドロキシエイコサテトラエノイック酸 (HETEs) に代謝される。これらの代謝物のなかで 15-HETE だけが蛋白分解増加作用をもっている。すなわち EPA はアラキドン酸の放出を抑制し、それによって 15-HETE 合成を減少し、これが第二のメッセンジャーとなってプロテアソーム C3 サブユニット遺伝子のプロモーター領域に対する増強作用をなくしたのである²⁶⁶⁾。

無作為臨床試験がいろいろ試みられたが、EPA の特異な効力は確かめられていない。進行癌で食欲不振と体重減少のある患者 60 名が無作為に魚油カプセル錠またはプラセボを投与したが、臨床症状でも栄養パラメータでも有意の差がみられなかった²⁶⁷⁾。大部分の患者は 1 日に 10 個以上の魚油カプセルを飲み込むことができなかった。2 週間後、魚油投与群で食欲、疲労、嘔吐、幸福感、カロリー摂取、栄養状態を調べたが、有意の改善はみられなかった。国際的多センター無作為二重盲検試験で体重減少のある手術不能膀胱癌の患者 200 名に、EPA と栄養補給または栄養補給のみが 8 週間投与された²⁶⁸⁾。EPA 強化食品群は一般栄養補給群と比べ有利な点は何一つなかった。両群で体重減少は減ったが、body mass index (BMI), LBM, QOL または生存率に違いはなかった。三番目の試験では癌性消耗のある患者 221 名に無作為に EPA のみ、またはメゲストロール-アセテートのみ、または EPA とメゲストロール-アセテートを 3 か月投与した²⁶⁹⁾。10% 以上の体重増加の割合は EPA 投与群よりもメゲストロール-アセテート投与群で多かった。全体的にみて体重増加、FAACT および QOL は 3 群で本質的に同じであった。治療期間が短すぎたのではないか、そして大量の EPA 摂取のプロトコールが遵守されたかといった批判に対応するため、さらに新しい無作為比較試験が行われ、EPA 2 g または 4 g/1 日、プラセボ 8 週間投与が体重減少を起こしている進行した消化器癌と肺癌患者 518 名で行われた。この 3 群で生存率、体重、その他の栄養状態の違いに有意な差はなかった²⁷⁰⁾。

抗炎症性多不飽和脂肪酸 (anti-inflammatory polyunsaturated fatty acids: PUFAs) であるエイコサペンタエノイック酸およびドコサヘキサエノイック酸 (docosahexaenoic acid: DHA) の癌による食欲不振悪液質症候群に対する臨床有用性を調べる文献レビューがメタアナリシスの形で行われた²⁷¹⁾。七つの無作為対照試験が文献検索で見ついている。一つの文献で体重にポジティブな変化があったが、その他では有意な結果はなかった。EPA も DHA も癌悪液質患者の体重、LBM、生存率または QOL といった臨床効果に影響を及ぼすことができなかった。

15) Proteasome inhibitors, NF- κ B inhibitors

前述したようにユビキチン-プロテアソーム連鎖反応系は、癌の悪液質における筋肉蛋白の異化作用に重要な役割を演じるので、筋消耗治療のターゲットになる可能性がある。

[Arginine methylester, alanine methylester]

arginine methylester と alanine methylester はユビキチンライゲース E3A の抑制剤であるが、まだ臨床では調べられていない²⁷²⁾。

[ボータゾミブ (bortezomib)]

ボータゾミブはプロテアソームコンプレックスの直接の抑制剤であるが、癌悪液質の治療に有効という結果はでていない²⁷³⁾。Jatoi らは前に行った二つの試験データの亜解析 (subanalysis) で膵臓癌患者 88 名に bortezomib (1.5 または 1.3 mg/m², days 1, 4, 6 and days 11 を 21 日ごとに) を投与した群と octreotide を投与した群と比べたが、両群とも有用な抗腫瘍作用を認めておらず、FACT-C アンケートでは食欲が安定したかにみえるが脱落した患者が多く、この解釈には注意が必要と述べている。これらのデータはボータゾミブの膵臓癌による体重減少に対する効果は取るに足らないもので、同じような条件でこれ以上の臨床試験は是認できないと結論付けている²⁷⁴⁾。

[ボータゾミブ, サルファサラジン (sulfasalazine), U0126]

最近プロテアソーム抑制剤であるボータゾミブ, NF- κ B 抑制剤であるサルファサラジン, MAP/ERK kinase 抑制剤である U0126 の三者で PL07 腺癌担癌マウスの悪液質に対する効果が調べられた。担癌マウスは癌移植 15 日目に無作為にボータゾミブを尾静脈静注, あるいはサルファサラジン腹腔内

投与, または U0126 腹腔内投与で治療を開始し, 30 日目に剖検を行った。サルファサラジンと U0126 は myogenin や収縮性蛋白の増量を伴った筋蛋白の酸化と異化作用, マイオスタチンやオートファジーなどの減少をとおして筋量と筋力を回復させた。ボータゾミブにはそのような効果はみられなかった。MAPK および NF- κ B 連鎖反応系の筋肉に対する影響を中和することは, 癌悪液質に対し有効と考えられた²⁷⁵⁾。

[COP9 signalosome, carboxyl terminus of Hsp70-interacting protein: CHIP, Valosin and valosin-containing protein: VCP, tripeptidyl peptidase II: TPP II]

ユビキチン-プロテアソーム連鎖反応系が実験動物の癌悪液質による筋蛋白減少の主要な機構であるが, その他の規制機構も働いている。これらはプロテアソームの前, 平行してまたは後の機構である。前プロテアソーム機構としてはグルココルチコイドといった中間因子, 接合受容体, IL-2, TNF といった連鎖反応系, NF- κ B や AP-1 といった転写因子の活性化, そして蛋白の修正などが知られている。プロテアソームと平行している機構としては, 熱ショック蛋白 70-相互作用蛋白の carboxy 末端や valosin 含有蛋白がある。COP9 signalosome も含めユビキチンと結合した蛋白運搬やプロテアソームとの相互作用機構がある。それに加えて, プロテアソームは蛋白を完全にアミノ酸まで分解せずペプチドにとどまってしまうため, 後プロテアソームペプチド分解に必要な巨大プロテアソーム giant protease TPP II やいろいろな aminopeptidases が筋肉の異化作用に重要であろう。このように多くの機構や規制段階がユビキチンと結合した筋蛋白が 26S プロテアソームで分解されるのに必要とされる²⁷⁶⁾。これらの因子がヒトの癌悪液質にどれほどかわっているかは不明である。

[SN50]

SN50 は細胞浸透性のある NF- κ B 阻害作用のある合成されたペプチドで 20S プロテアソーム α -サブユニット, 19S 規制因子である MSS1 や p42 の二つのサブユニット, そしてユビキチン結合酵素 E2 の活性化を和らげた²⁷⁷⁾。SN50 はさらにネズミの myotube の myosin 表現を減らした。SN50 はヒト癌悪液質に効果があるかどうかはまだ調べられてい

い。

[カークミン (curcumin), リスベストロール (resveratrol)]

カレーの原料となるカークミンと赤ワインに入っているリスベストロールは、ともに NF- κ B 抑制剤で癌悪液質による筋肉蛋白の分解を防ぐことから、*in vitro* と *in vivo* 系でその抗悪液質作用が調べられた²⁷⁸⁾。両方とも PIF によるマウスの myotube での蛋白分解を完全に弱め、PIF によって引き起こされたユビキチン-プロテアソーム蛋白分解連鎖反応系の表現の増加を和らげた。カークミンは動物実験系で体重減少を防ぐことはできなかったが、リスベストロールは体重減少と骨格筋の蛋白分解を和らげ、NF- κ B DNA の結合活性を弱めた^{277, 279)}。カークミンの動物実験系でのネガティブなデータは、低い生物学的利用能によるものと考えられた。分離した extensor digitorum longus muscles をリスベストロールの存在で培養すると蛋白分解率が著しく減少する。しかし、*in vivo* でのリスベストロールの効果には議論の余地がある。すなわち、リスベストロールを Yoshida AH-130 腹水肝癌を植えたラットまたは Lewis 肺癌を植えたマウスに投与しても骨格筋量や体重の変化を起こさない。その上、リスベストロールと魚油との併用療法でも骨格筋重量に何らの変化も起こさない。この結果からリスベストロールは *in vivo* で筋肉全体に影響を及ぼすことはなく、癌による筋肉消耗に対する抗悪液質剤となり得ないと結論された²⁸⁰⁾。一方、別の報告ではリスベストロールは colon 26 腺癌担癌マウスで骨格筋と心筋萎縮を防いだ。この筋萎縮抑制には骨格筋と心臓の NF- κ B (p65) 活性の低下を伴っていた。Shadfar らは以前の報告のネガティブなデータは低用量のリスベストロールを使ったためだと示唆している²⁷⁹⁾。

[Dehydroxymethyl-epoxyquinomicin: DHMEQ]

DHMEQ は合成された NF- κ B 抑制剤である。IL-6 値は悪液質を伴った JCA-1 担癌マウスで増加しているが、DHMEQ の腹腔内投与で IL-6 値が好転したのみならず、悪液質の症状の改善もみられた。前立腺癌の患者でも血清 IL-6 値が癌の進行ステージや PSA 値、それに悪液質に関するパラメータの変動と相関関係がみられ、DHMEQ がホルモン抵抗性前立腺癌の患者で抗悪液質剤として使えることが示唆された²⁸¹⁾。

[Pyrrolidine dithiocarbamate: PDTTC]

PDTTC は別の IL-6 合成にかかわる NF- κ B 抑制剤である。colon 26 腺癌を雄の BALB/c マウスの皮下に移植することで悪液質ができる。このマウスに7日目から PDTTC を腹腔内投与すると投与量に比例して腫瘍組織の NF- κ B 活性化の抑制、腫瘍細胞での IL-6 合成の抑制、死体重量 (carcass weight), gastrocnemius muscle, epididymal fat など消耗の軽減が起こり、腫瘍の増大も抑制された²⁸²⁾。PDTTC はヒトの癌悪液質の治療にはまだ使われていない。

16) 非ステロイド系の抗炎症剤

インドメサシン (indomethacin) は非ステロイド系の抗炎症剤 (NSAIDs) である。慢性の炎症が癌悪液質の重要な症状の一つであり、したがって、NSAIDs は悪液質の悪循環を断ち切るかもしれないと考えられた。

一つの臨床試験では、進行性の体重減少を伴った固形癌の患者 135 名で無作為にインドメサシン 100 mg (n=45), プレドニゾロン 20 mg (n=45), プラセボ (n=45) が投与された。患者は3か月ごとに調べられた²⁸³⁾。最初の 130 名の患者が試験に入った時に効果解析の予定であった。しかし、両方の治療群で延命効果と症状緩和がみられたので最初の 130 名のデータ解析後発表された。インドメサシン群とプラセボ群の間に体重、腕円周の長さ、握力に違いはなかった。しかし、インドメサシン群の患者は高い機能能力 (functional ability) を指す Karnofsky index scores を高いレベルに保持した。インドメサシン群の患者では特に重要な副作用はなかった。

5%以上の体重減少がある転移性消化器癌の患者でメゲストロール-アセテート 480 mg/1日とイブプロフェン (ibuprofen) 1,200 mg/1日の併用療法 vs メゲストロール-アセテート 480 mg/1日とプラセボ 12週間の無作為二重盲検試験が行われた。この試験は進行癌患者のため入院が必要で 46 名 (63%) が試験を終わらせることができなかった。12週目に査定された 27 名のうち、メゲストロール-アセテート + プラセボ群 11 名、メゲストロール-アセテート + イブプロフェン群 16 名であった。メゲストロール-アセテート + プラセボ群では平均体重が減少した (中央値 2.8 kg) のに対し、メゲストロール-アセテート + イブプロフェン群では平均体重の増加 (中央値 2.3 kg) をみた。それに加え QOL score の好転がみられ

た。副作用として静脈血栓が3例[メゲストロール-アセテート+プラセボ群 (n=1), メゲストロール-アセテート+イブプロフェン群 (n=2)], 上部消化器出血が3例[メゲストロール-アセテート+プラセボ群 (n=1), メゲストロール-アセテート+イブプロフェン群 (n=2)] にみられた²⁸⁴⁾。これらの結果から、メゲストロール-アセテート+イブプロフェン投与が転移性消化器癌に有効な治療法と考えられた。

セレコキシブ (celecoxib) は COX-2 抑制剤で、高い血中 IL-6 値をだす colon 26 腺癌とヒト 1483 頭頸部癌異株移植 xenograft の二つのマウスモデルで体重減少を回復することが知られている²⁸⁵⁾。第Ⅱ相臨床試験でセレコキシブは 24 名の患者に投与され、LBM の増加と TNF- α の減少が観察された²⁸⁶⁾。次いでセレコキシブのプラセボ対照無作為試験が悪液質のある頭頸部癌と消化器癌の患者で行われた²⁸⁷⁾。セレコキシブ投与群では体重と BMI の有意の増加がみられたが、プラセボ群では体重減少と BMI の低下がみられた。セレコキシブ投与群では QOL score の増加もみられた²⁸⁷⁾。三番目の試験では魚油とセレコキシブの併用療法の効果が調べられた²⁸⁸⁾。進行性肺癌と全身免疫代謝症候群 (systemic immune-metabolic syndrome: SIMS) の患者 22 名を無作為に魚油とセレコキシブ群または魚油とプラセボ群に分けられた。6 週間の治療後、治療前に比べ両群とも食欲増進、疲労回復、C-反応性蛋白減少がみられた。さらに魚油とセレコキシブ群では体重と筋力の増加がみられた。この試験では n-3 脂肪酸と cyclooxygenase-2 抑制剤の併用がエイコサノイド代謝を転調 (modulate) して、SIMS による症状を和らげたものと考えられた。これらのデータは NSAIDs が QOL, PS, 炎症マーカー、体重、生存率などにある程度ポジティブな効果をもたらすことを示し、単独で広範の使用には不十分であるが、併用療法の一環として使用に足るものと考えられた。

17) 抗酸化剤と抗酸化剤併用 (anti-oxidants and anti-oxidant combinations)

癌悪液質の発生に酸化ストレスがかかっていると考えられている。筋肉消耗のマウスモデルで TNF- α が酸化ストレスと酸化窒素合成酵素 (nitric oxide synthase: NOS) を筋肉内に誘発している。TNF は NF- κ B がそのターゲットの DNA 配列との

結合を活性化し、NF- κ B 抑制蛋白の分解を促進したが、これらの働きも反応性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) によるものとされている^{289, 290)}。

薬物栄養補助療法の一環として、抗酸化剤と栄養剤の併用効果の安全性が癌性食欲不振と悪液質を伴った進行性癌患者で調べられた。これは早期第Ⅱ相臨床試験で Simon の 2 段階デザインを用いており、大量ポリフェノール含有食材、抗酸化剤 (α -リポ酸+カルボシステイン+ビタミン E+ビタミン A+ビタミン C), (n-3)-PUFA (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid), メドロキシプロジェステロン-アセテート (medroxyprogesterone acetate), そして selective cyclooxygenase-2 inhibitor であるセレコキシブの併用で栄養価を高めた補助療法を 4 か月投与し、a: 臨床 (Eastern Cooperative Oncology Group performance status), b: 栄養 (LBM, appetite, and resting energy expenditure), c: 血液検査 (proinflammatory cytokines and leptin, ROS and antioxidant enzymes), d: QOL (European Organization for Research and Treatment of Cancer: EORTC QLQ-C30, Euro QL-5D, and multidimensional fatigue symptom inventory-short form: MFSI-SF) を調べている。この試験には 44 名が登録され 39 名で治療を終え査定された。体重, LBM, 食欲は有意に増加し、炎症性サイトカインである IL-6, TNF- α が減少した。QOL の査定では European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30, Euro QL-5D (VAS), そして MFSI-SF scores の大きな改善がみられた。試験終了時には 39 名中 22 名が好転患者 (responder) または高度好転患者 (high responder) であった。この補助療法は有効で安全と結論された²⁹¹⁾。

2005 年になって第Ⅲ相無作為臨床比較試験で最も効果があり、そして安全な癌性食欲不振と悪液質の薬物栄養総合補助療法の開発が行われた²⁹²⁾。この試験ではすべての患者に基礎治療としてポリフェノール含有食材と抗酸化剤 (α -リポ酸, カルボシステイン, ビタミン A, ビタミン C, ビタミン E) を経口投与し、さらに患者を 5 群に分け、a 群: メドロキシプロジェステロン-アセテートまたはメゲストロール-アセテート, b 群: エイコサペンタエノイック酸, c 群: L-carnitine, d 群: サリドマイド, e 群: メ

ドロキシプロジェステロン-アセテート/メゲストロール-アセテート+L-carnitine+サリドマイドが投与された。投与期間は4か月で475名が募集され、2007年の中間分析で125名が調べられた。主要な結末はLBMの増加、REEの減少、毎日の肉体運動の増加、IL-6とTNF- α の低下、そしてMFSI-SFで測った疲労の改善度である。125名の患者では、c, d, e群の3群で少なくとも一つのprimary endpointsで改善がみられ、一方、b群ではLBM, REE, そしてMFSI-SFが有意に悪化した。e群ではb群に比べREEが有意に改善され、b群はa, c, e群の3群に比べLBM, REE, MFSI-SFが有意に劣化した。これらのデータから酸化ストレスをもった癌性食欲不振と悪液質の治療には多目的総合療法が最適と考えられた。

その後の論文でMantovaniらは抗酸化剤の最適用量、投与経路、投与時期と最適併用法はまだ決まっていないといっている。その上、悪液質は多因性の症状群で酸化ストレスだけを的にした治療は不十分で臨床治療効果にも限度があり、この理論に基づけば癌悪液質の多目的併用療法の大切な構成要因の一つとして、抗酸化剤を含むべきと結論付けている²⁹³⁾。

18) 副腎皮質ホルモン (corticosteroids)

数々の非対照試験で副腎皮質ホルモンは癌患者の食欲不振、無力感、疼痛といったものを和らげたという報告がある。これらの症状回復の作用機序としては、この薬剤のもつTNFのreleaseやIL-1 β 活性化の抑制、LMFのupregulation、またはプロスタグランジン代謝の抑制をとおして幸福感を高め、抗炎症作用を増加させるためと考えられている。methylprednisoloneとプラセボとの無作為対照試験でも食欲増進と幸福感の有意の上昇が報告されている²⁹⁴⁻²⁹⁶⁾。遺憾なことには副腎皮質ホルモンの作用は一過性で試験の終了とともにすべての栄養価のパラメータが元に戻ってしまい、生存率に変化はみられてなかった。デキサメサゾンとメゲストロール-アセテートとの無作為比較試験が行われたが、両方の薬剤で同じような食欲増進と非水体重 (non-fluid weight status) の変化がみられたが、デキサメサゾンは副作用の点でより好ましくないと判断された。デキサメサゾン群の患者は副腎皮質ホルモン様の副作用を呈し、メゲストロール-アセテート群の患者

に比べ服薬を止める患者が多かった²⁹⁷⁾。

19) メゲストロール-アセテートとメドロキシプロジェステロン-アセテート

メゲストロール-アセテートは黄体ホルモンの一種で転移性乳癌の治療に用いられている。この薬剤は副作用も少なくよく用いられているが、不必要な体重増加を起こす²⁹⁸⁾。このことからメゲストロール-アセテートは悪液質のある癌患者に使われるようになった。メゲストロール-アセテート投与では血中IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α 値が低下するが、これらが食欲増進と体重増加のメカニズムとされている²⁹⁹⁾。

2001年に2,000名以上の患者を含む15の無作為対照比較試験のメタアナリシスが行われたが、大量メゲストロール-アセテート、あるいはメドロキシプロジェステロン-アセテート投与群では有意の食欲増進と体重増加がみられた¹¹⁾。さらに2004年になって26の無作為対照比較試験のメタアナリシスが行われ、この時も癌患者の食欲増進と体重増加が確かめられている³⁰⁰⁾。

これらプロジェスチン (progestins) による体重増加はLBMの増加によるものでなく、主に脂肪と水分の増加によるものである^{12, 301)}。プロジェスチンによる脂肪の増加はLBMの増加に比べ好ましいとはいえないが、脂肪分解も癌患者の予後を悪くする要因の一つであり、脂肪の増加は見くびったものではないとされている。

メゲストロール-アセテートを小児の癌悪液質の患者に投与することは禁忌になっているが、これは比較的高率で副腎機能不全を起こすためである³⁰²⁾。また、メゲストロール-アセテートは高齢の癌患者に投与すると深部静脈の血栓を起こしやすいので注意を要する。これは高齢の患者は手足を動かすのが少なく、血清フィブリノゲン値が高いためである。

メドロキシプロジェステロン-アセテートはもっと広く使われている合成黄体ホルモんで、メゲストロール-アセテートと同様に体重増加と食欲増進を起こす³⁰³⁻³⁰⁵⁾。

20) メトクロプラマイド (metoclopramide), シサプライド (cisapride)

進行した癌患者では胃からの食物の通過が遅くなり、いわゆる胃不全麻痺 (gastroparesis) が起こるが、prokinetic agentであるメトクロプラマイドの

投与が有効で食欲増進作用や不消化症状の改善を起こす^{306, 307)}。controlled release 製剤のほうが進行癌の患者の嘔吐により有効にみえた³⁰⁸⁾。頭頸部腫瘍で放射線療法を受けている患者を無作為に3群に分け、メゲストロール-アセテート、シサプライドとプラセボを投与したところ、メゲストロール-アセテート群では体重減少が止まり、食欲不振も改善した。シサプライド群ではこのような臨床的改善はみられなかった³⁰⁹⁾。

21) カンナビノイド (cannabinoids), ドロナビノール (dronabinol)

ドロナビノール (delta 9-tetrahydrocannabinol: Δ^9 -THC) は AIDS 患者の食欲不振や癌患者で化学療法の際の悪心・嘔吐の予防に使われているが、すべての患者で食欲増進がみられている^{310, 311)}。この所見をもっとはっきりさせるために癌患者で適量査定検査が行われた。5.0 mg または 7.5 mg/day といった大用量投与は低用量 2.5 mg/day よりもっと有効であった。しかしながら、すべての群で体重減少がみられた。最近になり、ドロナビノール、メゲストロール-アセテート、そして両者併用の三者無作為比較試験が行われた³¹²⁾。メゲストロール-アセテート群がドロナビノール群より食欲不振の緩和に有効であった。両者併用群ではメゲストロール-アセテート単剤群に比べそれ以上の恩恵はなかった。

22) ハイドラジン サルフェイト (hydrazine sulfate)

ハイドラジン サルフェイトは phosphoenolpyruvate carboxykinase 酵素の抑制剤である。癌悪液質の原因が gluconeogenesis の上昇と Cori cycle 活性の増加であるという仮説に基づいて³¹³⁾、三つの多センター試験が非小細胞肺癌または大腸癌の患者で行われた。三つの試験とも食欲、体重、QOL、予後に対して有益な結果はなかった³¹⁴⁻³¹⁶⁾。

23) マイオスタチン抑制剤 (myostatin inhibitors)

筋消耗とマイオスタチン活性化の関連からマイオスタチンが癌悪液質の治療の対象になり得ると考えられた。実際、筋ジストロフィーをもったマウスモデルである mdx マウスを使って抗マイオスタチン単体抗体や propeptide の投与、あるいは follistatin から誘導されたマイオスタチン制御作用をもった遺伝子導入マウスとの交配によって、筋ジストロフィーマウスに筋量と筋作用の改善がみられている³¹⁷⁻³¹⁹⁾。

[ActR II B inhibition by decoy receptor or adeno-associated virus]

新しい筋消耗の治療の対象として、activin type-2 receptor (ActR II B) が見つけられている³²⁰⁾。ActR II B は親和性の高い activin type-2 受容体で、マイオスタチン、アクチビン、GDF11 といった TGF- β 族の配位子によるシグナルを伝達する。ActR II B 連鎖反応によるシグナルの増加はいろいろな癌でみられており、おとりの受容体を使って ActR II B をブロックすることで骨格筋や心筋での消耗反応に対抗するだけでなく、宿主の延命効果も現れている^{320, 321)}。ActR II B-Fc (ACE-031, Acceleron Pharma, Inc., USA), (ヒト IgG の Fc 部分とヒト ActR II B 受容体の細胞外ドメインを連鎖した水溶性融合蛋白) の臨床試験を健康な閉経後の女性ボランティア 48 名に投与し、LBM の増加を観察している³²²⁾。

同じような体重減少が C57BL/6 マウスで遺伝子組換えによってできた serotype 6 adeno-associated virus (rAAV6) vectors を用いて、血中 activin A レベルを高くすることによっても観察されている³²³⁾。対照のベクター注射群では 10 週間で約 10% の体重増加がみられたが、rAAV6: activin A 注射群では投与量に比例して体重減少がみられた。過度の activin A レベルで起こる筋消耗と線維化は、完全に可逆性で悪液質のアクチビン標的治療の可能性を高くしている。

[バイマグルマブ (bimagrumab: BYM338)]

バイマグルマブ (Novartis, Switzerland) は完全に humanized された抗 ActR II 単クローン抗体である。マウスモデルで骨格筋肥大とグルココルチコイドによる筋消耗との関係が調べられた。若い同時免疫不全 (severe combined immunodeficiency) マウスにバイマグルマブを週 1 回皮下注射すると、体重増加と骨格筋肥大が投与量に比例して起こった。4 か月の成長した C57BL/6 マウスでは、デキサメサゾン 2.4 mg/kg/day を 3 週投与とバイマグルマブ 5 または 20 mg/day を毎週 2 回皮下投与で、投与量に比例して骨格筋量の回復がみられた²⁵⁰⁾。バイマグルマブの無作為二重盲検プラセボ対照多センター試験が悪液質を伴った非小細胞肺癌と膀胱癌の患者で行われている²⁵⁰⁾。

[REGN1033]

REGN1033 (Regeneron Pharmaceuticals, Inc., USA) は、完全に humanized された抗 myostatin antagonist 抗体である。REGN1033 はマウスモデルでの慢性投与で筋線維量の肥大と増加、そして筋力の増加をみた³²⁴⁾。健康な成人ボランティアでの薬物動態、免疫状態、副作用の検査は終わっている²⁵⁰⁾。悪液質を伴った癌患者での報告はまだない。

24) Adenosine 5'-triphosphate (ATP)

細胞外の ATP は神経伝達、筋収縮、グルコースの肝内代謝などいろいろな生物学的規制にかかわっている。無作為治療ではないが、様々な癌患者に ATP を静注することによって、体重減少や QOL、PS の悪化をくい止めたという報告がある。

非小細胞肺癌、ステージⅢB またはⅣの患者を無作為に分け、28 名に ATP 30 時間静注で 2~4 週間ごとに 10 回投与し、ATP なしの対照群 30 名と比較した。対照群と比べると前者では体重、食欲、血清アルブミン量、脂肪量、非脂肪量 (fat-free mass: FFM), arm muscle area, 身体細胞量 (body cell mass: BCM), elbow flexor muscle strength, knee extensor muscles, QOL score の変化が有意の差をもって良好であった。body composition や REE に両者の差はみられなかった^{325, 326)}。

これらの報告と反対に癌治療の方法として ATP を抑制した研究がある。癌組織の ATP 抑制には ATP 生産抑制剤である 3-bromopyruvate を直接腫瘍支配の動脈に投与するか、またはプリン合成阻害剤である 6-methylmercaptopurine riboside と糖分解抑制剤である 6-aminonicotinamide との併用、あるいは付随的にピリミジン合成阻害剤である *N*-(phosphonacetyl)-L-aspartic acid (PALA) の三者併用をいろいろな抗癌剤と同時に投与して高度の治療強化がみられている^{327, 328)}。

さらに多くの小分子の protein kinase inhibitors はターゲットの protein kinase の ATP 結合部位と相互作用を行うが、これらの ATP 競合性 kinase inhibitors の他に慢性骨髄性白血病や消化器間質肉腫の治療に使われるイマチニブ、その他のタイロシンカイネースは蛋白カイネースの立体配座を変えることで ATP 結合をブロックすることが知られている³²⁹⁾。これらの新しい kinase inhibitors に対する ATP 静注、あるいは ATP 生産抑制剤の効果はまだ

調べられていない。

25) 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-dFUrd)

フッ素化したピリミジン-ヌクレオチドは、担 MAC16 や colon 26 腺癌マウスの悪液質やヒト子宮頸癌細胞株 Yumoto の異系移植系の悪液質に有効であった。この抗悪液質効果はその抗癌作用と関係なく、少なくとも PIF の抑制と関係あるようである^{330, 331)}。5'-dFUrd まだヒトの癌悪液質の治療に使われていない。

26) β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB)/ L-arginine/L-glutamine (HMB/Arg/Gln)

アミノ酸ロイシンの代謝産物である HMB は NF- κ B の活性化を妨げる。HMB は PIF による蛋白分解を抑制し、担癌マウスの悪液質の際、蛋白分解の増加を緩和する。

一番目の治療は 20~40 歳台健康人ボランティアの運動トレーニング中の HMB/Arg/Gln の効果が無作為に調べられたが、ボランティアの性別や運動状況に関係なく、上半身体力を増強し運動プログラムで起こる筋肉損傷を最小限に抑えた³³²⁾。

二番目の治療は AIDS 患者で無作為に行われたが、HMB/Arg/Gln の投与は主に LBM の体重増加をもたらした。これらの患者では CD3 と CD8 細胞の増加、HIV ウイルスロードの減少がみられた³³³⁾。

三番目の治療では 5% 以上の体重減少をみた固形癌患者 32 名で無作為に HMB/Arg/Gln、または同量窒素含有の本体性アミノ酸を含まない対照混合物との比較治療が行われた。HMB/Arg/Gln 投与群は 4 週間で 0.95 kg の身体量の増加がみられたが、対照群では 0.26 kg の減少がみられた。この身体量の増加は FFM の有意の増加によるものであった (1.12 kg)。対照群では 1.34 kg の FFM の減少がみられた。HMB/Arg/Gln での FFM の増加は 24 週間続いた。HMB/Arg/Gln での FFM 増加の理由はまだはっきりと説明されておらず、化学療法に対する耐性が向上したか、延命効果があったかどうかとも報告されていない³³⁴⁾。

四番目の治療では健康成人ボランティア 34 名、AIDS による体重減少を伴った AIDS 患者 43 名、筋消耗を伴った癌患者 32 名で HMB/Arg/Gln の投与の安全性が調べられた。それぞれ三つの疾患別プロトコルで、HMB/Arg/Gln 投与群とプラセボ群に無作為二重盲検法で分けられた。三つの治療とも

HMB/Arg/Gln は患者の健康に有害な副作用はみられなかった。有意の変化をみたのは健康に関する陽性のインジケーターである。HMB/Arg/Gln は感情プロフィールを改善し、薄弱感 (feeling of weakness) を弱め、ヘモグロビン、ヘマトクリット、リンパ球およびエオジノフィル数を増やした。これらの所見から HMB/Arg/Gln は AIDS や癌で筋消耗を起こしている患者の治療に安全であると結論された³³⁵⁾。

五番目の治験は 2~10% の体重減少を伴った進行性癌患者 472 名を無作為二重盲検法で、HMB/Arg/Gln、あるいはそれと等量の窒素化合物と同じカロリーを対照群に投与した。投与期間は 8 週間であった。両群で LBM に有意の差はなく、二次的なエンドポイントでも有意の差はなかった。カーブ下面積分析では HMB/Arg/Gln 群にバイオインピーダンス法およびスキホールド計測法でも LBM の上昇傾向が表れた。結論として、この治験では HMB/Arg/Gln が癌患者で LBM のロスを防ぐというはっきりした結果はでなかった³³⁶⁾。

六番目の治験では HMB/Arg/Gln が高度の肥満ではあるが、その他は健康体である患者で腹腔鏡による胃バイパス手術を行う患者の脂肪量、LBM と休息時の代謝率 (resting metabolic rate: RMR) に及ぼす影響が調べられた。30 名の患者を無作為に HMB/Arg/Gln 投与群と非投与群に分けられた。2 週間目と 8 週間目には体重、脂肪量、LBM、RMR が減少したが両群に有意の差はなかった³³⁷⁾。

これらの治験データは癌悪液質の治療に HMB/Arg/Gln を推薦するには不十分であり、さらなる無作為比較治験が必要であろう。

27) 分岐鎖アミノ酸 (branched-chain amino acids: BCAA)、クレアチン、グルタミン、ロイシン, AVR118

[分岐鎖アミノ酸]

ロイシン、イソロイシン、バリンといった分岐鎖アミノ酸は骨格筋で使われるが肝臓では使われない。これらのアミノ酸は担癌動物で蛋白分解と蛋白合成の両方の窒素バランスを調整するのに有効である。高用量の分岐鎖アミノ酸を含んだ栄養静注療法の無作為治験が癌悪液質の患者や胃癌で胃全摘またはほぼ全摘の患者で行われ、治療群で窒素バランス、蛋白利用度、蛋白とアルブミン合成の増加がみ

られた^{338, 339)}。これらのデータと逆に分岐鎖アミノ酸投与で窒素バランスの好転や蛋白分解の緩和といった所見がみられなかったという報告もある³⁴⁰⁾。

興味あることにトリプトファン (およびその前駆体セロトニン) の脳組織への取り込みは、分岐鎖アミノ酸のそれと競合的であるという³⁴¹⁾。血中分岐鎖アミノ酸レベルを増やしてトリプトファンの脳組織への取り込みを減らす試みをしたところ、癌患者で食欲不振の度合いが減少したという報告がある³⁴²⁾。また、5% のロイシンは体内で HMB に転換され、前述のように HMB 補助療法もまた蛋白合成の増強と蛋白分解の減少で筋消耗を妨害するという栄養学的戦略の一つになり得るとされている³⁴³⁾。

[クレアチン (creatine)]

クレアチン (*N*-aminoiminomethyl-*N*-methylglycine) は骨格筋収縮の際に急速にエネルギーを供給するという大事な役割を果たしている。すなわち、クレアチンカイネースによる触媒作用による可逆的反応が *N*-phosphoryl group を phosphorylcreatine から adenosine diphosphate に移し、ATP を再生する。クレアチンは内因性に合成されるか、食事の際に摂取される。その上クレアチン補助食品は筋肉内クレアチンとホスホリルクレアチン含有量を増加し、エネルギー貯蔵と骨格筋量と作用を増やす。最近、いくつかの骨格筋のロスと機能不全を伴った疾病の治療に使われている。たとえば、クレアチン補助食品は線維筋痛症 (fibromyalgia) 患者の骨格筋力を増加し³⁴⁴⁾、老人性骨格筋作用の低下を軽減している³⁴⁵⁾。動物実験でもクレアチン補助投与で移植した腫瘍の減少または増大の弱まりが報告されている^{346, 347)}。

ドイツでクレアチン補助食品の効果を化学療法中の大腸癌患者 30 名において無作為二重盲検法で調べられた³⁴⁸⁾。骨格筋作用、BCM、QOL のいずれでも緩和がみられなかったが、BCM と cell integrity のマーカーであるフェースアングル (phase angle: arc tangent of the ratio of capacitance to resistance transformed to degrees, a marker of body cell mass and cell integrity) がクレアチン補助食品投与群で有意に上昇していた ($5.11 \pm 0.22^\circ$ to $5.51 \pm 0.30^\circ$, $p=0.043$)。違った化学療法を比べてみると、あまり大量療法を行っていない患者に有効であった。これらの所見からクレアチンは控えめの化学療

法を投与した患者にのみ BCM の保持や増加に有効かもしれないが、大量投与の化学療法患者では期待できないだろうと結論された。

[グルタミン (glutamine), ロイシン (leucine)]

腫瘍細胞は蛋白合成と酸化作用のためにグルタミンの主要な消費者である³⁴⁹⁾。グルタミン高含有溶液は癌増殖に対する宿主の免疫反応を増加するのと腫瘍によるアミノ酸の摂取を補うのに使われる³⁵⁰⁾。Salomão らが Walker 腫瘍で悪液質を起こしているラットを使って、軽運動とロイシンまたはグルタミンの多い食事の影響を調べている³⁵¹⁾。軽運動とロイシンの多い食事の併用は腫瘍重量を減らしたのみならず、蛋白代謝回転と担癌宿主死骸 (carcass) の窒素量を好転した。

急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病などの悪性血液疾患の患者で骨髄移植後グルタミンを強化した完全静脈栄養法の効果が調べられた。グルタミン強化補液窒素バランスを好転し、感染の頻度を減らし、有益と結論付けられた³⁵²⁾。ロイシンまたはグルタミン補強食の癌悪液質に対する影響はまだ調べられていない。

[OHR/AVR118]

OHR/AVR118 (Ohr Pharmaceutical, Inc., USA) は広範囲にわたるペプチド～核酸免疫モジュレーターで細胞保護作用があるとされている。はっきりした作用機序はまだわかっていないが、AVR118 のアデノシンが基礎になっている成分に由来していると思われる。その他の活性成分はグアニンと分岐鎖アミノ酸であるロイシンとバリンである。最近、固形腫瘍の患者20名で第Ⅱ相臨床試験が行われ、食欲増進と QOL の向上とともに、体重、身体量 (body mass) および筋肉量 (muscle mass) の安定化が報告された^{250, 353-355)}。

28) Enteral and parenteral nutrition

癌悪液質は単なる飢餓状態と違って、腸管を通した栄養補給あるいは完全静脈栄養法 (total parenteral nutrition: TPN, hyperalimentation) には限度があり、これらを施行するには慎重でなければならない。頭頸部癌や食道癌で嚥下障害のある患者にはブレンダーを使った食物や液状の栄養補給液が目的に沿っている。必要ならば胃瘻または十二指腸瘻でバイパス補液ができる。悪心・嘔吐、腸管閉塞、あるいは吸収障害のある患者では TPN が必要となる。

進行性癌患者の栄養補助の必要性和癌の手術、化学療法、放射線療法時の TPN の役割はいくつかの違った段階で考えなければならない。癌の手術時の TPN の恩恵として手術傷口の治癒の増進、感染率の低下、大きい合併症や術後死亡率の減少があげられるが、一方 TPN は何ら特典がなく、むしろ術後合併症が増加したと報告している論文もある³⁵⁶⁾。胃腸管の閉塞、胃腸瘻孔、腹腔内感染の患者では TPN の投与が正当付けられるが、これは癌悪液質の治療ではなく、飢餓の治療に相当するものがある³⁵⁷⁾。

癌の化学療法または放射線療法を受けている患者に TPN 補助療法を行っても治療に対する耐性や効果の好転、生存率の延長といったものはみられていない^{358, 359)}。さらに TPN は有害であるとの報告もある。TPN の癌悪液質治療の効果に関する議論は、1990 年後半に盛んに行われた³⁶⁰⁻³⁶²⁾。

一つ注目したい文献がある。これは悪液質のある癌患者 300 名に無作為でインドメサシンとエボジェン投与群対この二者と経口もしくは完全静脈栄養法の併用群を比較しているが、後者で食物摂取、エネルギーバランスおよび生存率の有意な向上がみられている³⁶³⁾。後者での延命効果が単なる栄養補給療法によるものか、併用療法によるものか不明であるが、92% の患者が消化器癌の患者であったことから、多くの患者が飢餓状態であって、それに対して TPN が有効であったと考えたと説明がつく。

29) Combination of anti-cachexia agents

前述の記載から一つの治療法だけで癌悪液質が治るとは考えにくく、違った標的の併用療法がもっと有益ではないかと考えられている³⁶⁴⁾。

実際、いろいろな併用療法が考えられ試みられている。その一部は各々のセクションで EPA 併用療法、anti-oxidants 併用療法といった形で記載してきたが、ここでは multitargeted combination therapy についてまとめてみよう。

2004 年に systemic immune-metabolic syndrome (SIMS) をもった肺癌患者 15 名でパイロット試験が行われた。SIMS は Cerchiatti らによって精神-神経-免疫-内分泌恒常性不全といった特徴をもつ全身症状の特殊な形と定義付けられている。SIMS の患者には体重減少、食欲不振、疲労、PS>2、急性蛋白反応陽性がみられる。これらの患者にメドロキシプロジェステロン-アセテート、セレコキシブ、経口

栄養補助が6週間投与され、その結果一部のSIMSの結果に高度の改善がみられた³⁶⁵⁾。

その後の治験で同じ研究者らはエイコサノイドを使って全身炎症性反応を調節することによって、SIMSの症状がコントロールできないかを調べている³⁶⁶⁾。患者22名に無作為で魚油2g/1日/3回とセレコキシブ200mg/1日/2回併用群、魚油だけ2g/1日/3回の投与群に分けた。両群とも経口栄養補助が加えられた。6週間後両群とも食欲増進、疲労減退、急性蛋白反応値の減少がみられた。さらに両群を比べてみると、魚油+セレコキシブ併用群で体重増加と筋力強化、急性蛋白反応値の大きな減少がみられた。

2004年に別のグループの研究者がオープン第Ⅱ相臨床治験を行っている²⁹¹⁾。この研究の目的は、食事、薬理栄養的経口補助および薬剤の融合治療(integrated treatment)の安全性と効果を悪液質を伴う進行性癌と酸化性ストレス(oxidative stress)をもっている患者で調べることである。この研究の最終目的は進行性末期癌の患者で見つけられた所見を基にして、初期の患者に予防として使うことである。この治療は、①高ポリフェノール含有食事(葱、リンゴ、オレンジ、赤ワインまたは緑茶、経口補助食品として)、②ProSure(Abbott)などの薬理栄養的経口補助療法でn-3脂肪酸(エイコサペンタエノイック酸とドコサヘキサエノイック酸)を含むもの、③メドロキシプロゲステロン-アセテート、④抗酸化剤(antioxidant): α -リポ酸、カルボシステイン、ビタミンE、ビタミンA、ビタミンC、⑤cyclooxygenase-2 inhibitorであるセレコキシブからなっており、治療期間は4か月であった。

2006年までに患者39名でこの治験の結果が調べられた³⁶⁷⁾。客観的な反応がすべての患者でみられ、癌の好転(PD→SD 6名、PD→PRまたはCR 10名)が16名、不変またはSDが7名、癌の進行PDが16名にみられた。体重、LBM、そして食欲の平均値に有意な増加がみられたが、握力に変化はなかった。REEは5名中2名で減少していた。好炎症性サイトカインであるIL-6やTNF- α の平均値も降下した。QOLではEORCT QLQ-C30、Euro QL-5Dとも好転し、それにMFSI-SF scoresで調べた疲労感も好転した。これらの結果はこの治療法が安全で有効であることが示され、第Ⅲ相臨床治験が開始された。

2008年になって第Ⅲ相臨床治験の中間報告が発表になった³⁶⁸⁾。この治験ではすべての患者が基本治療であるポリフェノール(食材またはタブレットとして)と抗酸化剤である α -リポ酸、カルボシステイン、ビタミンA、ビタミンB、ビタミンE、すべて経口で投与し、患者は無作為に5群に分けられた。a群:メドロキシプロゲステロン-アセテート/メゲストロール-アセテート、b群:エイコサペンタエノイック酸/ドコサヘキサエノイック酸を含んだ薬理的栄養補給法、c群:L-carnitine、d群:サリドマイド、e群:上記すべてを加えたメドロキシプロゲステロン-アセテート/メゲストロール-アセテート+薬理的栄養補給法+L-carnitine+サリドマイド群である。MantovaniらはL-carnitine群とサリドマイド群を加えた理由として次のように説明している。carnitineはfree long-chain fatty acidsがacyl-carnitineに変化し、mitochondrial matrixに移行し、 β 酸化経路を通じてacetyl-coenzyme Aを作る際必要とされるcofactorである。coenzyme Aとcarnitineとの関係は細胞のエネルギー代謝にとって中心的で、coenzyme Aは β 酸化、いくつかのアミノ酸代謝、pyruvate dehydrogenaseの合成、そしてトライカルボキシリッ酸サイクルに必要とされている。癌患者は特にカロリー摂取低下や化学療法によるcarnitineの吸収や合成パラメータの障害を起こしやすく、carnitine欠乏の危険がある。サリドマイドにはいろいろな免疫調節および抗炎症機能があり、TNF- α とIL-6の生産抑制機能がある。抗悪液質作用の原因になっているかもしれない。サリドマイドはacquired immunodeficiency syndrome, tuberculosis, cancerの治療に使われている。患者総数は125名で治療期間は4か月であった。c、d、e群の患者で少なくとも一つの主要パラメータの好転がみられた。b群ではLBM、REE、MFSI-SFの有意な悪化がみられた。ヴァリエーションの比較を調べてみると、e群がb群に比べREEの有意な好転がみられ、a、c、e群がb群に比べMFSI-SFの有意な好転がみられた。最も有効な治療法はe群のすべての融合治療であった。

このプロトコルは2010年に総勢332名で最終検討がされたが、結論は同じであった³⁶⁹⁾。すなわち、前述のすべての治療群の治療を含めたe群が他のどの個々の群よりも、すべてのprimary efficacy end-

points の好転がみられた。e 群では LBM の好転、REE の減少、疲労感の好転が有意にみられた。secondary efficacy endpoints をみても、e 群での食欲増進、e、d 群での IL-6 値の減少、e、d、c 群での GPS and ECOG-PS score の減少、e 群での total energy expenditure (TEE) と active energy expenditure (AEE) の有意な上昇がみられた。化学療法に対する客観的な反応はどの群でもほとんど同じであった。このことは違った化学療法が臨床に違った影響を与えたわけではなく、無増悪生存期間 (PFS) や全生存率 (OS) の中央値も各群でほぼ同じであった。副作用もほとんどなく各群でほぼ同じであった。

Ⅲ. 結語とこれからの方向

癌悪液質の診断はしばしば栄養液補給で元に戻すには遅すぎる時になって行われてきた。悪液質の早期診断と早期介入がいかに大切か、今になってわかってきた。前悪液質期における栄養介入は有効で、前悪液質の概念が意味をもってきた。前悪液質の認識と種々の抗悪液質治療剤の到来により、われわれは悪液質の有効な治療を達成する時期にきている。

運動はすべての抗悪液質治療プロトコルの重要な要素になるべきである。

いくつか有効と考えられる薬剤が見つまっている。GH/insulin^{219, 220)}, growth hormone releasing peptide 2 (GHRP-2)²²²⁾, growth hormone releasing hormone (GHRH) expression plasmids²²³⁾ はよくデザインされた臨床治験をさらに進めるべきであろう。

最も有望な抗悪液質剤はアナモレリン¹⁹⁰⁾ といったグレリン相似体である。これらの薬剤が抗悪液質治療の主体になっていくであろう。今のところグレリン相似体に発癌や癌の増大といった問題は起きていないが、今後も留意が必要であろう。その他の抗悪液質栄養補助剤として有効なものには、メドロキシプロジェストロン-アセテート^{11, 300)}, 併用療法で使われたセレコキシブ²⁸⁵⁻²⁸⁸⁾, native marijuana や β -hydroxy- β -methylbutylate/L-arginine/L-glutamine^{334, 335)} があげられる。これらの抗悪液質の併用療法が主体になってくることが予測される。

anti-oxidants については、最近 N-アセチルシステインまたはビタミン E の投与で内因性肺癌マウスモデルの腫瘍の増加、あるいは N-アセチルシステ

イン単剤投与で悪性黒色腫のリンパ腺転移と肺転移の増加が報告されている^{370, 371)}。SCID マウスのヒト黒色腫遠隔転移系でも抗酸化剤投与で転移が増加した³⁷²⁾。したがって、ヒトでの抗酸化剤の使用はその生物学的効果がもつとはっきりするまで控えるべきであろう。ヒトの悪液質のメカニズムがわかってきたが、メカニズムに対抗したオーダーメイドの薬剤を投与する時代はもう少し後であろう。

現在検査中の薬剤で有望なものには、olanzapine¹⁶⁸⁾, ghrelin 相似体といった BIM-28131¹⁹¹⁻¹⁹⁴⁾, BIM-28125¹⁹¹⁻¹⁹⁴⁾, L163, 255¹⁹²⁻¹⁹⁴⁾, そして RC-1291¹⁹⁵⁾, androgen receptor modulator である enobosarm (GTx-024)²¹³⁾ や TEI-E0001²¹⁴⁾, anabolic catabolic transforming agent である espendolol²¹⁵⁾, anti-IL-1 α antibody である MABp1^{250, 251)}, anti IL-1 receptor antagonist である IP-1510²⁵⁰⁾, anti-IL-6 antibody ALD518²⁵⁷⁻²⁵⁹⁾, myostatin inhibitors といった bimagrumab (BYM338)²⁵⁰⁾, REGN1033²⁵⁰⁾, さらに OHR/AVR118, a broad-spectrum peptide-nucleic acid immunomodulator³⁵³⁻³⁵⁵⁾ がある。

癌悪液質は最も重要なそして過小評価され、あまり直面もされていない医学的難問である。新しい癌性悪液質の定義と前悪液質期からの悪液質の治療の開始は、この複雑な病気の治療に革命を与えるもので、すべての種類の癌の治療に恩恵を与えるものと考えられる。

文 献

- 158) van der Meij BS, Langius JA, Smit EF, *et al*: Oral nutritional supplements containing (n-3) polyunsaturated fatty acids affect the nutritional status of patients with stage III non-small cell lung cancer during multimodality treatment. *J Nutr* **140**(10):1774-1780, 2010.
- 159) Ross PJ, Ashley S, Norton A, *et al*: Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer* **90**(10):1905-1911, 2004.
- 160) Thompson R: Preventing cancer: the role of food, nutrition and physical activity. *J Fam Health Care* **20**(3):100-102, 2010.
- 161) Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, *et al*: Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Clin Otolaryngol* **37**(5):390-392, 2012.
- 162) Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, *et al*: Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* **62**(4):243-274, 2012.
- 163) Maddocks M, Murton AJ and Wilcock A: Therapeutic exercise in cancer cachexia. *Crit Rev Oncog* **17**(3):285-292, 2012.
- 164) Lira FS, Yamashita AS, Rosa JC, *et al*: Exercise train-

- ing decreases adipose tissue inflammation in cachectic rats. *Horm Metab Res* **44**(2): 91–98, 2012.
- 165) Gould DW, Lahart I, Carmichael AR, *et al*: Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **4**(2): 111–124, 2013.
 - 166) Subirats Bayego E, Subirats Vila G and Soteras Martínez I: Exercise prescription: indications, dosage and side effects. *Med Clin (Barc)* **138**(1): 18–24, 2012.
 - 167) Kardinal CG, Loprinzi CL, Schaid DJ, *et al*: A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. *Cancer* **65**(12): 2657–2662, 1990.
 - 168) Naing A, Dalal S, Abdelrahim M, *et al*: Olanzapine for cachexia in patients with advanced cancer: an exploratory study of effects on weight and metabolic cytokines. *Support Care Cancer* **23**(9): 2649–2654, 2015.
 - 169) Lissoni P, Barni S, Tancini G, *et al*: Role of the pineal gland in the control of macrophage functions and its possible implication in cancer: a study of interactions between tumor necrosis factor- α and the pineal hormone melatonin. *J Biol Regul Homeost Agents* **8**(4): 126–129, 1994.
 - 170) Lissoni P, Tancini G, Paolorossi F, *et al*: Chemoneuroendocrine therapy of metastatic breast cancer with persistent thrombocytopenia with weekly low-dose epirubicin plus melatonin: a phase II study. *J Pineal Res* **26**(3): 169–173, 1999.
 - 171) Lissoni P, Paolorossi F, Tancini G, *et al*: Is there a role for melatonin in the treatment of neoplastic cachexia? *Eur J Cancer* **32A**(8): 1340–1343, 1996.
 - 172) Lissoni P, Barni S, Fossati V, *et al*: A randomized study of neuroimmunotherapy with low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin compared to supportive care alone in patients with untreatable metastatic solid tumour. *Support Care Cancer* **3**(3): 194–197, 1995.
 - 173) Lissoni P, Paolorossi F, Ardizzoia A, *et al*: A randomized study of chemotherapy with cisplatin plus etoposide versus chemoendocrine therapy with cisplatin, etoposide and the pineal hormone melatonin as a first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer patients in a poor clinical state. *J Pineal Res* **23**(11): 15–19, 1997.
 - 174) Persson C, Glimelius B, Rönnelid J, *et al*: Impact of fish oil and melatonin on cachexia in patients with advanced gastrointestinal cancer: a randomized pilot study. *Nutrition* **21**(2): 170–178, 2005.
 - 175) Del Fabbro E, Dev R, Hui D, *et al*: Effects of melatonin on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and cachexia: a double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* **31**(10): 1271–1276, 2013.
 - 176) Moley JF, Morrison SD and Norton JA: Preoperative insulin reverses cachexia and decreases mortality in tumor-bearing rats. *J Surg Res* **43**(1): 21–28, 1987.
 - 177) Tessitore L, Costelli P and Baccino FM: Pharmacological interference with tissue hypercatabolism in tumour-bearing rats. *Biochem J* **299**(Pt 1): 71–78, 1994.
 - 178) Kabadi UM, Reust CS and Kabadi MU: Weight gain, improvement in metabolic profile, and CD4 count with insulin administration in an AIDS patient. *AIDS Patient Care STDs* **14**(11): 575–579, 2000.
 - 179) Trobec K, Palus S, Tschirner A, *et al*: Rosiglitazone reduces body wasting and improves survival in a rat model of cancer cachexia. *Nutrition* **30**(9): 1069–1075, 2014.
 - 180) Porporato PE, Filigheddu N, Reano S, *et al*: Acylated and unacylated ghrelin impair skeletal muscle atrophy in mice. *J Clin Invest* **123**(2): 611–622, 2013.
 - 181) Northrup R, Kuroda K, Duus EM, *et al*: Effect of ghrelin and anamorelin (ONO-7643), a selective ghrelin receptor agonist, on tumor growth in a lung cancer mouse xenograft model. *Support Care Cancer* **21**(9): 2409–2415, 2013.
 - 182) Garcia JM, Scherer T, Chen JA, *et al*: Inhibition of cisplatin-induced lipid catabolism and weight loss by ghrelin in male mice. *Endocrinology* **154**(9): 3118–3129, 2013.
 - 183) Granata R, Settanni F, Biancone L, *et al*: Acylated and unacylated ghrelin promote proliferation and inhibit apoptosis of pancreatic beta-cells and human islets: involvement of 3', 5'-cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A, extracellular signal-regulated kinase 1/2, and phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt signaling. *Endocrinology* **148**(2): 512–529, 2007.
 - 184) Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, *et al*: Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* **86**(12): 5992–5995, 2001.
 - 185) Neary NM, Small CJ, Wren AM, *et al*: Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* **89**(6): 2832–2836, 2004.
 - 186) Strasser F, Lutz TA, Maeder MT, *et al*: Safety, tolerability and pharmacokinetics of intravenous ghrelin for cancer-related anorexia/cachexia: a randomised, placebo-controlled, double-blind, double-crossover study. *Br J Cancer* **98**(2): 300–308, 2008.
 - 187) Lundholm K, Gunnebo L, Körner U, *et al*: Effects by daily long term provision of ghrelin to unselected weight-losing cancer patients: a randomized double-blind study. *Cancer* **116**(8): 2044–2052, 2010.
 - 188) Garcia JM and Polvino WJ: Pharmacodynamic hormonal effects of anamorelin, a novel oral ghrelin mimetic and growth hormone secretagogue in healthy volunteers. *Growth Horm IGF Res* **19**(3): 267–273, 2009.
 - 189) Garcia JM, Friend J and Allen S: Therapeutic potential of anamorelin, a novel, oral ghrelin mimetic, in patients with cancer-related cachexia: a multicenter, randomized, double-blind, crossover, pilot study. *Support Care Cancer* **21**(1): 129–137, 2013.
 - 190) Temel JS, Abernethy AP, Currow DC, *et al*: Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* **17**(4): 519–531, 2016.
 - 191) Lenk K, Palus S, Schur R, *et al*: Effect of ghrelin and its analogues, BIM-28131 and BIM-28125, on the expression of myostatin in a rat heart failure model. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **4**(1): 63–69, 2013.
 - 192) Chan CB and Cheng CH: Identification and functional characterization of two alternatively spliced growth hormone secretagogue receptor transcripts from the pituitary of black seabream *Acanthopagrus schlegelii*. *Mol Cell Endocrinol* **214**(1–2): 81–95, 2004.
 - 193) Demange L, Boeglin D, Moulin A, *et al*: Synthesis and pharmacological in vitro and in vivo evaluations of novel triazole derivatives as ligands of the ghrelin receptor. 1. *J Med Chem* **50**(8): 1939–1957, 2007.
 - 194) Liantonio A, Gramegna G, Carbonara G, *et al*: Growth hormone secretagogues exert differential effects on skeletal muscle calcium homeostasis in male rats depending on the peptidyl/nonpeptidyl structure. *Endocrinology* **154**(10): 3764–3775, 2013.

- 195) Garcia JM and Polvino WJ: Effect on body weight and safety of RC-1291, a novel, orally available ghrelin mimetic and growth hormone secretagogue: results of a phase I, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study in healthy volunteers. *Oncologist* **12**(5): 594-600, 2007.
- 196) Ashitani J, Matsumoto N and Nakazato M: Ghrelin and its therapeutic potential for cachectic patients. *Peptides* **30**(10): 1951-1956, 2009.
- 197) Argilés JM and Stemmler B: The potential of ghrelin in the treatment of cancer cachexia. *Expert Opin Biol Ther* **13**(1): 67-76, 2013.
- 198) Molfino A, Formiconi A, Rossi Fanelli F, *et al*: Ghrelin: from discovery to cancer cachexia therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **17**(5): 471-476, 2014.
- 199) Chopin LK, Seim I, Walpole CM, *et al*: The ghrelin axis—does it have an appetite for cancer progression? *Endocr Rev* **33**(6): 849-891, 2012.
- 200) Bonfili L, Cuccioloni M, Cecarini V, *et al*: Ghrelin induces apoptosis in colon adenocarcinoma cells via proteasome inhibition and autophagy induction. *Apoptosis* **18**(10): 1188-1200, 2013.
- 201) Carbó N, López-Soriano J, Tarragó T, *et al*: Comparative effects of beta 2-adrenergic agonists on muscle waste associated with tumour growth. *Cancer Lett* **115**(1): 113-118, 1997.
- 202) Chance WT, Cao LQ, Zhang FS, *et al*: Clenbuterol treatment increases muscle mass and protein content of tumor-bearing rats maintained on total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **15**(5): 530-535, 1991.
- 203) Costelli P, García-Martínez C, Llovera M, *et al*: Muscle protein waste in tumor-bearing rats is effectively antagonized by a beta 2-adrenergic agonist (clenbuterol). Role of the ATP-ubiquitin-dependent proteolytic pathway. *J Clin Invest* **95**(5): 2367-2372, 1995.
- 204) Piffar PM, Fernandez R, Tchaikovski O, *et al*: Naproxen, clenbuterol and insulin administration ameliorates cancer cachexia and reduce tumor growth in Walker 256 tumor-bearing rats. *Cancer Lett* **201**(2): 139-148, 2003.
- 205) Pinto JA Jr, Folador A, Bonato SJ, *et al*: Fish oil supplementation in F1 generation associated with naproxen, clenbuterol, and insulin administration reduce tumor growth and cachexia in Walker 256 tumor-bearing rats. *J Nutr Biochem* **15**(6): 358-365, 2004.
- 206) Maltin CA, Delday MI, Watson JS, *et al*: Clenbuterol, a beta-adrenoceptor agonist, increases relative muscle strength in orthopaedic patients. *Clin Sci (Lond)* **84**(6): 651-654, 1993.
- 207) Koopman R, Ryall JG, Church JE, *et al*: The role of beta-adrenoceptor signaling in skeletal muscle: therapeutic implications for muscle wasting disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **12**(6): 601-606, 2009.
- 208) Spiers AS, DeVita SF, Allar MJ, *et al*: Beneficial effects of an anabolic steroid during cytotoxic chemotherapy for metastatic cancer. *J Med* **12**(6): 433-445, 1981.
- 209) Chlebowski RT, Herrold J, Ali I, *et al*: Influence of nandrolone decanoate in weight loss in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* **58**(1): 183-186, 1986.
- 210) Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, *et al*: Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol* **17**(10): 3299-3306, 1999.
- 211) Lesser GJ, Case D, Ottery F, *et al*: A phase III randomized study comparing the effects of oxandrolone (Ox) and megestrol acetate (Meg) on lean body mass (LBM), weight (wt) and quality of life (QOL) in patients with solid tumors and weight loss receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* **26**(15S): abstr 9513, 2008.
- 212) Dalton JT, Barnette KG, Bohl CE, *et al*: The selective androgen receptor modulator GTX-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function in healthy elderly men and postmenopausal women: results of a double-blind, placebo-controlled phase II trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **2**(3): 153-161, 2011.
- 213) Dobs AS, Boccia RV, Croot CC, *et al*: Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* **14**(4): 335-345, 2013.
- 214) Ebner N, Steinbeck L, Doehner W, *et al*: Highlights from the 7th Cachexia Conference: muscle wasting pathophysiological detection and novel treatment strategies. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **5**(1): 27-34, 2014.
- 215) Pötsch MS, Tschirner A, Palus S, *et al*: The anabolic catabolic transforming agent (ACTA) espidolol increases muscle mass and decreases fat mass in old rats. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **5**(2): 149-158, 2014.
- 216) Wolf RF, Ng B, Weksler B, *et al*: Effect of growth hormone on tumor and host in an animal model. *Ann Surg Oncol* **1**(4): 314-320, 1994.
- 217) Fiebig HH, Dengler W and Hendriks HR: No evidence of tumor growth stimulation in human tumors in vitro following treatment with recombinant human growth hormone. *Anticancer Drugs* **11**(8): 659-664, 2000.
- 218) Bartlett DL, Charland S and Torosian MH: Growth hormone, insulin, and somatostatin therapy of cancer cachexia. *Cancer* **73**(5): 1499-1504, 1994.
- 219) Wolf RF, Pearlstone DB, Newman E, *et al*: Growth hormone and insulin reverse net whole body and skeletal muscle protein catabolism in cancer patients. *Ann Surg* **216**(3): 280-288, 1992.
- 220) Berman RS, Harrison LE, Pearlstone DB, *et al*: Growth hormone, alone and in combination with insulin, increases whole body and skeletal muscle protein kinetics in cancer patients after surgery. *Ann Surg* **229**(1): 1-10, 1999.
- 221) Tschöp M, Statnick MA, Suter TM, *et al*: GH-releasing peptide-2 increases fat mass in mice lacking NPY: indication for a crucial mediating role of hypothalamic agouti-related protein. *Endocrinology* **143**(2): 558-568, 2002.
- 222) Laferrère B, Abraham C, Russell CD, *et al*: Growth hormone releasing peptide-2 (GHRP-2), like ghrelin, increases food intake in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* **90**(2): 611-614, 2005.
- 223) Tone CM, Cardoza DM, Carpenter RH, *et al*: Long-term effects of plasmid-mediated growth hormone releasing hormone in dogs. *Cancer Gene Ther* **11**(5): 389-396, 2004.
- 224) Ng EH, Rock CS, Lazarus DD, *et al*: Insulin-like growth factor I preserves host lean tissue mass in cancer cachexia. *Am J Physiol* **262**(3 Pt 2): R426-R431, 1992.
- 225) Costelli P, Muscaritoli M, Bossola M, *et al*: IGF-1 is downregulated in experimental cancer cachexia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **291**(3): R674-R683, 2006.
- 226) Lieberman SA, Butterfield GE, Harrison D, *et al*: Ana-

- bolic effects of recombinant insulin-like growth factor-I in cachectic patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **78** (2): 404-410, 1994.
- 227) Lee PD, Pivarnik JM, Bukar JG, *et al*: A randomized, placebo-controlled trial of combined insulin-like growth factor I and low dose growth hormone therapy for wasting associated with human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab* **81** (8): 2968-2975, 1996.
 - 228) Bianco JA, Appelbaum FR, Nemunaitis J, *et al*: Phase I - II trial of pentoxifylline for prevention of transplant-related toxicities following bone marrow transplantation. *Blood* **78**(5): 1205-1211, 1991.
 - 229) Goldberg RM, Loprinzi CL, Mailliard JA, *et al*: Pentoxifylline for treatment of cancer anorexia and cachexia ? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* **13**(11): 2856-2859, 1995.
 - 230) Estey EH, Thall PF, Reed P, *et al*: Treatment of newly diagnosed AML, RAEB-t or RAEB with lisofylline or placebo in addition to chemotherapy. *Leukemia* **13** (6): 850-854, 1999.
 - 231) Margolin K, Atkins M, Sparano J, *et al*: Prospective randomized trial of lisofylline for the prevention of toxicities of high-dose interleukin 2 therapy in advanced renal cancer and malignant melanoma. *Clin Cancer Res* **3**(4): 565-572, 1997.
 - 232) Kaplan G: Cytokine regulation of disease progression in leprosy and tuberculosis. *Immunobiology* **191**(4-5): 564-568, 1994.
 - 233) Tramontana JM, Utaipat U, Molloy A, *et al*: Thalidomide treatment reduces tumor necrosis factor alpha production and enhances weight gain in patients with pulmonary tuberculosis. *Mol Med* **1**(4): 384-397, 1995.
 - 234) Bruera E, Neumann CM, Pituskin E, *et al*: Thalidomide in patients with cachexia due to terminal cancer: preliminary report. *Ann Oncol* **10**(7): 857-859, 1999.
 - 235) Khan ZH, Simpson EJ, Cole AT, *et al*: Oesophageal cancer and cachexia: the effect of short-term treatment with thalidomide on weight loss and lean body mass. *Aliment Pharmacol Ther* **17**(5): 677-682, 2003.
 - 236) Reid J, Mills M, Cantwell M, *et al*: Thalidomide for managing cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD008664, 2012.
 - 237) Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, *et al*: Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial. *Gut* **54**(5): 540-545, 2005.
 - 238) Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, *et al*: Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. *Oncologist* **15**(2): 200-211, 2010.
 - 239) Wilkes EA, Selby AL, Cole AT, *et al*: Poor tolerability of thalidomide in end-stage oesophageal cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* **20**(5): 593-600, 2011.
 - 240) Sherry BA, Gelin J, Fong Y, *et al*: Anticachection/tumor necrosis factor-alpha antibodies attenuate development of cachexia in tumor models. *FASEB J* **3**(8): 1956-1962, 1989.
 - 241) Costelli P, Carbó N, Tessitore L, *et al*: Tumor necrosis factor-alpha mediates changes in tissue protein turnover in a rat cancer cachexia model. *J Clin Invest* **92** (6): 2783-2789, 1993.
 - 242) Llovera M, Carbó N, García-Martínez C, *et al*: Anti-TNF treatment reverts increased muscle ubiquitin gene expression in tumour-bearing rats. *Biochem Biophys Res Commun* **221**(3): 653-655, 1996.
 - 243) Mulligan HD, Mahony SM, Ross JA, *et al*: Weight loss in a murine cachexia model is not associated with the cytokines tumour necrosis factor-alpha or interleukin-6. *Cancer Lett* **65**(3): 239-243, 1992.
 - 244) Reinhart K, Wiegand-Löhnert C, Grimminger F, *et al*: Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock: a multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. *Crit Care Med* **24**(5): 733-742, 1996.
 - 245) Anker SD and Coats AJ: How to RECOVER from RENAISSANCE ? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* **86**(2-3): 123-130, 2002.
 - 246) Wu C, Fernandez SA, Criswell T, *et al*: Disrupting cytokine signaling in pancreatic cancer: a phase I / II study of etanercept in combination with gemcitabine in patients with advanced disease. *Pancreas* **42**(5): 813-818, 2013.
 - 247) Wiedenmann B, Malfertheiner P, Friess H, *et al*: A multicenter, phase II study of infliximab plus gemcitabine in pancreatic cancer cachexia. *J Support Oncol* **6**(1): 18-25, 2008.
 - 248) Meulendijks D, Lassen U, Siu LL, *et al*: Exposure and tumor Fn14 expression as determinants of pharmacodynamics of the anti-TWEAK monoclonal antibody RG7212 in patients with Fn14-positive solid tumors. *Clin Cancer Res* **22**(4): 858-867, 2016.
 - 249) Johnston AJ, Murphy KT, Jenkinson L, *et al*: Targeting of Fn14 prevents cancer-induced cachexia and prolongs survival. *Cell* **162**(6): 1365-1378, 2015.
 - 250) Ma JD, Heavey SF, Revta C, *et al*: Novel investigational biologics for the treatment of cancer cachexia. *Expert Opin Biol Ther* **14**(8): 1113-1120, 2014.
 - 251) A study using MABp1 to increase overall survival in patients with colorectal cancer and weight loss. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01767857?term=MABp1&rank=1>
 - 252) Strassmann G, Fong M, Freter CE, *et al*: Suramin interferes with interleukin-6 receptor binding in vitro and inhibits colon-26-mediated experimental cancer cachexia in vivo. *J Clin Invest* **92**(5): 2152-2159, 1993.
 - 253) Bielefeldt-Ohmann H, Marzo AL, Himbeck RP, *et al*: Interleukin-6 involvement in mesothelioma pathobiology: inhibition by interferon alpha immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* **40**(4): 241-250, 1995.
 - 254) Emilie D, Wijdenes J, Gisselbrecht C, *et al*: Administration of an anti-interleukin-6 monoclonal antibody to patients with acquired immunodeficiency syndrome and lymphoma: effect on lymphoma growth and on B clinical symptoms. *Blood* **84**(8): 2472-2479, 1994.
 - 255) Bayliss TJ, Smith JT, Schuster M, *et al*: A humanized anti-IL-6 antibody (ALD518) in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Biol Ther* **11**(12): 1663-1668, 2011.
 - 256) Clarke SJ, Gebbie C, Sweeney C, *et al*: A phase I, pharmacokinetic (PK), and preliminary efficacy assessment of ALD518, a humanized anti-IL-6 antibody, in patients with advanced cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **1**: 98, 2010.
 - 257) Clarke SJ, Smith JT, Gebbie C, *et al*: A phase I, pharmacokinetic (PK), and preliminary efficacy assessment of ALD518, a humanized anti-IL-6 antibody, in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* **27** (15S): abstr 3025, 2009.
 - 258) Rigas JR, Schuster M, Orlov SV, *et al*: Effect of ALD518, a humanized anti-IL-6 antibody, on lean body mass loss and symptoms in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC):

- Results of a phase II randomized, double-blind safety and efficacy trial. *J Clin Oncol* **28**(15S):abstr 7622, 2010.
- 259) Schuster M, Rigas JR, Orlov SV, *et al*: ALD518, a humanized anti-IL-6 antibody, treats anemia in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* **28**(15S): abstr 7631, 2010.
 - 260) Ando K, Takahashi F, Kato M, *et al*: Tocilizumab, a proposed therapy for the cachexia of Interleukin 6-expressing lung cancer. *PLoS One* **9**(7):e102436, 2014.
 - 261) Tisdale MJ and Dhesi JK: Inhibition of weight loss by ω -3 fatty acids in an experimental cachexia model. *Cancer Res* **50**(16): 5022-5026, 1990.
 - 262) Dagnelie PC, Bell JD, Williams SC, *et al*: Effect of fish oil on cancer cachexia and host liver metabolism in rats with prostate tumors. *Lipids* **29**(3): 195-203, 1994.
 - 263) Wigmore SJ, Fearon KC, Maingay JP, *et al*: Down-regulation of the acute-phase response in patients with pancreatic cancer cachexia receiving oral eicosapentaenoic acid is mediated via suppression of interleukin-6. *Clin Sci (Lond)* **92**(2): 215-221, 1997.
 - 264) Whitehouse AS, Smith HJ, Drake JL, *et al*: Mechanism of attenuation of skeletal muscle protein catabolism in cancer cachexia by eicosapentaenoic acid. *Cancer Res* **61**(9): 3604-3609, 2001.
 - 265) Russell ST and Tisdale-MJ: Effect of eicosapentaenoic acid (EPA) on expression of a lipid mobilizing factor in adipose tissue in cancer cachexia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **72**(6): 409-414, 2005.
 - 266) Belda-Iniesta C, de Castro Carpeno J, Fresno Vara JA, *et al*: Eicosapentaenoic acid as a targeted therapy for cancer cachexia. *J Clin Oncol* **21**(24): 4657-4658, 2003.
 - 267) Bruera E, Strasser F, Palmer JL, *et al*: Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* **21**(1): 129-134, 2003.
 - 268) Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, *et al*: Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* **52**(10): 1479-1486, 2003.
 - 269) Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL, *et al*: An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. *J Clin Oncol* **22**(12): 2469-2476, 2004.
 - 270) Fearon KC, Barber MD, Moses AG, *et al*: Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *J Clin Oncol* **24**(21): 3401-3407, 2006.
 - 271) Mazzotta P and Jeney CM: Anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of the role of dietary polyunsaturated fatty acids in the management of symptoms, survival, and quality of life. *J Pain Symptom Manage* **37**(6): 1069-1077, 2009.
 - 272) Kwak KS, Zhou X, Solomon V, *et al*: Regulation of protein catabolism by muscle-specific and cytokine-inducible ubiquitin ligase E3 α -II during cancer cachexia. *Cancer Res* **64**(22): 8193-8198, 2004.
 - 273) Wcisło G, Korniluk J and Wojtuń S: The role of proteasome in pathophysiology of cancer cachexia. *Pol Merkur Lekarski* **17**(Suppl 1): 47-49, 2004.
 - 274) Jatoi A, Alberts SR, Foster N, *et al*: Is bortezomib, a proteasome inhibitor, effective in treating cancer-associated weight loss? Preliminary results from the North Central Cancer Treatment Group. *Support Care Cancer* **13**(6): 381-386, 2005.
 - 275) Chacon-Cabrera A, Fermoselle C, Urtreger AJ, *et al*: Pharmacological strategies in lung cancer-induced cachexia: effects on muscle proteolysis, autophagy, structure, and weakness. *J Cell Physiol* **229**(11): 1660-1672, 2014.
 - 276) Hasselgren PO, Wray C and Mammen J: Molecular regulation of muscle cachexia: it may be more than the proteasome. *Biochem Biophys Res Commun* **290**(1): 1-10, 2002.
 - 277) Wyke SM, Russell ST and Tisdale MJ: Induction of proteasome expression in skeletal muscle is attenuated by inhibitors of NF- κ B activation. *Br J Cancer* **91**(9): 1742-1750, 2004.
 - 278) Busquets S, Carbó N, Almendro V, *et al*: Curcumin, a natural product present in turmeric, decreases tumor growth but does not behave as an anticachectic compound in a rat model. *Cancer Lett* **167**(1): 33-38, 2001.
 - 279) Shadfar S, Couch ME, McKinney KA, *et al*: Oral resveratrol therapy inhibits cancer-induced skeletal muscle and cardiac atrophy in vivo. *Nutr Cancer* **63**(5): 749-762, 2011.
 - 280) Busquets S, Fuster G, Ametller E, *et al*: Resveratrol does not ameliorate muscle wasting in different types of cancer cachexia models. *Clin Nutr* **26**(2): 239-244, 2007.
 - 281) Kuroda K, Horiguchi Y, Nakashima J, *et al*: Prevention of cancer cachexia by a novel nuclear factor κ B inhibitor in prostate cancer. *Clin Cancer Res* **11**(15): 5590-5594, 2005.
 - 282) Nai YJ, Jiang ZW, Wang ZM, *et al*: Prevention of cancer cachexia by pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC) in colon 26 tumor-bearing mice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **31**(1): 18-25, 2007.
 - 283) Lundholm K, Gelin J, Hyltander A, *et al*: Anti-inflammatory treatment may prolong survival in undernourished patients with metastatic solid tumors. *Cancer Res* **54**(21): 5602-5606, 1994.
 - 284) McMillan DC, Wigmore SJ, Fearon KC, *et al*: A prospective randomized study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. *Br J Cancer* **79**(3-4): 495-500, 1999.
 - 285) Davis TW, Zweifel BS, O'Neal JM, *et al*: Inhibition of cyclooxygenase-2 by celecoxib reverses tumor-induced wasting. *J Pharmacol Exp Ther* **308**(3): 929-934, 2004.
 - 286) Lai V, George J, Richey L, *et al*: Results of a pilot study of the effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of the head, neck, and gastrointestinal tract. *Head Neck* **30**(1): 67-74, 2008.
 - 287) Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, *et al*: Phase II nonrandomized study of the efficacy and safety of COX-2 inhibitor celecoxib on patients with cancer cachexia. *J Mol Med (Berl)* **88**(1): 85-92, 2010.
 - 288) Cerchietti LC, Navigante AH and Castro MA: Effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic n-3 fatty acids from fish oil and preferential Cox-2 inhibition on systemic syndromes in patients with advanced lung cancer. *Nutr Cancer* **59**(1): 14-20, 2007.
 - 289) Buck M and Chojkier M: Muscle wasting and dedifferentiation induced by oxidative stress in a murine model of cachexia is prevented by inhibitors of nitric

- oxide synthesis and antioxidants. *EMBO J* **15**(8): 1753–1765, 1996.
- 290) Tisdale MJ: Loss of skeletal muscle in cancer: biochemical mechanisms. *Front Biosci* **6**: D164–D174, 2001.
 - 291) Mantovani G, Madeddu C, Macciò A, *et al*: Cancer-related anorexia/cachexia syndrome and oxidative stress: an innovative approach beyond current treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **13**(10): 1651–1659, 2004.
 - 292) Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, *et al*: Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment for patients with cancer cachexia: interim results. *Nutrition* **24**(4): 305–313, 2008.
 - 293) Mantovani G, Madeddu C and Macciò A: Cachexia and oxidative stress in cancer: an innovative therapeutic management. *Curr Pharm Des* **18**(31): 4813–4818, 2012.
 - 294) Bruera E, Roca E, Cedaro L, *et al*: Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep* **69**(7–8): 751–754, 1985.
 - 295) Popiela T, Lucchi R and Giongo F: Methylprednisolone as palliative therapy for female terminal cancer patients. The Methylprednisolone Female Preterminal Cancer Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* **25**(12): 1823–1829, 1989.
 - 296) Della Cuna GR, Pellegrini A and Piazzzi M: Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: a placebo-controlled multicenter study. *Eur J Cancer Clin Oncol* **25**(12): 1817–1821, 1989.
 - 297) Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, *et al*: Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol* **17**(10): 3299–3306, 1999.
 - 298) Aisner J, Tchekmedyian NS, Moody M, *et al*: High-dose megestrol acetate for the treatment of advanced breast cancer: dose and toxicities. *Semin Hematol* **24**(2 Suppl 1): 48–55, 1987.
 - 299) Mantovani G, Macciò A, Bianchi A, *et al*: Megestrol acetate in neoplastic anorexia/cachexia: clinical evaluation and comparison with cytokine levels in patients with head and neck carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Lab Res* **25**(3): 135–141, 1995.
 - 300) Pascual López A, Roqué i Figuls M, Urrútia Cuchi G, *et al*: Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *J Pain Symptom Manage* **27**(4): 360–369, 2004.
 - 301) McMillan DC, Simpson JM, Preston T, *et al*: Effect of megestrol acetate on weight loss, body composition and blood screen of gastrointestinal cancer patients. *Clin Nutr* **13**(2): 85–89, 1994.
 - 302) Orme LM, Bond JD, Humphrey MS, *et al*: Megestrol acetate in pediatric oncology patients may lead to severe, symptomatic adrenal suppression. *Cancer* **98**(2): 397–405, 2003.
 - 303) Mantovani G, Macciò A, Esu S, *et al*: Medroxyprogesterone acetate reduces the in vitro production of cytokines and serotonin involved in anorexia/cachexia and emesis by peripheral blood mononuclear cells of cancer patients. *Eur J Cancer* **33**(4): 602–607, 1997.
 - 304) Downer S, Joel S, Allbright A, *et al*: A double blind placebo controlled trial of medroxyprogesterone acetate (MPA) in cancer cachexia. *Br J Cancer* **67**(5): 1102–1105, 1993.
 - 305) Simons JP, Aaronson NK, Vansteenkiste JF, *et al*: Effects of medroxyprogesterone acetate on appetite, weight and quality of life in advanced-stage non-hormone-sensitive cancer: a placebo-controlled multicenter study. *J Clin Oncol* **14**(4): 1077–1084, 1996.
 - 306) Nelson KA and Walsh TD: Metoclopramide in anorexia caused by cancer-associated dyspepsia syndrome (CADS). *J Palliat Care* **9**(2): 14–18, 1993.
 - 307) Shivshanker K, Bennett RW Jr and Haynie TP: Tumor-associated gastroparesis: correction with metoclopramide. *Am J Surg* **145**(2): 221–225, 1983.
 - 308) Bruera ED, MacEachern J, Spachynski KA, *et al*: Comparison of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of controlled release and immediate release metoclopramide for the management of chronic nausea in patients with advanced cancer. *Cancer* **74**(12): 3204–3211, 1994.
 - 309) Chen HC, Leung SW, Wang CJ, *et al*: Effect of megestrol acetate and prepulsid on nutritional improvement in patients with head and neck cancers undergoing radiotherapy. *Radiother Oncol* **43**(11): 75–79, 1997.
 - 310) Plasse TF, Gorter RW, Krasnow SH, *et al*: Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacol Biochem Behav* **40**(3): 695–700, 1991.
 - 311) Nelson K, Walsh D, Deeter P, *et al*: A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *J Palliat Care* **10**(1): 14–18, 1994.
 - 312) Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, *et al*: Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* **20**(2): 567–573, 2002.
 - 313) Ray PD, Hanson RL and Lardy HA: Inhibition by hydrazine of glycineogenesis in the rat. *J Biol Chem* **245**(4): 690–696, 1970.
 - 314) Kosty MP, Fleischman SB, Herndon JE 2nd, *et al*: Cisplatin, vinblastine and hydrazine sulfate in advanced, non-small-cell lung cancer: a randomized placebo-controlled, double-blind phase III study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* **12**(6): 1113–1120, 1994.
 - 315) Loprinzi CL, Goldberg RM, Su JQ, *et al*: Placebo-controlled trial of hydrazine sulfate in patients with newly diagnosed non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **12**(6): 1126–1129, 1994.
 - 316) Loprinzi CL, Kuross SA, O'Fallon JR, *et al*: Randomized placebo-controlled evaluation of hydrazine sulfate in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* **12**(6): 1121–1125, 1994.
 - 317) Bogdanovich S, Krag TO, Barton ER, *et al*: Functional improvement of dystrophic muscle by myostatin blockade. *Nature* **420**(6914): 418–421, 2002.
 - 318) Bogdanovich S, Perkins KJ, Krag TO, *et al*: Myostatin propeptide-mediated amelioration of dystrophic pathophysiology. *FASEB J* **19**(6): 543–549, 2005.
 - 319) Nakatani M, Takehara Y, Sugino H, *et al*: Transgenic expression of a myostatin inhibitor derived from follistatin increases skeletal muscle mass and ameliorates dystrophic pathology in mdx mice. *FASEB J* **22**(2): 477–487, 2008.
 - 320) Zhou X, Wang JL, Lu J, *et al*: Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRII B antagonism leads to prolonged survival. *Cell* **142**(4): 531–543, 2010.
 - 321) Tisdale MJ: Reversing cachexia. *Cell* **142**(4): 511–512, 2010.
 - 322) Kung T, Springer J, Doehner W, *et al*: Novel treatment

- approaches to cachexia and sarcopenia: highlights from the 5th cachexia conference (Barcelona, Spain 5–8 December 2009). *Expert Opin Investig Drugs* **19** (4): 579–585, 2010.
- 323) Chen JL, Walton KL, Winbanks CE, *et al*: Elevated expression of activins promotes muscle wasting and cachexia. *FASEB J* **28**(4): 1711–1723, 2014.
 - 324) Latres E, Pangilian J, Milosio L, *et al*: Myostatin blockade with a fully human monoclonal antibody induces muscle hypertrophy and reverses muscle atrophy in young and aged mice. *Skelet Muscle* **5**: 34–46, 2015.
 - 325) Agteresch HJ, Dagnelie PC, van der Gaast A, *et al*: Randomized clinical trial of adenosine 5'-triphosphate in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* **92**(4): 321–328, 2000.
 - 326) Agteresch HJ, Rietveld T, Kerkhofs LG, *et al*: Beneficial effects of adenosine triphosphate on nutritional status in advanced lung cancer patients: a randomized clinical trial. *J Clin Oncol* **20**(2): 371–378, 2002.
 - 327) Martin DS, Spriggs D and Koutcher JA: A concomitant ATP-depleting strategy markedly enhances anticancer agent activity. *Apoptosis* **6**(1–2): 125–131, 2001.
 - 328) Geschwind JF, Ko YH, Torbenson MS, *et al*: Novel therapy for liver cancer: direct intraarterial injection of a potent inhibitor of ATP production. *Cancer Res* **62**(14): 3909–3913, 2002.
 - 329) Bogoyevitch MA and Fairlie DP: A new paradigm for protein kinase inhibition: blocking phosphorylation without directly targeting ATP binding. *Drug Discov Today* **12**(15–16): 622–633, 2007.
 - 330) Eda H, Tanaka Y and Ishitsuka H: 5'-Deoxy-5-fluorouridine improves cachexia by a mechanism independent of its antiproliferative action in colon 26 adenocarcinoma-bearing mice. *Cancer Chemother Pharmacol* **29**(1): 1–6, 1991.
 - 331) Hussey HJ, Todorov PT, Field WN, *et al*: Effect of a fluorinated pyrimidine on cachexia and tumour growth in murine cachexia models: relationship with a proteolysis inducing factor. *Br J Cancer* **83**(1): 56–62, 2000.
 - 332) Panton LB, Rathmacher JA, Baier S, *et al*: Nutritional supplementation of the leucine metabolite β -hydroxy- β -methylbutyrate (hmb) during resistance training. *Nutrition* **16**(9): 734–739, 2000.
 - 333) Clark RH, Feleke G, Din M, *et al*: Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus-associated wasting using β -hydroxy β -methylbutyrate, glutamine, and arginine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **24** (3): 133–139, 2000.
 - 334) May PE, Barber A, D'Olimpio JT, *et al*: Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of β -hydroxy- β -methylbutyrate, arginine, and glutamine. *Am J Surg* **183**(4): 471–479, 2002.
 - 335) Rathmacher JA, Nissen S, Panton L, *et al*: Supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB), arginine, and glutamine is safe and could improve hematological parameters. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **28**(2): 65–75, 2004.
 - 336) Berk L, James J, Schwartz A, *et al*: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a β -hydroxyl β -methyl butyrate, glutamine, and arginine mixture for the treatment of cancer cachexia (RTOG0122). *Support Care Cancer* **16**(10): 1179–1188, 2008.
 - 337) Clements RH, Saraf N, Kakade M, *et al*: Nutritional effect of oral supplement enriched in beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, glutamine and arginine on resting metabolic rate after laparoscopic gastric bypass. *Surg Endosc* **25**(5): 1376–1382, 2011.
 - 338) Hunter DC, Weintraub M, Blackburn GL, *et al*: Branched chain amino acids as the protein component of parenteral nutrition in cancer cachexia. *Br J Surg* **76**(2): 149–153, 1989.
 - 339) Okada A, Mori S, Totsuka M, *et al*: Branched-chain amino acids metabolic support in surgical patients: a randomized, controlled trial in patients with subtotal or total gastrectomy in 16 Japanese institutions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **12**(4): 332–337, 1988.
 - 340) Sandstedt S, Jorfeldt L and Larsson J: Randomized, controlled study evaluating effects of branched chain amino acids and alpha-ketoisocaproate on protein metabolism after surgery. *Br J Surg* **79**(3): 217–220, 1992.
 - 341) Fernstrom JD: Dietary effects on brain serotonin synthesis: relationship to appetite regulation. *Am J Clin Nutr* **42**(5 Suppl): 1072–1082, 1985.
 - 342) Cangiano C, Laviano A, Meguid MM, *et al*: Effects of administration of oral branched-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* **88**(8): 550–552, 1996.
 - 343) Aversa Z, Bonetto A, Costelli P, *et al*: β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) attenuates muscle and body weight loss in experimental cancer cachexia. *Int J Oncol* **38**(3): 713–720, 2011.
 - 344) Alves CR, Santiago BM, Lima FR, *et al*: Creatine supplementation in fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **65**(9): 1449–1459, 2013.
 - 345) Rawson ES and Venezia AC: Use of creatine in the elderly and evidence for effects on cognitive function in young and old. *Amino Acids* **40**(5): 1349–1362, 2011.
 - 346) Kristensen CA, Askenasy N, Jain RK, *et al*: Creatine and cyclocreatine treatment of human colon adenocarcinoma xenografts: 31P and 1H magnetic resonance spectroscopic studies. *Br J Cancer* **79**(2): 278–285, 1999.
 - 347) Miller EE, Evans AE and Cohn M: Inhibition of rate of tumor growth by creatine and cyclocreatine. *Proc Natl Acad Sci USA* **90**(8): 3304–3308, 1993.
 - 348) Norman K, Stübler D, Baier P, *et al*: Effects of creatine supplementation on nutritional status, muscle function and quality of life in patients with colorectal cancer—A double blind randomised controlled trial. *Clin Nutr* **25**(4): 596–605, 2006.
 - 349) Rivera S, Azcón-Bieto J, López-Soriano FJ, *et al*: Amino acid metabolism in tumour-bearing mice. *Biochem J* **249**(2): 443–449, 1988.
 - 350) Souba WW: Glutamine and cancer. *Ann Surg* **218**(6): 715–728, 1993.
 - 351) Salomão EM and Gomes-Marcondes MC: Light aerobic physical exercise in combination with leucine and/or glutamine-rich diet can improve the body composition and muscle protein metabolism in young tumor-bearing rats. *J Physiol Biochem* **68**(4): 493–501, 2012.
 - 352) Ziegler TR, Young LS, Benfell K, *et al*: Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Intern Med* **116**(10): 821–828, 1992.
 - 353) Chasen MR, Hirschman SZ and Bhargava R: Phase II study of the novel peptide–nucleic acid AVR118 in the management of cancer-related anorexia/cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **1**(1): 98–99, 2010.
 - 354) Chasen MR, Bhargava R, Hirschman SZ, *et al*: Phase II

- study of OHR/AVR118 in anorexia-cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **4**(4): 335–336, 2013.
- 355) Dingemans AM, de Vos-Geelen J, Langen R, *et al*: Phase II drugs that are currently in development for the treatment of cachexia. *Expert Opin Investig Drugs* **23**(12): 1655–1669, 2014.
 - 356) Detsky AS, Baker JP, O'Rourke K, *et al*: Perioperative parenteral nutrition: a meta-analysis. *Ann Intern Med* **107**(2): 195–203, 1987.
 - 357) Jensen S: Clinical effects of enteral and parenteral nutrition preceding cancer surgery. *Med Oncol Tumor Pharmacother* **2**(3): 225–229, 1985.
 - 358) Donaldson SS: Nutritional support as an adjunct to radiation therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **8**(3): 302–310, 1984.
 - 359) McGeer AJ, Detsky AS and O'Rourke K: Parenteral nutrition in cancer patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis. *Nutrition* **6**(3): 233–240, 1990.
 - 360) Barber MD, Fearon KC, Delmore G, *et al*: Should cancer patients with incurable disease receive parenteral or enteral nutritional support? *Eur J Cancer* **34**(3): 279–285, 1998.
 - 361) Copeland EM 3rd: Historical perspective on nutritional support of cancer patients. *CA Cancer J Clin* **48**(2): 67–68, 1998.
 - 362) Iestra JA, Fibbe WE, Zwinderman AH, *et al*: Parenteral nutrition following intensive cytotoxic therapy: an exploratory study on the need for parenteral nutrition after various treatment approaches for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* **23**(9): 933–939, 1999.
 - 363) Lundholm K, Daneryd P, Bosaeus I, *et al*: Palliative nutritional intervention in addition to cyclooxygenase and erythropoietin treatment for patients with malignant disease: Effects on survival, metabolism, and function. *Cancer* **100**(9): 1967–1977, 2004.
 - 364) Argilés JM, López-Soriano FJ and Busquets S: Novel approaches to the treatment of cachexia. *Drug Discov Today* **13**(1–2): 73–78, 2008.
 - 365) Cerchietti LC, Navigante AH, Peluffo GD, *et al*: Effects of celecoxib, medroxyprogesterone, and dietary intervention on systemic syndromes in patients with advanced lung adenocarcinoma: A pilot study. *J Pain Symptom Manage* **27**(1): 85–95, 2004.
 - 366) Cerchietti LC, Navigante AH and Castro MA: Effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic n-3 fatty acids from fish oil and preferential Cox-2 inhibition on systemic syndromes in patients with advanced lung cancer. *Nutr Cancer* **59**(1): 14–20, 2007.
 - 367) Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, *et al*: A phase II study with antioxidants, both in the diet and supplemented, pharmaconutritional support, progestagen, and anti-cyclooxygenase-2 showing efficacy and safety in patients with cancer-related anorexia/cachexia and oxidative stress. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **15**(5): 1030–1034, 2006.
 - 368) Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, *et al*: Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment for patients with cancer cachexia: interim results. *Nutrition* **24**(4): 305–313, 2008.
 - 369) Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, *et al*: Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. *Oncologist* **15**(2): 200–211, 2010.
 - 370) Sayin VI, Ibrahim MX, Larsson E, *et al*: Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice. *Sci Transl Med* **6**(221): 221ra15, 2014.
 - 371) Le Gal K, Ibrahim MX, Wiel C, *et al*: Antioxidants can increase melanoma metastasis in mice. *Sci Transl Med* **7**(308): 308re8, 2015.
 - 372) Piskounova E, Agathocleous M, Murphy MM, *et al*: Oxidative stress inhibits distant metastasis by human melanoma cells. *Nature* **527**(7577): 186–191, 2015.

〈訂正〉

展望第9号（2015年10月30日発行）6頁: 表4に間違いがありました。ここに表4および文献157）を新たに掲載し訂正させていただきます。

表 4 食欲増進と食欲抑制の神経ペプチド
(文献¹⁵⁷⁾より引用)

食欲増進因子
Neuropeptide Y (NPY)
Agouti-related protein (AGRP)
Melanin-concentrating hormone (MCH)
Hypocretin 1 and 2 (Orexin A and B)
Galanin
Norepinephrine
Opioids
Ghrelin
食欲抑制因子
α -melanocyte-stimulating hormone (α -MSH)
Corticotropin-releasing hormone (CRH)
Thyrotropin-releasing hormone (TRH)
Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART)
Pro-opiomelanocortin (POMC)
Insulin
IL-1 β
Urocortin
Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)
Oxytocin
Neurotensin
Serotonin
Dopamine
Histamine
Cholecystokinin
Bombesin
Calcitonin gene-related peptide
Pituitary adenylate-cyclase activating polypeptide
Leptin

157) Ohnuma T: Anorexia and cachexia. In Cancer Medicine (eds by Bast RC Jr, Croce CM, Hait WN, Hong WK, Kufe DW, Pollack RE, Weichselbaum RR, Holland JF), 9th Ed, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ 07030, 2016. (in press)



5-Fluorouracil (5-FU) の効果増強を目指した 創薬の歴史と取り組み

前原 喜彦^{*1,2} 沖 英 次^{*1} 佐伯 浩司^{*1} 徳永えり子^{*3} 北尾 洋之^{*2,4}
飯森 真人^{*4} 新美晋一郎^{*2} 片岡 裕貴^{*4} 江見 泰徳^{*1} 掛地 吉弘^{*5}
馬場 秀夫^{*6} 白坂 哲彦^{*7}

[*Jpn J Cancer Chemother* 43(7): 845-854, July, 2016]

Evolving 5-Fluorouracil Therapy to Achieve Enhanced Efficacy—Past and Current Efforts of Researchers: Yoshihiko Maehara^{*1,2}, Eiji Oki^{*1}, Hiroshi Saeki^{*1}, Eriko Tokunaga^{*3}, Hiroyuki Kitao^{*2,4}, Makoto Imori^{*4}, Shinichiro Niimi^{*2}, Yuki Kataoka^{*4}, Yasunori Emi^{*1}, Yoshihiro Kakeji^{*5}, Hideo Baba^{*6} and Tetsuhiko Shirasaka^{*7} (^{*1}Dept. of Surgery and Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ^{*2}Innovative Anticancer Strategy for Therapeutics and Diagnosis Group, Innovation Center for Medical Redox Navigation, Kyushu University, ^{*3}Dept. of Breast Oncology, National Hospital Organization, Kyushu Cancer Center, ^{*4}Dept. of Molecular Oncology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ^{*5}Division of Gastrointestinal Surgery, Dept. of Surgery, Graduate School of Medicine, Kobe University, ^{*6}Dept. of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, ^{*7}Kitasato Institute for Life Sciences, Kitasato University)

Summary

5-fluorouracil (5-FU) therapy has advanced greatly over the past 50 years, achieving enhanced therapeutic effects and reduced adverse effects. By taking advantage of the metabolism of 5-FU, researchers have made efforts to develop prodrugs, combination drug products, and combination therapy regimens via biochemical modulation (BCM) with alteration of the drug metabolism. Examples include the advent of the prodrug tegafur (FT), followed by tegafur-uracil (UFT) and tegafur-gimeracil-potassium oxonate (S-1) as combined products based on BCM. In the current standard treatment for gastrointestinal cancers, anticancer 5-FU derivatives serve as a platform for combination regimens with other cytotoxic agents or molecular-targeted drugs. To provide further improvements in anticancer therapy outcomes, novel molecular-targeted agents, immune checkpoint inhibitors, and other drugs are being developed, but 5-FU remains an attractive target that shows further potential for increased efficacy. In the future, the evolution of anticancer therapy with 5-FU derivatives is expected to continue via a variety of approaches. **Key words:** 5-FU, Gastrointestinal cancers, Prodrugs, Biochemical modulation

要旨 5-fluorouracil (5-FU) はその代謝特性を背景に、プロドラッグの開発、あるいは配合剤や併用薬により代謝に影響を及ぼすバイオケミカルモジュレーション (BCM) をとおして効果増強と副作用軽減を図りつつ、50 年以上にわたり進化を遂げてきた。プロドラッグとして 5-FU から tegafur (FT), さらに BCM 理論により tegafur-uracil (UFT), tegafur-gimeracil-potassium oxonate (S-1) が誕生した。現在、5-FU 系抗がん薬をプラットフォームとした他の殺細胞薬、分子標的治療薬との併用レジメンが、消化器がん領域の標準治療となっている。さらなる治療成績向上を目指し、新たな分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害薬などの開発が進行しているが、5-FU そのものについても効果増強の伸びしろがまだ残されており、今後も 5-FU 系抗がん薬は様々なアプローチによって進化し続けると考えられる。

^{*1} 九州大学大学院・消化器・総合外科

^{*2} 九州大学・先端融合医療レドックスナビ研究拠点・先端がん診断・創薬グループ

^{*3} 国立病院機構 九州がんセンター・乳腺科

^{*4} 九州大学大学院・がん分子病態学講座

^{*5} 神戸大学大学院医学研究科・外科学講座・食道胃腸外科学分野

^{*6} 熊本大学大学院・消化器外科学

^{*7} 北里大学生命科学研究所

連絡先: 〒 812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1 九州大学大学院・消化器・総合外科

前原 喜彦

はじめに

近年、固形がんに対する薬物療法は、分子標的治療薬の導入など大きく発展を遂げた。しかし、消化器がんを中心に未だ殺細胞薬の5-FUがキードラッグとして重要な役割を果たしている。5-FUはウラシルの5位の水素がフッ素に置換した構造をもつピリミジン化合物で、1957年に米国のHeidelbergら¹⁾により合成された。他の多くの抗がん薬は化合物そのものが、がん細胞に直接的に作用して殺細胞効果を示すのに対し、5-FUはいくつかの代謝過程を経て活性代謝物となり効果を発揮する。また、代謝過程の様々なポイントで、他の化合物による生化学的修飾すなわちバイオケミカルモジュレーション(BCM)を行うことにより、効果増強あるいは有害反応の軽減を図ることが可能である。これらの特性を背景に、プロドラッグの開発、あるいはモジュレーターの併用などとおして5-FUは50年以上にわたり進化を続けており、さらにその歩みはやむことはないと考えている。本稿では、5-FUの効果増強を目指した創薬の歴史と将来展望について概説する。

I. 5-FUの代謝・分解と作用機序

5-FUは生体内でウラシルと同様の経路、同じ酵素により代謝・分解され(図1)、その抗腫瘍活性は腫瘍組織における同化と異化のバランスの上に成り立っている。

1. 5-FUの代謝

5-FUは細胞内に取り込まれた後、最終的にFUTPおよびFdUMPという二つの活性代謝物となり、FUTPはRNA機能障害、FdUMPはDNA合成阻害を起こして抗腫瘍作用を示す。すなわちRNA合成経路では、まずUP

により5-FUがFUrdに変換されリン酸化が進行し、あるいは5-FUからOPRTにより直接作用することによりFUMPに、さらにFUDPを経てFUTPとなる。FUTPはウラシルの代謝物であるUTPと拮抗してRNAに取り込まれた後、リボソームRNAの成熟を阻害してRNAの機能障害を引き起こす。一方、DNA合成経路では、5-FUはOPRTを律速酵素としてFUMP→FUDP→FdUDPの経路を介してFdUMPとなる。通常、TSはdUMPの水素を還元型葉酸に含まれるメチル基に変換することによりdTMPを合成する。このdTMPを用いてDNA合成が進んでいく。しかし、FdUMPはTSと還元型葉酸との三者結合体(ternary complex)を構成するものの、フッ素が結合しているため還元型葉酸のメチル基がFdUMPに転移できない。そのためdUMPにメチル基を転移することができるfreeのTSが減少するためにdTMPの生成が抑制され、DNA合成が阻害される²⁾。FdUMPはdUMPと比べ、TSとの結合力は1,700倍強いとされる³⁾。FdUMPの一部はFdUTPに変換され、dTTPの代わりにDNAに組み込まれることにより、正常な機能が維持できないDNAが作られ、DNA機能障害が起こるが、dUTPaseによりFdUMPに速やかに変換され、DNAに組み込まれるのを防いでいる。

2. 5-FUの分解

5-FUはウラシルと同様、肝に存在するDPDにより、その約80~85%がFDHUに分解され、最終的にF-β-Alaとなって不活化し、尿中に排泄される⁴⁾。

II. 5-FUの効果増強を図るための戦略

5-FUの同化・異化経路を踏まえ、効果増強を図る戦略としてプロドラッグの開発、5-FUのBCMなどが試

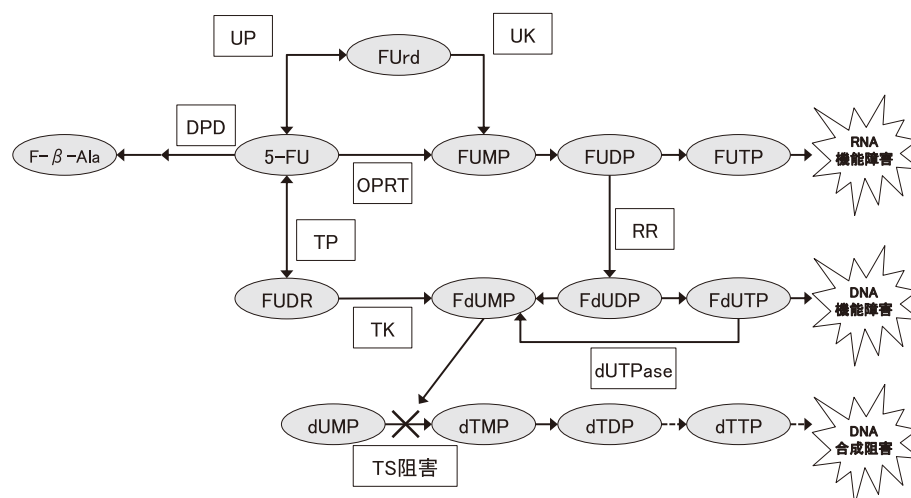


図1 5-FUの代謝・分解経路と作用機序

(Longley DB, Harkin DP and Johnston PG: 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer* 3(5): 330-338, 2003 を参考に著者作成)

一般名	略号	化学構造式	一般名	略号	化学構造式
フルオロウラシル	5-FU	 分子量: 130	エミテフル	BOF-A2	 分子量: 558
消化器癌における適応症	用量		(開発中止)		
胃癌、肺癌、結腸・直腸癌、肝臓、 (他の抗悪性腫瘍薬または放射線 と併用)食道癌	癌腫・剤形等により用法・ 用量が異なる。				
テガフル	FT	 分子量: 200	ドキシフルリジン	5'-DFUR	 分子量: 246
消化器癌における適応症	用量		消化器癌における適応症	用量	
胃癌、結腸・直腸癌	内服: 800~1,200mg/日 注射: 20mg/kg/日 坐剤: 750mg~2g/日		胃癌、結腸・直腸癌	800~1,200mg/日	
テガフル・ ウラシル	UFT	 テガフル 分子量: 200 ウラシル 分子量: 112	カペシタビン	Cape	 分子量: 359
消化器癌における適応症	用量		消化器癌における適応症	用量	
胃癌、肺臓癌、胆嚢・胆管癌、 肝臓癌、結腸・直腸癌	①FTとして300~600mg/日 ②FT300~600mg/日 (300mg/m ² を基準)、 LV75mg投与。		結腸癌における術後補助化学療法 (B法)。治癒切除不能な進行・再発 の結腸・直腸癌、胃癌 (C法)	B法: 1.33m ² 未満: 3,000mg/日、 1.33~1.57m ² 未満: 3,600mg/日、 1.57~1.81m ² 未満: 4,200mg/日、 1.81m ² 以上: 4,800mg/日 C法: (結腸・直腸癌は 他の抗腫瘍薬、胃癌は 白金製剤併用) 1.36m ² 未満: 2,400mg/日、 1.36~1.66m ² 未満: 3,000mg/日、 1.66~1.96m ² 未満: 3,600mg/日、 1.96m ² 以上: 4,200mg/日	
テガフル・ ギメラシル・ オテラシルカリウム	S-1	 テガフル 分子量: 200 ギメラシル 分子量: 146 オテラシルカリウム 分子量: 195	カルモフル	HCFU	 分子量: 257
消化器癌における適応症	用量		(2008年、販売中止)		
胃癌、結腸・直腸癌、肺癌、胆道癌	体表面積当たり 1.25m ² 未満: 80mg/日、 1.25~1.5m ² 未満: 100mg/日、 1.5m ² 以上: 120mg/日				

図 2 5-FU と主なプロドラッグ

(塚越 茂/編著: 抗がん剤開発の軌跡, 先端医学社, 東京, 1998, p65 および各薬剤添付文書を参考に著者作成)

みられている。

1. プロドラッグの開発

薬剤のプロドラッグ化は、母化合物あるいは活性代謝物の薬理作用の持続、副作用の軽減、バイオアベイラビリティの改善、作用部位への選択的移行などが期待できる。これらの目的に沿って、様々な5-FUのプロドラッグが開発されてきた(図2)。

テガフル (FT) は最初が開発された5-FUのプロドラッグである。5-FUのN-1位にテトラヒドロフランが結合した構造をもち、投与後、肝薬物代謝酵素チトクロームP450により5-FUへ変換される。他の抗がん薬が濃度依存的に抗腫瘍効果を示すなか、FTは濃度を上げてもらうほどの効果は示せなかった。その後、下山ら⁵⁾が5-FUの抗腫瘍効果は濃度依存的ではなく、低濃度による長時間接触型の抗がん薬であることを発見したことから、5-FUの特性を考慮したFTの経口抗がん薬としての臨床開発が進んでいった。FTでは、変換された5-FUがDPDにより速やかに分解されて不活性化するため、この問題を解決すべくDPD阻害剤配合のUFTおよびS-1が開発された。この他、5-FUのプロドラッグであるEM-FUにDPD阻害剤のCNDPをイソフタル酸によりエステル結合させたエミテフル (BOF-A2) が検討されたが⁶⁾、血液毒性により開発中止となった。

一方、選択的に腫瘍内5-FU濃度を上昇させ、5-FUの効果増強をねらったドキシフルリジン (5'-DFUR)、カペシタビンが開発された。5'-DFURはFUr dの構造を修飾したもので、腫瘍組織において高活性であるTPにより5-FUへ変換される。しかし、TPは腸管でも活

性が高いため、5'-DFURは下痢が問題となっていた。カペシタビンは肝臓のCE、CD、腫瘍のTPを利用して段階的に5-FUに変換されるようデザインされている。この他、5-FUのカルバモイル誘導体であるカルモフル (HCFU) は、非酵素的反応により5-FUへ変換される⁷⁾。

2. ウラシル: DPD 阻害剤 (図3-A)

ウラシルは核酸構成成分であるピリミジン塩基の一つである。単独では抗腫瘍作用、毒性をほとんど示さないが、DPDに対する本来の基質であり、DPDによる5-FUの分解を競合的に阻害する。従来からフッ化ピリミジンとピリミジンの併用により抗腫瘍効果が増強すること、同時に毒性もまた増強することがわかっていた。1978年、Fujiiら⁸⁾はFTの抗腫瘍効果をウラシルが最も増強し、しかも、その併用比率によっては毒性を強めることなく抗腫瘍効果を高められることを見いだした。そして基礎実験により、効果と副作用のバランスにおいてFTとウラシルの最適な併用比率が1:4 (モル比)であることを明らかにし、UFTの開発に至った。

3. ギメラシル (CDHP) : DPD 阻害剤 (図3-イ, 図4)

臨床応用されているもう一つのDPD阻害剤のCDHPは、ウラシルと比べて約180倍強いDPD阻害作用を有する⁹⁾。なお、5-FUの異化による産物のF-β-Alaは臨床で問題となる手足症候群 (HFS) の原因ではないかと推察されている¹⁰⁾。CDHPが配合されているS-1では、CDHPの強力なDPD阻害により血中5-FU濃度が上昇し、血中F-β-Ala濃度は減少する。S-1は、これまでの

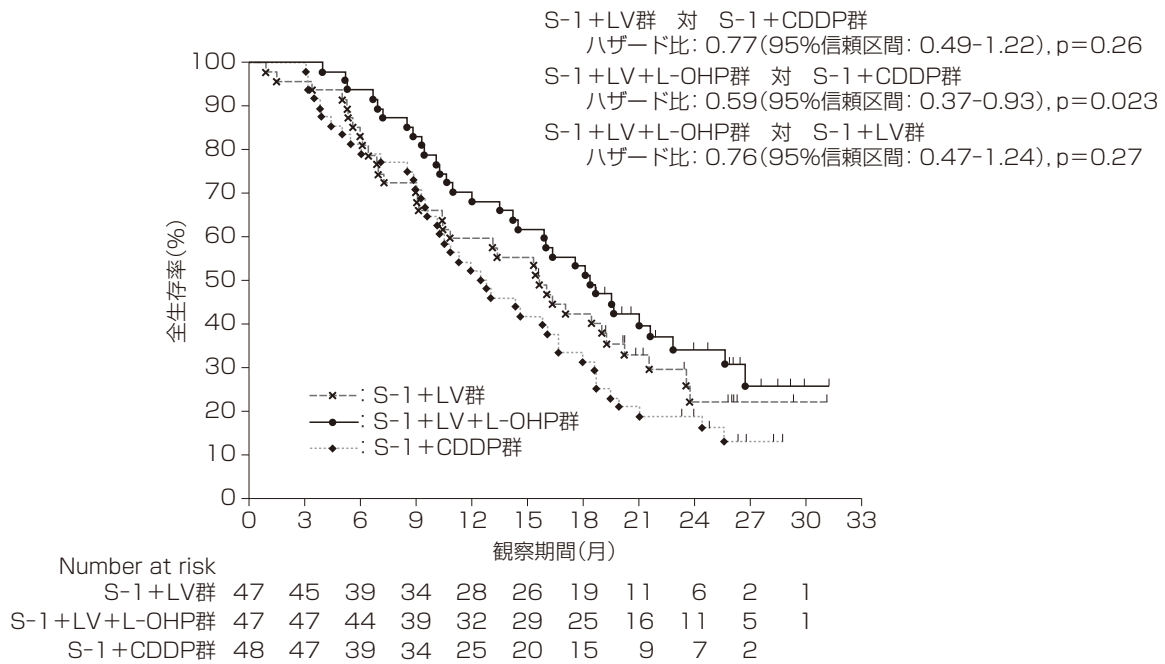


図 5 切除不能胃がんに対する S-1+LV の効果 (ランダム化臨床第 II 相試験)²³⁾
(*Lancet Oncol* 17(1): 99-108, 2016 より引用)

が DNA に組み込まれないように FdUMP に戻す酵素であるため、TAS-114 により dUTPase を阻害することで、併用投与された 5-FU から変換された FdUTP の DNA への取り込み量が高まり、DNA 機能障害が起こり、効果が増強されることが期待できる¹⁴⁾。HeLa 細胞に対して 5-FU の代謝物である FdUrd と TAS-114 で処理した際、FdUrd 単独と比較して TAS-114 を併用することで DNA に組み込まれた 5-FU 量は大幅に増加した¹⁵⁾。現在、固形がんを対象とし、TAS-114 とカペシタビンの併用および S-1 との併用について第 I 相試験が進行中である (NCT01610479, NCT02454062)。

6. ロイコボリン (LV): 還元型葉酸製剤 (図 3-オ)

1978 年、Ullman ら¹⁶⁾ は還元型葉酸製剤の LV が 5-FU 系抗がん薬の抗腫瘍活性を増強することを報告した。LV 自体は細胞毒性を有しておらず、LV は生化学的な細胞内環境の修飾のみで 5-FU の効果増強を達成した最初の BCM ともいえ、重要なモジュレーターである。日本では、活性を有する光学異性体の *l*-LV である注射薬と活性を有さない *d*-LV が含まれている経口薬が承認され使用されている。

LV による 5-FU の効果増強メカニズムは次のように考えられている。5-FU の活性型である FdUMP は、補酵素で還元型葉酸である MeTHF の存在下において TS-FdUMP-MeTHF の三者結合体を形成することで、TS 活性を阻害する。このように、FdUMP が TS を阻害するには MeTHF を必要とするが、そもそも MeTHF はプリンの *de novo* 合成系や物質のメチル化に関与してい

るため、投与されている 5-FU が十分な細胞毒性を発揮するための MeTHF が腫瘍細胞内に存在するとは限らない。そこで LV を投与して、その代謝産物である MeTHF 濃度を高めておけば、TS-FdUMP-MeTHF の三者結合体がより安定化し、TS の働きを持続的に阻害することができ、DNA 合成阻害効果が増強されると考えられる¹⁷⁾。UFT は LV の併用により効果増強が期待でき、すでに UFT/LV 療法として切除不能大腸がんおよび大腸がんの術後補助化学療法に対して臨床応用されている¹⁸⁻²²⁾。また、S-1 についても LV との併用により、効果が増強することを示唆する臨床データが得られている。切除不能胃がんの一次治療として標準療法である S-1+CDDP 療法と比較した臨床第 II 相試験では、S-1+CDDP 療法の奏効率および生存期間が 46%、12.6 か月と比較して、S-1+LV+L-OHP 群は 66%、18.4 か月と良好な結果を示した (それぞれ p=0.063, p=0.023) (図 5)²³⁾。現在、S-1 と LV の配合剤 (TAS-118) の臨床開発が進行している (NCT02322593)。一方、カペシタビンは早期の臨床試験の結果、LV を併用することによる効果増強はみられず、毒性のみが増強したこと²⁴⁾ から、その後の臨床開発は進められなかった。

Ⅲ. 他剤との併用による 5-FU の効果増強のメカニズム

臨床では 5-FU をエフェクターとし、他剤と併用することで 5-FU の効果を高める BCM が応用されている。

1. メトトレキサート (MTX) : 葉酸代謝拮抗薬

(図 3-カ)

5-FU の BCM は葉酸代謝拮抗薬である MTX を 5-FU に先行して投与すると、相乗的な殺細胞効果が得られるとした 1977 年の Bertino ら²⁵⁾の報告に端を発する。MTX はそれ自体が細胞毒性を有し、MTX の投与によりプリン合成の過程が抑制され、PRPP が細胞内に蓄積する²⁶⁾。PRPP が増加することにより OPRT の働きが增强され、5-FU 由来の FUMP から FUTP への生成が促進され、FUTP の RNA への組み込みが増加し、5-FU の効果増強につながると考えられる。この他、FdUMP と TS の結合増強ならびに DNA 合成阻害^{25,27)}などが、MTX による 5-FU の効果増強メカニズムとされている。MTX による BCM は、MTX と 5-FU の交代療法として臨床応用されたが、高度腹膜播種胃癌症例に対する第Ⅲ相試験である JCOG0106 試験において 5-FU への上乘せ効果を示すことはできなかった²⁸⁾。

2. シスプラチン (CDDP) : 白金化合物 (図 3-キ)

CDDP は代表的な白金化合物で、白金と DNA 鎖が架橋を形成することにより、DNA 合成および細胞分裂を阻害して抗腫瘍効果を示す。5-FU と併用した際の効果増強メカニズムは次のように考えられている。CDDP が細胞膜に作用し、メチオニンの細胞内への取り込みを抑制する。細胞内メチオニン貯蔵が減少すると、細胞内でのメチオニンの合成が亢進し、メチル基供与のために葉酸代謝が活性化して還元型葉酸が増加する。ここに 5-FU 由来の FdUMP が存在すると、TS-FdUMP-Me THF の三者結合体が増加し、TS 活性は低下して DNA 合成が阻害される²⁹⁾。S-1 と CDDP との併用 (SP 療法) は、日本における切除不能胃癌の標準レジメンとなっている³⁰⁾。また、カペシタビンと CDDP との併用 (XP 療法) も特に HER2 強陽性胃癌に対して、抗 HER2 抗体薬のトラスツズマブとの併用の標準レジメンとなっている³¹⁾。

3. オキサリプラチン (L-OHP) : 白金化合物

(図 3-ク)

L-OHP は他の白金化合物と同様に白金-DNA 架橋を形成し、DNA の複製および転写を阻害する。ヒト結腸がん細胞株を用いた検討では、L-OHP 存在下で 5-FU の異化産物である FUH₂ の減少が認められており、L-OHP の DPD 活性阻害作用が示唆されている。なお、L-OHP 併用による総還元型葉酸の細胞内濃度に変化はみられなかった。これらの知見から、L-OHP による 5-FU の効果増強は 5-FU の異化抑制によるものと推察される³²⁾。また、L-OHP が p53 の働きにより dUTPase の発現を抑制し、5-FU 由来の dUTP による DNA 機能障害

を増強することが報告されている³³⁾。さらに L-OHP は dUTPase だけでなく、チミジル酸・サルベージ合成経路の TK1 や新規合成経路の DHFR、TS の発現を抑制することにより、dTTP 合成を強く抑制することが報告されており、5-FU 由来の dUTP による DNA 機能障害がさらに増強されると考えられる³⁴⁾。切除不能大腸がん肝転移組織を用いた研究で、L-OHP 治療歴を有する例では白金系薬剤耐性に関与するとされる ERCC1 および DPD 蛋白の発現レベルが高く、両者は相関することが確認された。この結果から、L-OHP 抵抗性腫瘍に対しては DPD 阻害作用を有する DIF が、non-DIF よりも効果が高い可能性が示唆された³⁵⁾。L-OHP と S-1 との併用 (SOX 療法)、L-OHP とカペシタビンとの併用 (CapeOX 療法) は、切除不能大腸がん一次治療の標準レジメンの一つであり、胃癌においても臨床応用されている³⁶⁻³⁸⁾。

4. イリノテカン (CPT-11) : トポイソメラーゼ阻害薬 (図 3-ケ)

CPT-11 は主として肝臓で、カルボキシエステラーゼの触媒を受けて活性体の SN-38 に変換される。SN-38 は、トポイソメラーゼ I を阻害することにより DNA 合成を阻害し、抗腫瘍効果を発揮する。5-FU の標的酵素は TS であり、TS の発現量が低い腫瘍に高い有効性を示す一方、TS の発現量が高い腫瘍では十分な効果が期待できない³⁹⁾。消化器がん xenograft モデルを用いた検討で、CPT-11 と S-1 併用時に TS 高発現腫瘍で CPT-11 による TS のダウンレギュレーションが認められたこと、5-FU 耐性腫瘍に対し S-1 と CPT-11 の併用はそれぞれ単独と比べ相乗的作用を示したことなどが報告されている⁴⁰⁾。さらに、CPT-11 の活性代謝物である SN-38 の用量依存的に TS のダウンレギュレーションが認められ、5-FU と SN-38 の併用はそれぞれ単独と比べ細胞増殖を有意に抑制したという *in vitro* 研究⁴⁰⁾、また *in vivo* において S-1 と CPT-11 の併用は、それぞれ単独と比べ細胞増殖を著しく抑制したことも報告されている⁴¹⁾。

切除不能胃癌の一次治療として、S-1 単独療法と S-1+CPT-11 を比較した無作為化比較試験の結果では、S-1 単独療法に対する CPT-11 併用の優越性は証明できなかった⁴²⁾。また、S-1 による既治療の切除不能胃癌を対象として、CPT-11 単独と S-1+CPT-11 を比較した臨床試験においても S-1+CPT-11 の優越性は証明できなかった⁴³⁾。一方、切除不能大腸がんの二次治療として、S-1+CPT-11 (IRIS 療法) と標準的治療である FOL FIRI 療法とを比較した無作為化比較試験の結果、FOL FIRI 療法に対する IRIS 療法の非劣性が証明されてい

	1960	1970	1980	1990	2000	2010
5-FU系抗がん薬 (日本初承認)		5-FU (1967) FT (1974)	UFT (1984) 5'-DFUR (1987)	S-1 (1999) Cape (2003)		
本論文で 登場した薬剤 (日本初承認)		MTX (1963)	CDDP (1984)	CPT-11 (1994) DTX (1997) PTX (1999)	I-LV (1999)	L-OHP (2010)

図 6 5-FU 系抗がん薬を基本とした治療の変遷—消化器領域を中心に: 薬剤の開発

	1990	2000	2010	2020
併用療法名	●: 大腸がん, □: 胃がん, △: 食道がん, ▲: 膵がん			
5-FU/LV	● 切除不能大腸がん 5-FU vs 5-FU/LV メタアナリシス (1992) ● 切除不能大腸がん Mayo regimen vs RPMI regimen (1992) ● 大腸がん 術後補助化学療法 NSABP C-03試験 (1993)			
5-FU + CDDP	△ 切除不能食道がん (1998年)			
UFT/LV	● 切除不能大腸がん 011試験, 012試験 (2002) ● 大腸がん 術後補助化学療法 NSABP C-06試験 (2006)			
FOLFIRI (5-FU, I-LV, CPT-11)	● 切除不能大腸がん FU vs FOLFIRI (2000) ● 切除不能大腸がん B-mab併用 BICC-C試験 (2007) ● 切除不能大腸がん P-mab併用 FOLFIRI vs FOLFIRI+P-mab (2010) ● 切除不能大腸がん C-mab併用 FOLFIRI vs FOLFIRI+C-mab (2009)			
FOLFOX (5-FU, I-LV, L-OHP)	● 切除不能大腸がん FU vs FOLFOX (2002) ● 大腸がん 術後補助化学療法 MOSAIC試験 (2004) ● 大腸がん 術後補助化学療法 NSABP C-07試験 (2007) ● 切除不能大腸がん B-mab併用 NO16966試験 (2008) ● 切除不能大腸がん FOLFOX vs FOLFOX+C-mab (2009) ● 切除不能大腸がん P-mab併用 PRIME試験 (2010)			
FOLFIRINOX	▲ 切除不能膵がん GEM vs FOLFIRINOX (2011)			
FOLFOXIRI	● 切除不能大腸がん FOLFIRI vs FOLFOXIRI (2007) ● 切除不能大腸がん FOLFIRI+B-mab vs FOLFOXIRI+B-mab (2014)			
S-1/LV				
S-1+L-OHP	● 切除不能大腸がん B-mab併用 SOFT試験 (2013) □ 切除不能胃がん S-1+CDDP vs S-1+L-OHP (2015)			
S-1+CDDP	□ 切除不能胃がん SPIRITS試験 (2008)			
S-1+CPT-11	□ 切除不能胃がん GC0301/TOP-002試験 (2011) ● 切除不能大腸がん FIRIS試験 (2010)			
S-1+DTX	□ 切除不能胃がん START試験 (2014)			
S-1+GEM	▲ 切除不能膵がん GEST試験 (2013)			
TAS-118+L-OHP				
S-1+TAS-114				
Cape+CDDP	□ 切除不能胃がん ToGA試験 (2010)			
Cape+L-OHP	● 切除不能大腸がん B-mab併用 NO16966試験 (2008) ● 大腸がん 術後補助化学療法 XELOXA試験 (2011)			
Cape+TAS-114				

図 7 5-FU 系抗がん薬を基本とした治療の変遷—消化器領域を中心に: 併用療法の開発
(以下を参考に著者作成: 日本臨床腫瘍薬学会/監: 改訂第 3 版がん化学療法レジメンハンドブック, 羊土社, 東京, 2013; 大腸癌治療ガイドライン; 胃癌治療ガイドライン; 国立がん研究センター内科レジデント/編: がん診療レジデントマニュアル, 第 6 版, 医学書院, 東京, 2013)

る⁴⁴⁾。

5. タキサン製剤 (図 3-コ)

ヒト胃がん株を用いたヌードラット系において, S-1 とドセタキセルの併用により抗腫瘍効果の増強が確認されている⁴⁵⁾。この効果増強の機序として, ドセタキセル併用により DPD ならびに TS のダウンレギュレーションが誘発されることが示されている⁴⁶⁾。臨床では切除不能胃がんに対し, 一次治療として S-1+ドセタキセル療

法が S-1 単独療法に比べ生存期間を延長したとの無作為化比較試験の結果が報告されている⁴⁷⁾。

IV. 5-FU 系抗がん薬を基本とした治療の変遷

5-FU はその代謝特性を背景に, 効果増強と副作用軽減を図りつつ着実に進化を遂げている。5-FU は基本骨格として消化器がんにおいて最も汎用される薬剤の一つである。図 6, 7 に消化器がん領域での 5-FU 系抗がん薬

5-FU: 5-fluorouracil	FdUTP: fluorodeoxyuridine triphosphate
5'-DFUR: doxifluridine	FT: tegafur
BCM: biochemical modulation	FUDP: fluorouridine diphosphate
B-mab: bevacizumab	FUDR: fluorodeoxyuridine
BOF-A2: emitefur	FUH ₂ : dihydrofluorouracil
CD: cytidine deaminase	FUMP: fluorouridine monophosphate
CDDP: cisplatin	FUrd: fluorouridine
CDHP: gimeracil (5-chloro-2,4-dihydroxypyridine)	FUTP: fluorouridine triphosphate
CE: carboxylesterase	GEM: gemcitabine
C-mab: cetuximab	HCFU: carmofur
CNDP: 3-cyano-2,6-dihydroxypyridine	HFS: hand-foot syndrome
CPT-11: irinotecan	<i>l</i> -LV: <i>l</i> -isomer of leucovorin
DHFR: dihydrofolate reductase	L-OHP: oxaliplatin
DIF: DPD inhibitory fluoropyrimidine	LV: leucovorin
<i>d</i> -LV: <i>d</i> -isomer of leucovorin	MeTHF: methylenetetrahydrofolate (5,10-CH ₂ FH ₄)
DPD: dihydropyrimidine dehydrogenase	MTX: methotrexate
dTDP: deoxythymidine diphosphate	OPRT: orotate phosphoribosyl transferase
dTMP: deoxythymidine monophosphate	Oxo: potassium oxonate
dTTP: deoxythymidine triphosphate	P-mab: panitumumab
DTX: docetaxel	PRPP: phosphoribosyl pyrophosphate
dUDP: deoxyuridine diphosphate	PTX: paclitaxel
dUMP: deoxyuridine monophosphate	RR: ribonucleotide reductase
dUTP: deoxyuridine triphosphate	S-1: tegafur-gimeracil-potassium oxonate
dUTPase: deoxyuridine triphosphatase	SN-38: 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin
EM-FU: 1-ethoxymethyl-5-fluorouracil	TK1: thymidine kinase 1
ERCC1: excision repair cross-complementation group 1	TP: thymidine phosphorylase
F-β-Ala: α-fluoro-β-alanine	TS: thymidylate synthase
FDHU: fluorodihydrouracil	UFT: tegafur-uracil
FdUDP: fluorodeoxyuridine diphosphate	UK: uridine kinase
FdUMP: fluorodeoxyuridine monophosphate	UP: uridine phosphorylase
FdUrd: 5-fluoro-2'-deoxyuridine	UTP: uridine triphosphate

を基本とした治療の変遷をまとめた。プロドラッグ化の創薬として、5-FU からカペシタビンへの発展があり、プロドラッグ化に加えて BCM 理論により UFT, S-1 が誕生した。これらの創薬は主に日本を中心に行われたものである。現在 5-FU 系抗がん薬を基軸とした他の殺細胞薬、血管新生阻害薬のベバシズマブなどとの併用レジメンが、消化器がん領域の標準治療となっている。さらなる治療成績向上を目指し、新たな分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害薬などの開発が進行しているが、5-FU そのものの BCM による効果増強の伸びしろも、まだ残されている。今後も 5-FU 系抗がん薬は様々なアプローチによって進化しつづけると考えられるが、進化することで出現してくる、または他剤と併用することで出現してくる様々な副作用のコントロールも重要であり、いかなる手法で乗り越えることができるのか、今後の大きな課題である。近い将来においては、S-1 と LV の配合剤、S-1 と TAS-114 の併用療法などに期待したい。

文 献

- 1) Heidelberger C, Chaudhuri NK, Danneberg P, *et al*: Fluorinated pyrimidines, a new class of tumor-inhibitory compounds. *Nature* **179**(4561): 663-666, 1957.
- 2) Longley DB, Harkin DP and Johnston PG: 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer* **3**(5): 330-338, 2003.
- 3) Hartmann KU and Heidelberger C: Studies on fluorinated pyrimidines. XIII. Inhibition of thymidylate synthetase. *J Biol Chem* **236**: 3006-3013, 1961.
- 4) Strimpakos AS, Syrigos KN and Saif MW: Pharmacogenetics and biomarkers in colorectal cancer. *Pharmacogenomics J* **9**(3): 147-160, 2009.
- 5) 下山正徳, 木村禰代二: 各種抗がん剤の in vitro における殺細胞作用について—L-1210 細胞を中心に—. *最新医学* **28**(5): 1024-1040, 1973.
- 6) Sugimachi K and Maehara Y: A phase II trial of a new 5-fluorouracil derivative, BOF-A2 (Emitefur), for patients with advanced gastric cancer. *Surg Today* **30**(12): 1067-1072, 2000.
- 7) Maehara Y, Kusumoto H, Anai H, *et al*: 1-Hexylcarbamo-yl-5-fluorouracil is more cytostatic than 5-fluorouracil against human tumors in vitro. *Eur J Cancer Clin Oncol* **23**(10): 1511-1515, 1987.
- 8) Fujii S, Ikenaka K, Fukushima M, *et al*: Effect of uracil and its derivatives on antitumor activity of 5-fluorouracil and 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil. *Gan* **69**

- (6): 763–772, 1978.
- 9) Tatsumi K, Fukushima M, Shirasaka T, *et al*: Inhibitory effects of pyrimidine, barbituric acid and pyridine derivatives on 5-fluorouracil degradation in rat liver extracts. *Jpn J Cancer Res* **78**(7): 748–755, 1987.
 - 10) Yamashita K, Yada H and Ariyoshi T: Neurotoxic effects of α -fluoro- β -alanine (FBAL) and fluoroacetic acid (FA) on dogs. *J Toxicol Sci* **29**(2): 155–166, 2004.
 - 11) Yen-Revollo JL, Goldberg RM and McLeod HL: Can inhibiting dihydropyrimidine dehydrogenase limit hand-foot syndrome caused by fluoropyrimidines? *Clin Cancer Res* **14**(1): 8–13, 2008.
 - 12) Shirasaka T, Shimamoto Y and Fukushima M: Inhibition by oxonic acid of gastrointestinal toxicity of 5-fluorouracil without loss of its antitumor activity in rats. *Cancer Res* **53**(17): 4004–4009, 1993.
 - 13) Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, *et al*: Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators. *Anticancer Drugs* **7**(5): 548–557, 1996.
 - 14) Wilson PM, Danenberg PV, Johnston PG, *et al*: Standing the test of time: targeting thymidylate biosynthesis in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* **11**(5): 282–298, 2014.
 - 15) Yano W, Yokogawa T, Fukuoka M, *et al*: In vitro characterization of a novel dUTPase inhibitor, TAS-114, as a fluoropyrimidine enhancer. *Eur J Cancer* **48**(Suppl 6): 22, 2012.
 - 16) Ullman B, Lee M, Martin DW, *et al*: Cytotoxicity of 5-fluoro-2'-deoxyuridine: requirement for reduced folate cofactors and antagonism by methotrexate. *Proc Natl Acad Sci USA* **75**(2): 980–983, 1978.
 - 17) Evans RM, Laskin JD and Hakala MT: Effect of excess folates and deoxyinosine on the activity and site of action of 5-fluorouracil. *Cancer Res* **41**(9 Pt 1): 3288–3295, 1981.
 - 18) Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, *et al*: Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **20**(17): 3605–3616, 2002.
 - 19) Carmichael J, Popiela T, Radstone D, *et al*: Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **20**(17): 3617–3627, 2002.
 - 20) Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, *et al*: Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* **24**(13): 2059–2064, 2006.
 - 21) Shimada Y, Hamaguchi T, Mizusawa J, *et al*: Randomised phase III trial of adjuvant chemotherapy with oral uracil and tegafur plus leucovorin versus intravenous fluorouracil and levofolinate in patients with stage III colorectal cancer who have undergone Japanese D2/D3 lymph node dissection: final results of JCOG0205. *Eur J Cancer* **50**(13): 2231–2240, 2014.
 - 22) Yoshida M, Ishiguro M, Ikejiri K, *et al*: S-1 as adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: a randomized phase III study (ACTS-CC trial). *Ann Oncol* **25**(9): 1743–1749, 2014.
 - 23) Hironaka S, Sugimoto N, Yamaguchi K, *et al*: S-1 plus leucovorin versus S-1 plus leucovorin and oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric cancer: a randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* **17**(1): 99–108, 2016.
 - 24) Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B, *et al*: Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol* **18**(6): 1337–1345, 2000.
 - 25) Bertino JR, Sawicki WL, Lindquist CA, *et al*: Schedule-dependent antitumor effects of methotrexate and 5-fluorouracil. *Cancer Res* **37**(1): 327–328, 1977.
 - 26) Mini E, Coronello M, Carotti S, *et al*: Biochemical modulation of fluoropyrimidines by antifolates and folates in an in vitro model of human leukemia. *J Chemother* **2**(Suppl 1): 17–27, 1990.
 - 27) Bertino JR, Mini E and Fernandes DJ: Sequential methotrexate and 5-fluorouracil: mechanisms of synergy. *Semin Oncol* **10**(2 Suppl 2): 2–5, 1983.
 - 28) Shirao K, Boku N, Yamada Y, *et al*: Randomized phase III study of 5-fluorouracil continuous infusion vs. sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy in far advanced gastric cancer with peritoneal metastasis (JC OG0106). *Jpn J Clin Oncol* **43**(10): 972–980, 2013.
 - 29) 大家真治, 岡部博之, 武田節夫・他: CDDP による UFT の効果増強メカニズムの解明—Biochemical Modulation の見地から—. *癌と化学療法* **17**(7): 1321–1326, 1990.
 - 30) Koizumi W, Narahara H, Hara T, *et al*: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* **9**(3): 215–221, 2008.
 - 31) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, *et al*: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* **376**(9742): 687–697, 2010.
 - 32) Fischel JL, Formento P, Ciccolini J, *et al*: Impact of the oxaliplatin–5-fluorouracil–folinic acid combination on respective intracellular determinants of drug activity. *Br J Cancer* **86**(7): 1162–1168, 2002.
 - 33) Wilson PM, Fazzone W, LaBonte MJ, *et al*: Regulation of human dUTPase gene expression and p53-mediated transcriptional repression in response to oxaliplatin-induced DNA damage. *Nucleic Acids Res* **37**(1): 78–95, 2009.
 - 34) Kiyonari S, Iimori M, Matsuoka K, *et al*: The 1,2-diaminocyclohexane carrier ligand in oxaliplatin induces p53-dependent transcriptional repression of factors involved in thymidylate biosynthesis. *Mol Cancer Ther* **14**(10): 2332–2342, 2015.
 - 35) Baba H, Watanabe M, Okabe H, *et al*: Upregulation of ER CC1 and DPD expressions after oxaliplatin-based first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* **107**(12): 1950–1955, 2012.
 - 36) Yamada Y, Takahara D, Matsumoto H, *et al*: Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* **14**(13): 1278–1286, 2013.
 - 37) Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, *et al*: Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **26**(12): 2006–2012, 2008.
 - 38) Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, *et al*: Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* **26**(1): 141–148, 2015.
 - 39) Leichman CG, Lenz HJ, Leichman L, *et al*: Quantitation of intratumoral thymidylate synthase expression predicts for disseminated colorectal cancer response and resistance to protracted infusion fluorouracil and weekly leu-

- covorin. *J Clin Oncol* 15(10): 3223-3229, 1997.
- 40) 福島正和, 内田淳二, 武知貞士・他: Molecular mechanism of down regulation by CPT-11 of TS highly expressing in GI cancer xenografts during combined treatment with S-1. 第41回日本癌治療学会総会: OS50-1, 2003.
- 41) Ide H, Kikuchi E, Hasegawa M, *et al*: Therapeutic enhancement of S-1 with CPT-11 through down-regulation of thymidylate synthase in bladder cancer. *Cancer Med* 2(4): 488-495, 2013.
- 42) Narahara H, Iishi H, Imamura H, *et al*: Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP-002). *Gastric Cancer* 14(1): 72-80, 2011.
- 43) Tanabe K, Fujii M, Nishikawa K, *et al*: Phase II/III study of second-line chemotherapy comparing irinotecan-alone with S-1 plus irinotecan in advanced gastric cancer refractory to first-line treatment with S-1 (JACCRO GC-05). *Ann Oncol* 26(9): 1916-1922, 2015.
- 44) Muro K, Boku N, Shimada Y, *et al*: Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomised phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study). *Lancet Oncol* 11(9): 853-860, 2010.
- 45) 高橋郁雄, 沖 英次, 江頭明典・他: S-1+DOC (2週2休日1, 15). 癌と化学療法 33(Suppl 1): 87-90, 2006.
- 46) Fukushima M: S-1 review from preclinical pharmacology. *Gastric Cancer* 12(Suppl 1): 3-9, 2009.
- 47) Koizumi W, Kim YH, Fujii M, *et al*: Addition of docetaxel to S-1 without platinum prolongs survival of patients with advanced gastric cancer: a randomized study (START). *J Cancer Res Clin Oncol* 140(2): 319-328, 2014.

本論文は癌と化学療法第43巻第7号(2016年7月15日発行)より著者の許可を得て転載。



公益財団法人小林がん学術振興会 創立 10 周年に際して

公益財団法人小林がん学術振興会 会長
公益財団法人日本対がん協会 会長
垣添 忠生

小林がん学術振興会は、2008 年 12 月一般社団法人として発足し、2009 年 11 月公益財団法人に認定された。

設立当初から大鵬薬品工業株式会社より手厚い援助をいただいていた。特に小林幸雄現特別相談役、また小林将之現社長ら大鵬薬品幹部からの物心両面にわたる一貫したご支援は特筆に値する。

当財団の特徴は、がん薬物療法に関する研究者、医師に対する研究助成はもちろんのこと、がん薬物療法にかかわる看護師、薬剤師の海外研修などにも資金を提供していることである。つまり、これは早くからがん薬物療法における医師、研究者、看護師、薬剤師のチーム医療の重要性に目配りしてこられたことを意味し、卓見といえる。

また、国内はもとよりアジア諸国のがん薬物療法の成熟に向けた支援を一貫して続けてこられた。これはまた卓越した識見といえる。つまり、欧米やアフリカなどの研究連携や臨床試験からスッポリと抜け落ちたアジアに対する目配りである。世界人口から見ると、アジアはその半数以上を占め、遺伝子的にも欧米と違った側面が認められ、アジアにおけるがん薬物療法の発展は極めて重要といえる。

こうした事実、当財団が他のがん関連財団とは一味違った特色をもつ活動を展開してこられたことを意味し、関係者の一人として誠に誇らしく感じる。そして 2016 年 6 月 18 日、当学術振興会は創立 10 周年を迎え助成金贈呈式が、経団連会館で開催された。10 周年ということで、それを記念して当学術振興会のすべての事業の表彰式及び事業報告も同時に行われた。

冒頭、西山直孝新代表理事から各事業の概要と助成内容の報告がなされた。

続いて、来賓の厚生労働省健康局がん・疾病対策課 佐々木健課長から本邦のがん対策における重要

課題と当学術振興会の役割についてスピーチがなされた。

また、日本学士院院長の杉村 隆先生から本財団の発足の経緯と、これからの益々の発展への期待を込めた祝辞が述べられた。

創設者の大鵬薬品工業株式会社の小林幸雄特別相談役から、2016 年 2 月にご逝去された当財団顧問で元日本医師会長であられた坪井栄孝先生が、当財団にお寄せくださった特別な想いについて語られた。その後、出席者全員で坪井先生に対する 1 分間の黙祷を行った。

当財団会長である垣添忠生より、受賞者に対するお祝いと、新薬を待ち望む患者さんや家族を意識した研究のさらなる発展に対する期待を述べた。続いて選考委員長の上田龍三先生から選考経過について報告がなされ、創立 10 周年を機に革新的研究助成に関連して新たに創設された「小林がん学術賞」が京都大学の掛谷秀昭先生、自治医科大学の古川雄祐先生の 2 名に授与され、垣添忠生より楯、賞状、研究助成金が贈呈された。先駆的研究では 12 名の助成者（基礎 10 名、臨床 2 名）に賞状と研究助成金が贈呈された。

2015 年 4 月に合併した公益財団法人大阪癌研究会から引き継いだ公益目的事業 4（がんの予防及び診断と治療に関する基礎的研究）について、選考委員長の上田龍三先生から選考経過が報告され、垣添忠生より 5 名の助成者（予防 2 名、診断 2 名、治療 1 名）に、賞状と研究助成金が贈呈された。

次にアジア地域のがん薬物療法分野に貢献のあった研究者や医師、薬剤師、看護師などのメディカルチームを顕彰する公益目的事業 2 では、選考委員長の赤座英之先生より選考経過が報告され、助成者 3 名（インド、ネパール、シンガポール）に対し、垣添忠生より楯と研究助成金が贈呈された。

公益目的事業3（がんの専門的な知識、技能を有する薬剤師、看護師）に対する継続教育の助成では、理事の伊賀立二先生、小島操子先生より、薬剤師、看護師の海外派遣助成事業の報告がなされた。

その後、小林がん学術賞を受賞した掛谷秀昭先生、古川雄祐先生、公益目的事業2で表彰された Indian Institute of Science の Sathees C. Raghavan 先生より記念講演がなされた。

記念写真の撮影後、授賞祝賀会に移り、大阪大学名誉教授の田口鐵男先生から挨拶と乾杯の発声が

あった。それに続いて、公益目的事業2で表彰された National Cancer Center Singapore の Vivianne Shih 先生、Nepal の National Hospital and Cancer Research Center の Madan Piya 先生から助成に対する感謝のスピーチがあった。

日本を代表するがん研究者、財団関係者、受賞者、それに海外からの表彰者とその家族を交えて、パーティーは盛況のうちに終了した。

当財団設立10周年を記念する意義深い式典であり、祝賀会であった。

創立10周年記念贈呈式集合写真



平成28年6月18日 於: 経団連会館 ダイアモンドルーム

創立 10 周年記念贈呈式

(1) 公益目的事業 1

第 10 回研究助成

助成金贈呈者一覧

がん薬物療法に関する革新的治療法に対する研究助成及び表彰（革新的研究）（小林がん学術賞）

	研究者氏名	所属機関名
基礎	掛谷 秀昭	京都大学大学院薬学研究科 医薬創成情報科学専攻 システムケモセラピー・制御分子学分野
	研究課題名	低酸素応答シグナルを標的とした分子標的抗がん剤開発
	受賞理由	生理活性物質のケミカルバイオロジー研究を駆使し、低酸素応答シグナルを標的とした新しい治療法の開発研究である。新規のリード化合物の開発も期待される。
臨床	古川 雄祐	自治医科大学 分子病態治療研究センター 幹細胞制御研究部
	研究課題名	中枢神経白血病に対するエピジェネティック療法の開発
	受賞理由	ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 が腫瘍のドライバー因子となることを見いだし、治療困難な T-ALL に対する新しい分子標的治療法として、薬剤開発から臨床応用研究に期待。

がん薬物療法に関する先駆的治療法に対する研究助成（先駆的研究）

	研究者氏名	所属機関名
基礎	畠山 鎮次	北海道大学大学院医学研究科 生化学講座医化学分野
	研究課題名	がん関連 TRIM ファミリータンパク質の機能制御によるがん治療薬開発への応用
	森口 尚	東北大学大学院医学系研究科 医化学分野
	研究課題名	腫瘍血管内皮細胞での酸化ストレス応答制御による転移性肺ガン抑制療法の確立
	仲矢 丈雄	自治医科大学医学部・大学院医学研究科 病理学講座 人体病理学部門
	研究課題名	蛋白間相互作用阻害により正常細胞を傷害せず癌のみを選択的に抑制する新しい大腸癌薬物治療法の開発
	秋田 英万	千葉大学大学院薬学研究院 薬物学研究室
	研究課題名	細胞内動態/崩壊制御能を搭載した超ナノ自己集合薬の創成とがん治療への展開
	西川 博嘉	国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫 TR 分野
	研究課題名	がん組織に浸潤する制御性 T 細胞の代謝機構を標的とした治療法の開発
	今村 裕	がん研究会有明病院 消化器外科 食道外科
	研究課題名	食道胃接合部腺癌における遺伝子増幅異常を標的とした新規治療法の開発
	久保田裕二	東京大学医科学研究所 基礎医科学部門 分子シグナル制御分野
	研究課題名	発がん及び再発がんの原因となる活性型 MEK 変異体を阻害する分子標的抗がん剤の開発
	早河 翼	東京大学医学部 消化器内科
	研究課題名	印環細胞型胃癌に対する分子標的治療の探索
	今野 雅允	大阪大学大学院医学系研究科 消化器癌先進化学療法開発学
	研究課題名	がん薬物療法の成績向上を目指す革新的核酸医薬品の開発
	永森 収志	大阪大学大学院医学系研究科 生体システム薬理学
	研究課題名	がん細胞型アミノ酸トランスポーターを標的とした抗がん剤の開発と作用機序解析
臨床	山田 忠明	金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科研究分野
	研究課題名	EGFR 変異陽性肺がんの上皮間葉転換による薬剤耐性の克服に向けた新規診断・治療法開発
	山崎小百合	名古屋市立大学大学院医学研究科 免疫学
	研究課題名	進行メラノーマにおける免疫チェックポイント阻害剤の有効性と樹状細胞の動態の解析

第1回小林がん学術賞

【受賞者】

基礎

京都大学大学院薬学研究科 医薬創成情報科学専攻

システムケモセラピー・制御分子学分野 教授

掛谷 秀昭 先生



臨床

自治医科大学 分子病態治療研究センター 幹細胞制御研究部 教授

古川 雄祐 先生





I. 研究の背景

がんは、わが国において1981年に脳卒中を抜いて死因のトップとなって以降、今日まで増加し続けている。主な治療方法は、手術、抗がん剤による化学療法、放射線治療などであるが、特に近年、分子標的抗がん剤による化学療法の進展は目覚ましい¹⁾。分子標的抗がん剤は正常細胞と比較して、がん細胞に特異的な標的分子に対する作用を指標に開発されている抗がん剤である。Hanahan らは、がん細胞の特徴として細胞の不死化、浸潤・転移の活性化、増殖シグナルの持続、血管新生の誘導、細胞内エネルギー代謝異常など10項目をあげている²⁾。乳がん、腎がん、肝がんをはじめとして様々な固形がん組織もこれらがん細胞特有の性質を有するものが多く、十分な酸素が供給されない低酸素状態に曝されている。このような低酸素ストレスに曝された細胞が適応応答するメカニズムの主役を担っているのが、低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor: HIF) である。様々ながん種において HIFs (HIF-1, HIF-2, HIF-3) の発現量と予後不良との相関が報告されており、HIFs はがん化学療法の有望な分子標的として期待されている。

われわれは創薬ケミカルバイオロジー研究として、がんや感染症をはじめとした多因子疾患の治療薬開発研究を展開している³⁾。本稿では、低酸素応答シグナルのなかでも、特に HIF-1 活性化経路を標的とした分子標的抗がん剤開発研究に関して、われわれの最近の研究成果を中心に紹介する。

II. 創薬ケミカルバイオロジーと表現型スクリーニング

創薬ケミカルバイオロジーの根幹を支えるのが、ケミカルジェネティクスおよびケミカルゲノミクスである。従来の遺伝学の“変異”を“生物活性物質

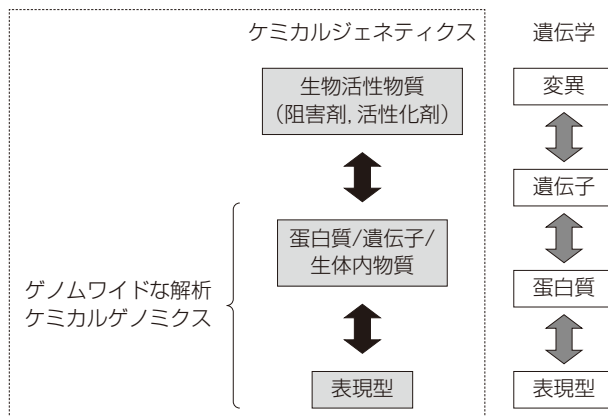


図1 ケミカルジェネティクスおよびケミカルゲノミクス

(生物活性小分子: 阻害剤, 活性化剤)”に置き換え、化合物が誘導する表現型 (フェノタイプ) の原因となる標的分子 (標的蛋白質/遺伝子/生体内物質など) を同定し、機能を明らかにする方法論がケミカルジェネティクスであり、ケミカルジェネティクスの手法をゲノムワイドに展開する方法論がケミカルゲノミクスである (図1)⁴⁻⁶⁾。ケミカルジェネティクスおよびケミカルゲノミクス研究において発見された生物活性物質や標的蛋白質などは、それぞれ創薬シード分子や創薬の分子標的に直結する利点を含んでいる。

一方、分析技術やスクリーニング技術などの様々な進歩にもかかわらず、抗がん剤に限らず低分子量を有する新規医薬品の開発は停滞しており、その成功確率は低いままである。その要因の一つとして、疾患ゲノム解読など膨大なゲノム情報が蓄積され続けているが、現在主流となっている標的ベース (target-based screening) の創薬において、最適な標的蛋白質を見いだすことが困難となっていることがあげられる。こういった観点から、最近では化合物が誘導する表現型を指標とした細胞レベルでの表現型スクリーニング研究 (phenotypic screening) の価値が見直されつつある。実際に1999~2008年にお

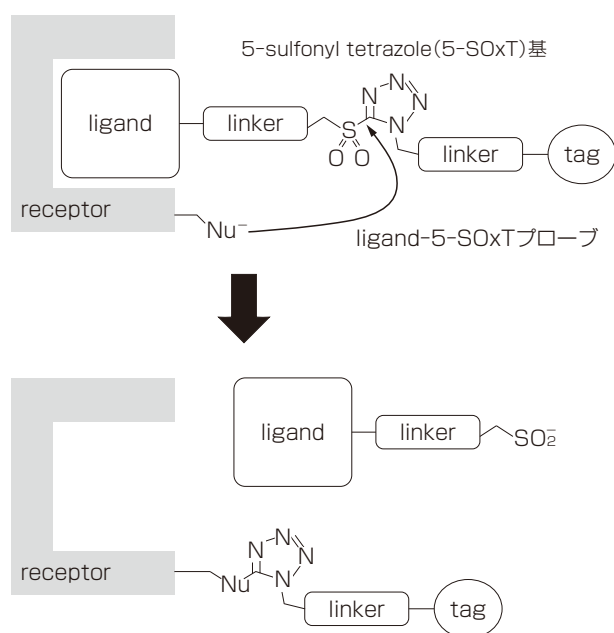


図 2 生物活性物質一標的蛋白質の探索・同定システムとしての 5-SOxT プローブ法

いて米国 FDA に認可された新規医薬品を解析すると、37%の画期的新薬 (first-in-class) は、表現型スクリーニングにより見いだされている⁷⁾。

表現型スクリーニングを用いて見いだされた生物活性物質の標的蛋白質 (あるいは標的生体内物質) をいかに探索・同定するかも、創薬ケミカルバイオロジー研究の成否の鍵を握っている。われわれは、5-sulfonyl tetrazole (5-SOxT) 基の反応特性に着目し、生物活性物質の標的分子を同定するためのシステム (プラットフォーム) を確立することに成功した (図 2)⁸⁾。すなわち、免疫抑制剤 cyclosporine A をモデル化合物として用い、cyclosporine A-5-SOxT プローブ (ligand-5-SOxT プローブ) を設計・創製し利用することで、ヒト T 細胞白血病細胞の細胞抽出液から cyclosporine A の標的蛋白質である cyclophilin A を検出することができた。本法は、鍵となる官能基 5-sulfonyl tetrazole 基類の官能基名に基づいて 5-SOxT プローブ法と命名した。今後、様々な生物活性物質の標的蛋白質の探索・同定への応用が期待されている。

Ⅲ. HIF-1 活性化経路の制御機構

HIF-1 はヒト肝がん細胞株 Hep3B から低酸素依存的にエリスロポエチンを誘導する因子として、Semenza により発見された⁹⁻¹¹⁾。HIF-1 は HIF-1 α および HIF-1 β からなるヘテロダイマーであり、ア

イソタイプとして HIF-2 α および HIF-3 α も同定されている。HIF の α サブユニットには酸素依存的分解ドメイン [oxygen-dependent degradation (ODD) domain] という領域があり、通常酸素環境下では、この領域の二つのプロリン残基が prolyl hydroxylase (PHD) により水酸化された後、E3 ユビキチンリガーゼ Von Hippel-Lindau (VHL) によりユビキチン化され、速やかにプロテアソーム依存的に分解される (図 3)。ごく最近、共同研究者の Harada らは、遺伝学的手法を用いて新規 HIF-1 活性化因子を網羅的にスクリーニングする系を確立し、イソクエン酸脱水素酵素 [isocitrate dehydrogenase 3 (IDH3): α , β , γ サブユニットで構成されるヘテロテトラマー] と脱ユビキチン化酵素 (ubiquitin C-terminal hydrolase L1: UCHL1) の同定に成功している^{12, 13)}。

一方、がん組織のような低酸素環境下では、PHD の活性が抑えられ α サブユニットの分解が抑制され安定化し、核内へ移行する。そこで HIF-1 β とヘテロダイマーを形成後、低酸素応答領域 (hypoxia-response element: HRE) に結合し、標的遺伝子である血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF), グルコーストランスポーター 1 (glucose transporter 1: GLUT1), 炭酸脱水素酵素 IX 型 (carbonic anhydrase IX: CAIX) などの発現を亢進し、細胞の不死化や脱分化、浸潤・転移、血管新生、エネルギー代謝異常などを誘導する。

また、HIF-1 の C 末端側に存在する C-terminal transactivation domain (C-TAD) は、ヒストンアセチル基転移酵素 p300/CBP が結合することで、遺伝子の発現を転写レベルで誘導するが、通常酸素環境下ではアスパラギン水酸化酵素 (factor inhibiting HIF-1: FIH-1) により、C-TAD 領域のアスパラギン残基が水酸化され、p300/CBP と HIF- α との結合阻害により転写活性を抑制している。

Ⅳ. HIF-1 活性化経路を阻害する薬剤開発の現状

前述のとおり HIF の活性化 (安定化) には様々な経路が複雑に入り組んでおり、複数の活性化経路が阻害剤開発の標的となっている (図 4)⁹⁻¹¹⁾。たとえば、熱ショック蛋白質 (heat shock protein: Hsp) は様々な細胞に存在する分子シャペロンであるが、Hsp90 および Hsp60 は HIF-1 の凝集、安定化に関

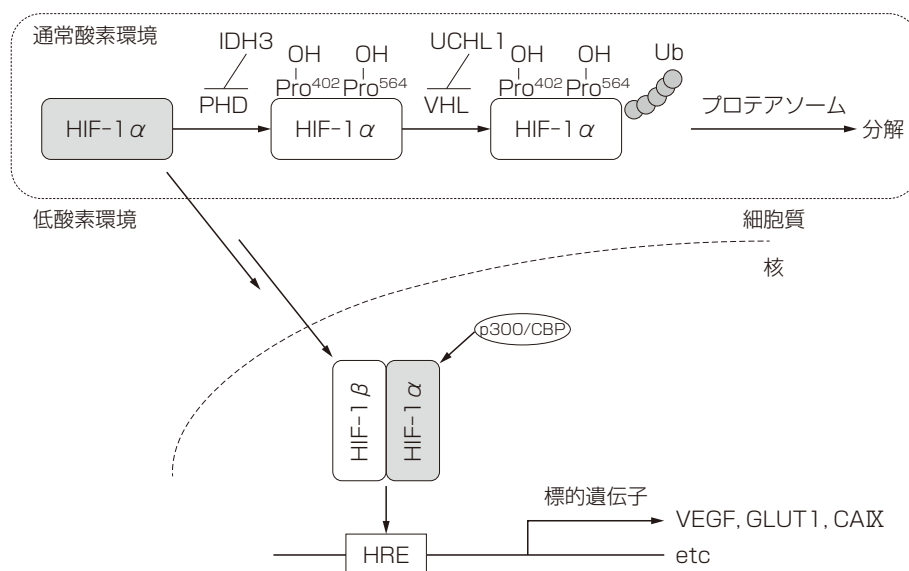


図 3 HIF-1 活性化経路の制御機構

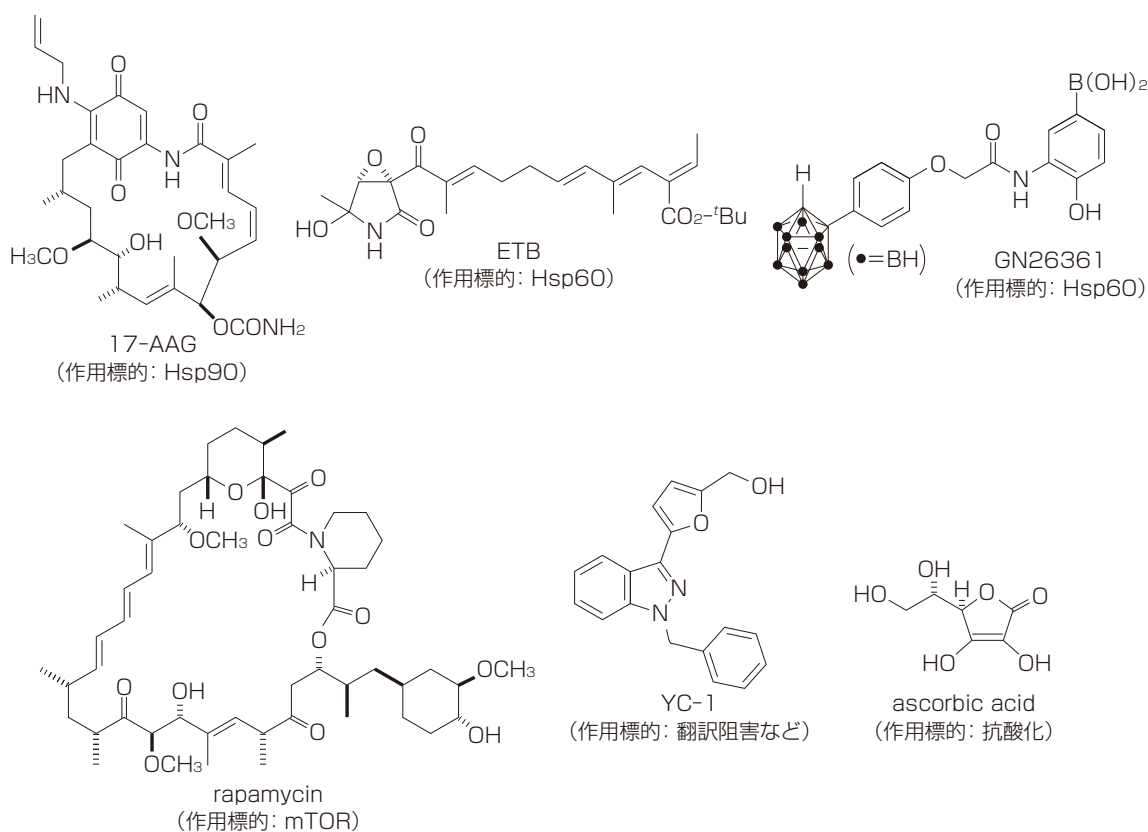


図 4 HIF-1 阻害剤の化学構造と作用標的

与している。Hsp90 阻害剤 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG) は, RACK1 依存的な HIF-1 α のユビキチン化を亢進しプロテアソーム依存的分解を誘導する。われわれが開発した Hsp60 阻害剤 epolactaene tertiary butyl ester (ETB) は, Hsp60 の Cys442 残基に結合することでシャペロン活性を阻害し¹⁴⁾, HIF-1 α の分解を誘導

する。Nakamura らによって開発されたカルボランを有する GN26361 も Hsp60 を標的とし, ETB と同様の薬効を示す¹⁵⁾。また, mammalian target of rapamycin (mTOR) による HIF-1 α の翻訳効率の上昇や, 細胞内で発生する reactive oxygen species (ROS) により Fe²⁺ が Fe³⁺ に酸化され, Fe²⁺ 要求性の PHD の活性抑制による HIF-1 α の活性化などが

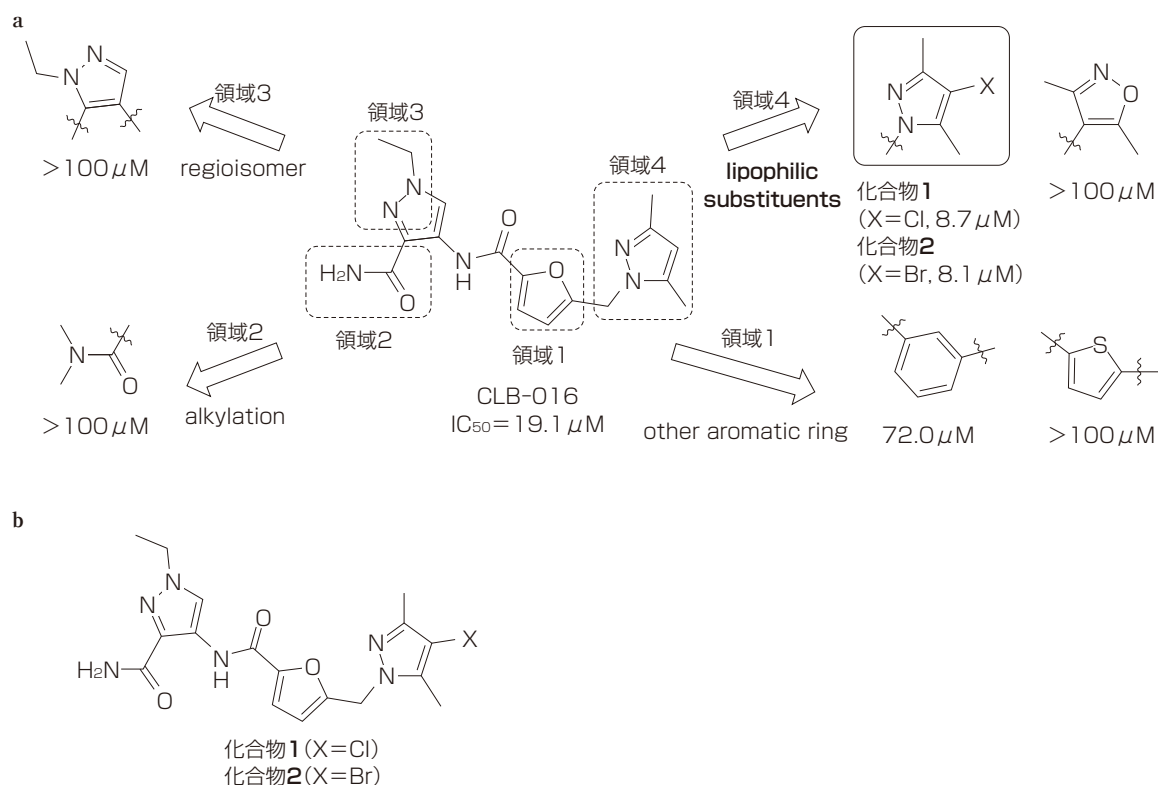


図5 HIF-1 阻害剤 1-alkylpyrazole-3-carboxamide 化合物の構造活性相関 (IC₅₀値: HIF-1 転写活性を50%阻害する濃度) (a) と化合物 1 および 2 の化学構造 (b)

報告されている。これらの経路は、mTOR 阻害剤 rapamycin および抗酸化剤 ascorbate が、それぞれ HIF-1α の翻訳阻害および分解促進を誘導する主要な経路である。これまで HIF 阻害剤として繁用されている YC-1 は、HIF-1α の翻訳阻害および分解促進などが報告されている。

V. HIF-1 阻害剤 1-alkylpyrazole-3-carboxamide 化合物の開発研究

われわれは、HRE 配列の下流にルシフェラーゼ遺伝子を組み込んだレポータープラスミドを安定的に発現させたヒト線維芽肉腫細胞株 5xHRE/HT1080 を用いた表現型スクリーニング研究の結果、in-house 合成化合物ライブラリーより HIF-1 阻害剤として CLB-016 (IC₅₀: 19.1 μM) を見いだした (図 5)¹⁶⁾。CLB-016 は HIF-1 阻害活性と相関して、HIF-1 標的遺伝子である CAIX mRNA レベルを濃度依存的に抑制した。また、CLB-016 を四つの領域 (領域 1: 中央部芳香環, 領域 2: カルボキサミド部, 領域 3: ピラゾール環アルキル部, 領域 4: 右セグメント) に分割し、詳細な創薬化学的展開を行った。その結果、CLB-016 および YC-1 よりも強力かつ新しいケモタ

イプである 1-alkylpyrazole-3-carboxamide を有する HIF-1 阻害剤として化合物 1 (IC₅₀: 8.7 μM) および 2 (IC₅₀: 8.1 μM) を開発した¹⁶⁾。化合物 1 および 2 は低酸素環境下において、HIF-1α の細胞内局在や発現量には影響を与えず、濃度依存的にがん細胞 (HT1080 細胞) の遊走を抑制した。今後、化合物 1 および 2 の直接的な標的の解明が期待される。

VI. HIF-1 阻害剤 verucopeptin の開発研究

われわれは、前述のヒト線維芽肉腫細胞株 5xHRE/HT1080 を用いた表現型スクリーニング研究の結果、天然資源ライブラリーより放線菌 *Streptomyces* 属 KUSC_A08 株が産生する verucopeptin を再発見した (図 6)¹⁷⁾。verucopeptin は六つのアミノ酸からなる環状デプシペプチドと分岐メチルを有する側鎖脂肪酸で構成されており、側鎖脂肪酸部分は直鎖状の異性体と 24 位のケトンと 28 位の水酸基によりアセタールを形成した異性体が平衡状態で存在したが、平面構造のみが報告されていた。そこでわれわれは、Marfey 法、改良 Mosher 法、PGME (phenylglycine methyl ester) 法、さらには部分構造の不斉合成による標品との比較などにより、verucopeptin

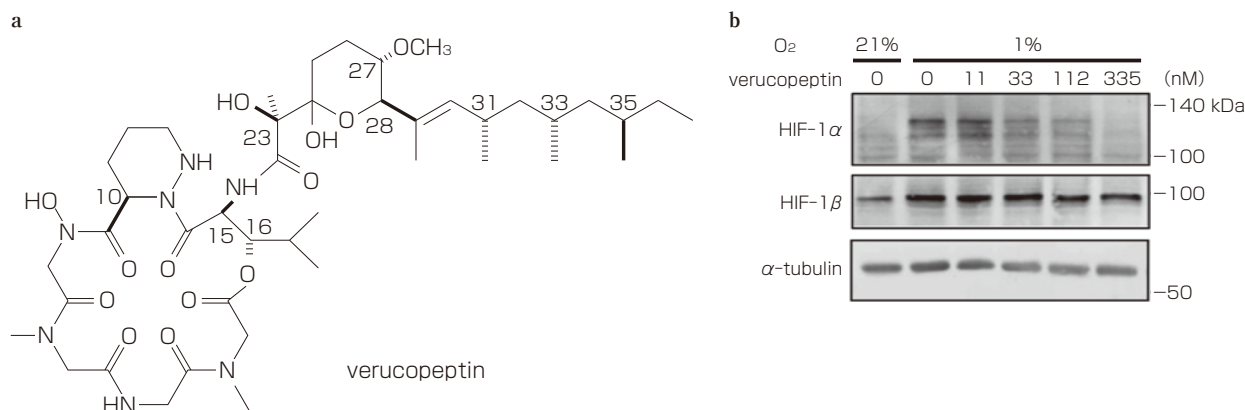


図 6 HIF-1 阻害剤 veruceptin の化学構造 (a) と veruceptin による HIF-1 α 蛋白質の蓄積阻害 (b)

の絶対立体配置を 10*R*, 15*S*, 16*S*, 23*S*, 27*S*, 28*R*, 31*S*, 33*S*, 35*R* と決定した^{17, 18)}。

veruceptin は, 5xHRE/HT1080 細胞株を用いた評価系において濃度依存的に HIF-1 活性を抑制した (IC_{50} : 0.22 μ M)。また, veruceptin の構造活性相関研究の結果, HIF-1 阻害活性には側鎖脂肪酸部分のテトラヒドロピラン環が重要であることが示唆された。さらに veruceptin は, HT1080 細胞株において, mTOR-HIF-1 経路を阻害することで HIF-1 活性を抑制することが示唆された。なお, veruceptin の mTOR-HIF-1 経路阻害機構は mTOR 阻害剤 rapamycin と異なることが示唆されており, 今後の veruceptin をリードとした分子標的抗がん剤の開発が期待される。

おわりに

われわれの研究室では, 培養ヒト細胞や分裂酵母を利用した表現型スクリーニングにより, がんや感染症をはじめとした多因子疾患の治療薬開発を指向した創薬ケミカルバイオロジー研究および産学官連携研究も積極的に展開している¹⁹⁾。化合物スクリーニング研究の探索源には, in-house 合成化合物および天然物資源 (微生物代謝産物, 薬用植物, 生薬・漢方, 海洋無脊椎動物, 機能性食品など) を広く活用し, 貴重な研究資源を創薬科学研究に活用している。本稿では低酸素応答シグナルのなかでも, 特に HIF-1 活性化経路を標的とした分子標的抗がん剤開発研究に関する 1-alkylpyrazole-3-carboxamide 化合物および veruceptin に関する研究開発を概説したが, これらの化合物群を新しい分子標的抗がん剤として育成し, がん化学療法に貢献したい

と考えている。

謝辞: 本稿で概説した研究に関する多くの共同研究者の皆様に心より深謝申し上げます。また, 第 1 回小林がん学術賞を授与いただきました小林がん学術振興会の皆様に厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) 最新がん薬物療法学: がん薬物療法の最新知見. 日本臨牀 72(増刊号 2), 2014.
- 2) Hanahan D and Weinberg RA: Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144(5): 646-674, 2011.
- 3) Kakeya H: Natural products-prompted chemical biology: phenotypic screening and a new platform for target identification. *Nat Prod Rep* 33(5): 648-654, 2016.
- 4) Osada H (Ed): Bioprobes: Biochemical tools for investigating cell function, Springer-Verlag, Tokyo, 2000.
- 5) Schreiber SL: The small-molecule approach to biology: Chemical genetics and diversity-oriented organic synthesis make possible the systematic exploration of biology. *Chem Eng News* 81(9): 51-61, 2003.
- 6) Yashiroda Y, Matsuyama A and Yoshida M: New insights into chemical biology from ORFeome libraries. *Curr Opin Chem Biol* 12(1): 55-59, 2008.
- 7) Swinney DC and Anthony J: How were new medicines discovered? *Nat Rev Drug Discov* 10(7): 507-519, 2011.
- 8) Otsuki S, Nishimura S, Takabatake H, *et al*: Chemical tagging of a drug target using 5-sulfonyl tetrazole. *Bioorg Med Chem Lett* 23(6): 1608-1611, 2013.
- 9) Semenza GL: Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. *Trends Pharmacol Sci* 33(4): 207-214, 2012.
- 10) Semenza GL: HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations. *J Clin Invest* 123(9): 3664-3671, 2013.
- 11) Semenza GL: Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. *Annu Rev Pathol* 9: 47-71, 2014.
- 12) Zeng L, Morinibu A, Kobayashi M, *et al*: Aberrant IDH3 α expression promotes malignant tumor growth by inducing HIF-1-mediated metabolic reprogramming and angiogenesis. *Oncogene* 34(36): 4758-4766, 2015.
- 13) Goto Y, Zeng L, Yeom CJ, *et al*: UCHL1 provides diagnostic and antimetastatic strategies due to its deubiqu-

- uitinating effect on HIF-1 α . *Nat Commun* **6**:6153, 2015.
- 14) Nagumo Y, Kakeya H, Shoji M, *et al*: Epolactaene binds human Hsp60 Cys⁴⁴² resulting in the inhibition of chaperone activity. *Biochem J* **387**(Pt 3): 835–840, 2005.
- 15) Ban HS, Shimizu K, Minegishi H, *et al*: Identification of HSP60 as a primary target of *o*-carboranylphenoxyacetanilide, an HIF-1 α inhibitor. *J Am Chem Soc* **132**(34): 11870–11871, 2010.
- 16) Yasuda Y, Arakawa T, Nawata Y, *et al*: Design, synthesis, and structure-activity relationships of 1-ethylpyrazole-3-carboxamide compounds as novel hypoxia-inducible factor (HIF)-1 inhibitors. *Bioorg Med Chem* **23**(8):1776–1787, 2015.
- 17) Yoshimura A, Nishimura S, Otsuka S, *et al*: Structure Elucidation of Verucopeptin, a HIF-1 Inhibitory Polyketide-Hexapeptide Hybrid Metabolite from an Actinomycete. *Org Lett* **17**(21): 5364–5367, 2015.
- 18) Yoshimura A, Kishimoto S, Nishimura S, *et al*: Prediction and determination of the stereochemistry of the 1,3,5-trimethyl-substituted alkyl chain in verucopeptin, a microbial metabolite. *J Org Chem* **79**(15): 6858–6867, 2014.
- 19) 研究室 URL: <http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/sc-molsci/>
-



I. 研究の背景

急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) のなかで、T 前駆細胞由来の T-ALL は小児で 15%, 成人で 25% を占める。近年、集学的治療によって治療成績は改善しつつあるが、B 前駆細胞由来の B-ALL に比較するとまだ十分とはいえない。Japan Leukemia Study Group (JALSG) でまとめたわが国における成人 T-ALL の集計によると、1990~2001 年に治療した 66 例の 5 年生存率は 35% であり、同時期に治療した Philadelphia 染色体 (Ph) 陰性 B-ALL と比べて有意に劣っていた¹⁾。特に中枢神経 (CNS) 病変の存在は重大な予後不良因子であり、診断時に CNS 病変を有する症例の 5 年生存率は 0% であった。また T-ALL においては CNS 再発のリスクも高く、放射線照射・抗がん剤の髄注・大量 methotrexate/Ara-C 療法による予防が行われるが、それでも約 10% の頻度で CNS 病変は出現する。CNS 再発を起こした患者の 5 年生存率はやはり 0% である²⁾。また、非再発例でも上記の治療による神経系後遺症は深刻である。

それまで ALL のなかで最も予後が不良であった Ph 陽性 B-ALL の治療成績が BCR-ABL 阻害剤 imatinib の併用によって劇的に改善したように³⁾、T-ALL の治療戦略にも分子病態に立脚した新規薬剤の導入が必須と考えられる。筆者らは最近、エピジェネティック制御因子の一つであるヒストン脱メチル化酵素 LSD1/KDM1A が T-ALL 発症のドライバー因子であることを見いだした⁴⁾。したがって、LSD1 に対する特異的阻害剤は T-ALL に対する新規分子標的薬の有力な候補と考えられる。特に中枢神経白血病の予防・治療に経口薬としての使用が可能となれば、T-ALL の予後の改善および患者 QOL の向上に大きく貢献すると期待される。

II. エピジェネティクスとは

コア・ヒストンの N 末端にはリジン・アルギニン・セリン・スレオニンが多く存在し、アセチル化・メチル化・ユビキチン化・リン酸化などの修飾を受ける。ヒストン末端の化学修飾によるクロマチン構造の改変は、遺伝子発現・ゲノムの安定性・抗がん剤感受性などに深く関与している⁵⁾。たとえば、アセチル化によってリジン残基の陰性荷電が中和されると、ヒストン末端が陽性に荷電している DNA から遊離するため、クロマチン構造がオープンになる。引き続きアセチル化リジンに BET ファミリー蛋白質 (BRD2・BRD3・BRD4・BRDT) が bromo-domain を介して結合し、mediator 複合体や RNA polymerase II をリクルートして下流の遺伝子の転写を活性化する。このプロセスを逆方向に動かし、クロマチン構造をコンパクトにするとともに転写を抑制するのがヒストン脱アセチル化酵素 (histone deacetylase: HDAC) で、ヒストンアセチル化酵素 (histone acetyltransferase: HAT) との動的平衡によって、クロマチン構造と遺伝子発現の可塑性が保たれている⁶⁾。このようにヒストンのアセチル化は比較的シンプルなプロセスであり、リジン残基の位置による違いなどはほとんどみられない。

一方、ヒストンメチル化はより複雑なプロセスで、メチル基の結合する部位と数によって生物学的なアウトカムがまったく異なる^{7,8)}。単純化して述べると、エンハンサー領域におけるヒストン H3 の 4 番目のリジン残基 (H3K4) のモノメチル化 (me1)、プロモーター領域における H3K4me2/me3、gene body における H3K36me3・H3K79me1/me2/me3・H4K20me1 は転写活性化に伴うヒストン修飾 (マーク) である。一方、エンハンサー領域における H3K9me2/me3 およびプロモーター領域における H3K27me3 は転写抑制のヒストン・マークである。

			H3K4			H3K9			H3K27			H3K36			H4K20		
			me1	me2	me3	me1	me2	me3	me1	me2	me3	me1	me2	me3	me1	me2	me3
KMT1	A/B	SUV39															
	C	G9a															
	D	GLP															
	E/F	SETDB															
KMT2	A-E	MLL															
	F/G	SETD1															
	H	ASH1L														?	
KMT3	A	SETD2															
	B	NSD1															
	E	SMYD3															
	F/G	WHSC1	F	F													
KMT5	A	SETD8															
	B/C	SUV420															
KMT6	A	EZH2															
	B	EZH1															
KMT8	A	PRDM2															
	B	PRDM9															

図1 ヒストンメチル化酵素

また、反復配列やトランスポゾンなどの silencing には H3K9me2/me3 に加え H4K20me3 が関与している。このような部位特異性は、メチル化リジンに結合するエフェクター分子 (reader) の違いによってある程度説明される。たとえば、H3K4me2/me3 には ATP-dependent DNA helicase CHD1 が chromo-domain を介して結合し、クロマチン構造のリモデリングを行って転写を活性化する。H3K9me3 には HP1 (heterochromatin protein 1) が結合してヘテロクロマチンを形成し、遺伝子発現を強く抑制する。同様に H3K27me3 には polycomb repressive complex 1 (PRC1) のメンバーである CBX がやはり chromo-domain を介して結合し、転写抑制状態を維持する。

Ⅲ. ヒストン修飾に関与する酵素の種類と機能

前述のように、ヒストン末端のアセチル化と脱アセチル化を触媒する酵素が、それぞれ HAT と HDAC である。それぞれ 10 種類以上が存在し、部位特異性も報告されてはいるが^{9, 10)}、生物学的機能はほぼ一括される。例外はエンハンサー領域における p300 依存性 H3K27 アセチル化である¹¹⁾。これに対し、メチル化に関与する酵素は部位特異性がはっきりしており、また同じ部位でも修飾するメチル基の数 (1~3) によって触媒する酵素が異なる場合がある。ヒストンメチル化酵素 (histone methyltrans-

ferase または lysine methyltransferase [KMT]) は、SAM (S-adenosyl-L-methionine) をドナーとしてメチル基をリジン側鎖の ε-アミノ基に転移する。メチル基を失った SAM は SAH (S-adenosyl-L-homocysteine) となるが、SAH によって KMT 活性が抑制されるというフィードバック機構が働いている。KMT は 8 グループに分類され、それぞれにサブタイプがあるため、30 種類以上が存在する。構造的には、メチル化を触媒する SET domain を有する SET family と SET domain のない KMT4/DOT1L に大別され、前者には SUV39 family (KMT1)・SET2 family (KMT2, KMT3)・EZH2 family (KMT6)・PRDM family (KMT8) などが含まれる。KMT4/DOT1L は H3K79 のメチル化 (me1, me2, me3) を特異的に触媒する酵素で、同部位のメチル化に他の酵素の関与は知られていない¹²⁾。KMT4/DOT1L は MLL 転座を有する白血病の発症における役割が有名である¹³⁾。現時点で判明している KMT それぞれの部位特異性と機能を図1にまとめて示した。

ヒストン脱メチル化酵素 (histone demethylase または lysine demethylase [KDM]) も 8 グループに分類され、20 種類以上が存在する。構造的には脱メチル化を触媒するドメインの違いによって LSD (lysine-specific demethylase) family と JMJC (Jumonji C domain) family に大別される。前者に属するのは LSD1/KDM1A と LSD2/KDM1B の二つ

		H3K4			H3K9			H3K27			H3K36			H4K20		
		me1	me2	me3	me1	me2	me3	me1	me2	me3	me1	me2	me3	me1	me2	me3
KDM1	A	LSD1														
	B	LSD2														
KDM2	A	JHDM1A /FBXL11										?				
	B	JHDM1B /FBXL10										?				
KDM3	A/B	JHDM2A /2B														
	C	JMJD1C														
KDM4	A-E	JMJD2										?				
KDM5	A-D	JARID1	B	A-D	A-D											
KDM6	A	UTX														
	B	JMJD3														
KDM7	A	JHDM1D													?	
	B	PHF8													?	
KDM8		JMJD5										?				

図2 ヒストン脱メチル化酵素

で、FAD(flavin adenine dinucleotide)依存性 amine oxidation により H3K4 の me1, me2 を除去する¹⁴⁾。反応にプロトン化窒素を必要とするため、トリメチル基 (me3) には作用しない。また LSD1 はステロイド受容体と結合すると H3K9me1, me2 を脱メチル化し、ステロイド標的遺伝子の転写活性化に働くとされている^{15, 16)}。一方、JMJC family は KDM2～8 の 7 グループに分類される。脱メチル化を触媒する JmjC domain は α -ketoglutarate と Fe (II) を co-factor としてメチル基を酸化して除去する¹⁷⁾。脱メチル化反応に伴って産生される succinate によって KDM 活性がフィードバック的に抑制される。現時点で判明している KDM それぞれの部位特異性と機能を図2にまとめて示した。

IV. LSD1 による前白血病幹細胞の形成

近年の発生工学的なアプローチにより、LSD1 は広範な組織・細胞の恒常性維持や発生に重要な役割を果たすことが明らかにされている¹⁸⁾。LSD1 を欠失する ES 細胞は増殖・分裂ができず、ノックアウト・マウスは胎生 7.5 日までに死亡してしまう¹⁹⁾。LSD1 の造血における役割を解析するため、Kerenyi ら²⁰⁾は造血幹細胞を含む血球系全般に胎生 9.5 日以降に発現する遺伝子である *vav* のプロモーターを利用し、血液細胞特異的に LSD1 を conditional に欠失するマウスを作製した。このマウスにおいては、造

血幹細胞の自己複製が起こらず、また終末分化にも異常を来し、著明な汎血球減少が観察された。造血前駆細胞は増加しており、これはこのステージで LSD1 によって発現が抑制されるべき *HoxA* 遺伝子群、特に *HoxA5*, *A7*, *A9* の脱抑制によると考えられた。一方、Sprüssel ら²¹⁾は short-hairpin RNA によるノックダウンにて同様の実験を行い、やや軽度ではあるがほぼ一致する phenotype を得ている。

このような遺伝子欠失ないし発現抑制実験は、定常造血における LSD1 の役割を明らかにするには有効であるが、種々の悪性腫瘍において LSD1 が強発現していることが知られており²²⁻²⁴⁾、逆のアプローチも必要と考えられる。そこで筆者ら⁴⁾は、まず LSD1 蛋白質の発現を種々の血液細胞でスクリーニングしてみた。その結果、正常造血幹細胞・前駆細胞では発現が低レベルに抑制されており、急性白血病、特に急性 T リンパ性白血病 (T-ALL) では強発現していることがわかった。LSD1 強発現が T-ALL 発症に関与していることを確認するため、LSD1 を造血幹細胞特異的に強発現するトランスジェニック・マウスを作製した。このマウスの造血幹細胞においては自己複製能の亢進が認められたが、分化能は正常に保たれており、前白血病幹細胞 (pre-leukemic stem cell) の状態と考えられた。実際、1 年 6 か月以上観察しても白血病の自然発症や造血障害はみられなかった。そこで生後 4 週に放射

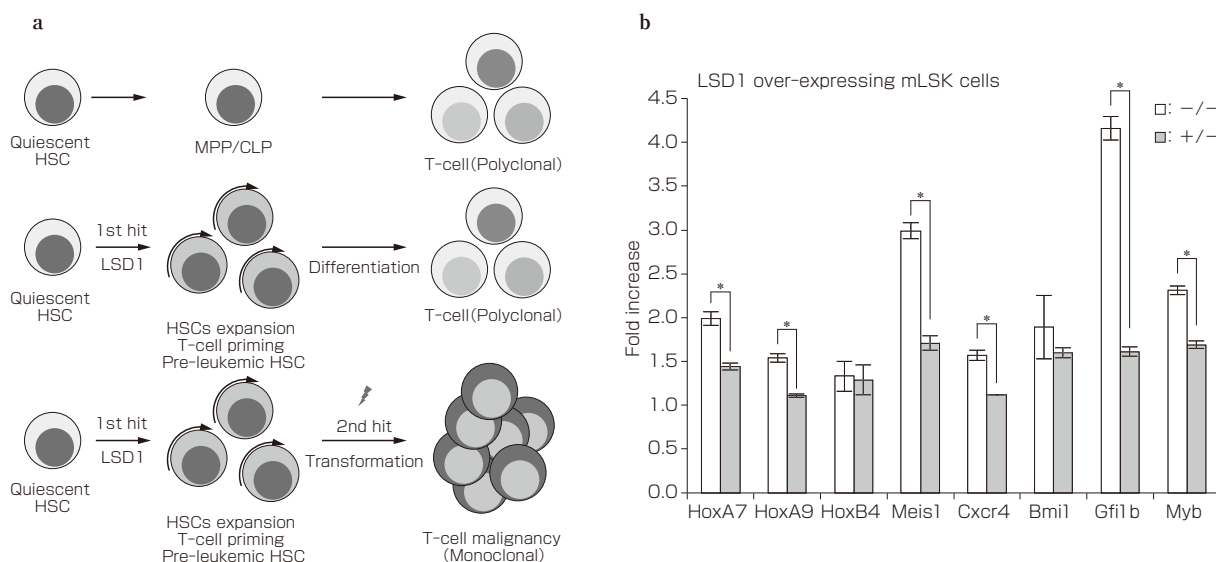


図3 LSD1 強発現による前白血病幹細胞の形成と T-ALL 発症

- a: 正常造血幹細胞 (quiescent HSC) は前駆細胞 (MPP/CLP) を経て T リンパ球 (T-cell) などの成熟血液細胞へと分化する (上)。造血幹細胞に LSD1 が強発現すると、自己複製能が亢進しているが、分化能は保たれた前白血病幹細胞 (pre-leukemic HSC) が形成される (中)。この状態で Notch1 の突然変異などの 2nd hit が加わると T-ALL が発症する (下)。
- b: LSD1 を強発現したトランスジェニック・マウスの骨髄から造血幹細胞 (LSK fraction) を単離し、RT-PCR を用いて幹細胞機能制御遺伝子の発現を定量した。野生型マウスとの比で発現強度を示している。

線照射を行ったところ、野生型に比べ高率 (～100%) かつ早期 (20 週 vs 32 週) に T-ALL を発症した⁴⁾。発症した腫瘍には T-ALL で最も高頻度にみられる異常である Notch1 遺伝子の点突然変異²⁵⁾が検出された。以上より、LSD1 は造血幹細胞の恒常性維持に重要な役割を果たしており、その発現異常は一次的遺伝子異常 (1st hit) として前白血病幹細胞の形成に関与することが明らかになった。そこに最も強力な T-ALL のドライバー変異である Notch1 点突然変異が 2nd hit として加わった結果、T-ALL が発症したと考えられる (図 3a)。なお、LSD1 強発現造血幹細胞においては、HoxA family, 特に HoxA7, HoxA9 および Meis1, Cxcr4, Gfilb, Myb などが強発現しており、自己複製亢進の原因と考えられた (図 3b)。

V. 前白血病幹細胞とは

従来、多くの急性白血病は造血幹細胞が突然に形質転換化し、その名のとおりに急激な経過をたどる疾患と考えられていた。ところが近年、急性白血病も少なくとも二つのステップを踏んで発症に至ることがわかってきた。このうち最初のステップとして 2014 年に Shlush ら²⁶⁾により提唱されたのが、前白

白血病幹細胞という概念である。前白血病幹細胞は自己複製能が亢進しているものの、正常に分化することが可能な造血幹細胞で、個体レベルでの定常状態における血球産生には影響を及ぼさない。ただし、産生される血球は 30～50% の割合で単クローン性である²⁷⁾。その後の臨床研究の結果、前白血病性幹細胞は 70 歳以上の高齢者の 10～20% にみられることが明らかにされ、放射線曝露などによる白血病の潜在的リスク群と考えられた^{28, 29)}。実際、造血器腫瘍の発症頻度は対照の 11 倍 (95% confidential interval: 3.9-32.6) であった。前白血病幹細胞の形成に関与する遺伝子異常として最も多いのは、DNA メチル化酵素 DNMT3A の機能喪失性点突然変異で、次いで DNA 脱メチル化に関与する酵素である TET2 および IDH1/2 の不活化型変異が多かった²⁸⁻³⁰⁾。PRC2 複合体コンポーネント ASXL2 や EZH2 などヒストンメチル化関連酵素の異常も観察される^{31, 32)}。前白血病幹細胞に NPM1 変異や FLT3-ITD が生じると急性骨髄性白血病が発症することが示されている²⁶⁾。これらの報告は、ほとんどが myeloid 系の異常としての前白血病幹細胞に関するものであり、筆者らの研究は ALL でも同様の機転が働いていることを示した点に新規性があると考えられる。

おわりに

以上、ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 の強発現による前白血病幹細胞の形成とそのメカニズムに関する自験データを紹介した。この結果は LSD1 が T-ALL の早期発見と発症予防さらには治療の標的分子として臨床応用できる可能性を強く示唆している。現在、筆者らは LSD1 阻害剤による T-ALL の治療および発症予防に関する研究開発を進めている。また、H3K27 特異的ヒストンメチル化酵素 EZH2 が多発性骨髄腫の薬剤耐性に重要な役割を果たすことを見いだしており³³⁾、腫瘍のタイプによって種々のヒストン修飾酵素が様々に関与していると考えられる。したがって、適切な標的の設定により治療効果の特異的かつ効果的な増強が可能になると期待される。

文 献

- 1) Yanada M, Jinnai I, Takeuchi J, *et al*: Clinical features and outcome of T-lineage acute lymphoblastic leukemia in adults: A low initial white blood cell count, as well as a high count predict decreased survival rates. *Leuk Res* **31**(7): 907-914, 2007.
- 2) Fielding AK, Richards SM, Chopra R, *et al*: Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* **109**(3): 944-950, 2007.
- 3) Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, *et al*: High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: A phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* **24**(3): 460-466, 2006.
- 4) Wada T, Koyama D, Kikuchi J, *et al*: Overexpression of the shortest isoform of histone demethylase LSD1 primes hematopoietic stem cells for malignant transformation. *Blood* **125**(24): 3731-3746, 2015.
- 5) Lalonde ME, Cheng X and Côté J: Histone target selection within chromatin: an exemplary case of teamwork. *Genes Dev* **28**(10): 1029-1041, 2014.
- 6) 古川雄祐, 菊池次郎: HDAC阻害剤と多発性骨髄腫. *腫瘍内科* **16**(6): 558-565, 2015.
- 7) Black JC, Van Rechem C and Whetstone JR: Histone lysine methylation dynamics: establishment, regulation, and biological impact. *Mol Cell* **48**(4): 491-507, 2012.
- 8) Greer EL and Shi Y: Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance. *Nat Rev Genet* **13**(5): 343-357, 2012.
- 9) Jin Q, Yu LR, Wang L, *et al*: Distinct roles of GCN5/PCAF-mediated H3K9ac and CBP/p300-mediated H3K18/27ac in nuclear receptor transactivation. *EMBO J* **30**(2): 249-262, 2011.
- 10) Hiraoka N, Kikuchi J, Koyama D, *et al*: Alkylating agents induce histone H3K18 hyperacetylation and potentiate HDAC inhibitor-mediated global histone acetylation and cytotoxicity in mantle cell lymphoma. *Blood Cancer J* **3**(12): e169, 2013.
- 11) Ong CT and Corces VG: Enhancers: emerging roles in cell fate specification. *EMBO Rep* **13**(5): 423-430, 2012.
- 12) Nguyen AT and Zhang Y: The diverse functions of Dot1 and H3K79 methylation. *Genes Dev* **25**(13): 1345-1358, 2011.
- 13) Riedel SS, Haladyna JN, Bezzant M, *et al*: MLL1 and DOT1L cooperate with meningioma-1 to induce acute myeloid leukemia. *J Clin Invest* **126**(4): 1438-1450, 2016.
- 14) Forneris F, Binda C, Battaglioli E, *et al*: LSD1: oxidative chemistry for multifaceted functions in chromatin regulation. *Trends Biochem Sci* **33**(4): 181-189, 2008.
- 15) Wang J, Scully K, Zhu X, *et al*: Opposing LSD1 complexes function in developmental gene activation and repression programmes. *Nature* **446**(7138): 882-887, 2007.
- 16) Cai C, He HH, Chen S, *et al*: Androgen receptor gene expression in prostate cancer is directly suppressed by the androgen receptor through recruitment of lysine-specific demethylase 1. *Cancer Cell* **20**(4): 457-471, 2011.
- 17) Kooistra SM and Helin K: Molecular mechanisms and potential functions of histone demethylases. *Nat Rev Mol Cell Biol* **13**(5): 297-311, 2012.
- 18) Lyons DB, Allen WE, Goh T, *et al*: An epigenetic trap stabilizes singular olfactory receptor expression. *Cell* **154**(2): 325-336, 2013.
- 19) Wang J, Hevi S, Kurash J, *et al*: The lysine demethylase LSD1 (KDM1) is required for maintenance of global DNA methylation. *Nat Genet* **41**(1): 125-129, 2009.
- 20) Kerenyi MA, Shao Z, Hsu YJ, *et al*: Histone demethylase Lsd1 represses hematopoietic stem and progenitor cell signatures during blood cell maturation. *eLife* **2**: e00633, 2013.
- 21) Sprüssel A, Schulte JH, Weber S, *et al*: Lysine-specific demethylase 1 restricts hematopoietic progenitor proliferation and is essential for terminal differentiation. *Leukemia* **26**(9): 2039-2051, 2012.
- 22) Hayami S, Kelly JD, Cho HS, *et al*: Overexpression of LSD1 contributes to human carcinogenesis through chromatin regulation in various cancers. *Int J Cancer* **128**(3): 574-586, 2011.
- 23) Wu Y, Wang Y, Yang XH, *et al*: The deubiquitinase USP28 stabilizes LSD1 and confers stem-cell-like traits to breast cancer cells. *Cell Rep* **5**(1): 224-236, 2013.
- 24) Niebel D, Kirfel J, Janzen V, *et al*: Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) in hematopoietic and lymphoid neoplasms. *Blood* **124**(1): 151-152, 2014.
- 25) Koyama D, Kikuchi J, Hiraoka N, *et al*: Proteasome inhibitors exert cytotoxicity and increase chemosensitivity via transcriptional repression of Notch1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* **28**(6): 1216-1226, 2014.
- 26) Shlush LI, Zandi S, Mitchell A, *et al*: Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature* **506**(7488): 328-333, 2014.
- 27) Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, *et al*: Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia. *N Engl J Med* **373**(1): 35-47, 2015.
- 28) Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, *et al*: Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med* **371**(26): 2477-2487, 2014.
- 29) Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, *et al*: Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* **371**(26): 2488-2498, 2014.
- 30) Xie M, Lu C, Wang J, *et al*: Age-related mutations asso-

- ciated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med* **20**(12):1472–1478, 2014.
- 31) Inoue D, Kitaura J, Togami K, *et al*: Myelodysplastic syndromes are induced by histone methylation-altering *ASXL1* mutations. *J Clin Invest* **123**(11):4627–4640, 2013.
- 32) Sashida G, Harada H, Matsui H, *et al*: Ezh2 loss promotes development of myelodysplastic syndrome but attenuates its predisposition to leukaemic transformation. *Nat Commun* **5**:4177, 2014.
- 33) Kikuchi J, Koyama D, Wada T, *et al*: Phosphorylation-mediated EZH2 inactivation promotes drug resistance in multiple myeloma. *J Clin Invest* **125**(12):4375–4390, 2015.
-

(2) 公益目的事業 2

第 4 回表彰 (The 4th Kobayashi Foundation Award)

表彰者一覧

Part 1 (Researchers)

No.	Title of Research	Applicant			
		Institution	First Name	Last Name	Country
1	A Novel Inhibitor of Non-homologous End Joining Abrogates Double-Strand Break Repair and Impedes Cancer Progression	Indian Institute of Science	Sathees	RAGHAVAN	INDIA
Selection Reason					
Professor Raghavan discovered SCR7, a new molecular target drug. SCR7 has high novelty and is expected to be on the market as innovative drug for cancer chemotherapy in the future.					

Part 2 (Healthcare Professionals or Medical Teams)

No.	Subject for Medical Services	Applicant			
		Institution	First Name	Last Name	Country
1	1. Lung Cancer 2. Clinical Trials 3. Chemotherapy 4. Cancer Prevention	National Hospital and Cancer Research Center	Madan	PIYA	NEPAL
Selection Reason					
Dr. Piya has been widely contributing to spread cancer chemotherapy and enlighten people in Nepal for many years.					
2	Chemotherapy Treatment Review Clinic	National Cancer Centre Singapore (NCCS)	Vivianne	SHIH	SINGAPORE
Selection Reason					
The collaborative and proactive team has made effort to manage adverse events from cancer chemotherapy in outpatient setting and obtained excellent results.					

贈呈式





Identification of a DNA Break Repair Inhibitor that has an Ability to Abrogate Tumor Progression in Mice and Reduce the Effective Dose during Radiotherapy

Department of Biochemistry, Indian Institute of Science, Bangalore, India

Sathees C. Raghavan



Repair of DNA breaks is critical for maintenance of genomic integrity. DNA double-strand breaks (DSBs) are the most deleterious types of DNA damage. Nonhomologous end joining (NHEJ) is the predominant DNA DSB repair pathway in higher eukaryotes. DNA Ligase IV is one of the most critical components of NHEJ, involved in final sealing of DSBs. Inhibition of DSB repair pathway proteins can be used as a strategy to induce apoptosis in cancer cells. Previously, we had chemically synthesized and characterized a novel inhibitor of Ligase IV, SCR7. Further using animal models, we found that SCR7 could be used as an effective chemotherapeutic agent. It inhibited progression of breast adenocarcinoma but not haematopoietic cancers, resulting in a significant increase in life span. Interestingly, SCR7 impedes tumor progression in haematological cancers significantly, when coadministered with existing DSB inducing therapeutic modalities. More importantly, we find that when coadministered, SCR7 could reduce the effective dosage of γ -radiation from 2 Gy to 0.5 Gy, in cancers derived from breast cancer, colon cancer and B-ALL. We also find that encapsulation of SCR7 in micelles can improve its efficacy by ~ 4 -fold. Hence, by using various biochemical and biophysical approaches we show that SCR7 is a potent inhibitor of NHEJ, can be used as a chemotherapeutic agent against multiple cancers and upon coadministration, can bring down the effective dose of radiotherapy.

(3) 公益目的事業 3

事業報告

公益目的事業 3-1



小林がん学術振興会の10年を振り返って がん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師の海外研修への助成

東京大学名誉教授
伊賀 立二

はじめに

日本病院薬剤師会会長時代の2007年に小林がん学術振興会前代表理事の松本忠昌氏から病院薬剤師に対しての助成のお話をいただき、具体的な内容をお聞きしたところ、米国で出版されているがん薬物療法マニュアルの日本語翻訳本を寄贈したいとのことであった。有り難い申し出であったが、具体的な活用方法が難しく、助成金をいただけるようお願いしたところ、がん専門薬剤師の米国での海外研修へ助成をしていただけることとなった。この背景には、第3次対がん10か年総合戦略が2004年（平成16年）に始まり、全国どこでもがんの標準的な専門医療を受けられるよう医療技術等の格差の是正を図ることが必要とされ、特にがんを専門とする医療職種の育成とがん拠点病院への適正な配置が必要とされた。このような動きを受けて日本病院薬剤師会（以下、日病薬）では、2004年に専門薬剤師認定制度特別委員会を設置し、がん薬物療法、感染制御・管理、栄養療法の三分野での専門薬剤師認定制度を小委員会を設置して検討を開始し、他の分野に先駆け「がん専門薬剤師認定制度」をスタートさせた。

がん専門薬剤師の誕生へ向けて

2005年（平成17年）の「がん医療水準均てん化の推進に関する検討会」報告書では、「国立がんセンターなど国は、都道府県がん診療拠点病院（仮称）等がん専門医療期間の薬剤師を対象とした研修コースを設置するとともに、長期間にわたる系統的な研修により、抗がん剤調製やがん薬物療法、緩和医療など高度な技能と知識を持つ専門薬剤師を育成すること」と国ががん専門薬剤師を養成することを提言



している。この提言と時を同じく日病薬では、厚生労働省科学研究費補助金を受けて「薬剤師の質の向上と充実した薬学教育に関する研究」の分担研究として、「がん専門病院における薬剤師養成のあり方に関する調査研究（北条班）」を行い具体的な専門薬剤師の養成方法が検討された。この報告を基盤として、日病薬を受入れ団体とした厚生労働省の補助事業「がん専門薬剤師研修事業」が2006年（平成18年）9月に開始され、その後5年間で934名が研修を終え、がん治療の第一線で活躍している。この間、2007年（平成19年）4月にはがん対策基本法が施行され、6月には国のがん対策推進基本計画が策定され、がん専門薬剤師へ大きな期待が寄せられることとなった。

がん専門薬剤師とがん薬物療法認定薬剤師

当初、がん専門薬剤師研修においては、レベルの高い専門薬剤師を養成するために研修対象となる薬剤師を「5年以上の実務経験を有し、抗がん剤調製やがん患者への薬剤管理指導業務経験がある、地域がん診療拠点病院や特定機能病院の薬剤師」とした。しかし、当然のことであるが、スタート時には研修生を受け入れられる施設は極めて限られ、また指導

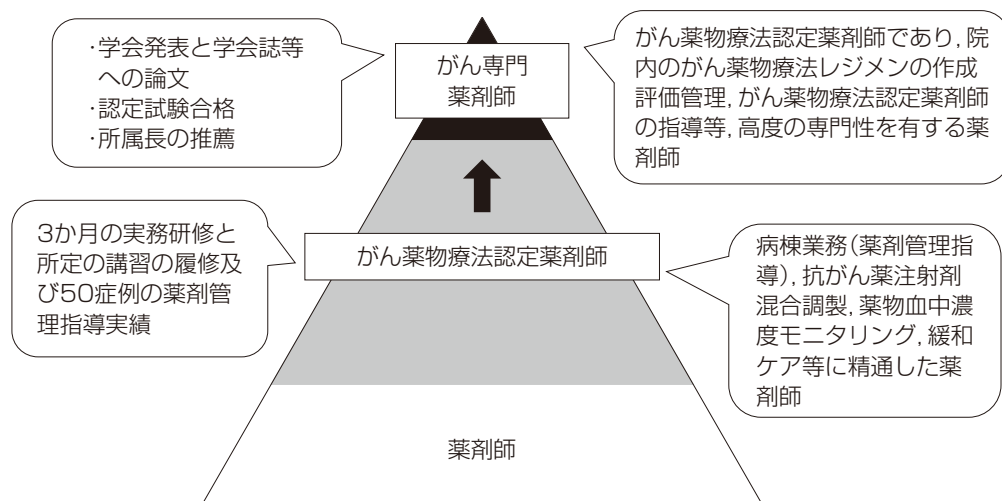


図 1 がん薬物療法に精通した薬剤師
(日本病院薬剤師会)

できる専門薬剤師不足も問題となった。このため暫定措置として、専門薬剤師の認定要件から一部を除いた認定薬剤師制度を設定し、認定薬剤師がいる施設を研修施設として認めることとした。このような経緯で専門薬剤師と認定薬剤師の二本立てで養成がスタートしたが、その後、他の領域の専門薬剤師を含めた認定制度全体の見直しが行われ、2008年（平成20年）に日病薬として各専門領域における専門薬剤師と認定薬剤師の定義の整合性が図られ規定に明記された。

日病薬におけるがん専門薬剤師とがん薬物療法認定薬剤師の位置付けを図1に示した。がん専門薬剤師は「がん専門薬剤師の認定審査に合格し、がん領域における薬物療法等についての十分な知識と技術を用いて、医療機関において質の高い業務を実践するとともに、他の薬剤師に対する指導的役割を果たし、研究活動等についても行う能力を有することが認められた者」、一方、がん薬物療法認定薬剤師は「がん薬物療法認定薬剤師の認定審査に合格し、がん領域における薬物療法等についての十分な知識と技術を用いて、医療機関において質の高い業務を実践していることが認められた者」と規定で定義されている。認定薬剤師は「がん領域における実践力が優れていること」、専門薬剤師には「優れた実践力に加えて、指導力と研究能力」が求められる。

がん専門薬剤師として医療法上広告できるためには学会認定であることが必要であり、2009年（平成21年）に日本医療薬学会に移管され、これまでに

482名のがん専門薬剤師が誕生している。一方、日病薬が認定しているがん薬物療法認定薬剤師の認定者数は、認定制度がスタートした平成19年度～平成27年度までに1,284名となっている。

がん専門薬剤師，がん薬物療法認定薬剤師 海外派遣事業

がん専門薬剤師，がん薬物療法認定薬剤師として、国際的ながん医療の進歩に伴うがん薬物療法の多様化と高度化に対応するためには、さらなるレベルアップが求められる。小林がん学術振興会では、このような社会的要請に応えるために平成21年度に日病薬の協力の下にがん専門薬剤師の海外派遣事業をスタートさせた。本事業は、米国がん専門病院の現地研修とがん専門薬剤師との意見交換をとおして、米国のがん治療とがん治療に携わる薬剤師の役割について理解を深めること、ならびにがん化学療法に関する国際シンポジウムに参加し、最新のがん薬物療法についての知識を得ることを目的としている。

研修内容は初日に Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) で専門薬剤師の指導による現地研修を行い、2～4日目では The Chemotherapy Foundation Symposium に参加し、米国の最新がん薬物療法の生涯研修が行われる。

平成21年度の第1回から平成27年度までの7回の派遣実績を表1に示した。当初はがん専門薬剤師のみを派遣対象としたが、第3回からはがん薬物療

表 1 海外研修派遣実績

年度	がん専門薬剤師	がん薬物療法認定薬剤師
平成 21 年	3	—
平成 22 年	3	—
平成 23 年	3	—
平成 24 年	2	1
平成 25 年	2	1
平成 26 年	3	2
平成 27 年	3	1

法認定薬剤師も派遣対象とすることとなり、研修の成果が臨床現場でさらに広く活かされることとなった。派遣者数も当初 3 名から第 5 回には 4 名、第 6 回には 5 名となり、全国規模でより多くの薬剤師に海外研修の機会が生まれたことは、がん薬物療法に携わる薬剤師の大きな励みとなるであろう。

海外研修事業も第 6 回までは小林がん学術振興会の研修事業として実施されたが、平成 27 年度からは助成事業となり、初年度は日病薬が実施主体となっ

て研修事業が行われた。今後は毎年公募により実施主体を選定することとなった。これまでの研修成果については、第 1 回から毎年本誌「展望」と「日本病院薬剤師会雑誌」に研修報告として掲載されており、いずれの研修においても参加者が高い問題意識をもって意欲的に研修に取り組み、多くの成果を得たことが報告されている。

また海外派遣事業の他に、平成 26 年度から関連学会開催に合わせて日米がん専門薬剤師フォーラムが開催され、海外研修参加者はもとよりがん治療の最前線で活躍する多くの薬剤師が参加し、活発な情報交換が行われている。今後もこのフォーラムは継続して開催されることとなっている。

本事業による海外研修を終え第一線で活躍するがん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師が益々高度化するわが国のがん医療に貢献することを期待している。



小林がん学術振興会の 10 年を振り返って 特に看護師の助成について

聖隷クリストファー大学 学長
小島 操子

小林がん学術振興会は平成 18 年に創設され、公益目的事業 1, 2 が先行して行われ、公益目的事業 3 のがんの専門的な知識・技能を有する薬剤師、看護師を対象とした最新のがん薬物療法分野における継続教育に関する助成は、平成 21 年度よりスタートしました。

公益目的事業 3-2 のがん看護師継続教育助成の第 1 回助成（平成 21 年度）は、日本がん看護学会学術集会（静岡コンベンションアーツセンター）での“がん化学療法看護に関する専門的な知識を深め、臨床能力の質向上を図る”ことを目的とした「がん化学療法看護における国際教育セミナー」の開催に対して行われました。講師は、米国がん看護学会発刊による「Chemotherapy and Biotherapy Guideline and Recommendations for Practice, 2nd Ed」の編集責任者 Martha Polovich 氏でした。本ガイドラインは、日本がん看護学会により日本語訳版が作成されていますが、その内容および看護実践への適用について講演していただき、3,000 名以上の参加者を得たいへん好評でした。

第 2 回助成（平成 22 年度）は、日本がん看護学会の「がん化学療法看護に関連する日本語版がん看護コアカリキュラムの作成」に対して行われました。本コアカリキュラムは、米国がん看護学会が作成した「がん看護コアカリキュラム」を参考に、日本がん看護学会が日本のがん医療・看護、日本人の気質や文化、教育などを考慮して作成され、看護基礎教育のみならず、看護職の現任教育や認定教育、生涯学習に広く活用できるようになっています。

これらの助成事業は、がん看護の継続教育・生涯学習にたいへん有意義でした。しかし、公益目的事業 3-2 は当初より助成内容として、看護師の海外研修が考えられていましたので、この間にその準備が進められました。海外研修助成として、まず目的を明確にし、本会の看護の理事と選考委員の 2 名で知



人を頼って米国カリフォルニアに視察に行き、研修内容、場所、期間、プログラム、予算、コーディネーターなどについて交渉してきました。そして研修対象者は、日本のがん医療・看護の現状および将来を展望して、平成 8 年（1996 年）に制度化され、10 年以上経っても 100 名少々で、伸び悩んでいたがん看護専門看護師に決定しました。がん看護専門看護師は、がん看護の臨床経験が 5 年以上あり、大学院修士課程でがん看護専門看護師コースを修了して、認定試験に合格した者です。ちなみにがん看護専門看護師は、その後がん対策基本法によるがんプロフェッショナル養成プランなどの成果で年々増加し、現在 657 名（2015 年）となっています。

本会の公益目的事業 3-2 の助成事業概要は以下のとおりです。

研修目的: 米国がん専門病院において、高度実践看護師の実践に同行し、CNS（専門看護師）や NP（ナースプラクティショナー）としてどのような役割を果たしているかを知る。また、レクチャーやワークショップにより、がん薬物療法の最新の知見、米国におけるがん医療・看護のトピックスを学び、米国と日本の医療システムの違いや高度実践看護師の役割・機能などに関して討議し、日本のがん看護の発展に寄与する。

研修場所:

UCSF Medical Center, Stanford Medical Center

研修助成金, 期間: 50 万円/人, 1 週間

募集人数: 4 名 (団長を含む)

研修内容:

・レクチャー/ワークショップ (ケーススタディ); 最新のがん薬物療法について, アメリカにおける高度実践看護師 (CNS, NP) の歴史的背景と役割, がん看護政策, ケアの質保証等。

・見学; UCSF Medical Center (Oncology Unit, Cancer Center 等), Stanford Medical Center (Cancer Center 等)。

・シャドーイング; UCSF Medical Center (Oncology Unit, Oncology Outpatient Clinic), UCSF Medical Center at Mt. Zion (Cancer Center)。なお, シャドーイングは高度実践看護師とともに一対一で行う。

・その他; ショートミーティング, カンファレンス等。

研修助成者は, 研修に先立って研修目的 (具体的に), シャドーイングの希望場所 (領域), 研修後の活用法などについて本会の事務局に提出します。これらは助成者のプロフィールとともに研修先のコーディネーターに送られ, 個々の希望を取り入れたプログラムが作成され, 現地での受け入れ準備・交渉などが行われます。そして帰国後, 研修結果報告書として, 各人が提出した研修目的, 目的に対する研修結果の要約, 研修結果の内容 (詳細に), 結果に関する情報や資料・アドレスなど, 感想・意見などの 5 項目について提出します。これらはコーディネーターにフィードバックされ, 次年度の研修の参考にさせていただきます。

このようにして平成 23 年度より本助成事業 3-2 は, がん看護専門看護師海外研修事業として, 第 1 回 (平成 23 年度) から第 4 回 (平成 26 年度) まで行われたいへん好評でした。

そして平成 27 年度からは公益財団法人として, 本事業は広く助成者 (法人) を公募し, 助成法人によって行われることになりました。第 1 回 (平成 27 年度) の助成者 (法人) は, 応募申請のあった助成者について理事 1 名を含む 4 名の選考委員会で, 慎重に審議した結果, 1987 年に発足, 5,000 名以上の会員を擁し, 活発な活動を行っている「一般社団法人

日本がん看護学会」を理事会に答申し, 決定しました。

日本がん看護学会における本助成金による海外研修事業は, 研修の目的, 場所, 内容, 方法などについて, 本会のがん看護専門看護師海外研修事業が行ってきたように実施しています。そして平成 27 年度海外研修生の結果報告として, 日本がん看護学会第 30 回学術集会 (幕張メッセ, 千葉) において “がん看護専門看護師海外研修報告と挑戦” と題した交流集会を開き, 約 50 名の参加者を得て活発な意見交換が行われました。それらの内容は学会誌に掲載されています。

海外研修助成者の学びや感想の概要の一部は下記のとおりです。

プログラムによる学びについて

レクチャーやワークショップ, 見学やシャドーイングをとおして;

- ・新たな発見や知見が得られた。
- ・多くの気づきがあった。
- ・やってきたことの確認・再認識ができた。
- ・今後やることなどを考えさせられた。
- ・シャドーイングでは, 特に多くのことが深く学べた, 等。

研修グループについて

異なる背景, 立場などの 4 名が互いの経験や学びを共有し討議するなかで, すばらしいダイナミクスが生まれ, 互いの学びの深まりを実感した, 等。

コーディネーターについて

・研修生の学びを効果的, 効率的に引きだすように配慮されていて感激だった。

・研修生と米国関係者間の討議について, 深みをもたらすようにファシリテートされ学びが大きかった。

・プログラム全体に細やかな配慮がうかがえ, 感謝で一杯だった, 等。

感想・意見など

・米国の優れた実践を認識し, 多くを学ぶとともに, 日本の看護の長所を発見するよい機会ともなった。

・CNS の役割を明確に示すことや, 看護の質向上のためにやるべきことなどを深く考えさせられた。

・CNS が医師より厚い信頼を得ている様子に感銘を受けるとともに, 広く深い知識, また最新の知

識、情報などをもつことの重要性を痛感した。

・看護の成果を可視化すること、成果を客観的に評価し、それらを広く公表することがCNSの信頼や裁量権の拡大につながることを実感した。

・米国のよい点を日本文化に融合させつつ、日本のよさを発展させ、日本独自のCNSのあり方に自信と誇りをもって頑張っていきたい、等。

以上のことから、本助成事業は研修者が明確な目的をもって意欲的に研修に臨んでいること、現地の

コーディネーターによって、各研修者の要望に沿ったプログラムが用意され、綿密に準備されていること、また本事業に適したコーディネーターに恵まれていることなどから、短期間ではあるが内容の濃い、学びや気づきの多い、そして満足度の高い充実した研修になっていることを思われます。日本のがん看護のさらなる質の向上のために、本事業の益々の発展と研修者の皆様の今後のご活躍を心から願っています。

(4) 公益目的事業 4

第1回研究助成

助成金贈呈者一覧

がんの予防及び診断と治療に関する基礎的研究に対する研究助成

	研究者氏名	所属機関名
予 防	千葉奈津子	東北大学加齢医学研究所 腫瘍生物学分野
	研究課題名	がんの予防薬として的大豆イソフラボンのゲノム安定性維持機構を介した新たな作用機序の解明
	井上真奈美	東京大学大学院医学系研究科 健康と人間の安全保障 (AXA) 寄附講座
	研究課題名	日本人大規模コホート集団を用いた食事由来総炎症能のがん発生への影響に関する疫学的研究
診 断	長山 聡	がん研究会有明病院 消化器センター 大腸外科
	研究課題名	切除組織培養分泌エクソソームの網羅的解析による大腸癌診断バイオマーカーの開発
	志村 貴也	名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科学
	研究課題名	大腸がん早期診断のための無侵襲尿中バイオマーカーの開発
治 療	川合 一茂	東京大学 腫瘍外科
	研究課題名	直腸癌に対する CPT-11 による HIF-1 α の抑制とそれに伴う放射線増感作用の解明

贈呈式

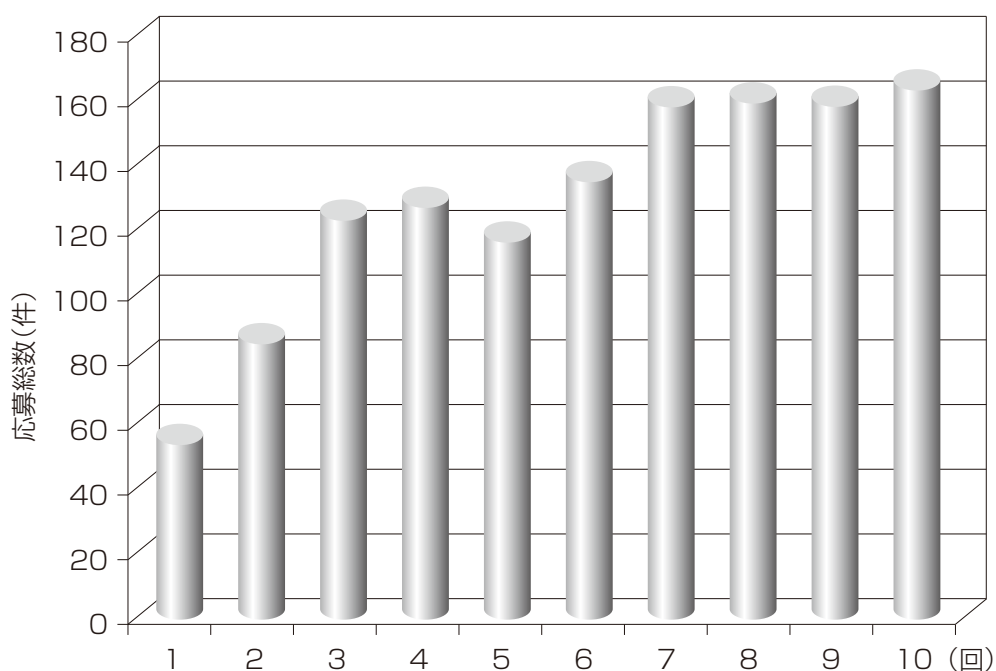


公益目的事業 1 10 年間助成者一覧

1. 研究助成（第 1 回～第 10 回）

応募数と助成数の推移

		応募数	助成数			応募数	助成数
第 1 回 (平成 18 年度) 応募総数 53 件	革新的研究（基礎）	4	1	第 6 回 (平成 23 年度) 応募総数 134 件	革新的研究（基礎）	7	1
	革新的研究（臨床）	1	0		革新的研究（臨床）	8	1
	先駆的研究（基礎）	26	7		先駆的研究（基礎）	78	6
	先駆的研究（臨床）	22	5		先駆的研究（臨床）	41	4
第 2 回 (平成 19 年度) 応募総数 84 件	革新的研究（基礎）	4	1	第 7 回 (平成 24 年度) 応募総数 157 件	革新的研究（基礎）	11	1
	革新的研究（臨床）	3	1		革新的研究（臨床）	8	1
	先駆的研究（基礎）	50	6		先駆的研究（基礎）	95	7
	先駆的研究（臨床）	27	4		先駆的研究（臨床）	43	5
第 3 回 (平成 20 年度) 応募総数 122 件	革新的研究（基礎）	10	1	第 8 回 (平成 25 年度) 応募総数 158 件	革新的研究（基礎）	12	1
	革新的研究（臨床）	4	2		革新的研究（臨床）	4	1
	先駆的研究（基礎）	69	6		先駆的研究（基礎）	92	7
	先駆的研究（臨床）	39	4		先駆的研究（臨床）	50	5
第 4 回 (平成 21 年度) 応募総数 126 件	革新的研究（基礎）	9	1	第 9 回 (平成 26 年度) 応募総数 157 件	革新的研究（基礎）	7	1
	革新的研究（臨床）	3	1		革新的研究（臨床）	7	1
	先駆的研究（基礎）	82	7		先駆的研究（基礎）	90	7
	先駆的研究（臨床）	32	3		先駆的研究（臨床）	53	4
第 5 回 (平成 22 年度) 応募総数 115 件	革新的研究（基礎）	6	1	第 10 回 (平成 27 年度) 応募総数 162 件	革新的研究: 小林がん学術賞 （基礎）	19	1
	革新的研究（臨床）	6	1		革新的研究: 小林がん学術賞 （臨床）	5	1
	先駆的研究（基礎）	67	6		先駆的研究（基礎）	107	10
	先駆的研究（臨床）	36	4		先駆的研究（臨床）	31	2



2. 革新的研究（第1回～第10回）

助成者一覧

回	分野	助成者名 (敬称略)	所属機関（申請時当時）	研究課題名
第1回	基礎	秋山 伸一	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 先進治療科学専攻・腫瘍学講座 分子腫瘍学分野	チミジンホスホリラーゼによる血管新生の機構解析と阻害剤の開発
第2回	基礎	西尾 和人	近畿大学医学部 ゲノム生物学教室	難治性固形癌患者の血液サンプルの糖鎖定量解析によるがん薬物療法のバイオマーカーと新規標的分子の探索
	臨床	光富 徹哉	愛知県がんセンター中央病院 胸部外科	レセプターチロシンキナーゼアレイおよび siRNA アレイを用いた、肺癌分子標的の網羅的解析
第3回	基礎	矢守 隆夫	財団法人癌研究会 癌化学療法センター 分子薬理学	がん分子標的薬創薬のための革新的がん細胞情報システムの開発と応用
	臨床	珠玖 洋	三重大学大学院医学系研究科 がんワクチン治療学講座/遺伝子免疫細胞治療学講座	難治性腫瘍に対するナノパーティクル抗原デリバリーシステム CHP とがん精巣抗原蛋白質の複合体がんワクチンの開発
		森 正樹	大阪大学大学院 消化器外科学	新時代を切り拓く消化器癌幹細胞の標的化プロジェクト
第4回	基礎	菊池 章	大阪大学大学院医学系研究科 医学部 分子病態生化学	抗 Wnt5a 抗体を用いた新規癌治療法の開発
	臨床	直江 知樹	名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学	活性化シグナル分子を標的とした新規標的治療薬の開発
第5回	基礎	清水 重臣	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 病態細胞生物学	新たに発見したオートファジー機構を標的とした革新的抗癌剤の開発
	臨床	山上 裕機	和歌山県立医科大学 外科学第二講座	膵癌に対する2方向性ペプチドワクチン療法と S-1 隔日投与による低侵襲性集学的治療の開発
第6回	基礎	黒川 峰夫	東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科	再発・難治性白血病における原因遺伝子と治療標的の同定
	臨床	前川 平	京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部	低酸素適応幹細胞の転写制御を標的とした慢性骨髄性白血病に対する革新的治療法の開発
第7回	基礎	小川 誠司	京都大学大学院医学系研究科 腫瘍生物学講座	RNA スプライシング変異による骨髄異形成症候群 (MDS) の発症機構の解明と新規治療薬の開発
	臨床	西田 俊朗	財団法人大阪府警察協会 大阪警察病院 外科	消化管間質腫瘍 (GIST) の遺伝子変異 (driver mutations) の網羅的解析と治療標的探索
第8回	基礎	千葉 滋	筑波大学医学医療系 血液内科	<i>RHOA</i> 変異を有する T 細胞性リンパ腫に特異的な治療薬の開発研究
	臨床	沖 英次	九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門外科学講座 消化器・総合外科	胃癌の腹膜播種メカニズムの解明と sphere 形成を標的とした新しい治療技術の開発
第9回	基礎	谷口俊一郎	信州大学バイオメディカル研究所 先端疾患予防学部門	固形がんの嫌氣的微小環境を標的とした持続的抗腫瘍性物質産生系の開発
	臨床	馬場 秀夫	熊本大学大学院生命科学研究部 消化器外科学	消化器癌の癌幹細胞における化学療法ならびに治療抵抗性獲得機構の解明と治療への応用

* 第10回助成者は48頁参照

3. 先駆的研究（第1回～第10回）

助成者一覧

回	分野	助成者名 (敬称略)	所属機関（申請時当時）	研究課題名
第1回	基礎	新井 文用	慶應義塾大学医学部 発生・分化生物学	白血病幹細胞のニッチ制御の阻害を ターゲットとした効果的な薬物療法 の開発
		藤田 直也	財団法人癌研究会 癌化学療法 センター 基礎研究部	Pim キナーゼ依存的ながん生存・増殖 機構を標的にしたがん薬物療法開発
		木村 晋也	京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部	低酸素環境打破と新規 ABL 阻害剤 INNO-406 併用による白血病幹細胞根 絶療法の開発
		黒田 純也	京都府立医科大学 内科学血液・ 腫瘍内科部門	低酸素骨髄ニッチにおける薬剤耐性 慢性骨髄性白血病幹細胞に対する分 子標的治療法の開発
		八代 正和	大阪市立大学大学院医学研究科 腫瘍外科学講座	スキルス胃癌の腹膜播種性転移およ びリンパ節転移に対する分子標的治 療の開発
		和泉 弘人	学校法人産業医科大学医学部 分子生物学	グルタチオン合成の概日リズム制御 を基盤にしたがん薬物療法の最適化 に関する基礎研究
		古賀 浩徳	久留米大学医学部 内科学講座 消化器内科部門	膵癌化学療法: ジェムシタビン単独療 法の限界を越えるために
	臨床	豊田 実	札幌医科大学 内科学第一講座	消化器がんにおける DNA メチル化依 存性ストレス応答異常とその制御
		松坂 諭	財団法人癌研究会 有明病院 化学療法科	大腸癌化学療法患者における末梢循 環大腸癌細胞 (CTC) および血管内皮 細胞 (CEC) の検出と解析
		永野 浩昭	大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座消化器外科学	進行肝癌に対する IFN 併用化学療法 の抗腫瘍効果とその機序
		南 博信	神戸大学大学院医学系研究科 腫瘍内科	抗悪性腫瘍薬の薬物相互作用に関す る母集団薬物動態研究
		宮本 敏浩	九州大学病院 遺伝子細胞療法部	急性骨髄性白血病における白血病幹 細胞化の遺伝子候補として抗アポ トーシス蛋白 MCL-1 の役割を解明 し、直接標的とした治療法を開発する
第2回	基礎	有馬 隆博	東北大学大学院医学系研究科 婦人科	難治性進行卵巣癌治療剤の抗腫瘍効 果と作用機序に関する研究
		中山 俊憲	千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学	NKT 細胞免疫系を標的にした新規免 疫細胞療法の開発研究
		黒川 峰夫	東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科	転写因子の機能調節による白血病幹 細胞を標的とした新規治療法の開発
		井本 逸勢	東京医科歯科大学難治疾患研究所 ゲノム応用医学研究部門 分子細胞 遺伝	癌細胞のゲノム・エピゲノム異常と癌 遺伝子・癌抑制遺伝子依存性を指標と した分子標的治療の候補遺伝子の効 率的探索
		芦原 英司	京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部	RNA 干渉とビスホスホネートを用い た悪性中皮腫に対する新規分子標的 療法の開発
		中村英二郎	京都大学大学院医学研究科 器官 外科学 泌尿器病態学講座	腎細胞癌の腫瘍血管微細構造に着目 した抗血管新生療法感受性に関する 研究

回	分野	助成者名 (敬称略)	所属機関 (申請時当時)	研究課題名
第2回	臨床	山本 博幸	札幌医科大学医学部 内科学第一講座	増殖因子シグナルを標的とした消化器癌治療の実用的トランスレーショナル研究
		湯浅 健	秋田大学医学部 生殖発達医学講座 泌尿器科学分野	膀胱癌に対する核酸医薬を用いたあたらしい治療法の開発—Oncogenic microRNA の網羅的探索から—
		清谷 一馬	理化学研究所ゲノム医科学研究センター 遺伝情報解析チーム	Gene-wide haplotype tagging approach による乳癌術後ホルモン療法の効果に関連する遺伝子多型の網羅的探索
		粕谷 英樹	名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科/国際交流室	長期間持続的効果の確認された腫瘍溶解性ウイルスを用いた癌臨床試験
第3回	基礎	千葉 滋	筑波大学大学院人間総合科学研究科 血液病態制御医学分野 (血液内科)	Notch シグナルを分子標的とする抗白血病治療薬の開発研究
		清宮 啓之	財団法人癌研究会 癌化学療法センター 分子生物治療研究部	固形がんにおけるテロメア動態の個性を指標とした新規がん薬物療法の開発
		青木 一教	国立がんセンター研究所 がん宿主免疫研究室	固形がんの免疫寛容を打破する造血幹細胞移植と、インターフェロン遺伝子治療の複合療法の開発
		幸谷 愛	東京大学医科学研究所先端医療研究センター 分子療法分野/血液腫瘍科	イマチニブ耐性を克服するための genetic アプローチ
		山本 雅裕	大阪大学大学院医学系研究科 免疫制御学	ガン関連ユビキチン関連分子の動態解析を通じた人為的制御基盤の構築
		片桐 豊雅	徳島大学疾患ゲノム研究センター ゲノム制御分野	遺伝子発現情報解析に基づいたトリプルネガティブ乳癌治療標的分子の探索と発症機構の解明
	臨床	鈴木 拓	札幌医科大学 内科学第一講座	消化器がんにおけるエピジェネティックな遺伝子サイレンシング制御による治療法の開発
		矢野 聖二	金沢大学がん研究所 腫瘍内科研究分野	肝細胞増殖因子を標的とした上皮成長因子受容体阻害薬剤耐性の克服に向けた橋渡し研究
		石井 秀始	九州大学生体防御医学研究所 細胞機能制御学部門 分子腫瘍学分野	消化器癌幹細胞のモデルの開発
		馬場 秀夫	熊本大学大学院医学薬学研究部 先端生命医療科学部門 生育再建・移植医学講座 消化器外科分野	血清中の microRNA 発現による消化器癌の化学療法の治療効果判定法の開発と臨床応用
第4回	基礎	井戸川雅史	札幌医科大学医学部附属 がん研究所 分子生物学部門	ゲノム網羅的 miRNA スクリーニングによる p53/miRNA 共発現ベクターを用いた癌治療法の開発
		河野 隆志	国立がん研究センター研究所 生物学部	遺伝子多型に基づく肺がんの抗がん剤治療効果予測法の開発
		大木理恵子	国立がん研究センター研究所 細胞増殖因子研究部	新規がん抑制遺伝子 PHLDA3 によるがん遺伝子 Akt の抑制機構の解明

回	分野	助成者名 (敬称略)	所属機関 (申請時当時)	研究課題名
第4回	基礎	富田 章弘	財団法人癌研究会 癌化学療法センター ゲノム研究部	がん細胞の特徴的な増殖環境への適応メカニズムとその治療標的化に関する研究
		醍醐弥太郎	東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター ゲノムシーケンス解析分野	肺癌の発生・悪性の分子病態に関わるゲノム動態制御分子の体系的探索と新規薬物療法の開発
		加藤 将夫	金沢大学 医薬保健研究域(薬学系) 分子薬物治療学研究室	腫瘍細胞に高発現するペプチドトランスポーターを標的としたがんの診断と治療
		小戔健一郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 遺伝子治療・再生医学	オリジナルの癌細胞特異的増殖制御型アデノウイルス技術による癌幹細胞の同定と治療法の開発
	臨床	井上 彰	東北大学病院 呼吸器内科	循環腫瘍細胞 (CTC) の EGFR 耐性遺伝子変異同定に基づく肺癌個別化治療の開発
		曾田 学	自治医科大学 分子病態治療研究センター ゲノム機能研究部	肺がんの新規原因遺伝子 EML4-ALK の発見と臨床応用
		種村 匡弘	大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座 消化器外科学	がん幹細胞を標的とした糖鎖リモデリングがん免疫療法の開発とがんワクチンバンクの設立
第5回	基礎	佐々木泰史	札幌医科大学医学部附属フロンティア医学研究所 ゲノム医科学部門	p53 による腫瘍微小環境ネットワーク制御とがんの浸潤・転移における新規マーカーの探索
		馬島 哲夫	公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 分子生物治療研究部	<i>in vivo</i> RNAi スクリーニングを用いた前立腺がん幹細胞による腫瘍構築過程に関わる因子の同定
		吉田 清嗣	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子遺伝分野	乳癌悪性の分子機構における DYRK2 キナーゼの役割と治療への展開
		太田 智彦	聖マリアンナ医科大学大学院医学研究科 応用分子腫瘍学	乳癌の化学療法感受性を左右する BRCA1 の E3 ユビキチンリガーゼ活性に関する基盤的研究
		齋藤 正夫	山梨大学大学院医学工学総合研究部 生化学第二教室	上皮間葉転換を治療的指標とした標的分子の探索に関する研究
		関戸 好孝	愛知県がんセンター研究所 分子腫瘍学部	悪性中皮腫に対する分子標的治療法の開発
	臨床	能正 勝彦	札幌医科大学医学部 内科学第一講座	消化器腫瘍のエピジェネティックな遺伝子異常の探索とそれらを標的とした個別化治療への応用
		海野 倫明	東北大学大学院医学系研究科 消化器外科学分野	胆道癌・膵癌の塩酸ゲムシタビン感受性・耐性機構の解明と臨床応用
		中田 光俊	金沢大学医薬保健研究域医学系 脳・脊髄機能制御学	GSK3 β を分子標的とした悪性脳腫瘍に対する新規薬物療法の基盤構築
		馬場 祥史	熊本大学大学院 生命化学研究部 消化器外科学	食道癌の新規治療法の開発を目指した LINE-1 メチル化レベルの網羅的検索
第6回	基礎	佐々木高明	旭川医科大学病院 呼吸器センター	ALK 融合遺伝子陽性肺癌における ALK 阻害薬耐性機序の解明
		橋本 茂	北海道大学大学院医学研究科 生化学講座 分子生物学分野	乳癌細胞の浸潤・転移形質獲得過程の分子機序と治療標的化に関する研究

回	分野	助成者名 (敬称略)	所属機関 (申請時当時)	研究課題名
第 6 回	基礎	安永 正浩	国立がん研究センター東病院 臨床開発センター がん治療 開発部	膵臓がんを標的にした抗間質抗体・抗 がん剤複合体の開発
		岡本 康司	国立がん研究センター研究所 がん分化制御解析分野	大腸がん肝転移を抑制するマイクロ RNA の制御機構の解明
		川崎 善博	東京大学 分子細胞生物学研究所 癌幹細胞制御研究分野	癌抑制遺伝子産物 APC による新たな 癌発症機構の解明と創薬への展開
		石井 秀始	大阪大学大学院医学系研究科 先進化学療法	低酸素応答因子 Jarid 制御による難治 性消化器癌根絶のための新治療戦略 構築
	臨床	秋吉 高志	公益財団法人がん研究会 有明病院 消化器外科	miRNA 網羅的発現解析に基づく直腸 癌術前放射線化学療法効果予測キッ トの開発
		阪埜 浩司	慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室	子宮体癌に対する microRNA を用い た医薬および診断法に関する基盤的 研究
		米盛 勸	国立がん研究センター中央病院 乳腺科・腫瘍内科	早期乳癌患者の遺伝子発現プロファ イルに基づく化学療法の効果予測
		清井 仁	名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学	リガンド依存性耐性機構の克服によ る効果的受容体型チロシンキナーゼ 阻害剤療法の開発
第 7 回	基礎	地主 将久	北海道大学遺伝子病制御研究所 附属感染癌研究センター	抗癌剤による抗腫瘍免疫応答活性に 係わる分子機構の解明
		柴田 龍弘	国立がん研究センター研究所 がんゲノミクス研究分野	低分化胃がんにおける新規融合遺伝 子を標的とした分子診断・治療法開発
		衣斐 寛倫	金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科	KRAS 変異癌に対する臓器特異的な 新規治療開発
		妹尾 浩	京都大学大学院医学研究科 消化器内科学講座	癌幹細胞特異的マーカー Dclk1 を利用 した新規癌薬物療法の開発
		原田 浩	京都大学大学院医学研究科 放射 線腫瘍学・画像応用治療学	がん細胞の低酸素応答と治療抵抗性 を担う新規遺伝子の作用機序の解明 と創薬への展開
		安永 晋一郎	広島大学原爆放射線医科学研究所 幹細胞機能学研究分野	Geminin を標的とした新規分子標的薬 物治療法の開発への基盤研究
		尾池 雄一	熊本大学大学院生命科学研究部 (医学系) 分子遺伝学分野	がん浸潤・転移促進因子アンジオポエ チン様因子 (ANGPTL) 2 を標的とし た新規がん治療法開発
	臨床	高橋 史行	順天堂大学医学部 呼吸器内科	非小細胞肺癌における肺癌幹細胞を 標的とした低酸素誘導性 Gefitinib 耐 性克服の試み
		松阪 諭	公益財団法人がん研究会 有明病院 消化器内科	HER2 陽性末梢循環がん細胞を有する 切除不能・再発胃癌に対するトラスツ ズマブ併用化学療法の探索的臨床試 験

回	分野	助成者名 (敬称略)	所属機関 (申請時当時)	研究課題名
第7回	臨床	新城 恵子	愛知県がんセンター研究所 腫瘍病理学部	臨床応用を目指した血中遊離 DNA の エピゲノム異常を利用した膵臓がん 高感度診断法の開発と治療標的の同 定
		橋井 佳子	大阪大学大学院医学系研究科 医学部 小児科学教室	WT1 ペプチドワクチンを用いた難治 性小児血液腫瘍患者に対する同種移 植後免疫療法多施設共同臨床試験
		松永 卓也	香川大学医学部 内分泌代謝・ 血液・免疫・呼吸器内科学	HIF-1 α 阻害剤を用いた新規の急性骨 髄性白血病幹細胞根絶療法の開発
第8回	基礎	本橋ほづみ	東北大学加齢医学研究所 遺伝子発現制御分野	難治性がんの治療に向けたがん細胞 特異的な Nrf2 経路抑制方法の開発
		解良 恭一	群馬大学大学院医学系研究科 がん治療臨床開発学講座	進行非小細胞肺癌における xCT (シス チントランスポーター) 発現のがん薬 物耐性機構
		梅津 知宏	東京医科大学 先端分子探索寄附 講座	多発性骨髄腫におけるエクソソーム 含有マイクロ RNA を標的とした新規 治療法の開発
		越川 直彦	神奈川県立がんセンター臨床研 究所 がん生物学部	EphA2 断片を標的とした癌抑制シグ ナルを誘導する新規癌治療薬開発
		祝迫 恵子	京都大学大学院医学研究科 標的治療腫瘍学講座	肝胆膵領域の難治性固形癌に対する 治療法開発を目的とした基礎研究— iPS 細胞を用いた免疫療法を目指し て—
		眞田 昌	京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座	骨髄異形成症候群における RNA スプ ライシング機構変異に伴う腫瘍化メ カニズムの解明と治療標的としての 検討
		福田 晃久	京都大学医学部附属病院 消化器内科	クロマチンリモデリング因子を標的 とした膵臓癌の新規分子標的治療の 開発への基盤研究
	臨床	廣橋 良彦	札幌医科大学医学部 病理学第一講座	ヒトがん幹細胞特異的抗原分子 OR7C1 を標的としたペプチドワクチ ン療法の開発
		小坂 威雄	慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室	抗がん剤耐性前立腺癌に対する、がん 幹細胞性遺伝子ネットワークを標的 とした革新的新規治療戦略
		山本 博幸	聖マリアンナ医科大学 内科学 (消化器・肝臓内科)	分泌型膜小胞の次世代統合解析に基 づく胃癌の薬物療法・超早期診断・予 防の革新的一体化
		上久保靖彦	京都大学大学院医学研究科 人間 健康科学専攻医療検査展開学	造血器悪性腫瘍・固形癌における共通 エピジェネティックス機構の解明と 万能抗癌剤開発
		野尻 崇	独立行政法人国立循環器病研究 センター研究所 生化学部	心房性ナトリウム利尿ペプチドの血 管制御による画期的癌治療法の開発
第9回	基礎	樋田 京子	北海道大学遺伝子病制御研究所 フロンティア研究ユニット 血管 生物学研究室	新規腫瘍血管内皮特異分子の阻害に よる新しいがん転移阻害戦略の構築
		山田 勇磨	北海道大学大学院薬学研究院 薬剤分子設計学研究室	ミトコンドリアを標的とする治療抵 抗性がんに対する革新的治療法の確 立

回	分野	助成者名 (敬称略)	所属機関 (申請時当時)	研究課題名
第 9 回	基礎	坂本 毅治	東京大学医科学研究所 人癌病因遺伝子分野	がん組織標的薬と抗がん剤の併用によるがん特異的かつ汎用性の高い新規治療法の開発
		近藤 豊	名古屋市立大学大学院医学研究科 遺伝子制御学	がん細胞に特異的なエピゲノム機構の破綻とその制御法の開発
		佐藤 悠佑	京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座	腎細胞癌における分子標的薬の感受性に関わる分子メカニズムの解明
		阪口 政清	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 細胞生物学分野	ヒト S100A9 ホモダイマーおよびヒト S100A8/A9 ヘテロダイマーに対する抗体製剤の開発によるがん転移制御の試み
		國崎 祐哉	九州大学病院 遺伝子細胞療法部	骨髄微小環境を標的にした新たな白血病治療戦略の開発
	臨床	能正 勝彦	札幌医科大学医学部 消化器・免疫・リウマチ内科学講座	大腸癌の molecular classification に基づいた血中 microRNA による分子診断とその阻害薬を用いた個別化治療への応用
		小林 佑介	慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室	メバロン酸合成経路を標的とした卵巣癌新規治療薬の検証
		増田 茂夫	大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科学	iPS 臨床における造腫瘍性回避を目指したドラッグ・リポジショニング (分子標的治療薬を用いて)
		鈴木 律朗	島根大学医学部附属病院 腫瘍センター 腫瘍・血液内科	NK 細胞リンパ腫に対する SMILE 療法の開発研究

*第 10 回助成者は 48 頁参照

事業活動報告

第9回研究助成の研究結果報告（要旨）

<第9回革新的研究助成 基礎>

固形がんの嫌氣的微小環境を標的とした持続的抗腫瘍性物質産生系の開発

信州大学医学部 包括的がん治療学教室

谷口俊一郎

研究結果: 本申請内容の計画に基づいて、固形がんの嫌氣的環境を標的とし、抗がん物質をビフィズス菌に持続的かつ腫瘍選択的に発現分泌させる系の樹立を試みた。その結果、サイトカイン IFN γ 、抗 HER2 単鎖抗体 (scFv)、抗 PD-1scFv、抗 CTLA4scFv など生物活性を有する抗腫瘍性物質の産生系が樹立された。これらの系 iDPS (*in situ* Delivery and Production System) の臨床応用を考慮し、今後の課題について議論した。

<第9回革新的研究助成 臨床>

消化器癌の癌幹細胞における化学療法ならびに治療抵抗性獲得機構の解明と治療への応用

熊本大学大学院生命科学研究部 消化器外科学

馬場 秀夫

研究結果: 1. 消化器癌患者の血液検体から CELLSEARCH SYSTEM を用いた循環微量癌細胞 (circulating tumor cell: CTC) の検出・分離を行い、CD44 陽性癌幹細胞を用いて、免疫不全マウスへ異種移植を行った。骨髓癌症を認める胃癌患者の末梢血中 CTC のなかで CD44 陽性癌細胞にシスチントランスポーター xCT が高発現していること、さらには免疫不全マウスへの腫瘍形成能が有意に高いことを確認した (*Int J Cancer*)。これらの CD44 を発現した腫瘍は、抗癌剤に対する抵抗性が高く、その一因として、xCT による細胞内シスチンの取り込みの上昇、さらに GSH の上昇によるものと考えられた。2. 肝細胞癌の癌幹細胞性を制御するシグナルとして Hippo pathway に注目し、pathway の transducer である TAZ と YAP の発現バランスが、腫瘍形成能および癌幹細胞マーカーの発現に深くかわることを明らかにした。さらに抗腫瘍作用が報告されている curcumin が TAZ/YAP 発現の抑制を介して癌細胞の増殖を抑制することがわかった。一方で TAZ の発現を抑制する microRNA として miR-9-3p を見だし、肝細胞癌における miR-9-3p を介した TAZ 発現制御機構を明らかにした。3. 大腸癌切除検体より樹立された大腸癌幹細胞株を用いて、癌幹細胞に特異的な抗癌剤抵抗性メカニズムを見いだした。大腸癌幹細胞分画では、通常癌抑制遺伝子である FBXW7 の発現は低く維持されているが、抗癌剤投与時には FBXW7 の発現が上昇、その下流シグナルとして c-Myc 遺伝子発現が抑制され細胞増殖を停止し、抗癌剤による細胞死を回避するメカニズムが存在することを明らかにした。さらに大腸癌肝転移巣において、この抗癌剤回避メカニズムが利用されていることを発見し、現在原発巣および肝転移巣それぞれから patient-derived xenograft (PDX) モデルの樹立を継続している。

＜第9回先駆的研究助成 基礎＞

新規腫瘍血管内皮特異分子の阻害による新しいがん転移阻害戦略の構築

北海道大学遺伝子病制御研究所 血管生物学研究室

樋田 京子

研究結果: 本研究は、転移の関門の役割を果たす血管内皮細胞の生態を明らかにし、「異常な腫瘍血管内皮細胞: tumor endothelial cells (TEC) のみを標的としてがんの転移の制御を目指す」ことを目的とした。これまで申請者らが同定した TEC 特異分子の一部はすでにその阻害で抗腫瘍効果が認められ、有用性が示唆されているマーカーのなかでヒトでの発現が認められ、さらに血清中に検出が可能であった高転移腫瘍由来 TEC 特異分子 biglycan に着目した。本研究において腫瘍血管内皮細胞から分泌される biglycan によってがん細胞の血管内浸潤が促進され、肺転移が促進されることを示すことができた。

ミトコンドリアを標的とする治療抵抗性がんに対する革新的治療法の確立

北海道大学大学院薬学研究院 薬剤分子設計学研究室

山田 勇磨

研究結果: 本申請研究では、「ミトコンドリアを標的とする治療抵抗性がんに対する革新的治療法の確立」を究極の目標に据え、ミトコンドリア毒性を有するゲンタマイシン(GM)封入ミトコンドリア標的型 DDS(MITO-Porter)を構築し、がん細胞ミトコンドリアを標的とした殺細胞効果を検証した。GMを封入した MITO-Porter (GM-MITO-Porter)を調製し、HeLa細胞 (GM取り込み能を有さないがん由来細胞)に添加後、キャリアの細胞導入能評価 (フローサイトメトリーの利用) および細胞内動態観察 (共焦点レーザー走査型顕微鏡の利用) を実施した。その結果、MITO-Porter を用いた際には HeLa 細胞内で GM が検出され、ミトコンドリアに集積している様子が観察された。一方、GM 単独投与群では細胞内 GM は検出されなかった。さらに GM-MITO-Porter を HeLa 細胞に添加し細胞生存率試験を行ったところ、細胞内 GM 濃度依存的な毒性を示し、またその毒性はミトコンドリア内の GM 蓄積量依存的である結果が得られた。臨床での抗がん剤治療は薬剤耐性や抗腫瘍効果の観点から多剤併用療法で行われており、ミトコンドリア作動性抗がん剤を加えることは画期的ながん治療戦略となり得る可能性がある。

がん組織標的薬と抗がん剤の併用によるがん特異的かつ汎用性の高い新規治療法の開発

東京大学医科学研究所 人癌病因遺伝子分野

坂本 毅治

研究結果: がん治療薬の開発において、分子標的薬のもつ特異性と抗がん剤のもつ汎用性という一見矛盾する特性をもつ治療法の開発が急務である。われわれは低酸素応答性転写因子 HIF 活性化分子 Mint3 ノックダウン腫瘍が抗がん剤の低濃度での投与に高感受性を示す結果を得た。そこで本研究では Mint3 阻害と抗がん剤投与による相乗的効果のメカニズム解明と Mint3 阻害化合物と抗がん剤併用による治療モデルの検証を行った。その結果、Mint3 阻害により腫瘍中の抗がん剤抵抗性関連分子 X の発現低下が起こることが明らかとなった。また、Mint3 阻害剤と抗がん剤の併用により、明らかな副作用を示さず有意な腫瘍縮小効果を得た。本研究により、Mint3 阻害剤というがん組織標的薬によるターゲティングと抗がん剤による細胞傷害作用を組み合わせた新たな治療法の可能性が示された。

がん細胞に特異的なエピゲノム機構の破綻とその制御法の開発

名古屋市立大学大学院医学研究科 遺伝子制御学

近 藤 豊

研究結果: われわれの研究グループでは、これまで神経幹細胞特異的に *p53* と *Nf1* の両アレルが欠失し (*p53*, *Nf1*−/−), さらに前がん細胞からトレース可能な脳腫瘍 (膠芽腫) 発生マウスモデル mosaic analysis with double markers (MADM) を構築し解析してきた。この 1) マウス解析の結果から、本マウスモデルは proneural type 膠芽腫の遺伝子発現様式を呈するものの、DNA メチル化高集積群とは異なるサブタイプに分類される。2) 前がん状態からヒストンメチル化酵素 (HMT-1) の発現上昇する。3) 腫瘍細胞では HMT-1 と別のエピゲノム修飾蛋白質 (HMT-2) が異常複合体を形成する。4) HMT-2 の遺伝子領域は前がん病変から高発現することを見いだした。さらに 5) HMT-1 に対する阻害剤は、本マウスモデルにおける膠芽腫形成を抑制した。さらに現在 HMT-2 に対する阻害剤開発を実施中である。膠芽腫は難治性腫瘍の一つで、未だ有効な治療標的が十分に確立されておらず、著効が期待できる分子標的薬が存在しないため、発がん分子機構の解明と治療薬の開発が切望される。本研究の結果から今後 proneural type 膠芽腫に対する治療法開発の可能性が期待できる成果が得られた。

腎細胞癌における分子標的薬の感受性に関わる分子メカニズムの解明

京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座

佐藤 悠佑

研究結果: 転移を有する腎細胞癌に対し、チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) を使用した症例を対象として網羅的な遺伝子発現解析を行い、TKI に対する感受性に関わる分子メカニズムの解明を試みた。12 症例を TKI 有効群と TKI 無効群に分類し、遺伝子発現のプロファイルを比較したところ、TKI 有効群では miR-21 の標的遺伝子の発現が有意に亢進していた (TKI 無効群で有意に低下していた)。このことから、TKI の無効例では有効例と比較して miR-21 の機能が亢進していることが示唆された。今後、症例を増やしてさらに検討する予定である。

ヒト S100A9 ホモダイマーおよびヒト S100A8/A9 ヘテロダイマーに対する
抗体製剤の開発によるがん転移制御の試み

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 細胞生物学分野
阪口 政清

研究結果: 試行錯誤から可能となった高純度精製ヒト S100A8/A9 (100%ヘテロダイマー体) をマウスに免疫し、抗体産生ハイブリドーマを得た。このなかからヒト S100A8/A9 複合体のみ、ヒト S100A8, ヒト S100A9, それぞれと特異的に結合する抗体を ELISA 系から 160 個選定できた。さらに S100A8/A9 受容体群を発現する細胞に 160 種すべての精製抗体を添加して、Q-PCR 法より S100A8/A9 刺激による炎症性サイトカイン産生誘導を共通して顕著に抑制する抗体産生クローンを 10 個選ぶことができた (四つは S100A8/A9 のみに結合, 三つは S100A8 に結合, 三つは S100A9 に結合)。今後、選択できた 10 種の抗体に関して、動物レベルでの生物活性の評価を行い、治療への応用の妥当性 (POC) を取得し、最良の効果を示すものに関してヒト化する。当計画では、ヒト化できた抗体を CHO 細胞に産生させるための超高効率安定発現ベクターの開発にも同時並行で取り込んでいた。試行錯誤を繰り返し、新しいチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞特異的超高効率安定遺伝子安定発現ベクターを開発することに成功した。この系を用いて、CHO 細胞による安定したヒト化 S100A8/A9 中和抗体の大量調製が可能となっている。

骨髓微小環境を標的にした新たな白血病治療戦略の開発

九州大学医学研究院 がん幹細胞医学分野
國崎 祐哉

研究結果: 造血幹細胞の機能は、その微小環境 (ニッチ) からの特異的なシグナルによって、厳格な制御を受けている。われわれは、共焦点顕微鏡を用いた骨髓三次元イメージング技術を確立し、骨髓ストローマの構造と造血幹細胞の分布をより詳細に解析することで、二種類の血管性ニッチが、造血幹細胞の静止状態の維持 (細動脈性ニッチ)、細胞増殖 (骨髓洞性ニッチ) という異なる機能を支持していることを明らかにした。さらにマウス成体にて細動脈ニッチ、骨髓洞性ニッチから造血幹細胞の維持に必須と報告されているサイトカインである CXCL12 を特異的に欠損させるマウスモデル (NG2-creERTM もしくは Lepr-cre/flox Cxcl12) を作製し、同じサイトカインでも欠損させる細胞によって造血幹細胞に与える影響が異なっていることを見だし、ニッチの骨髓内局在の重要性を示唆する結果が得られた。また、これらのニッチは急性白血病細胞により、構造的かつ機能的に再構築され、その変化が白血病における正常造血の抑制につながることを明らかにした。加えて造血幹細胞が著明に分裂・増加するマウス胎生期肝臓において、portal vessels とその周囲の間葉系幹前駆細胞がニッチを形成していることを明らかにした。これらの知見を基に、造血器腫瘍における髄外造血の発症機序の解明、血管性ニッチを標的にしたその治療法の開発を目指し、研究を行っている。

<第9回先駆的研究助成 臨床>

大腸癌の molecular classification に基づいた血中 microRNA による 分子診断とその阻害薬を用いた個別化治療への応用

札幌医科大学医学部 消化器・免疫・リウマチ内科学講座

能正 勝彦

研究結果: 今回、われわれは大腸癌患者の血液を用いて、その超早期診断を目的とした molecular classification に基づいた microRNA 発現解析を施行。さらに分子標的薬剤の効果予測因子の同定を目指した血中 microRNA による新たな非侵襲的分子診断方法の開発を行った。その結果、大腸癌組織での microRNA-31 (miR-31) 発現レベルは抗 EGFR 抗体薬の感受性予測に有用であると考えられた。一方、miR-31 は血中への分泌量は少ないためか非侵襲的分子診断方法としての利用は難しいと考えられた。また、従来の分子標的薬剤に microRNA 阻害薬を併用した新たなオーダーメイド治療の可能性についても検討したところ、BRAF 遺伝子変異陽性の的大腸癌細胞株では、従来の抗 EGFR 抗体薬にその下流シグナルを制御する microRNA 阻害薬を併用することで、抗腫瘍効果が得られた。大腸癌の miR-31 の発現制御としてポリコーム蛋白の EZH2 は重要な働きをしていることが明らかとなった。

メバロン酸合成経路を標的とした卵巣癌新規治療薬の検証

慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室

小林 佑介

研究結果: 上皮性卵巣癌に対する新規治療薬の開発は急務であり、近年他癌腫で腫瘍抑制効果が報告されているスタチン製剤を含めたメバロン酸合成経路阻害剤もその候補となり得る。本研究では *in vitro* における作用機序の解明と、臨床試験 phase I / II への早期移行を念頭に *in vivo* における腫瘍抑制効果と非臨床安全性を検証することを目的とした。卵巣癌細胞株4種におけるロバスタチンの IC₅₀は 0.78-1.22 μ M で細胞増殖抑制効果を示した。投与後の細胞では autophagy 様空胞形成と apoptosis 様形態を示し、autophagy マーカー LC3A/3B, apoptosis マーカー Caspase 3 と PARP1 の発現が上昇していた。マイクロアレイ解析では細胞周期にかかわる遺伝子群の発現が最も変化しており、flow cytometry においても投与された細胞では G₁ arrest を認めた。mogp-TAg マウスおよび xenograft モデルではロバスタチン投与により有意に腫瘍抑制効果を示す一方で (p<0.01), 体重や血液検査, 生化学検査結果で control 群と差を認めなかった。メバロン酸合成経路下流分枝の farnesyltransferase を Lonafarnib, *siFNTB* で, geranylgeranyltransferase を GGTI-298, *siPGGT1B* で阻害することで有意に細胞増殖抑制効果を認めた (p<0.01)。本研究により卵巣癌に対するメバロン酸合成経路阻害剤の細胞・腫瘍抑制効果と作用機序, その有用性が *in vitro* および *in vivo* で明らかにされ, 今後の臨床応用が強く期待される。

iPS 臨床における造腫瘍性回避を目指したドラッグ・リポジショニング
(分子標的治療薬を用いて)

大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科
増田 茂夫

研究結果: ヒト iPS 細胞を利用した再生医療の実現に際し、安全性担保、特に腫瘍形成回避が必要条件となる。本研究では iPS 細胞由来未分化細胞を除去することを目的とし、種々の分子標的阻害剤による *ex vivo* purging を試みた。まずヒト iPS 細胞を対象に epigenetic 修飾薬である BET 阻害剤を添加したところ、同剤が強力な Nanog 阻害剤として作用することを確認した。次にヒト iPS 由来心筋細胞を *in vitro* で同 Nanog 阻害剤処理したところ、残存未分化細胞 (Lin28 or TRA-1-60 陽性細胞) が効率的に除去されることが判明した。一方、ヒト iPS 由来心筋細胞は intact であり、選択的標的化が示唆された。さらに未分化細胞除去効果に関し、より深い効果を目指して分子標的阻害剤のスクリーニングを行った結果、CDK 阻害剤 (CDK9 or CDK1 阻害剤) が BET 阻害剤 (Nanog 阻害剤) とともに相乗効果を呈することを見いだした。BET 蛋白 BRD4 は転写 complex (P-TEFb) を形成している。同 complex は BRD4 の他、CDK9 や CYCLIN T から成ることから、より深い Nanog 抑制効果が相乗効果を説明すると予想される。本研究で使用された分子標的阻害剤は種々の癌で Phase II 試験施行中であり、今後、“ヒト iPS 細胞”を対象とした分子標的治療薬としての可能性が示唆された。

NK 細胞リンパ腫に対する SMILE 療法の開発研究

島根大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科
鈴木 律朗

研究結果: NK 細胞リンパ腫はこれまで予後不良のリンパ腫として知られてきた。抗腫瘍薬剤を細胞外に排出する多剤耐性 P 糖蛋白が発現しているためであるが、研究者らは P 糖蛋白非関連薬剤を中心にした SMILE 療法を考案し、これまでに短期の抗腫瘍効果があることを確認してきた。本研究では、この SMILE P2 試験の参加者の追跡調査を実施することで、長期的にも再発が少ないことを確認した。一方、NK 細胞リンパ腫と共通点の多い T 細胞リンパ腫も予後不良なリンパ腫として知られていた。T 細胞リンパ腫に対する SMILE 療法の有用性を確認する目的で、再発・難治の T 細胞リンパ腫を対象に T-SMILE study を実施した。全奏効率は 48% (90%信頼区間: 34-62%) と NK 細胞リンパ腫ほど高くはなかったが、これは有意に予後不良な難治例の比率が高かったことも原因と考えられた。一定の効果が T 細胞リンパ腫でも確認されたため、今後は T 細胞リンパ腫での比較試験の実施を視野に入れてさらなる臨床試験を実施すべきである。

公益財団法人大阪癌研究会
平成 26 年度一般学術研究助成の研究結果報告（要旨）

新機構がん治療薬を目指した天然由来ヘッジホッグシグナル阻害剤の探索

千葉大学大学院薬学研究院 活性構造化学研究室
荒 井 緑

研究結果: ヘッジホッグ (Hh) シグナルは胚形成・器官形成期の分化において重要であるが、膵臓がん、基底細胞がんなどをはじめとする多くのがんで異常亢進が認められる。本研究では新機構がん治療薬を目指し、本シグナルの最下流である転写因子 GLI1 と DNA の結合を阻害する天然物由来の化合物を見いだすための新規スクリーニング法の開発を行った。申請者はこれまでに、標的蛋白質をビーズに固定し天然物エキスをから蛋白質に結合する天然物を見いだす「標的蛋白質指向型天然物単離法」を開発している (*Chem Sci*: in press)。今回、Hh シグナルへの本方法の応用に取り組んだ。転写因子 GLI1 を担持させたグルタチオンセファロースビーズを作成し、スクリーニング方法の確立に向け検討した。Hh シグナル特有の DNA 配列に結合する部分を含む GLI1 部分蛋白質 (aa171Arg-aa515Arg) のプラスミドを作成し、大腸菌から発現、精製させ、上記ビーズに担持させた。まず、GLI1 に結合するポジティブコントロールを得るため、当研究室で構築した細胞アッセイ系により GLI1 による遺伝子転写阻害活性を示す化合物を探索したところ、23 種の化合物が Hh シグナル阻害活性を示した。これらを上記で作成した GLI1 ビーズと混合し、検討したところ、変形菌 *Arcyria denudata* から単離報告のある arcyriflavin B が GLI1 に結合する化合物として見いだされた。コントロールとして用いるグルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) を担持したビーズには本化合物は弱い結合しか示さず、GST-GLI1 蛋白質への結合能が見いだされた。arcyriflavin B の Hh 阻害活性は強く、 IC_{50} は $0.27 \mu M$ であり、GLI1 に結合する Hh 阻害剤のポジティブコントロールを得ることができた。現在、本コントロールを用いてスクリーニング方法の最終的な確立を行っており、その後に当研究室保有の天然物ライブラリーをスクリーニングし、GLI1 に結合する天然由来 Hh シグナル阻害剤を見いだしていく予定である。

自然免疫系を標的とした抗腫瘍免疫応答誘導法の確立

東京大学生産技術研究所 炎症・免疫制御学 社会連携研究部門
生島 弘彬

研究結果: がんに対する免疫療法は、これまで主に適応免疫系によるがん制御という観点から精力的に研究されており、適応免疫への橋渡しをしている自然免疫に焦点を当てた研究は比較的遅れをとっている状況といえる。実際、外来からの感染に対して、生体内ではまず病原体関連分子パターン (pathogen-associated molecular pattern: PAMP) が認識され、自然免疫システムが活性化し、それを受けて適応免疫系が活性化されることが広く知られている。そこでわれわれは、自然免疫受容体によるがん認識システムの存在を想定し、その仮説を検証してきた。そのなかで自然免疫受容体の一つである Dectin-1 ががん細胞を認識することにより、抗腫瘍免疫応答を惹起していることを明らかにした。Dectin-1 欠損マウスにおいては、正常マウスに比して著明ながん転移が観察される他、Dectin-1 欠損マウス由来の自然免疫担当細胞は、NK 細胞のがん細胞傷

害活性を増強させる効果が減弱していることが確認された。さらに可溶性 Dectin-1 を作成し、がん細胞への結合を検討した結果、Dectin-1 はがん細胞上の分子構造を直接認識することで、抗腫瘍免疫応答を惹起させていることが明らかとなった。なお、Dectin-1 はメラノーマ細胞 B16F1 を含むいくつかのがん細胞を認識するが、mouse embryonic fibroblast (MEF) を含む正常細胞は認識しないことも明らかとなった。本研究結果は世界に先駆けて自然免疫受容体による直接のがん細胞認識機構を明らかにしたものであり、これまで適応免疫を基軸とした基礎・臨床研究が盛んに進められてきているがん免疫の世界にもう一本の新たな軸を与えるものである。

癌関連転写因子の標的非コード RNA 解析による癌診断マーカーへの応用

札幌医科大学医学部附属フロンティア医学研究所 ゲノム医科学部門
井戸川雅史

研究結果: 様々な転写因子が癌をはじめとして、炎症、代謝、免疫など種々の疾患における病態形成に重要な働きをしていることがよく知られている。転写因子は、ゲノム DNA 上の各転写因子固有の応答配列に結合し、その下流に存在する標的遺伝子の転写を制御することで機能する。このことから疾患における転写因子の機能、役割を明らかにする上で、その標的遺伝子の同定と機能解析が必須である。これまで mRNA として転写され蛋白に翻訳される遺伝子のみが、標的遺伝子として重要であると考えられてきた。しかし近年、蛋白に翻訳されない非コード RNA (non-coding RNA: ncRNA) の役割が注目されつつある。なかでも ncRNA の一つである長鎖非コード RNA (long non-coding RNA: lncRNA) が、発生、分化、幹細胞性などの様々な生物学的現象や癌をはじめとして、心筋梗塞などの冠動脈疾患、アルツハイマー病、自己免疫性疾患などにおいて重要な働きをもつことが明らかになりつつある。また、エキソソームと呼ばれる小胞により ncRNA が血中に放出されていることも明らかとなっている。そこで癌関連転写因子の標的となる ncRNA、特に lncRNA を網羅的に同定しようと試みた。癌関連転写因子のなかで、すべての癌の約半数に異常が認められる p53 について、まず解析を行った。p53 正常型である骨肉腫細胞 U2OS を p53 を分解する MDM2 を阻害する薬剤である Nutlin-3a で処理し、内因性の p53 を活性化させた際の mRNA 発現量を次世代シーケンサーによる mRNA 発現解析 (RNA-seq) により定量した。その結果、373 の lncRNA が 2 倍以上の発現上昇を認めた。さらに p53 のゲノム上の結合部位を網羅的に同定可能である p53 クロマチン免疫沈降産物の次世代シーケンサー解析 (ChIP-seq) のデータと比較したところ、373 のうち 122 (32.7%) の lncRNA 遺伝子近傍に p53 の結合が認められたことから、これらの lncRNA が p53 の直接標的である可能性が高いと考えられた。現在これらの機能解析を進めるとともに実際の癌組織での発現を調べるため、The Cancer Genome Atlas (TCGA) における臨床検体の RNA-seq データを用いて発現解析を進めているところである。

Zinc finger 型転写因子 SALL4 をターゲットにした新規肝癌治療法の開発

東海大学医学部 基礎医学系分子生命科学
紙谷 聡英

研究結果: 癌幹細胞は、癌細胞のうち幹細胞 (組織・臓器の元になる活性をもった細胞) の性質をもった細胞であり、高い自己複製をもつこれら少数の細胞を起源として癌が発生する「癌幹細胞説」が提唱されている。われわれは幹細胞マーカーの一つであり、胎生期の肝前駆細胞の発生に重要な機能をもつ Sall4 が肝癌幹細胞

の幹細胞性や患者の予後に重要なことを以前報告している。そこで本研究では、Sall4 の肝癌における幹細胞性を解析するツールとして、Sall4 の発現をモニターできる細胞株の作製や肝細胞の幹細胞性を司る新規遺伝子の探索を行った。

1. Sall4 の発現をモニターできる細胞株の作製

ヒト細胞株は遺伝子修復活性の高さから相同的組換えの効率が低く、簡便に染色体修飾（遺伝子のノックアウトなど）を行うことが困難であった。しかし最近、ゲノムの任意部位を切断できるゲノム編集酵素を用いて好きな箇所の2本鎖DNAを切断した上、相同組換えを誘導することで目的遺伝子の欠損細胞やノックイン細胞を作製することが可能となっている。そこでヒト肝癌細胞株のSALL4遺伝子座にEGFPを組み込み、SALL4の発現変化を蛍光蛋白質でモニターできる細胞を新たに樹立した。今後、この細胞を使用して肝癌細胞の性質とSALL4の遺伝子変化の関連を解析する予定である。

2. 肝細胞の幹細胞性を司る新規遺伝子の探索

発生過程の肝臓における網羅的発現解析を行った結果、胎仔期肝前駆細胞では成熟肝細胞に比較して、X染色体関連遺伝子であるbrain-expressed X-linked (Bex) ファミリー遺伝子 (Bex1, 2, 4 など) の発現が高いことを見いだした。特に肝臓では、正常な成体肝臓ではほとんど発現がみられないものの、3, 5-ジエトキシカルボニル-L-4-ジヒドロコリジン (DDC) 食による慢性肝炎の誘導によりBex2の発現誘導がみられ、これが肝幹細胞のマーカーとして機能する可能性が示唆された。そこで肝癌細胞におけるBex1, Bex2のノックアウト細胞の作製を行った。Huh1細胞にBex1およびBex2の開始コドン周辺を切断するCRISPR/Cas9gRNAを導入し、各遺伝子を破壊した細胞を作製した。遺伝子破壊された細胞とコントロール細胞で細胞増殖能の評価を行った結果、顕著な増殖性の差はみられなかった。これはBex1とBex2の機能が類似しており、双方に相補している可能性が考えられた。そこで現在、Bex1とBex2の両方を欠損させた細胞株の作製を進めている。

細胞質型チロシンホスファターゼ Shp2 の大腸発がんへの寄与に関する解析

神戸大学大学院医学研究科 シグナル統合学分野

小谷 武徳

研究結果: 低分子量 GTP 結合蛋白質 Ras の変異は大腸発がんの一因であると考えられているが、Ras の活性化に必須である細胞質型チロシンホスファターゼ Shp2 が、大腸発がんにおいてどのような機能的役割を担っているのかについては、これまでほとんど明らかにされていない。また、そもそも腸上皮細胞における Shp2 の生理機能についても、これまで十分に明らかにされていない。まず本研究では、どのような細胞外因子が腸上皮細胞の Shp2 活性に影響を与えるかについて解析を行った。その結果、抗生剤を経口投与したマウスにおいては Shp2 の活性が低下している可能性を見いだした。つまり、腸内細菌が腸上皮細胞の Shp2 活性を正に制御している可能性が考えられた。そこで腸内細菌のどのような成分が腸上皮細胞の Shp2 活性を制御しているかについて、網羅的な解析を行ったところ、腸内細菌の代謝産物が Shp2 活性を正に制御している可能性を見いだした。今後は腸内細菌やその代謝産物と Shp2、さらには大腸発がんの関係性について詳細な検討を行うことを計画している。一方で Shp2 の不活化は Ras を活性化できないため、大腸発がんに対して抑制的に働くことが予想できるが、本研究の開始当初、腸上皮細胞特異的な Shp2 コンディショナルノックアウト (CKO) マウスは、予想に反して発がんの下地となり得る腸炎を自然発症することを見いだしていた。そこで Shp2 が大腸発がんに対して促進的に機能するか、もしくは抑制的に機能するかについて明らかにすることを目指し、腸管での発がんモデルマウスとして知られる Apc min/+マウスを用いて、Shp2 CKO/Apc min/+マウスの作製を進めた。

奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科
末次 志郎

研究結果: 細胞膜に直接作用し突起を形成する蛋白質として IRSp53 がある。IRSp53 のヒトがんにおける役割を調べるため、IRSp53 の mRNA の発現量と生存期間の関連を <http://www.cbioportal.org> における TCGA を用いて解析した（東北大学との共同研究）。TCGA における解析は、IRSp53 の発現量が、頭頸部がんと膠芽腫グリオブラストーマにおいて生存期間と負の相関があることを示していた。グリオブラストーマにおいては p53 の変異は多くみられないが、頭頸部がんにおいては多くみられる。p53 に変異をもつがんにおいても、頭頸部がんにおいて IRSp53 の発現量と生存期間は負の相関を示した。そこで頭頸部がんの細胞を用いて解析を行うことにした。がん細胞は正常細胞と異なる形態を有し、他の原発巣と異なる臓器に転移することが可能な運動能を獲得している。がん細胞の運動能を促進する現象の一つに上皮間葉転換（epithelial to mesenchymal transition: EMT）が存在している。EMT は上皮細胞が間葉細胞に移行するプロセスである。EMT においては、E-cadherin の発現が減弱し、その結果として、細胞間接着が弱まることで細胞は運動能を獲得すると考えられている。細胞の運動には細胞の突起形成が重要である。IRSp53 発現既知のがん細胞（頭頸部がんのうちの口腔扁平上皮癌 squamous cell carcinoma 由来 Ca9-22 細胞、p53 優性阻害性変異 R248W をもつ）を用いて、IRSp53 knockdown (KD) 細胞を作製し、その効果を調べた。IRSp53 KD 細胞における E-cadherin の発現量をウェスタンブロット法によって、正常細胞における E-cadherin の発現量と比較した。その結果、IRSp53 KD 細胞での E-cadherin の発現が増加していることが示唆された。免疫染色法で観察した結果においても、IRSp53 KD 細胞の細胞接着部位で E-cadherin の発現量が増加していた。細胞間接着部位には IRSp53 と E-cadherin が共局在していた。これらの実験から IRSp53 は、細胞間接着部位で E-cadherin の担う細胞間接着を調節することで、細胞運動や EMT に関与していることが示唆された。また、IRSp53KD 細胞はコントロール KD 細胞に比べて運動性が低下していることを確認した。現在、IRSp53 が E-cadherin を制御するメカニズムについて遺伝子発現の検討などを行っている。IRSp53 と超解像解析の可能な蛍光蛋白質の融合蛋白質の発現ベクターを作製し、その安定発現株を作製した。この細胞株を用いて IRSp53 の超解像レベルでの局在解析を行った。次に特にシグナル伝達に重要な膜脂質である PIP_x との局在の解析を行う予定である。この超解像解析は、IRSp53 の分子集積とシグナル分子の分子集積の関連を明らかにするために役立つと考えられる。

Toll-like receptor 刺激抗体を抗原輸送担体として応用する新規癌免疫療法

東北大学大学院薬学研究科 がん化学療法薬学分野
塚本 宏樹

研究結果: 本研究では、Toll-like receptor 4 (TLR4) 刺激抗体の免疫誘導活性と抗体が元来有する高い分子標的能を応用し、腫瘍抗原を樹状細胞に送達し、活性化する免疫活性化抗原輸送担体を用いた新規癌免疫療法の分子基盤を構築することを目的に実施した。マレイミドと *N*-ヒドロキシコハク酸イミドをもつ二価性ヘテロリンカーを介して、SIINFEKL (OVA₂₅₇₋₂₆₄) の N 末端にシステインを付与したトリ卵白アルブミン (OVA) 部分ペプチドと TLR4 刺激抗体を化学結合させた。OVA₂₅₇₋₂₆₄ 標識 TLR4 刺激抗体は骨髄由来樹状細胞や骨髄由来マクロファージ、脾臓 B 細胞を活性化し、副刺激分子や MHC の発現を増強した。OVA 蛋白質についても同様の手法で OVA 標識 TLR4 刺激抗体を調製することに成功した。一方、抗原の標識効率が低く抗体が不溶化しやすい問題点があったため、標識法の改良を検討している。モデル癌抗原として OVA を安定発現させ

たマウス EL4 細胞を同系の C57BL/6 マウスに皮下移植後、TLR4 刺激抗体と OVA を投与し、腫瘍の増殖抑制が示唆された。現在、OVA 標識 TLR4 刺激抗体による抗腫瘍免疫の増強とその作用機序について解析を進めている。

共焦点顕微内視鏡による腹膜播種診断法の動物モデルによる前臨床的検討と臨床応用

大阪大学臨床医工学融合研究教育センター 次世代内視鏡治療学共同研究部門

中島 清一

研究結果:

1. 小動物（マウス）モデルにおける観察条件の最適化

腹膜播種モデルマウスの作製: 胃癌細胞株 (MKN-45 3×10^6 cells) を腹腔内投与 10 日後、全身麻酔下に開腹したマウス (ICR nu/nu) に対して、正常臓器および腹腔内に形成された白色結節に対して観察を行った。

観察用プローブの選択: 1%フルオレセイン 100 μ L/body を尾静脈より投与し、手動的に下記の2種類のプローブを、1) Proflex UltraMini O (高解像度モデル) および 2) Proflex Z (深焦点モデル)、(Mauna Kea Technologies, Paris, France) を用いて観察した。観察部位は切除の上、HE 染色を行い pCLE 画像および病理学的所見との比較検討を行った。観察部位 (図 1, a: 白色結節, b: 肝) の検討より、1) Proflex UltraMini O がより詳細に細胞形態を描出することが可能で病理組織学的所見に類似した画像を描出し、今後の検討で使用する事とした。

観察用染色剤の選択: 現在、人体について使用可能性のある3剤 [フルオレセイン (1%), パテントブルー (2%), インドシアニングリーン (2.5%)] を尾静脈より投与し、正常臓器および白色結節について観察を行った。その結果、1%フルオレセイン投与下において良好な観察を行うことができ、本検討において染色剤は1%フルオレセインを使用することとした。**至適観察時間の検討:** 1%フルオレセイン投与後観察部位での画像の変化 (肝, 白色結節) を投与後 1, 3, 5, 10, 15 分の時点で 1 分間観察・記録を行い、至適観察時間を検討した。両部位ともに画像は 3 分より良好な描出が可能で、10 分後まで形態の乱れによる観察困難は認められなかった。10 分経過後より細胞間質への染色剤の逸脱などが多く認められ、15 分での画像では形態の乱れや間質へのフルオレセインの逸脱が確認された。本検討より 3~10 分での観察が至適であると考えられた (図 2, a: 白色結節, b: 肝)。

腹腔内臓器の観察 (正常臓器の観察): 以上の検討より設定を行った至適観察条件を用いて、腹膜播種モデルマウスにおける観察を施行した。観察部位は、正常臓器として臨床的に播種結節がしばしば形成される4部位を選択した (図 3, a: 肝, b: 胃, c: 大網, d: 横隔膜部腹膜)。正常臓器の観察に同部の HE 染色を用いた病理学的検討において、十分な類似性が示された。

腹腔内播種病変の観察: 同様の観察条件下に、腹膜播種結節病変を観察し病理学的類似性を検討した (図 4, a: 腸間膜結節, b: 脾門部結節)。腫瘍部は pCLE 画像と類似した形態を呈し、正常臓器とは異なる大小不同や細胞間質への不均一な染色剤の逸脱などを認め、特徴的な所見を呈し形態的に診断が可能であると考えられた。

大動物を用いた pCLE の前臨床研究: 審査腹腔鏡モデル; プタ (20~30 kg) を全身麻酔下仰臥位にて審査腹腔鏡 (3 ポート 臍部直上 12 mm, 左右側腹部 5 mm トロッカー) を施行した。1%フルオレセインを 3 mL/body で投与し観察を施行した。左右の 5 mm ポートより pCLE 用プローブを挿入し、腹腔鏡用鉗子を用いてプローブの臓器への接触を試みた。腹膜 (横隔膜), 胃 (漿膜面), 大網において観察し、同部については切除し病理学的評価 (HE 染色) を行った。pCLE 画像および HE 染色像は類似した形態を呈していることが確認された (図 5, a: 肝, b: 胃, c: 大網, d: 横隔膜部腹膜)。→前臨床的検討として、大動物モデル (プタ) において、審査腹腔鏡モデルおよび軟性内視鏡を用いた pCLE は、feasible かつ safety で今後さらなる検討において、低侵襲かつ精度の高い腹膜播種検索モダリティとして期待できる技術であることが示唆された。

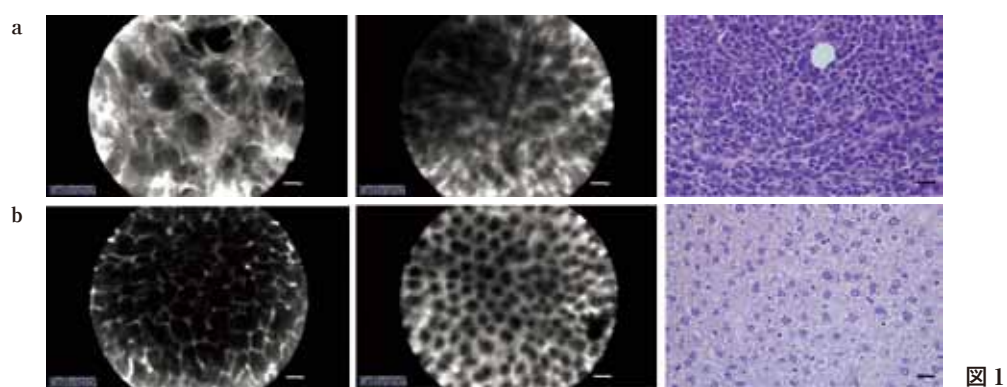


图 1

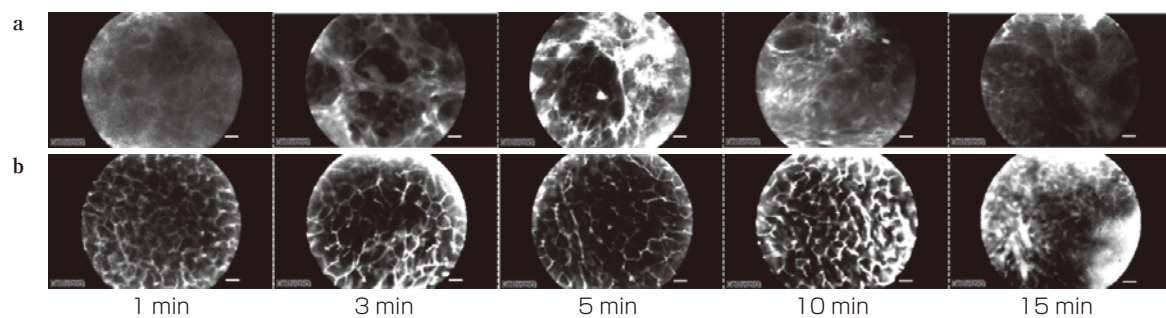


图 2

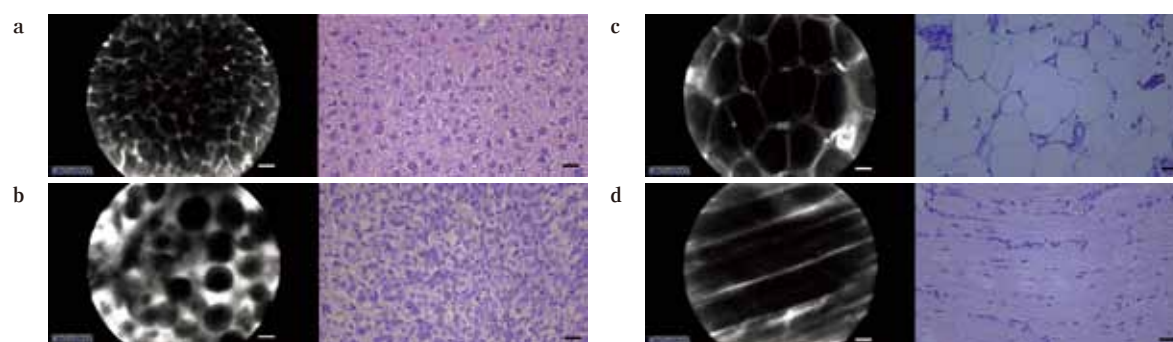


图 3

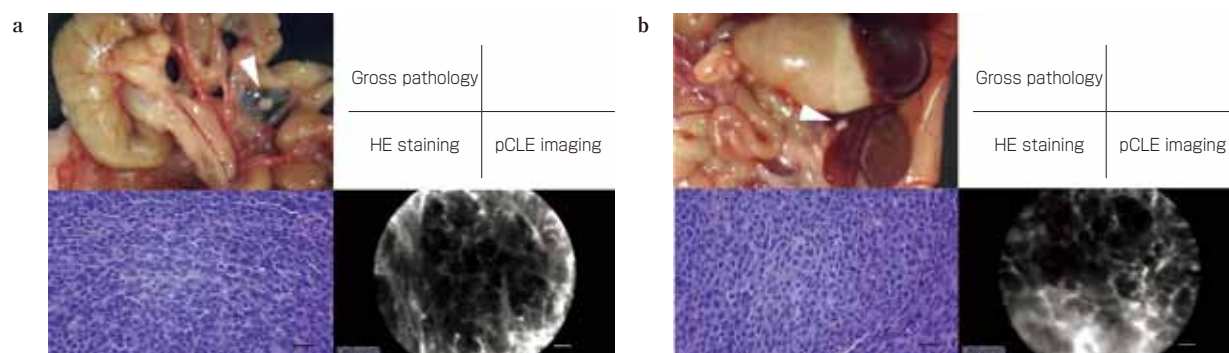


图 4

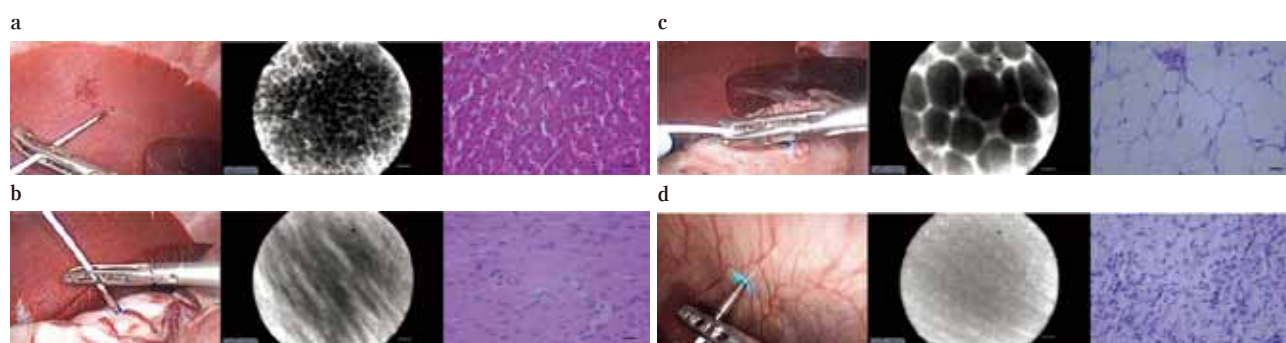


图 5

研究結果: 申請者らの研究は、iPS 細胞技術を用いてがんに対する新たな免疫細胞療法を確立しようとするものである。すでに悪性黒色腫特有の MART-1 抗原に特異的に反応する T 細胞から iPS 細胞を樹立し、その iPS 細胞から T 細胞を誘導することで MART-1 特異的 CTL を再生することができることを報告した (Vizcardo R, *et al: Cell Stem Cell* 12(1): 31-36, 2013)。臨床応用に向けた研究において、より一般的な広く用いられる療法とするためには、再生 CTL が高い汎用性をもつことが望ましい。すでに申請者らは、HLA-A2402 拘束性の WT1 抗原特異的 CTL から iPS 細胞を作製し、その iPS 細胞から CTL を再生することに成功している。HLA-A2402 は約 60% の日本人が保有しているハプロタイプであるため、この再生 CTL が有する TCR 自体は約 60% の日本人に対して有効である。しかしほとんどの場合、CTL 自身が有する HLA 型はレシピエントが有する HLA 型と合致しないため、移入された CTL はすぐに拒絶されてしまう。本申請では、より汎用性の高い CTL を再生するために、WT1-T-iPS 細胞において HLA Class I 分子が発現しないように遺伝子改変した T-iPS 細胞を作製することを目的とした。HLA Class I は α 鎖と β_2 -ミクロglobulin が会合して形成されているため、 β_2 -ミクロglobulin 欠損はヒト HLA Class I 欠損は同義とみなせる。本申請研究では、ヒト β_2 -ミクロglobulin をコードする領域に特異的なガイド RNA を設計し、CRISPR/Cas9 システムによって WT1-T-iPS 細胞段階でヒト β_2 -ミクロglobulin を欠失させることを試みた。その結果、PCR によってヒト β_2 -ミクロglobulin を欠失したことが確認されたクローンを得ることができた。今後は Class I 欠損 WT1-T-iPS 細胞から CTL を再生し、WT1 陽性細胞株と共培養することで細胞傷害活性を解析するとともに、HLA の異なる抗原提示細胞との共培養することでアロ反応性を欠失しているかどうかを検定する予定である。

有害紫外線によって誘発される皮膚癌の発症において

DNA 損傷トレランス蛋白である REV7 が担う機能の解明

研究結果: REV7 は、紫外線により誘発される DNA 損傷に対するトレランスに大きく関与している蛋白である。DNA 損傷を受けた細胞をアポトーシスから救う役割を担う代わりに、低頻度ではあるが損傷部位に突然変異を導入してしまうことがあり、発癌に関係していると考えられている。培養細胞レベルでは、REV7 の発現量の低下は突然変異の導入を抑制することが明らかとなっているが、個体レベルでは突然変異の導入や発癌への関与については解析されていない。そこで本研究では、*Rev7* 欠損マウスと紫外線誘発皮膚癌好発系である *Polh* 欠損マウスを用いて、DNA 損傷トレランスに関与する蛋白 REV7 が、有害紫外線誘発皮膚癌発生においてどのような役割を担っているかを明らかにする目的で研究を進めた。*Polh* 欠損マウスの凍結受精卵を学習院大学理学部花岡文雄教授より提供していただき、北里大学医学部遺伝子高次機能解析センターにて偽妊娠親マウスに移植し、雄の仔を 2 匹得た。genotyping をしたところ 2 匹中 1 匹が *Polh* ヘテロ欠損マウスであることが判明し、その後交配して子孫を得ることができた。現在まで、*Rev7* 欠損マウスのバックグラウンドである FVB/NJcl マウスにバッククロスを数回繰り返しており、今後 *Rev7* 欠損マウスとの交配を行っていく予定である。また、マウスへの UVB 紫外線照射を行うために紫外線照射装置を考案している。学習院大学理学部花岡文雄教授の研究室で使用されていた紫外線照射装置を参考にして、紫外線照射ランプと箱を組

み合わせて、独自の紫外線照射装置を作成中である。紫外線照射装置完成後に、マウス紫外線誘発皮膚発癌発生のためのUVB照射のプロトコルを検討し、交配により樹立した *Rev7/Polh* 二重欠損マウスを用いて解析を進めていく予定である。

平成27年度がん専門薬剤師, がん薬物療法認定薬剤師 海外派遣事業報告

板垣 麻衣 (国立がん研究センター東病院)

伊東真由子 (JA 山口厚生連周東総合病院)

高橋 克之 (大阪市立大学医学部附属病院)

<団長>

土屋 雅美 (宮城県立がんセンター)

はじめに

本事業は, 平成26年度まで公益財団法人小林がん学術振興会によるがん専門薬剤師, がん薬物療法認定薬剤師海外派遣事業として実施されてきたが, 平成27年度より小林がん学術振興会のサポートの下, 一般社団法人日本病院薬剤師会が実施主体となり, 従来同様に海外派遣事業が行われた。

2015年11月2日～8日の7日間, 一般公募から選抜された板垣, 伊東, 高橋, 土屋の4名は, チーム医療の先進地であり, 米国を代表するがん専門病院でもあるニューヨーク州の Memorial Sloan Kettering Cancer Center (以下, MSKCC) を訪問した (写真1)。がん専門薬剤師の業務や研究について実地視察し, 当地の専門薬剤師らとディスカッションしたことで, 米国のがん医療における薬剤師の役割について理解が深まり, 日本におけるがん専門・認定薬剤師としての自らの役割を改めて考える機会となった。続いて, 同市内で開催された Chemotherapy Foundation Symposium に参加し, 各がん種・領域における最新の知見を得た。以下, 研修結果を報告する。

MSKCC での実地研修

1. MSKCC の概要

MSKCC は1884年に設立されて以来, がんの予防・治療・教育・研究など, あらゆる領域において中心的な役割を担っている。MSKCC はマンハッ



写真1 MSKCC メインエントランス前にて
(左から伊東, 土屋, 高橋, 板垣)

ンのアッパーイーストサイドに471床の入院病床を有し, 隣接地に研究所である Rockefeller Research Lab. を, またマンハッタンに4つ, ニューヨーク近郊に5つの外来治療センターを有する, 全米有数のがん専門病院である。

2. MSKCC の薬剤部

Acting associate director であり, 自身もがん専門薬剤師である Richard Tizon 氏から, MSKCC 薬剤部の概要について説明を受けた。薬剤部だけでもテクニシャン, registered pharmacists (薬剤師資格のみを有する一般の薬剤師), がん専門薬剤師を含む clinical pharmacists (以下, 臨床薬剤師), 合わ

せて300名超のスタッフが勤務しており、人的資源の充実ぶりが窺えた。一般の薬剤師と臨床薬剤師はその役割が明確に分かれており、一般の薬剤師はセントラルや病棟サテライトの薬局で、内服薬や注射薬の処方監査、調剤、混注業務などに従事しているのに対し、臨床薬剤師は様々な専門領域に分かれ、病棟や外来で患者への問診や指導、多職種からのコンサルテーション対応、チーム回診への参加などの臨床業務を行っていた。臨床薬剤師はさらに、患者が治験の適格基準に合致しているかの確認や、治験実施時の患者モニタリング、共同薬物治療管理 (collaborative drug therapy management; 以下、CDTM) などにも携わっており、その専門性を生かした活躍の場は多岐にわたっていた。MSKCCには現在臨床薬剤師が38名在籍しているが、ほんの7年前までは6名であったとのことである。臨床薬剤師に対する病院からの期待や、薬剤部側からの臨床薬剤師の有用性、病院収益に対する貢献などのアピールの成果であると考ええる。

3. MSKCCにおけるCDTMの現状

過去の研修報告^{1,2)}にもある通り、米国では薬剤師業務を管理する法律や規則が州によって異なる。CDTMは1979年にワシントン州で開始されたのち各州へ広がっていったが、ニューヨーク州は米国のなかでは比較的遅い2012年7月にCDTMが認可された。MSKCCにおけるCDTM実施のためには、まずがん専門薬剤師 (board certified oncology pharmacist: BCOP) であることが最低条件である。カリキュラムに則った6ヵ月間のトレーニングを行ったのち、病院のmedical boardでの承認を経てはじめてCDTMの実施が認められる。その後も、8ヵ月ごとの監査を受けるなど、CDTMを行う薬剤師の質の担保は日本と比べてはるかに厳しいものとなっている。現在MSKCCでは、CDTMを行うことが認められている薬剤師が25名いる。病院として初めての試みであり、失敗が決して許されない仕事のため、厳密なシステムの下で実施しているとRichard氏は語っていた。現在、MSKCCにおいて薬剤師がCDTMとして行っている業務内容は、腎機能に応じた薬の投与量の調節や、化学療法前投薬の処方提案、免疫抑制薬の調節や薬物体内動態モニタリングなどであり、nurse practitioner (以下、NP) と比較すると薬剤師の権限は限定されたものとなってい

る。NPは患者の症状や臨床検査値などを基に使用する薬を変更することもできるが、薬剤師にはまだその権限は与えられていない。MSKCCの臨床薬剤師の今後の目標をRichard氏に尋ねたところ、CDTMにおける薬剤師の権限の拡大であるとのことであった。

4. ホスピタルツアー

無菌調製部門、セントラルファーマシー、血液内科病棟、Rockefeller Research Lab. 内の研究室をそれぞれ見学した。時間の都合上、外来治療部門の見学ができなかったことが惜しまれる。

無菌調製部門は過去の研修報告³⁾の通り、MSKCC 5階にhazardous drug (以下、HD) 用の陰圧無菌室、non-HD用の陽圧無菌室を備え、看護師、一般薬剤師による処方オーダー確認ののち、テクニシャンが混注を行っていた。個人防護具、安全キャビネットなどHDの曝露対策は日本と同程度であった。

地下にあるセントラルファーマシーでは、錠剤分包機を用いた一包化調剤や、ROBOT-Rx[®]という調剤用ロボットによるユニットドーズ調剤が行われていた。ROBOT-Rx[®]は各個にバーコードが添付された内服薬・注射薬を処方オーダー通りに機械が集め、患者1日分をトレイにセットし、病棟へ払い出しを行う。添付されたバーコードは病棟で看護師が薬を投与する際の認証にも使用される。このように、機械を利用した効率化や、薬剤師とテクニシャンの業務の棲み分けにより、膨大な業務量に対応できるだけでなく、薬剤師はその専門的な知識を生かした業務に専念できるというメリットがある。

血液内科病棟では、病棟での臨床薬剤師の業務について詳しく話を聞くことができた。電子カルテシステムと接続したiPad[®]を手にした、臨床薬剤師であるAmber King氏は、我々と話している間にも多職種から次々と質問を受けており、薬のプロフェッショナルとしてチームから頼りにされている様子が見て取れた。Adult Leukemiaチームは5名の臨床薬剤師でローテーションしており、2名が病棟、2名が外来、1名が研究というシフトで、研究も業務の一環として認められている環境は非常に理想的であると感じた。Amber氏に、MSKCCでがん以外の疾患を診ることはあるのかと質問したところ、がんがメインではあるが、併存疾患はすべて診るとの回答であった。そのためにレジデント1年目はがん以外

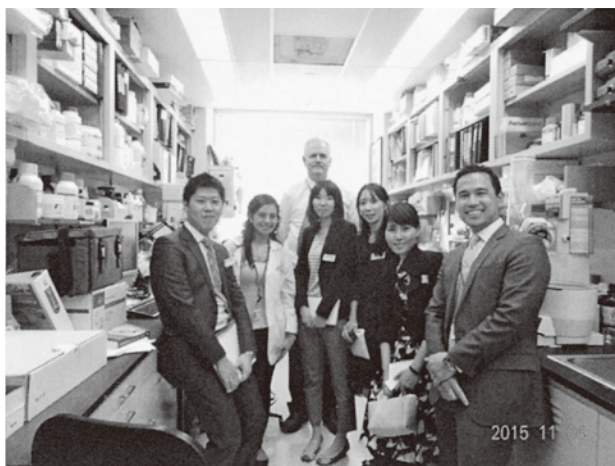


写真 2 研究室にて、写真中央後方が Mark Klang 氏、右端が Richard 氏

の疾患を学ぶカリキュラムになっているし、それが仕事のおもしろみでもある、と Amber 氏は語っていた。

研究室では、臨床に直結した研究内容の紹介を受けた（写真 2）。Mark Klang 氏の研究室では、薬剤を feeding tube から投与した際の、消化管内の浸透圧や pH が薬の吸収に及ぼす影響や、tube 内への薬剤の吸着など、臨床現場での問題点をテーマに研究を行い、その成果を現場へフィードバックしている。Richard 氏も、月に何度も Mark 氏のところへ問い合わせており、非常に頼りになる存在だと話していた。

5. ランチミーティング

ランチミーティングでは、臨床薬剤師などスタッフ 20 名が我々のために集まってくださり、昼食をとりながらお互いの業務紹介や、ディスカッションを行った（写真 3）。まず MSKCC 薬剤部の Stephen Harnicar 氏より、近郊の外来治療センターにおける治験実施支援の取り組みについての説明があった。薬剤師の介入によりプロトコルの逸脱が減少しており、今後も継続して取り組んでいくとのことであった。我々からは、がん専門・認定薬剤師の業務紹介として、板垣が外来通院治療室での電話フォローアップの取り組み、伊東ががん薬物療法施行時の薬剤師によるインフォームドコンセントに関する取り組み、高橋が薬剤師外来と、外来栄養サポートチーム（nutrition support team: NST）に関する取り組み、最後に土屋ががん患者の就労支援のための夜間外来化学療法に関する取り組みについて、それぞれ



写真 3 板垣によるプレゼンテーション

英語でプレゼンテーションを行った。それぞれの発表に対して質問が飛び交うなど、活発なディスカッションが行われた。

Chemotherapy Foundation Symposium への参加

MSKCC 見学の興奮も冷めやらぬまま、11 月 4 日～6 日の 3 日間、New York Marriott Marquis で開催された第 33 回 Chemotherapy Foundation Symposium に参加した。例年通り 1 講演 15 分ずつ、朝 7 時から夕方 5 時まで、coffee break や lunch をはさみながら、最新のがん治療に関する講演を聴講してきた。以下に、特に興味深い知見が得られた 4 がん種について報告する。

1. 肺がん: 第 3 世代 EGFR 阻害薬について

本邦においても epidermal growth factor receptor（以下、EGFR）遺伝子変異陽性の手術不能または再発非小細胞肺癌に対し gefitinib や erlotinib などの EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（以下、EGFR-TKI）が広く使用されているが、その一部は治療抵抗性を獲得し、殺細胞性抗がん薬への治療変更を余儀なくされる。現在までに EGFR-TKI の耐性機序として、T790M 遺伝子変異の出現、MET 遺伝子の増幅、D761Y、L747S、T854A などの二次的耐性変異の出現が報告されている。第 3 世代の EGFR-TKI である rociletinib（CO-1686）は非可逆的に EGFR-TKI を阻害する。EGFR-TKI 既治療非小細胞肺癌患者を対象にした第 1/2 相試験である TIGER-X 試験では T790M 遺伝子変異を有する患者において全奏効率（以下、ORR）53%、病勢制御率（以下、

DCR) 85%, 無増悪生存期間 (以下, PFS) 8.0 ヶ月であった。推奨用量に決定された 500 mg 群においては急性肺障害・間質性肺炎の発現は認められなかったが, Grade 3 以上の QT 延長が 2.5% で認められた。また, Grade 3 以上の高血糖が 17% で認められたが, 経口血糖降下薬で管理可能とのことであった。MET 阻害剤や血管新生阻害薬, 免疫チェックポイント阻害薬の併用試験が計画中であることが報告された。単剤での使用は欧米にて 2015 年 8 月に市販許可申請がされており, EGFR 遺伝子変異陽性の割合が高い本邦への早期導入が望まれる。

2. 卵巣がん: 卵巣がんにおける免疫療法

卵巣がんにおける免疫療法の歴史は, 1990 年代の養子細胞免疫療法を皮切りに, cetuximab, panitumumab などのモノクローナル抗体, CA-125 ワクチン, 葉酸受容体拮抗薬などの使用が試みられてきたが, 明らかな効果が認められない状況であった。近年, 固形がん領域を中心に免疫チェックポイント阻害薬の有用性の報告が相次いでいるが, 卵巣がんにおいても, CTLA-4 モノクローナル抗体の ipilimumab の臨床試験が開始され, 現在幾つかの第 2 相試験が実施中である。2015 年の米国臨床腫瘍学会での Varga らの報告では, 抗 PD-1 抗体の pembrolizumab を進行卵巣がんで使用し, 奏効率 11.5%, 腫瘍縮小が 23% の患者で認められた。有害事象は倦怠感 (42%), 貧血 (31%) で, 管理可能なものであった。Hamanishi らの報告では, プラチナ耐性の卵巣がん患者 20 例に対し nivolumab を使用し, ORR 15%, DCR 45%, PFS 3.5 ヶ月, OS 20.0 ヶ月と非常に良好な成績であった。また, 2 例 (10%) で長期にわたる効果 (durable CR) が認められた。Grade 3~4 の有害事象が 8 例 (40%), また重篤なものは 2 例 (10%) で認められた。今後は, 臨床的に有用なバイオマーカーの探索や, 他剤との併用などの検討がなされていくと思われる。

3. 大腸がん: ミスマッチ修復機構欠損を有する腫瘍における抗 PD-1 抗体の有効性について

ミスマッチ修復機構の欠損 (deficient mismatch repair: 以下, dMMR) を有するがんは, 大腸がんをはじめとする固形がんではしばしば認められ, マイクロサテライト不安定性を引き起こすことで多くの neoantigen を有することが知られており, 免疫チェックポイント阻害薬が有効である可能性が報告

されている。今回 dMMR を有する腫瘍における抗 PD-1 抗体 pembrolizumab の第 2 相試験: KEYNOTE-016 の紹介がなされた。本試験では dMMR を有する大腸がん (コホート A), MMR 欠損のない (以下, pMMR) 大腸がん (コホート B), dMMR を有する大腸がん以外の固形がん (コホート C) の 3 群において, pembrolizumab の効果を比較した。pembrolizumab は 10 mg/kg を 14 日ごとに経静脈的に投与された。主要評価項目は immune-related response criteria (irRC) に基づく奏効率, 並びに 20 週時点での PFS であった。結果は奏効率において dMMR を有する大腸がん, dMMR を有する大腸がん以外の固形がんは 62%, 60% と良好な結果であったが, MMR 欠損のない大腸がんでは 0% であった。PFS や OS についても dMMR を有する腫瘍において良好であることが示された。全コホート 41 例における主な有害事象は皮疹が 17% (7 例), 肺炎が 15% (6 例), 内分泌障害が 12% (5 例) であった。また, dMMR は pMMR と比べて腫瘍の浸潤部位における CD8 陽性 T 細胞数や PD-L1 発現が高い傾向が示された。以上のことから, dMMR を有する固形がんに対する抗 PD-1 抗体の有効性が示された。また投与を行うにあたり遺伝子検査を施行することの重要性についても示唆された。

4. 乳がん: TNBC における免疫療法

トリプルネガティブ乳がん (以下, TNBC) に対する抗 PD-L1 抗体 atezolizumab と化学療法 nab-パクリタキセル (以下, PTX) との併用第 1b 相試験について報告があった。殺細胞性抗がん薬は, 腫瘍を縮小させ, 免疫療法の効果発現まで腫瘍の安定性を維持できるため, 免疫療法と併用する意義があると考えられる。本試験では, 前投薬にステロイドを使用せず, 免疫応答に影響を与えないという理由から nab-PTX が選択された。本シンポジウムでは奏効例である 40 歳女性の症例が提示された。治療中に血糖値が 418 mg/dL まで上昇したが, 早期のインスリン療法の導入により対処可能であった。抗 PD-L1 抗体による高血糖, 糖尿病性ケトアシドーシス出現の報告や, 類薬での 1 型糖尿病の報告もあることから, 血糖コントロールには注意が必要である。現在 TNBC において一次治療における nab-PTX と atezolizumab の第 3 相試験が, また二次治療以降では pembrolizumab の第 2 相試験である KEYNOTE-

086 試験が症例集積中であり、今後が期待される分野である。

ま と め

今回の研修を通して感じたことは、MSKCCの臨床薬剤師たちは自分のスキルや知識に自信と誇りをもって業務に取り組んでおり、その仕事ぶりからは余裕が感じられるということであった。十分なマンパワー、高い社会的地位、しっかりとした教育プログラムで得られる知識と経験など、様々な要因がそこにはあるだろう。過去の研修報告にもある通り、決して日本の薬剤師が後れを取っていることはなく、高いポテンシャルをもって業務を遂行できているという確信を深めることはできた。しかし一方で、日本の専門薬剤師が余裕をもって専門性を生かした業務に取り組んでいるかという点、現状では日々の業務に忙殺されていることは否めない。今後のがん領域における薬剤師業務の発展のためには、業務の効率化はもちろんのこと、専門薬剤師数の増

加と、その質をいかに担保していくかが課題であると感じた。

最後に、本研修の機会を与えていただいた日本病院薬剤師会、小林がん学術振興会、また毎年多忙な時期に施設研修を快諾いただいているMSKCCスタッフの皆様、日々の多忙な業務にもかかわらず我々を快く研修へ送り出してくださった各所属施設の皆様方へ深く感謝するとともに、本研修で得た経験を還元するだけでなく、日本のがん医療の一端を担えるよう日々研鑽を積んでいきたいと考える。

参 考 文 献

- 1) 四十物由香, 佐藤淳也ほか: 第4回がん専門薬剤師, がん薬物療法認定薬剤師海外派遣事業報告(小林がん学術振興会助成), 日本病院薬剤師会雑誌, **49**, 177-182(2013).
- 2) 末次王卓, 鈴木真也ほか: 第6回がん専門薬剤師, がん薬物療法認定薬剤師海外派遣事業報告(小林がん学術振興会助成), 日本病院薬剤師会雑誌, **51**, 228-233(2015).
- 3) 鍛冶園誠, 小倉敬史ほか: 第5回がん専門薬剤師, がん薬物療法認定薬剤師海外派遣事業報告(小林がん学術振興会助成), 日本病院薬剤師会雑誌, **50**, 199-206(2014).

平成 27 年度がん看護専門看護師海外研修助成事業 海外研修報告

青柳 秀昭（北里大学病院）

岩田 友子（桑名西医療センター）

シュワルツ史子（神奈川県立がんセンター）

<団長>

菊内 由貴（熊本大学大学院）

はじめに

今回、公益財団法人小林がん学術振興会によるがん看護専門看護師の継続教育に関する助成を受け、2015年9月5日～9月11日までの7日間にわたり、平成27年度がん看護専門看護師海外研修として米国での研修に4名が参加した。本稿では、研修で学んだ米国の現状から、「米国における看護体制の特徴」および「臨床実践の質向上のための高度実践看護師の役割」について報告し、総括として「日本におけるがん看護専門看護師の役割」について考察する。

研修の概要

研修は、米国での看護教育などに関するレクチャー、病院見学、高度実践看護師のシャドーイングという3つで構成された。この3点における特徴的な事柄について以下に述べる。

1. 米国の看護教育などに関するレクチャー

レクチャーでは、米国における看護教育、保険医療制度、医療政策などについて情報共有とディスカッションを行った。特に興味深かったこととして、看護の大学院教育発展の中で博士課程において、より高度な実践的能力育成する『看護実践博士/Doctor of Nursing Practice（以下、DNPとする）』があった。日本の大学院における博士号はおもにPhDであり、実践者ではなく研究者としての役割である。米国におけるDNPは、研究論文よりはむしろ



図1 高度実践看護師とのディスカッション

る現実社会を題材として変化をもたらすためのプロジェクトマネジメントの能力を育成するという特徴がある。このような実践的なプログラムは、修士号を有する高度実践看護師が、さらなる研鑽を希望する際に非常に有用であると考えられる（図1）。

2. 病院見学

病院見学は、UCSFメディカルセンターおよびスタンフォード大学メディカルセンターの2カ所で行った。

1) UCSFメディカルセンター見学

UCSFメディカルセンターでは、がん専門栄養士による栄養相談やがんやエイズなど生命の危機に直面する病をもつ患者・家族などがアートにより気持ちや体験を表出するために心理士が行うArt for Recoveryなどを見学した。また、日本のがん相談支援センターにあたる、がんに関する非医療のサービスの提供（情報提供、ピアサポートグループ、図書館など）を行うCancer Resource Centerにおいては、主には非医療スタッフで構成されていた。中でもPatient Support Cropsという患者の意思決定を



図 2 UCSF メディカルセンターにて



図 3 スタンフォード大学メディカルセンターの玄関

サポートするためのプログラムの提供には、医学や看護などの医療系の大学進学を希望している学生がトレーニングを受けインターンとして活躍していた。学生の段階で、患者の生活を中心とした多職種での支援を学ぶことは、その後の専門職としてのチーム医療への貢献につながると考える。

また、米国における患者サービスの特徴として、システマティックである点が挙げられる。具体的には、在宅療養に関するサービスとして、患者は患者専用のページ『My Chart』を所有し、検査データや画像など自宅から見ることができ、診察後に医師・看護師へ直接メールで質問でき、担当者は24時間以内に返信する仕組みとなっていた。さらに、放射線治療中で毎日通院しなければならない遠方に住んでいる患者に対しては、患者の予算に合わせて選べるレジデンスやホテルの紹介と紹介先から病院への送迎サービスの提供などを患者支援センターと調整し

て行い、タイムラグなく患者は治療に臨める仕組みになっていた。また、患者が望む治療の選択肢の確保として、統合医療を提供する施設が存在し、それに関する知識が豊富なことや保険医療のシステムの中にどう組み込むかについてよく考えられていることが分かった。この件については、アメリカ独自の複雑な保険システムが背景にあることでの結果ではあるが、『がんになった自分が治療を続けるために気分が良くなること』に患者が敏感であること、何をどのように選ぶかについて権利の保証がされていることも大きいと考える（図2）。

2) スタンフォード大学メディカルセンター見学

スタンフォード大学メディカルセンターでは、1日200名ほどの患者を診察する救急外来を見学した。そこには、化学汚染に対応できる設備や救急外来入り口に金属探知機を設置するなど、安全対策が施されていた（図3）。

3. 高度実践看護師活動に対するシャドーイング

高度実践看護師の看護実践に対するシャドーイングとして、UCSF メディカルセンターにおいて、研修生の各自の研修目的に基づき部署が調整され、血液内科病棟、症状マネジメントサービス、泌尿器科、放射線科/通院治療室などで行った。

米国における看護体制の特徴

病院見学やシャドーイングなどを通じて捉えた米国における看護体制の特徴について、「臨床教育体制」、「職務能力の可視化とキャリア開発」という2つの視点から述べる。

1. 臨床教育体制

臨床実践家に対するがん看護教育において、教育資源提供体制および教育支援体制の2点について大きな示唆を得ることができた。

まず1点目は、教育資源提供体制についてである。米国におけるがん看護教育においては、米国がん看護学会（Oncology Nursing Society: 以下、ONS とする）がその中核を担い、最新の研究知見に基づき臨床に必要な情報提供およびスキル獲得のための学習環境が集約・整備されていた。その例として、ONSが、がん看護領域の看護能力を修得するための学習教材および能力確認テストをオンライン上で会員向けに提供している。このことにより、最新知

識・スキルの中央化および共通化が達成されていると考えられた。そして、各病院組織における看護師教育のためのコンピテンシーや教材を独自に作成するのではなく、ONSによって提供される教材を活用されることによって、知識や教材の質の担保につながっていると考えられた。

たとえば、外来化学療法室に就職を希望する場合には、ONSの化学療法・バイオセラピーコースのテストに合格して修了認定証を得ることが雇用条件となっており、単に学習教材を見ただけではなく、必要な知識の獲得を証明するものとなっている。さらに2年ごとに認定証の更新が求められることにより、知識のリニューアルも実現していた。また、病院という一組織内での知識情報に留まることなく、常に学会が更新する知識情報を確認しながらスタッフの知識レベルを維持するという点においても、知識教育の中央化は有用であると考えられる。ONSが主導し、臨床看護師の基礎的知識の拡充を図っていたのは、たいへん印象的であった。

院内教育体制においても各コンピテンシーの明示および達成のための学習資源は中央化され、職員向けホームページ上で提供されていた。一定レベルの教育をeラーニングで展開し、看護師の専門的知識の習得の支援を集合化することで、看護師の質の担保に貢献し、また雇用先である病院側もその認定を採用の条件にするなど、学会と雇用側の連携も非常に明確で可視化されていた。今後、eラーニングの活用した学習教材の中央化による質の保証と知識の拡充は、日本でも発展していく可能性を持っていると考えられる。

2点目は、教育支援体制についてである。教育支援体制はおもにOJTとOFF-JTの2つがあり、OJTはおもに専門看護師、OFF-JTは看護教育に特化した修士課程を修了した看護教育担当（clinical nurse educator: 以下、CNEとする）が複数名で構成される中央部門が担い、組織全体としての教育企画運営を担っていた。また、CNSとCNEの2つの役割の連携強化を目指し、CNSの所属を中央教育部門とするとした組織再編制が最近導入されたところであった。このような役割分担により、CNSは臨床現場に常駐し、スタッフの身近な相談役として積極的に話を聴き、実践を見せながらEBNに基づくOJTを行っていた。また、CNSは臨床の質の向上に焦点を

当て、CNEは全体の看護師の質向上に焦点を当て、それぞれの役割を持ちながら互いに連携していた。

日本においては、臨床看護教育に特化した学位を修得する大学院がなく、病院で教育専従する看護師は数名か不在であるため、CNSは院内外のOFF-JTにおける役割比重が高くなる傾向がある。そのような現状を踏まえつつ、臨床実践を通じた質の向上に貢献するという専門看護師の本質的な役割を発揮するために、臨床実践における専門看護師の活用のあり方を検討することが大切であると考えられる。

2. 職務能力の可視化とキャリア開発

米国においては、看護師の職務能力をはじめとした役割や能力の可視化が明確であった。看護師自身が自分のキャリア目標を明確に持ち、その目標が実現できる場所を選択できるためには、病院側が看護師に求める職務能力を可視化して提示する必要がある。その点において、米国では病院側として求める職務能力を主に、職務記述書、看護師標準コンピテンシー、病棟コンピテンシー（例：骨髄移植など、病棟に特有な看護実践のためのコンピテンシー）、クリニカルラダー（I～V）など、おもに4つの観点から評価していた。

その中で、専門看護師は、クリニカルラダーVという区分である。日本においては、クリニカルラダー制の中でも、経験年数に応じて、ある程度自動的に進める慣習があるのに比べて、米国では個人の価値観や生き方が尊重されるために、ラダーを上に進めるかどうかは、個人の選択であり、自分の意思決定によりラダー進級の試験に受け、合格すればラダーの役割に応じた報酬がある。現代の日本においても、今後ますます子育てや進学等を含めた価値観や生き方の多様性が進む中、自分で選択し決定することや、努力と報酬の適正化は、モチベーションの向上とキャリア開発のために非常に重要であると考えられる。

臨床実践の質向上のための 高度実践看護師の役割

米国における高度実践看護師が担う臨床実践の質向上のための取り組みとして、以下の3点が挙げられる。1点目は、EBNを実践していくためのガイドラインの整備や成果の可視化である。米国において専門看護師は、臨床現場での看護実践の質向上のた



図 4 CNS(左端) ナースマネジャー(右端) サブナース
マネジャー(中央)との打合わせ

め、おもにスタッフ教育や看護の質の可視化を行っていた。また、ナースプラクティショナーは、高度なフィジカルアセスメントやEBNに基づく質の高い実践を行い、その成果の可視化を行っていた。以上のことから、臨床実践の質向上を達成するための高度実践看護師の役割として、最新かつ適正な研究成果やガイドラインなどを分かりやすくスタッフに伝達することや、看護教育運営の場面でエビデンスの重要性を伝えていくことが大切であると考え。

2点目は、カンファレンスなどでの調整役割を含めた多職種チーム内でのリーダーシップである。米国では、多職種チーム内において各専門職が自身の役割を明確にできるよう意見を積極的に述べている中で、高度実践看護師は、チームメンバーの話にじっくりと耳を傾け、多数の意見を調整する役割をとっていた。多職種や多くの人々が患者や家族のケアにかかわるがん医療の中で、各専門職間の連携をより円滑化し、各職種の専門性をより発揮するために、チームメンバーの役割や力量を知り、認め尊重するという高度実践看護師のもつ役割は非常に重要であると考え。さらには、チームメンバーの力を引き出し、患者にとって最善のアウトカムにチームの力を導くリーダーシップの役割が重要であると考えられる。

3点目は、スタッフナースの成長を促すための人間関係調整能力やモチベーションを向上に働きかけることである。米国では、医療者間の連携において、スタッフ同士が常に感謝の気持ちを伝え合うなど、相手を認め、職種間の風通しをよくすることで、必要な情報を看護師に集めるように努力していた。特に病棟運営において、専門看護師は1~2ユニット単位で配属されており、病棟における感染対策のための手技や日々のベッドサイドケアを中心としてス

タッフに専門的知識を通じて身近な相談役としてスタッフに声をかけ、支援を行っていた。このような日々の臨床実践の支援という立場は、日本の看護師長や副看護師長にあたるマネジャー、サブマネジャーの役割とは明確に区別され、この3者間で打合せを密に行い、協力し合うことにより、さまざまな角度からスタッフの関係調整やモチベーション向上に貢献していた。また、スタッフ教育において、専門看護師は集合教育の企画運営にも関与しつつ、主として臨床実践における相談役という特徴を持っていた。わが国においては、専門看護師の数が少なく、病棟に密着することが難しかったり、管理者としての役割を併任したりということが多いという現状の中で、専門看護師としての臨床実践支援役割の折り合いのつけ方は模索するところである(図4)。

日本におけるがん看護専門看護師の役割

米国における看護を含めた医療全体の特徴は、役割や成果の明確化、教育のシステム化といった徹底した合理性であった。しかし、米国における役割の明確性や合理性は、人種のるつぼといわれる米国文化を背景として機能しているのであり、そのまま日本の文化に適合するものではないと考えられる。専門的な役割を明確にしつつも、相互に補完しながら、役割によりケアが分断されることなく切れ目のないきめ細やかなケアを実践していくことが、全体の和を重んじる日本文化における専門性の尊重につながるのではないかと考える。このことから、日本における専門看護師は、役割を可視化しながら、多職種やさまざまな人々の間に生じる隙間を補完しながらチーム全体としての力を高めるような役割が重要であると考え。このような専門看護師の役割は、一施設内のみならず地域の多職種を含めたチーム医療を展開する日本のがん医療において今後、ますます必要不可欠である。

おわりに

今回の米国研修では、専門看護師を取り巻くさまざまな環境の違いに圧倒されることも多かった。その一方で、日本ならではの専門看護師としてのあり方を見つめ直すことにつながった体験であった。こ

の研修を通じて、米国のよい点については日本文化に融合させつつ取り入れ、また日本独自の専門看護師のあり方については、誇りと自信をもって発展させていくことが大切であると感じている。

今回の研修では、研修生の学びを効果的、効率的に最大限引き出すよう配慮されていた。また、異なる背景や立場を持つ4名の研修生が、互いの経験や学びを共有しディスカッションする中で、素晴らしいグループダイナミクスが生まれ、互いの学びの深まりを実感した。また、現地の日本人コーディネーターである石井素子氏は、米国大学院を経て専門看護師を取得し、現地での実践経験を有していること

から、研修生と米国関係者の間のディスカッションを専門看護師の視点を含めながら、より深みをもたらすようファシリテートしてくださった。このようなすばらしい研修環境に心より感謝する。

最後に、このような大変貴重な機会を与えていただいた小林がん学術振興会、日本がん看護学会に心より感謝申し上げます。また、研修前から研修中、研修後を通じて細やかな支援をいただきました現地コーディネーター石井素子氏、金森祐子氏、米国スタッフの方々、すべての皆様に心より感謝申し上げます。

第2回日米がん専門薬剤師、 がん薬物療法認定薬剤師交流フォーラム報告

折井 孝男（NTT 東日本関東病院・薬剤部）

公益財団法人小林がん学術振興会（以下、小林がん学術振興会）の助成によるがん専門薬剤師海外派遣事業が平成21年より開始された。平成23年度からはがん専門薬剤師に加え、がん薬物療法認定薬剤師も対象として平成26年度まで小林がん学術振興会の事業として実施された。

平成27年度からは小林がん学術振興会が法人に助成する形式で本事業が継続され、平成27年度は一般社団法人日本病院薬剤師会（以下、日病薬）が助成を受け、日病薬の事業として実施された。

本事業の主な目的は米国の代表的ながん専門病院である Memorial Sloan Kettering Cancer Center（以下、MSKCC）を訪問し、薬剤部の見学とがん専門薬剤師などとの意見交換により、がん医療における薬剤師の役割について理解を深めること、また、Chemotherapy Foundation Symposium への参加および各領域におけるがん化学療法の欧米での最新の臨床試験情報を収集し、今後の方向性や臨床試験の進め方を理解し、本邦におけるがん医療の向上に貢献することである。

平成21年度より平成27年度の海外派遣事業まで

24名のがん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師がMSKCCを訪問し研修を行った。

平成23年7月、本事業の一環として、MSKCCの研修担当の Nelly Adel (PharmD, BCOP, BCPS) ががん専門薬剤師を本邦に招聘し、交流会が行われた。

この交流会では海外派遣事業に参加したがん専門薬剤師6名より、「How have you utilized the experience you gained in MSKCC as an Oncology Clinical Pharmacist?」のテーマで発表があり、Adel ががん専門薬剤師やほかの参加者より多くの質問やコメントがあり、活発な討論が行われた¹⁾。

今回、MSKCCのがん専門薬剤師および参加者同士との交流を目的に、MSKCCの Stephen Harnicar (PharmD, BCOP, BCPS) ががん専門薬剤師を招聘し、鹿児島において第2回日米がん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師交流フォーラムが開催された。本フォーラムには平成21年度～平成27年度までに海外派遣事業に参加した18名のがん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師が出席した（写真1）。

本フォーラムでは Harnicar がん専門薬剤師より、「Recent U.S. Drug Approvals in Lung Cancer」の



写真1 第2回日米がん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師交流フォーラム



写真2 Stephen Harnicar 氏
(PharmD, BCOP, BCPS)
Memorial Sloan Kettering
Cancer Center

- ・2-7% of NSCLC
- ・Resistant to EGFR TKIs
- ・Adenocarcinoma
- ・Never/light smokers
- ・Male > female
- ・Younger

- ・Targeted Drugs
 - Crizotinib
 - ・ALK, ROS1, MET
 - Ceritinib (2nd generation)
 - ・ALK, IGF-1

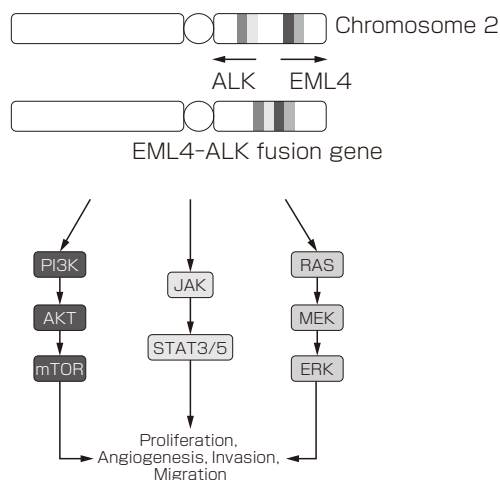
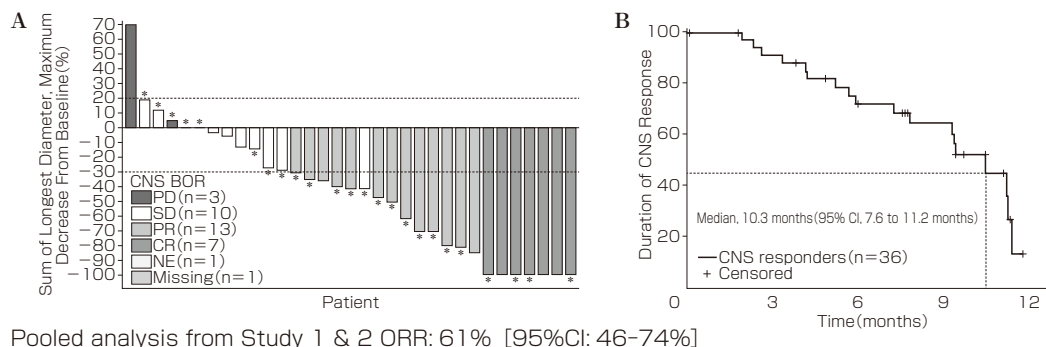


図 1 ALK Mutations

- ・ Control rate
 - 83% [95%CI: 71-91%]
- ・ Median duration of response
 - 10.3 months [95%CI: 7.6-11.2 mo]



Pooled analysis from Study 1 & 2 ORR: 61% [95%CI: 46-74%]

図 2 Alectinib in CNS Disease (文献²⁾より引用)

テーマで講演が行われた (写真 2)。

Harnicar がん専門薬剤師の講演内容について以下に記す。

ALK Mutation

ALK 阻害薬は 2 番染色体が標的で、ALK と EML4 の融合により PI3K 経路等が活性化され、がん細胞の増殖、浸潤、転移が起こる。非小細胞肺がんの 2~7% で見出され、腺がん、非喫煙者・軽度の喫煙者、男性、若年層に多い特徴がある。分子標的薬として、第一世代の crizotinib、第二世代として ceritinib がある (図 1)。

ALK TKI Resistance

第一世代の ALK 阻害薬は中枢神経系 (central

nervous system: CNS) に浸透しづらいため、中枢神経系転移や中枢神経系疾患がある場合には耐性が出現する可能性がある。L1196M mutation がその原因で crizotinib が奏効しなかった患者の 25% に出現する。上皮増殖因子受容体 (epidermal growth factor receptor: 以下、EGFR) 等の経路をすり抜けて、ターゲットである JAK-STAT 等の経路を rescue する。

Alectinib

2 つの phase II trial の結果を基に 2015 年承認された。1 つは crizotinib 抵抗性であり、ALK 陽性の 138 人を対象に行われた。138 人のうち 61 人が partial response で overall response rate は 44% であった。特に、中枢神経転移を有する患者の control rate は 83%, median duration of response は 10.3 ヶ月だった (図 2)。

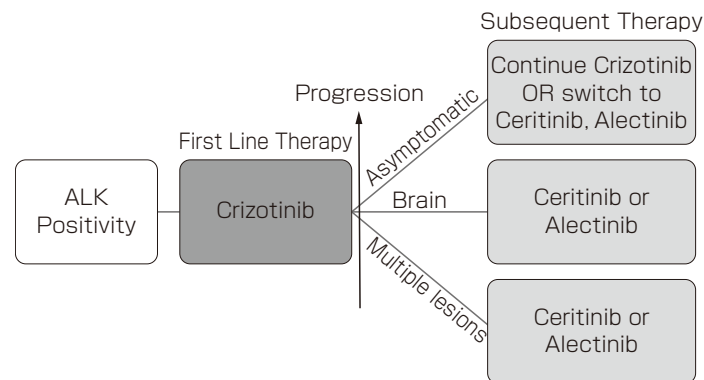


図 3 Current Place in Therapy in U.S.

主な副作用はアスパラギン酸-アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase: AST), アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase: ALT) の上昇, 高ビリルビン血症, CPK の上昇でその頻度は30~50%だった。これらの副作用は肝機能検査で発見されたため, 治療開始後2ヵ月間は2週間に1回のモニタリングを行うことが重要である。

アメリカにおける非小細胞肺がんの ALK 陽性患者の最近の治療

一次治療は crizotinib で, 二次治療は quality of life (QOL) が良好な場合は crizotinib を継続する。Crizotinib は中枢神経系への移行が低いため, 脳転移や複数の病変がある場合は ceritinib または alectinib に変更する (図 3)。

Future Line of Therapy

大江らは46人の患者を対象に alectinib を first line とした Phase II 試験を実施し, overall response 94%, estimated median PFS は29ヵ月であった²⁾。Alectinib と crizotinib との比較試験が NCT 試験として進行中。Primary endpoint は PFS であった。

EGFR Mutation

リガンドが EGFR に結合すると, チロシンキナーゼがリン酸化後に二量化し, PI3K-AKT-mTOR 経路が活性化される。欧米では10~15%に EGFR 変異が認められるが, アジアの患者では30~40%と高率に認められる。感作 mutation は exon19 の deletion

と exon21 の mutation と L858R の変異である。分子標的薬として第一世代の erlotinib, gefitinib, 第二世代に afatinib がある。

ALK mutation については, EGFR チロシンキナーゼ阻害剤に対する耐性メカニズムがあり, ALK mutation と挿入 exon20 により, 現在使用されているチロシンキナーゼ阻害剤に対する耐性が獲得される。T790M mutation は特に重要で, 現在使用されている EGFR チロシンキナーゼ阻害剤に耐性を獲得した患者の60%にこの mutation がみられる。

T790M mutation の60%の患者において, チロシンキナーゼ阻害剤を使用した一次治療開始後, 8~16ヵ月で進行が認められた。

Osimertinib

Osimertinib は第三世代の EGFR チロシンキナーゼ阻害剤で, 米国では2015年12月に上市された薬剤である。経口で, 不可逆的な選択的阻害作用を有し, EGFR T790M mutation に特異的に結合する。Yang らは局所進行性または転移性の非小細胞肺がんが EGFR チロシンキナーゼ阻害剤使用後増悪が認められた T790M mutation の患者を対象に臨床試験を行った。

Osimertinib 80 mg を連日投与し, primary endpoint は overall response rate で overall response rate は59%で, duration of response は12.4ヵ月であった。

二次治療であり, EGFR チロシンキナーゼ阻害剤使用後増悪が認められた患者を対象にしたものとしては非常に良い結果だった (図 4)。

副作用としてはリンパ球減少, 血小板の減少, 好

- ・Oral, irreversible selective inhibitor of EGFR T790M
- ・Approval based on two single arm studies(n=411), AURA1 & AURA2

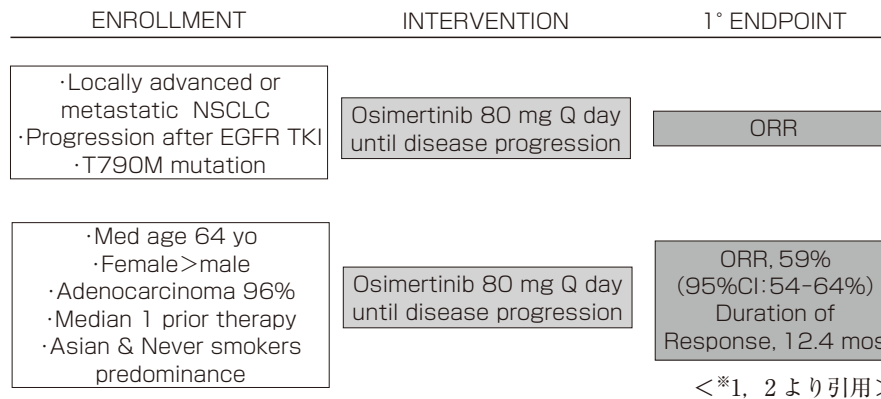


図 4 Osimertinib (3rd generation EGFR TKI)

※¹: J.C. Yang *et al.*: 16th World Conference on Lung Cancer, 6-9 Sep. 2015, Denver, CO. Abst. 943.

※²: T. Mitsudomi *et al.*: 16th World Conference on Lung Cancer, 6-9 Sep. 2015, Denver, CO. Abst. 1406.

中球減少の頻度が高く、下痢、発疹もやや高い頻度で認められた。特に重要な副作用として、低ナトリウム血症、高マグネシウム血症等の電解質異常が認められた。間質性肺炎に対する呼吸器症状の定期的な観察、電解質異常に対する心電図検査、電解質の検査等のモニタリングが必要である。心筋症も重要な副作用で、治療前の心エコーや MUGA (multi-gated acquisition) スキャン治療後3ヵ月ごとの心筋症の検査が必要である。これらの副作用が発生した場合は1日当たり80 mgを40 mgに減量することができる。

チロシンキナーゼ阻害剤の米国における位置づけ

第一選択薬はerlotinib, gefitinib, またはafatinibである。ただし、進行がみられた場合は分子プロファイリングが推奨される。第一選択薬で治療後に進行が認められた場合で T790M mutation の場合 T790M mutation を標的にした osimertinib が推奨される。

CT スキャンで脳の病変または単一の病変が認められた場合は、osimertinib が第二選択薬として承認されている。日本で承認されているチロシンキナーゼ阻害剤への切り替えも考えられる。これは医師の判断に委ねられる。また、第一選択薬の継続も考えられる。ただし、複数の病変が認められた場合は非常に侵襲性が高いので、第一世代チロシンキナーゼ阻害剤、もしくは第二世代チロシンキナーゼ阻害剤

から第三世代のチロシンキナーゼ阻害剤への切り替えが必要である。また、従来のプラチナ製剤の2剤併用化学療法もこの時点では選択肢になり得る(図5)。

Necitumumab

EGFR モノクローナル抗体で、EGFR 経路を標的にし、EGFR 受容体に競合的に結合することでリガンドの結合を阻害する。次にEGFRを標的としたモノクローナル抗体が二量体を阻害し、がん細胞の増殖につながるシグナル伝達経路を阻害する。また、直接的な細胞毒性作用もあり、そのメカニズムはIgG1 による抗体依存性細胞障害 (ADCC) である。

米国では SQUIRE 試験により承認された。この試験は進行した扁平上皮非小細胞肺癌を対象に約1,000 人の患者が参加し実施された。扁平上皮がんのため通常行われる2剤併用化学療法 (cisplatin および gemcitabine) と治療薬である necitumumab 6 サイクルの治療群に無作為に割り付けられた。治療群は進行が認められるまで necitumumab の維持療法が行われ、もう一方の群は、necitumumab 投与は行われず通常のプラチナ2剤併用化学療法とした(図6)。結果は overall survival, progression free survival とともに有意差が認められたが、progression free survival は数ヵ月の延長で臨床的な意義はないと思われる(図7)。

非扁平上皮非小細胞肺癌で標準薬の pemetrexed および cisplatin に治療薬の necitumumab を

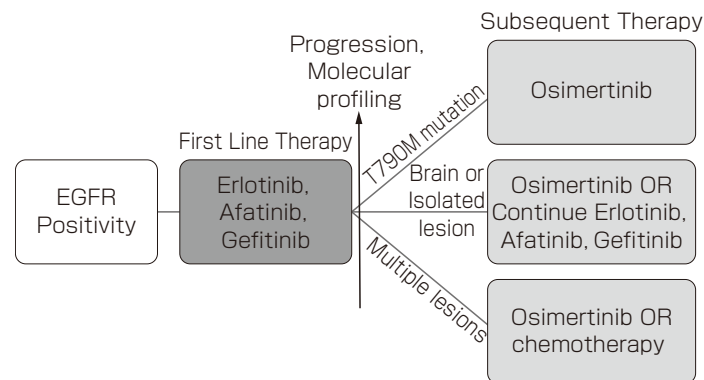


図 5 Current Place in Therapy in U.S.

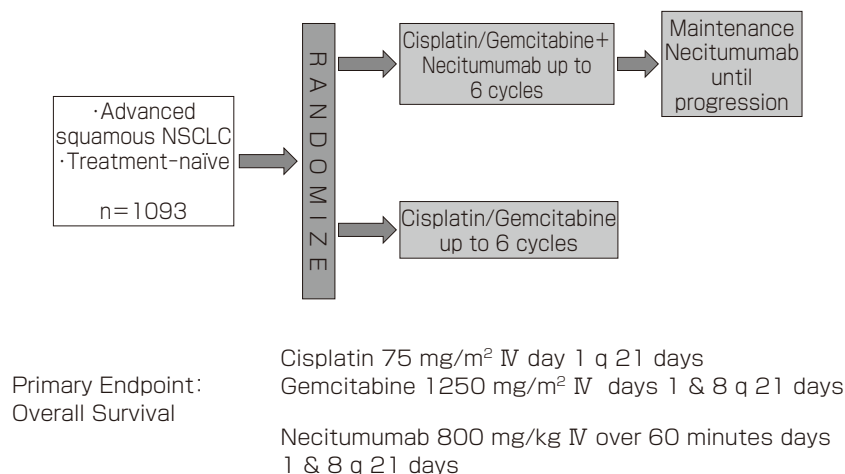


図 6 SQUIRE Trial (文献⁴⁾より引用)

加える治療群とのランダム化比較試験が行われたが血栓閉塞疾患のため中止され、overall survival, progression free survival とともに有意差がなかったため承認されなかった。Necitumumab は皮膚および消化管の副作用があるほか、静脈血栓閉塞症と低マグネシウム血症が認められたため米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration of the United States Department of Health and Human Service: FDA) では添付文書に黒枠警告を記載するように指示している。そのため投与前に血清中電解質濃度をモニタリングすること、治療後も8週間以上継続することが推奨されている。皮膚症状の管理も重要で患者の受診時に確認し、grade 3の副作用が認められた場合は800 mgから400 mgへの減量が必要である。ただし、necitumumabが非常に高価でoverall survivalは1.5ヵ月の延長しかなかった点、多くの副作用がある点より2剤併用療法 (cisplatin および gemcitabine) のほうが好ましい治療法で、NCCN (National Comprehensive Cancer Network) は

necitumumabでの治療をcategory 3 (Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.)に指定している。

ディスカッション

Harnicar がん専門薬剤師の講演後、以下のディスカッションが行われた。

最初に、国立がん研究センター東病院の板垣麻衣氏よりMSKCCではこれらのmutationをどのようにスクリーニングを行っているかとの質問があった。

Harnicar がん専門薬剤師より、これらの変異のスクリーニングをMSK-IMPACTと呼ばれる独自のシステムを用いて行っており、当施設のすべての医師がこのシステムを活用することが可能である。MSKCCでは、410種類の潜在的な変異を検査することができ、検査後、報告書は医師に戻されるので、医師は学識に基づいた適切な治療を患者に提供する

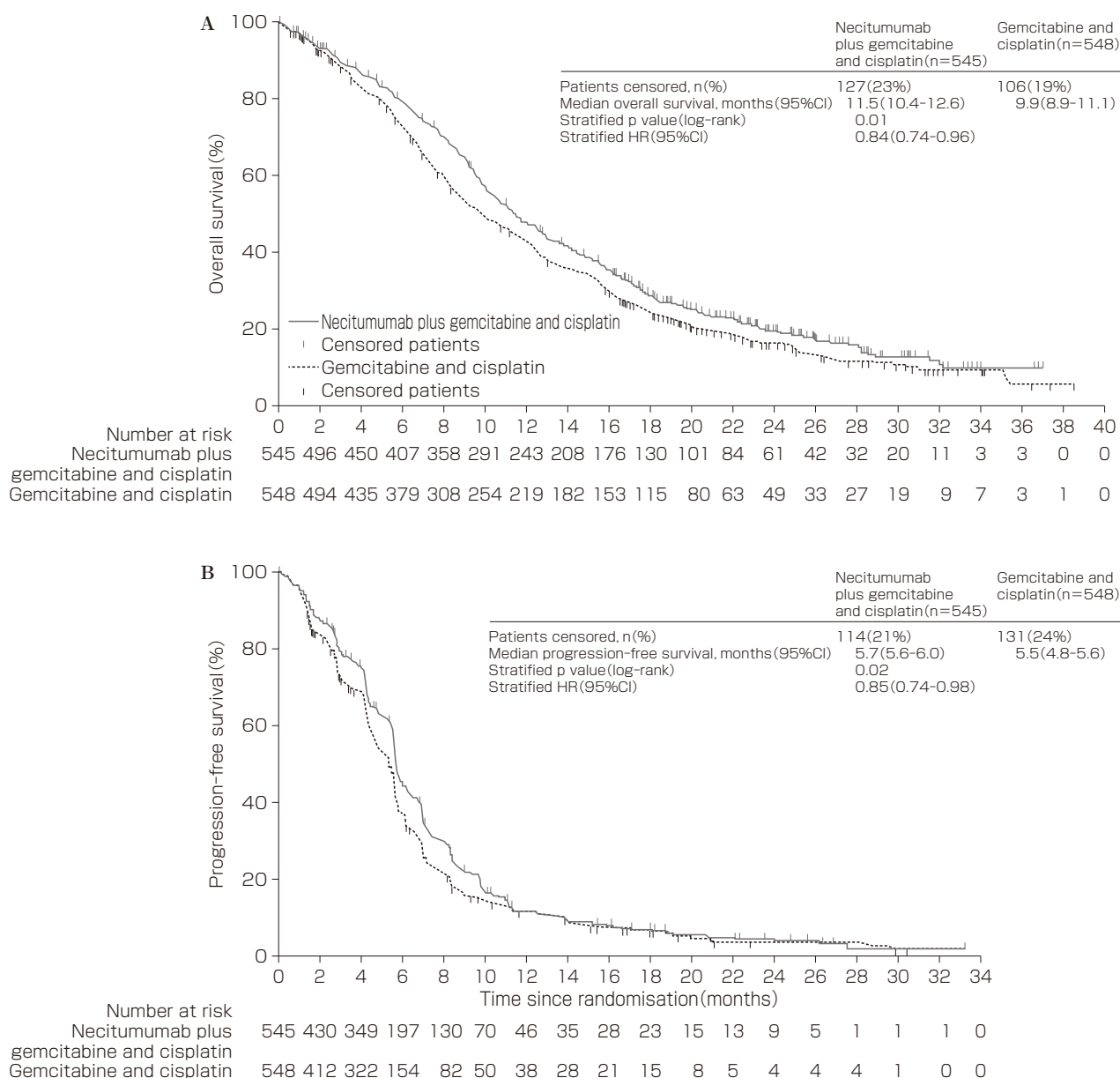


図 7 SQUIRE Results (文献⁴⁾より引用)

ことができるとの説明があった。さらに、変異の検査を行う時期については患者の多くに対して、診断時にスクリーニングをしており、腫瘍サンプルを研究室に送り、分子プロファイリングを行う。これは肺がんだけでなく、乳がん、小児がん、神経芽腫でも同様である。また膠芽腫に関してはたくさんの分子標的薬が存在するため、必ず診断時のスクリーニングを行っているとの説明があった。

次に、東旭川病院の里見真知子氏より、低マグネシウム血症を引き起こす可能性のある薬剤を服用中の患者に対して、マグネシウムの補給をいつ行うべきかとの質問があった。

Harnicar がん専門薬剤師より、そのような患者に

対しては、さらに服薬の負担がかかるため予防的にマグネシウムを補給することはせず、また、大変厳しいスクリーニングガイドラインが存在するので、適切な注意を守り、マグネシウム値をモニタリングし、低マグネシウム値が認められた場合にのみマグネシウムの補給を行うということで十分だと考える。マグネシウムは無害ではなく、下痢を引き起こすことも多く、その他の問題を誘発することもあるとの説明があった。

最後に、国立がん研究センター東病院の鈴木真也氏より、臨床薬剤師がこれらの薬剤を服用中の患者を担当した場合、特に注意する点について質問があった。

Harnicar がん専門薬剤師より、現在、医師には治療薬の選択肢がたくさんありこれらの薬剤について熟知することが我々の仕事である。薬剤の効能や治療系統についての知識だけでは不十分であり、必要なのは、全奏効率や無増悪生存期間を暗記することではなく、本当に知るべきことは、一人ひとりの患者に適切な薬剤を適切な時に投与する方法である。つまり、どの治療系統を選択するかということが重要だと考えている。看護師に対して、necitumumab を使用中の患者についての注意事項を伝えることも重要だと考えている。MSKCC では、多くの種類の薬剤について、患者に副作用がみられた場合の対応方法を看護師に教育している。患者が皮膚症状を訴えた場合、osimertinib によるものである可能性がある。

このような場合、看護師への教育は重要な役割を果たすと考えている。

これらの薬剤は適正な対象に使用することが重要であり、alectinib は脳への転移がみられる場合に使用されており、適切な使用法だと思っている。私が知る限り、MSKCC ではこれらの薬剤が適応外で使用されたことはなく、alectinib は脳への転移がみられる場合の第二選択薬として使用されている。また、osimertinib の使用前には、変異について患者のスクリーニングを行う。T790M 変異が認められる患者への唯一の治療薬が osimertinib だということが明らかだからである。

我々は necitumumab を使用せず、2 剤併用化学療法を選択している。NCCN がそうしているからという理由だけではなく、MSKCC の医師の多くが NCCN のメンバーであり、これらの規則の制定にかかわっているからである。また単純に necitumumab の経験がないからである。現在、我々は necitumumab に関する試験を行っている。この試験は、necitumumab を第一選択薬とすることを目的としているとの説明があった。

Harnicar がん専門薬剤師より、アメリカでの非小

細胞肺がんの治療、特に分子標的薬の位置づけ、薬剤ごとの副作用とその注意点について大変わかりやすく解説していただいた。

参加された方々からも活発な質問があり、その質問に対して、詳しくかつ丁寧にお答えいただき、大変有意義なディスカッションになった。その後、交流を兼ねた情報交換会が行われた。地元の鹿児島大学病院の新田美奈氏からの挨拶の後、Harnicar がん専門薬剤師を囲んで、参加された先生方との熱心なディスカッションが引き続き行われた。また、参加された方同志の交流も行われ、日頃の臨床現場での情報交換も活発に行われた。

今回の日米がん専門薬剤師交流フォーラムを通じて、講演のみならず、活発なディスカッションにより、実際の医療現場に役に立つ情報が得られ、その後の情報交換会でさらに理解を深められたことは何ものにも代えがたい機会であった。また、がん専門薬剤師やがん薬物療法認定薬剤師等のがんの専門的知識を有する薬剤師が、地域の垣根を越えて交流することは非常に有意義であり、今回の目的は十分達成されたものと考ええる。今後もこのような機会を設け、薬剤師の資質向上に努めたいと考える。

謝辞: 本報告推敲にあたり、ご助言をいただいた土屋雅美氏（宮城県立がんセンター）、里見眞知子氏（東旭川病院）、鈴木真也氏（国立がん研究センター東病院）に感謝申し上げます。

引用文献

- 1) 大石了三: 日米がん専門薬剤師交流フォーラム報告, 日本病院薬剤師会雑誌, **47**, 1585-1588(2011).
- 2) S. I. Ou *et al.*: A Phase II Global Study, *J. Clin. Oncol.*, **34**, 661-668(2016).
- 3) Y. Ohe, M. Nishio *et al.*: *J. Clin. Oncol.*, **33**(suppl), Abst. 8061(2015).
- 4) N. Thatcher *et al.*: Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, **16**, 763-774(2015).

法人情報

平成 27 年度事業報告

(平成 27 年 4 月 1 日～平成 28 年 3 月 31 日)

I. 事業報告

公益目的事業 1

国内の研究者を対象としたがん薬物療法に関する革新的治療法に対する研究助成及び表彰並びにがん薬物療法に関する先駆的治療法に対する研究助成（定款第 5 条第 1 項第 1 号，第 2 号，第 4 号）

第 9 回研究助成

公募時期 平成 26 年 11 月 4 日～平成 27 年 2 月 20 日
公募方法 ホームページ，ポスター及び「癌と化学療法」誌等にて公募
応募結果 革新的研究基礎: 7 件，革新的研究臨床: 7 件
先駆的研究基礎: 90 件，先駆的研究臨床: 53 件
応募総数 157 件
助成決定 平成 27 年 5 月 13 日の選考委員会にて選考，同年 5 月 27 日の理事会で審議決定
助成対象者 革新的研究: 2 名，先駆的研究: 11 名
助成金額 革新的研究: 300 万円，先駆的研究 100 万円，総額 1,700 万円
表彰対象者 革新的研究: 2 名
贈呈式 平成 27 年 6 月 20 日

第 10 回研究助成

公募時期 平成 27 年 11 月 2 日～平成 28 年 2 月 19 日
公募方法 ホームページ，ポスター及び「癌と化学療法」誌等にて公募
応募結果 革新的研究（小林がん学術賞）基礎: 19 件
革新的研究（小林がん学術賞）臨床: 5 件
先駆的研究基礎: 107 件
先駆的研究臨床: 31 件
応募総数 162 件
助成決定 平成 28 年 5 月 18 日の選考委員会にて選考，同年 5 月 25 日の理事会で審議決定
助成対象者 革新的研究（小林がん学術賞）2 名，先駆的研究: 12 名
助成金額 革新的研究（小林がん学術賞）: 400 万円，先駆的研究 100 万円，総額 2,000 万円
表彰対象者 革新的研究（小林がん学術賞）: 2 名
贈呈式 平成 28 年 6 月 18 日（創立 10 周年記念）

会誌発刊

会誌「展望」No.9を発刊し、がん薬物療法の研究助成に関連する最新情報等を掲載するとともに、最新がん薬物療法の現状と展望並びに当法人に関する情報を掲載し、無償で配布し、医療関係者の閲覧を依頼した。

刊行時期 平成27年11月6日

刊行部数 約3,000部

配布対象 医学系・歯学系・薬学系の大学、大学病院及びがん診療連携拠点病院並びに日本癌学会・日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会・日本医療薬学会・日本がん看護学会の評議員

公益目的事業2

アジア地域の研究者を対象としたがん治療分野のがん薬物療法におけるめざましい社会的貢献に対する表彰（定款第5条第1項第4号）

第4回助成（The 4th Kobayashi Foundation Award）

Part 1: Award for the Researchers

アジア地区の研究者を対象に、がん薬物療法に関して基礎または、臨床ですぐれた研究成果を残した研究者に対し、表彰を行う。（100万円、1件）

Part 2: Award for the Healthcare Professionals or Medical Teams

アジア地区で、がん薬物療法分野においてすぐれた社会貢献をした医師、薬剤師、看護師等のメディカルチームに対し、表彰を行う。（50万円、2件）

公募時期 平成27年8月1日～平成27年11月30日

公募方法 当法人、アジア臨床腫瘍学会及び第11回アジア臨床腫瘍学会ホームページにて公募
JJCO（8-10月号）、APCC、癌学会でパンフレット配布

応募結果 応募総数: 18件（Part 1: 12件、Part 2: 6件）（5か国）

表彰者の決定 平成28年1月28日の選考委員会で選考、理事会（書面）（2月12日）で承認

表彰対象者 Part 1 1名

Part 2 2名

助成金額 総額200万円（Part 1 100万円: 1名、Part 2 50万円: 2名）

表彰式 平成28年6月18日（創立10周年記念）

公益目的事業3

がんの専門的な知識、技能を有する薬剤師、看護師を対象とした最新のがん薬物療法分野における継続教育に関する助成（定款第5条第1項第5号）

公益目的事業3-1 がん薬剤師継続教育助成

平成27年度がん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師海外派遣事業に対する助成

研修結果報告（日本病院薬剤師会誌: 別途報告）

平成 28 年度がん専門薬剤師，がん薬物療法認定薬剤師海外派遣事業に対する助成

助成内容	がん専門薬剤師およびがん薬物療法認定薬剤師に対して行う海外派遣事業（国際シンポジウムの参加及び米国がん専門病院での実地研修）を行う法人に対する助成
公募時期	平成 27 年 5 月 1 日～平成 27 年 5 月 29 日
公募方法	当法人のホームページにて公募
応募結果	応募件数: 1 件
助成決定	平成 27 年 6 月 15 日の選考委員会で選考，6 月 20 日の理事会で審議決定
助成対象者	一般社団法人日本病院薬剤師会（会長 北田 光一）
助成金額	240 万円
助成金交付時期	平成 28 年 4 月

平成 27 年度がんの専門的知識を有する薬剤師に対する資質向上のための継続教育に関する助成

助成内容	がんの専門的な知識，技能を有する薬剤師を対象とした最新のがん薬物療法における継続教育（海外のがん専門薬剤師を招聘しがんの薬物療法に関するシンポジウムの実施）を行う法人に対する助成
公募時期	平成 27 年 8 月 3 日～平成 27 年 9 月 4 日
公募方法	当法人のホームページにて公募
応募結果	応募件数: 1 件
助成決定	平成 27 年 9 月 19 日の選考委員会で選考，10 月 9 日の理事会（書面）で承認
助成対象	日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2016（大会長 武田 泰生）
助成金額	100 万円
助成金交付時期	平成 27 年 10 月

第 2 回日米がん専門薬剤師交流フォーラム

日 時	平成 28 年 3 月 11 日（金）19 時～21 時
場 所	レンブラントホテル鹿児島 2 階「大隅の間」
内 容	
講 演	「Recent U. S. Drug Approvals in Lung Cancer」 Stephen Harnicar, PharmD, BCOP, BCPS Memorial Sloan Kettering Cancer Center
討 論 会	質疑応答とディスカッション
報 告 書	日本病院薬剤師会誌 別途報告

公益目的事業 3-2 がん看護師継続教育助成

平成 27 年度がん看護専門看護師海外研修事業に対する助成

研修結果報告（日本がん看護学会誌: 別途報告）

平成 28 年度がん看護専門看護師海外研修事業に対する助成

がんの専門的知識を有する看護師に対する資質向上のための継続教育としてがん看護専門看護師海外研修事業を行う法人に対して助成を行う。

助成内容 がん看護専門看護師に対して行う海外研修事業（米国がん専門病院での実地研修）を行う法人に対する助成

公募時期 平成 27 年 4 月 20 日～平成 27 年 5 月 22 日

公募方法 当法人のホームページにて公募

応募結果 応募件数: 1 件

助成決定 平成 27 年 5 月 26 日の選考委員会で選考, 5 月 27 日の理事会で審議決定

助成対象者 一般社団法人日本がん看護学会（理事長 小松 浩子）

助成金額 200 万円

助成金交付時期 平成 28 年 4 月

公益目的事業 4

国内の研究者を対象としたがんの解明に関する基盤研究に対する助成および表彰, がんの予防及び診断と治療に関する基礎的研究に対する助成（定款第 5 条第 1 項第 3 号）

第 1 回研究助成

公募時期 平成 27 年 11 月 2 日～平成 28 年 2 月 19 日

公募方法 ホームページ, ポスター及び「癌と化学療法」誌等にて公募

応募結果 予防 14 件
診断 42 件
治療 28 件
応募総数 84 件

助成決定 平成 28 年 5 月 18 日の選考委員会にて選考, 同年 5 月 25 日の理事会で審議決定

助成対象者 がんの予防（2 件）, 診断（2 件）, 治療（1 件） 合計: 5 件

助成金額 がんの予防及び診断と治療に関する基礎的研究（100 万円×5 件）, 総額 500 万円

贈呈式 平成 28 年 6 月 18 日（創立 10 周年記念）

II. 法人運営（理事会・評議員会）

『平成 26 年度評議員会』定時評議員会

開催時期 平成 27 年 6 月 18 日

開催場所 京阪大手町ビル 1 階プレテンルーム

議案 平成 26 年度事業報告および平成 27 年度事業経過報告, 平成 27 事業計画書, 収支予算書並びに資産調達及び設備投資の見込みを記載した書類報告, 平成 26 年度計算書類及びこれらの附属明細書承認, 平成 26 年度収支計算書及び財産目録承認, 評議員 1 名の承認, 定款変更の承認, 報酬等の支給の基準の改定の承認

【第 29 回理事会】

- 開催時期 平成 27 年 5 月 27 日
- 開催場所 丸ビルホール&コンファレンススクエア グラスルーム
- 議 案 平成 27 年度事業報告, その他の件 (第 9 回贈呈式, 会誌「展望」第 9 卷)
公益目的保有財産の取り崩しと特定費用準備資金について
平成 26 年度計算書類及びこれらの附属明細書承認, 平成 26 年度収支計算書及び財産目録承認, 第 9 回研究助成金贈呈候補者承認, 平成 28 年度がん看護専門看護師海外研修事業助成候補の承認, 定時評議員会招集承認, その他 (第 30 回理事会, 第 31 回理事会の日程について)

【第 30 回理事会】

- 開催時期 平成 27 年 6 月 20 日
- 開催場所 経団連会館 4 階 405 号室「元禄の間」
- 議 案 平成 28 年度がん専門薬剤師, がん薬物療法認定薬剤師海外派遣事業助成候補の承認, その他

【第 31 回理事会】(決議の省略)

- 開催時期 平成 27 年 9 月 15 日
- 議 案 公益目的事業 3-1 の選考委員候補 1 名の選任の承認

【第 32 回理事会】(決議の省略)

- 開催日時 平成 27 年 10 月 9 日
- 議 案 公益目的事業 3-1 (平成 27 年度がんの専門的知識, 技能を有する薬剤師を対象にした最新のがん薬物療法分野における継続教育に関する助成事業) 助成候補法人の承認

【第 33 回理事会】

- 開催時期 平成 27 年 11 月 16 日
- 開催場所 丸ビルホール&コンファレンススクエア グラスルーム
- 議 案 平成 27 年度事業経過報告, その他 (平成 27 年度がんの専門的知識, 技能を有する薬剤師の継続教育に対する助成事業の事業費明細について, マイナンバー法の対応について, 寄付について, 次回の理事会の日程等)

【第 34 回理事会】(決議の省略)

- 開催時期 平成 28 年 2 月 12 日
- 議 案 公益目的事業 2 第 4 回表彰候補者の承認

【第 35 回理事会】

- 開催時期 平成 28 年 3 月 14 日
- 開催場所 丸ビルホール&コンファレンススクエア グラスルーム
- 議 案 平成 27 年度事業経過報告, 平成 28 年度事業計画案の承認, 選考委員会規定改定案の承認, その他 (次回理事会の日程)

公益目的事業 3 平成 28 年度助成者（法人・学会）一覧

平成 28 年度がん専門薬剤師・がん薬物療法認定薬剤師海外派遣助成事業

助 成 法 人 名	代表者名
一般社団法人 日本病院薬剤師会	北田 光一（会長）

（敬称略）

平成 28 年度がんの専門的知識・技能を有する薬剤師に対する継続教育助成事業

助 成 法 人 名	代表者名
日本臨床腫瘍薬学会 2017 学術大会	齊藤真一郎（大会長）

（敬称略）

平成 28 年度がん看護専門看護師海外研修助成事業

助 成 法 人 名	代表者名
一般社団法人 日本がん看護学会	小松 浩子（理事長）

（敬称略）

平成 27 年度寄付者ご芳名（平成 27 年 4 月 1 日～平成 28 年 3 月 31 日）

寄付者名	金 額
大鵬薬品工業株式会社	50,000,000 円
木村 治子	83,247,481 円

（敬称略）

評議員，役員等及び選考委員名簿

公益財団法人小林がん学術振興会 評議員名簿

職 名	氏 名	所 属	役 職
評議員会議長	垣添 忠生	公益財団法人日本対がん協会	会長
評 議 員	古川貞二郎	社会福祉法人恩賜財団母子愛育会 元内閣官房	理事長 副長官
評 議 員	大沼 尚夫	Division of Hematology and Oncology Mount Sinai School of Medicine	Professor of Medicine
評 議 員	関谷 剛男	公益財団法人佐々木研究所 附属佐々木研究所	常務理事 所長
評 議 員	桑野 信彦	九州大学	名誉教授
評 議 員	小林 将之	大鵬薬品工業株式会社	代表取締役社長

(2016 年 7 月 1 日現在)

(敬称略)

公益財団法人小林がん学術振興会 役員等名簿

職 名	氏 名	所 属	役 職
代表理事	西山 直孝	大鵬薬品工業株式会社	顧問
理 事	伊賀 立二	東京大学 一般社団法人日本病院薬剤師会	名誉教授 元会長
理 事	小島 操子	聖隷クリストファー大学 一般社団法人日本がん看護学会	学長 元理事長
理 事	門田 守人	地方独立行政法人 堺市立病院機構	理事長
監 事	高橋 嗣雄	公認会計士 新日本監査法人	元代表社員
顧 問	杉村 隆	日本学士院 国立がん研究センター	院長 名誉総長
顧 問	小林 幸雄	大鵬薬品工業株式会社	特別相談役
顧 問	田口 鐵男	大阪大学	名誉教授
顧 問	白坂 哲彦	北里大学北里大学生命科学研究所 徳島大学医学部	客員教授 客員教授
顧 問	松本 忠昌	大鵬薬品工業株式会社	顧問
顧 問	森山 泰寿	大鵬薬品工業株式会社	顧問

(2016 年 7 月 1 日現在)

(敬称略)

公益財団法人小林がん学術振興会 選考委員名簿＜公益目的事業1＞

職 名	氏 名	所 属	役 職
選考委員長	上田 龍三	愛知医科大学医学部 腫瘍免疫寄附講座 名古屋市 病院局	教授 顧問
選考副委員長	今井 浩三	東京大学医科学研究所	客員教授
選考委員	今村 正之	関西電力病院 京都大学	学術顧問 名誉教授
選考委員	西條 長宏	公益社団法人日本臨床腫瘍学会	特別顧問
選考委員	杉山 雄一	独立行政法人理化学研究所 イノベーション推進センター 杉山特別研究室	特別招聘研究員
選考委員	清木 元治	金沢大学 医薬保健研究域・医学系	特任教授
選考委員	前原 喜彦	九州大学大学院 消化器・総合外科	教授
選考委員	門田 守人	地方独立行政法人 堺市立病院機構	理事長
選考委員	山本 雅之	東北大学大学院医学系研究科 医化学分野 東北メディカル・メガバンク機構	教授 機構長

(2016年7月1日現在)
(敬称略)

公益財団法人小林がん学術振興会 選考委員名簿＜公益目的事業2＞

職 名	氏 名	所 属	役 職
選考委員長	赤座 英之	東京大学大学院 情報学環・学際情報学府 総合癌研究国際戦略推進 寄付講座	特任教授
選考副委員長	佐治 重豊	公益財団法人がん集学的治療研究財団	理事長
選考委員	今井 浩三	東京大学医科学研究所	客員教授
選考委員	今村 正之	関西電力病院 京都大学	学術顧問 名誉教授
選考委員	上田 龍三	愛知医科大学医学部 腫瘍免疫寄附講座 名古屋市 病院局	教授 顧問
選考委員	西條 長宏	公益社団法人日本臨床腫瘍学会	特別顧問
選考委員	門田 守人	地方独立行政法人 堺市立病院機構	理事長

(2016年7月1日現在)
(敬称略)

公益財団法人小林がん学術振興会 選考委員名簿＜公益目的事業 3-1＞

職 名	氏 名	所 属	役 職
選考委員長	遠藤 一司	一般社団法人日本病院薬剤師会	専務理事
選考副委員長	折井 孝男	河北総合病院	薬剤部長
選考委員	寺門 浩之	国立研究開発法人国立がん研究センター 中央病院	薬剤部長
選考委員	濱 敏弘	公益財団法人がん研究会 有明病院	薬剤部長
選考委員	安原 真人	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 薬物動態学分野	教授

(2016 年 7 月 1 日現在)
(敬称略)

公益財団法人小林がん学術振興会 選考委員名簿＜公益目的事業 3-2＞

職 名	氏 名	所 属	役 職
選考委員長	小島 操子	聖隷クリストファー大学 同大学院看護学研究科	学長 教授
選考委員	飯野 京子	国立看護大学校 成人看護学	教授
選考委員	武田 祐子	慶應義塾大学 看護医療学部	教授
選考委員	中村めぐみ	聖路加国際大学 FDSD 部	部長

(2016 年 7 月 1 日現在)
(敬称略)

公益財団法人小林がん学術振興会 選考委員名簿＜公益目的事業４＞

職 名	氏 名	所 属	役 職
選考委員長	上田 龍三	愛知医科大学医学部 腫瘍免疫寄附講座 名古屋市 病院局	教授 顧問
選考副委員長	門田 守人	地方独立行政法人 堺市立病院機構	理事長
選考委員	今井 浩三	東京大学医科学研究所	客員教授
選考委員	今村 正之	関西電力病院 京都大学	学術顧問 名誉教授
選考委員	西條 長宏	公益社団法人日本臨床腫瘍学会	特別顧問
選考委員	杉山 雄一	独立行政法人理化学研究所 イノベーション推進センター 杉山特別研究室	特別招聘研究員
選考委員	清木 元治	金沢大学 医薬保健研究域・医学系	特任教授
選考委員	前原 喜彦	九州大学大学院 消化器・総合外科	教授
選考委員	山本 雅之	東北大学大学院医学系研究科 医化学分野 東北メディカル・メガバンク機構	教授 機構長

(2016 年 7 月 1 日現在)
(敬称略)

<第 11 回>

公益財団法人 小林がん学術振興会 研究助成 応募要項

(交付の趣旨)

当法人は、がん薬物療法に関する革新的研究に対する助成及び表彰並びに先駆的研究に対する助成を行うことにより、がんの薬物療法の治療成績向上及び進展に寄与することを目的とします。さらに、次世代のリーダーの育成にも寄与します。よって、この目的に貢献すると判断される研究者に研究助成を行います。

なお、研究助成事業もがんの薬物療法に対する助成事業として認知度も向上し、多くの研究者に高く評価頂くようになったことを機に、第10回より、がん薬物療法に関する革新的研究に対する助成及び表彰については「小林がん学術賞」を付与し表彰させて頂くことに致しました。

また、先駆的研究助成を先駆的研究1と先駆的研究2に分け、1は従来の先駆的研究助成、2は特別萌芽的研究とし、ユニーク、かつ萌芽的研究に対して助成することに致しました。

(応募の概要) 詳細は下記のURLをご覧ください。

当法人の研究助成は、がん薬物療法分野の研究者個人を対象に、以下のように行ないます。

1) がん薬物療法に関する革新的治療法に対する研究助成及び表彰 【小林がん学術賞】

金 額 : 1 件 400 万円 (基礎と臨床各 1 件、合計 2 件)
年 齢 制 限 : なし

2) がん薬物療法に関する先駆的治療法に対する研究助成 【先駆的研究 1】

金 額 : 1 件 100 万円 (基礎と臨床、合計 8 件)
年 齢 制 限 : 50 歳以下 (1966 年 4 月 1 日以降生誕者対象)

【先駆的研究 2 : 特別萌芽的研究】

ユニークかつ萌芽的研究*に対して助成する。

* 独創的な発想、特に意外性のある着想に基づく芽生え期の研究

金 額 : 1 件 100 万円 (2 件以内)

* 1 年後の研究結果報告を審査し、評価が認められた場合は翌年も助成金 (100 万円) を支給する。

年 齢 制 限 : 40 歳以下 (1976 年 4 月 1 日以降生誕者対象)

応 募 期 間 : 平成 28 年 11 月 1 日 (火) ~ 平成 29 年 2 月 10 日 (金)

応 募 締 切 : 平成 29 年 2 月 10 日 (金) 17 時

郵送 (原本) および E-mail (データ) にて当法人事務局宛必着のこと

選 考 方 法 : 選考委員会において選考し、理事会で決定

選 考 結 果 : 平成 29 年 5 月末頃、申請者宛に通知

助 成 総 額 : 1,800 万円

助成金の交付時期 : 平成 29 年 6 月

研究助成金贈呈式 : 平成 29 年 6 月 17 日 (土)

研究結果提出期限 : 平成 30 年 5 月 30 日 (水)

(申請書提出先および問い合わせ先) 公益財団法人 小林がん学術振興会 事務局
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町一丁目 27 番地

TEL: 03-3293-2125 FAX: 03-3293-2231 URL: <http://kficc.or.jp/> E-mail: info@kficc.or.jp

<第2回>

公益財団法人 小林がん学術振興会 研究助成 (がんの予防、診断、治療の基礎的研究) 応募要項

(交付の趣旨)

がんの予防、診断、治療に関する基礎的研究に対する助成を行うことにより、がんの治療成績の向上に寄与することを目的とします。さらに、次世代のリーダーの育成にも寄与します。よって、この目的に貢献すると判断される研究者に研究助成を行います。

(応募の概要)

当法人の研究助成は、がんに関する研究者個人を対象に、以下のように行ないます。

がんの予防、診断（モニタリングも含む）、治療*（薬物療法を除く外科療法、放射線療法など）に関する基礎的研究に対する助成

***薬物療法に関する研究や創薬に関する研究は当法人の公益目的事業1に応募下さい。**

金 額 : 1 件 100 万円 予防、診断、治療（各 2 件 合計 6 件）
年 齢 制 限 : 50 歳以下（1966 年 4 月 1 日以降生誕者対象）

応募期間：平成 28 年 11 月 1 日（火）～平成 29 年 2 月 10 日（金）

応募締切：平成 29 年 2 月 10 日（金）17 時

郵送（原本）および E-mail（データ）にて当法人事務局宛必着のこと

選考方法：選考委員会において選考し、理事会で決定

選考結果：平成 29 年 5 月末頃、申請者宛に通知

助成総額：600 万円

助成金の交付時期：平成 29 年 6 月

研究助成金贈呈式：平成 29 年 6 月 17 日（土）

研究結果提出期限：平成 30 年 5 月 30 日（水）

（申請書提出先および問い合わせ先） 公益財団法人 小林がん学術振興会 事務局
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町一丁目 27 番地

TEL: 03-3293-2125 FAX: 03-3293-2231 URL: <http://kficc.or.jp/> E-mail: info@kficc.or.jp

展 望

Promising Vistas in Cancer Research **No.10** 2016

平成28年11月18日発行

発行者 〒101-8444 東京都千代田区神田錦町一丁目27番地

公益財団法人 小林がん学術振興会

代表理事 西山 直孝

TEL: 03-3293-2125 FAX: 03-3293-2231

URL: <http://kficc.or.jp/>

印 刷 三報社印刷株式会社
