

# 展望

*Promising Vistas in Cancer Research* No. **16** 2022



## 目次

ごあいさつ	宇津木 照洋	1
<b>特集シリーズ「10年間の歩みと現在の私」</b>		
10年間の歩みと現在の私	黒川 峰夫	3
肺癌の臨床と研究 10年間の歩みと現在の私	佐々木 高明	5
10年間の歩みと現在の私	岡本 康司	7
RNA 修飾のオリジナル研究	石井 秀始	9
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	米盛 勸	11
10年間の歩みと現在の私	清井 仁	14
<b>追悼</b>		
故、田口 鐵男 大阪大学名誉教授を偲んで	佐治 重豊	16
田口 鐵男 先生を偲んで	小林 幸雄	18
<b>表彰および助成の報告</b>		
<b>公益目的事業 1</b>		
第15回研究助成の研究結果報告(要旨)		21
第16回研究助成者一覧		30
第16回研究助成金贈呈式記念写真		31
第16回革新的研究(小林がん学術賞)受賞研究報告		
包括的ゲノム解析による胆道がんの創薬標的の同定とトランスレーショナル研究	柴田 龍弘	32
多層的オミックス解析を用いた小児がんにおける新規創薬の開発	滝田 順子	39
<参考>「公益目的事業1 研究助成(第1回~第16回)の応募数と助成数の推移」		43
<b>公益目的事業 2</b>		
第7回表彰(The 7 <sup>th</sup> Kobayashi Foundation Award)		45
<b>公益目的事業 3</b>		
2022年度助成者(法人・学会)一覧		46
<b>公益目的事業 4</b>		
第6回研究助成の研究結果報告(要旨)		47
第7回研究助成者一覧		50
<参考>「公益目的事業4 研究助成(第1回~第7回)の応募数と助成数の推移」		50
<b>法人情報</b>		
2021年度事業報告		51
2022年寄付者ご芳名		58
評議員、役員等及び選考委員会名簿		59
<b>【公募案内】</b>		
公益目的事業1:第17回研究助成応募要項		62
公益目的事業4:第8回研究助成応募要項		63

### 〈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『がざみ』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

## ごあいさつ

代表理事 宇津木 照洋

公益財団法人「小林がん学術振興会」会誌「展望」の第16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。以前より当法人の評議員、理事の先生方から、若手や、アジアのレベル向上・底上げに対する貢献を重視するという方向性をお示し頂いておりましたが、それを反映する形で今回の公募より募集要項、選考方針の見直しを行いました。

公益目的事業1においては、141件の応募のなかから、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。

2015年より大阪癌研究会から事業を引き継ぎ、当法人で公益目的事業4として実施しております。「がんの予防、診断、治療の基礎的研究」の助成につきましては、予防分野6件、診断分野25件、治療分野19件、合計50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1件、診断分野3件、治療分野2件、合計6件の研究助成を実施致しました。

公益目的事業1と公益目的事業4の研究助成金贈呈ならびに表彰を行う「2022年度研究助成金贈呈式」を2022年6月18日に経団連会館において、現地開催とWeb開催（Live配信）を併用したハイブリッド形式で開催致しました。コロナウイルス感染拡大の影響で3年ぶりに実地を含む開催となりましたが、来賓として厚生労働省健康局がん疾病対策課課長中谷祐貴子先生からビデオメッセージによるご祝辞をお寄せ頂いたほか、受賞者代表として小林がん学術賞を受賞された東京大学医科学研究所の柴田龍弘先生にお越し頂き、会長の垣添忠生先生より研究助成金と盾が贈呈されました。その他19名の受賞者はオンラインでの参加となりましたが、選考委員長の前原喜彦先生より一人ずつお名前を読み上げて頂きました。

当法人はわが国のみならずアジアの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「公益目的事業2」を実施しております。この事業はアジア地域の研究者、メディカルチームを対象として2年に1回表彰を行っており今年度は4名の先生方が受賞されました。公益目的事業2の贈呈式はコロナウイルス感染拡大による海外からの入国制限を考慮し、2023年に国内で開催される国際学会の会期に合わせて開催を予定しております。

当法人では上記の研究助成事業に加えて、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、がんの専門的な知識・技能を有する薬剤師、看護師の資質向上を目的とした教育、研修に対する助成を公益目的事業3-1、3-2として実施致しております。本事業においても最近の薬剤師、看護師のがん領域の認

定制度を巡る変化を反映し、募集要項、選考方針の見直しを行いました。本年度は、選考委員会による厳正かつ公正な選考に基づき、薬剤師では日本臨床腫瘍薬学会、日本医療薬学会年会、看護師では日本がん看護学会に助成させて頂くことになりました。

多くの応募のなかから、厳正な審査の下、選出されました先生方、誠におめでとうございます。心よりお祝いを申し上げます。先生方の優れた研究が今後も益々発展し、がんの予防・早期発見・治療に貢献し、がん患者様の生存率の向上につながることを期待しております。また、審査・選考に当たり、多大なご苦勞をお掛け致しました選考委員の先生方に改めてお礼を申し上げます。

当法人は現在四つの公益目的事業を実施しておりますが、今後さらにその内容を充実させ国内外のがんの研究や診療の発展の一助となり、がん患者様やそのご家族に貢献できるよう力を尽くしてまいり所存です。

そして、当財団に格別の貢献を頂いた田口鐵男先生が本年3月に、古川貞二郎先生が本年9月にご逝去されました。改めて、これまでのご貢献に厚くお礼を申し上げますと共に、ご冥福をお祈り致します。

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。

2022年11月吉日



## 10年間の歩みと現在の私

東京大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学  
黒川 峰夫

小林がん学術振興会から「革新的研究」の助成を頂いたことで、その後、現在まで10年間以上にわたり研究を進展させることができた。このご支援に心から感謝を申し上げたい。

私は大学卒業後、東京大学第三内科で研修を始めた。当時の第三内科は、血液内科学がご専門の高久史磨教授が主宰されていた。たいへん残念なことに高久先生は本年3月に逝去された。心よりご冥福をお祈りしたい。私の医師、研究者としての姿勢を定めてくださった高久先生のご逝去は、本当に残念でならない。第三内科では、やはり血液学をご専門とする平井久丸先生にお目に掛かり、私は血液学の道を選んだ。大学院の研究テーマとして頂いたのが、(3;21) 転座白血病で形成される AML1 (RUNX1)-EVI1 の機能解析であった。RUNX1 と EVI1 はともに転写因子であり、このことから転写因子と白血病発症、造血細胞分化の機構の研究に取り組むことになった。RUNX1 と EVI1 の機能解析でいくつかの知見を発表することができたが、たいへん残念なことに恩師である平井先生は2003年に急逝され、その後、私は東京大学血液・腫瘍内科の教室を運営する立場となって多くの仲間と研究を進めてきた。本稿では最近の研究成果に的を絞ってその一端を紹介させて頂く。

骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes: MDS) は造血細胞の分化障害と形態異常に特徴付けられ、高率に白血病に進展する疾患である。多くは孤発性だが、一部に家族性 MDS が知られている。われわれは、厚生労働省の班研究で家族性 MDS の疫学調査を行った。その過程で得られた一家系において全エクソンシーケンスを行い、HLTF 遺伝子の変異を同定した (*Leukemia* 2019)。本遺伝子産物は PCNA という分子をユビキチン化することで DNA 修復を行うが、われわれが同定した変異型 HLTF は PCNA をユビキチン化できず、DNA 修復を効率的に行うことができなかった。このことが本家族性 MDS の発症に関与するものと考えられる。

孤発性 MDS やそれに由来する白血病では様々な遺伝子異常が知られているが、そのなかで高頻度に認められるものに、エピジェネティック制御因子をコードする ASXL1 がある。われわれはこの遺伝子変異の意義を解明するため、ASXL1 変異のノックインマウスを作製した。変異型 ASXL1 ノックインマウスでは造血幹細胞の減少を認めた (*Leukemia* 2019)。そして正常の ASXL1 は Bmi1 分子と協調してがん抑制遺伝子 p16 の発現を抑制するが、変異型 ASXL1 は Bmi1 との結合性を失って p16 を抑制できず、造血幹細胞にて p16 が脱抑制されることで細胞の老化や増殖停止が起こることを突き止めた。これが ASXL1 変異にみられる造血異常の分子病態の一つと考えられる。

白血病細胞は一見均質にみえて、多様なクローンから成り立っている。そのなかで白血病細胞を継続的に生みだし、再発や難治化の原因ともなる細胞は白血病幹細胞と呼ばれ注目されている。白血病幹細胞の生成や維持の機構を理解することは、白血病細胞の根絶をめざす上でも重要である。オートファジーは様々な細胞機能の維持に関与する細胞内機構である。われわれはマウスモデルにおいて、オートファジーが白血病幹細胞の維持に必須の役割をすることを見いだした (*Blood* 2016)。白血病幹細胞とその制御に関する研究は、これからも発展する重要な分野と考えられる。

一方、われわれは iPS 細胞を用いた造血再生医療の研究にも取り組んできた。以前にわれわれは、アディポネクチンが感染症発症時の好中球産生に重要な役割を果たすことを報告した (*Immunity* 2016)。好中球は感

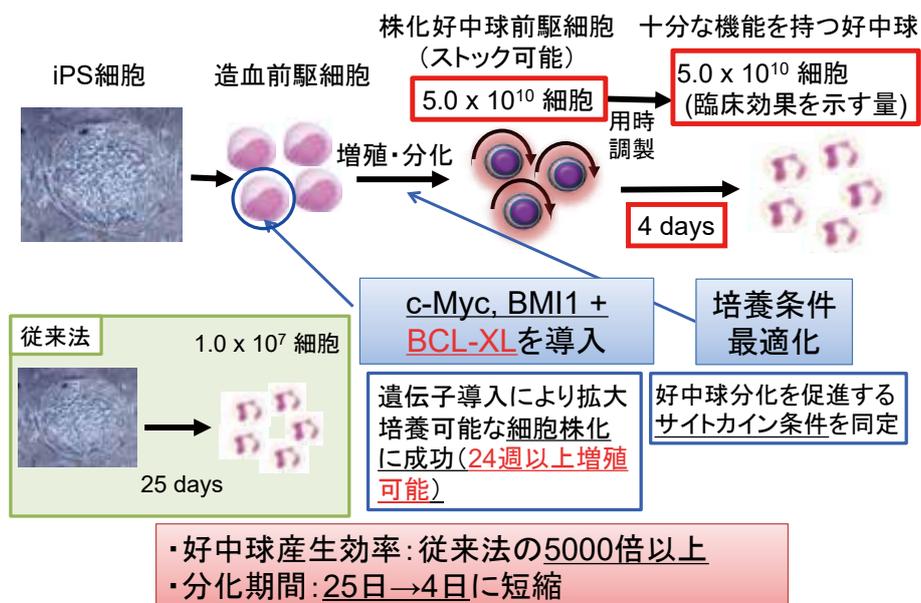


図 1 iPS 細胞由来顆粒球の大量産生基盤の確立  
 ヒト iPS 細胞から十分な機能を持つ好中球を迅速かつ大量に産生する手法を初めて確立した。

染に対する防御を行う重要な白血球の一種である。抗がん剤の治療中には好中球が減少することにより、時に重症の感染症を起こす。そのような場合に好中球を大量に投与すれば、感染症に対する治療効果が得られることはわかっているが、実際には臨床効果を示すだけの十分な数の好中球を準備することは難しい。そこでわれわれは、iPS 細胞を用いて好中球を迅速に大量産生する手法の開発をめざし、最近になって効率的に十分な数の機能性好中球を産生することに成功した (図 1) (*Blood* 2021)。これは好中球投与が現実的な治療法になる可能性を切り開くものと考えられる。

このように長きにわたって様々な研究を続けてこられたのは、一緒に研究を進める同僚や若手に恵まれたことによる。全員に心から感謝したい。そして小林がん学術振興会から頂いた支援が励みや支えとなったことは大きく、重ねてお礼を申し上げたい。これからも頂いた支援に応えられるよう研究を発展させ、多くの患者さんの役に立てるよう努力する所存である。





## 肺癌の臨床と研究 10年間の歩みと現在の私

旭川医科大学病院 呼吸器センター 呼吸器内科長  
佐々木高明

## はじめに

2012年、私は「ALK融合遺伝子陽性肺癌におけるALK阻害剤耐性メカニズムの解明」というテーマで、小林がん学術振興会の第6回研究助成を頂きました。2011年にアメリカのダナファーバー癌研究所から帰国し、ドライバー遺伝子肺癌の薬剤耐性メカニズムの解明に関する研究を開始したばかりの時でした。研究をスタートさせてから期待と不安でいっぱいの際に助成金を頂けたことは、本当に心強かったです。贈呈式に著名な先生方が参加されていた光景は、今でも鮮明に覚えています。

私は、呼吸器疾患と肺癌に関する基礎研究、前臨床研究、臨床研究を継続して行っています。この10年間で呼吸器疾患に関する英文論文を35本発表し、特に力を入れている患者さんの耐性のメカニズムを特定するための低侵襲な方法である「リキッドバイオプシー」に関する新しい臨床試験の結果を現在論文投稿しているところです。肺癌の癌遺伝子変異検査は、この10年で次世代シーケンサーによる遺伝子変異検査が保険適用となり、それに伴う新しい治療法も開発されるなど、大きな変化を遂げつつあります。

## I. ALK融合遺伝子をはじめとした融合遺伝子による発癌

血液腫瘍ではBCR-ABLをはじめ多くのドライバーオンコジーンが融合遺伝子として発見されてきましたが、2007年以前は固形癌での融合遺伝子の報告はごくまれなことでした。肺癌でEML4-ALK融合遺伝子が発見されて以来、ドライバー癌遺伝子の異常としてROS1融合遺伝子、RET融合遺伝子、NTRK融合遺伝子など多数の融合遺伝子が報告され、肺癌融合遺伝子は肺腺癌の15%を占めると言われています。これらの融合遺伝子の遺伝子異常はチロシンキナーゼ部位をもち、常時活性化することで発癌に寄与しており、チロシンキナーゼ阻害剤に高い反応性を示すことが知られています。しかし、癌治療におけるチロシンキナーゼ阻害剤の最大の弱点は耐性であり、治療初期に効果を示した患者さんでも10~20か月で耐性が生じ、再発・再燃することが知られています。この耐性を克服するために、耐性変異を克服できる新規チロシンキナーゼ阻害剤の使用や抗癌剤との併用療法が検討されていますが、その臨床効果は限定的で、根治的な治療法には至っていないのが現状です。

私が注目しているのはEML4-ALK融合遺伝子で、EML4の切断点によって大きさの異なる変異体が存在し、変異体ごとにチロシンキナーゼ阻害剤に対する有効性や獲得耐性のパターンが異なるというものです。融合遺伝子とはいえ、チロシンキナーゼの部位は同じはずなのに、融合相手の性質によって耐性メカニズムや薬効が異なるのはなぜだろうと考えていました。これまでの研究の結果、ALK、ROS1、RETなどの肺腺癌融合遺伝子の融合パートナーは145種類知られており、多量体形成に必要なコイルドコイル領域のタンパク質配列を解析したところ、2量体、3量体、4量体を形成するものがあることが判明しました(図1)。われわれの2021年の研究では、EML4のコイルドコイル領域の相同ペプチドによるEML4-ALKに対する抗腫瘍効果の有無を検討し、EML4-ALK細胞株に相同ペプチドを添加すると細胞増殖能が低下することを確認しました。しかし、実際の臨床現場に導入するためには、ペプチドの細胞内移行性など多くの課題があると感じています。また、機械学習技術の進歩により、タンパク質の高次構造予測が容易になり、タンパク質の多量化や立体構造を

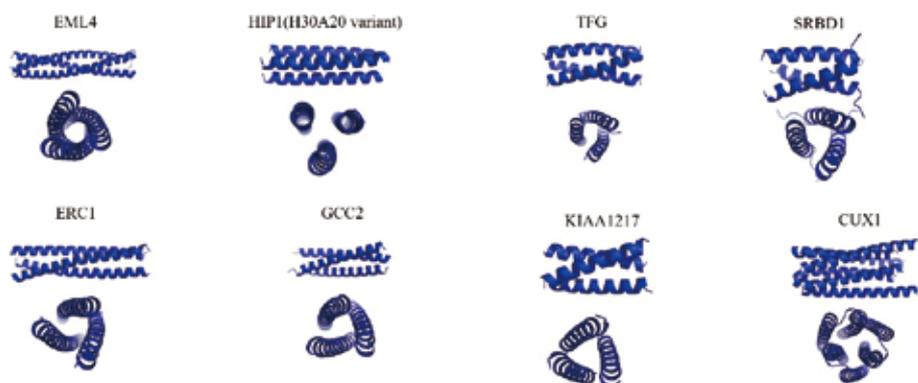


図 1 肺癌融合遺伝子パートナーのうち 3 量体形成が想定されるタンパク質の Coiled-coil 領域

視覚的に理解しやすくなっています。今後は他施設の共同研究者とも連携しながら、遺伝子変異解析から得られる多くの情報をタンパク質の機能解析につなげる研究を行っていきたいと考えています。

## II. 肺癌に関する学会活動

この 10 年間は、主に日本肺癌学会の各種委員会委員として活動してきました。特に、2014 年からはガイドライン検討委員会に所属し、毎年改訂される肺癌診療ガイドラインの作成に協力してきました。また、昨年からは世界肺癌学会の Career Development & Fellowship Committee に所属し、世界各国からの助成金申請書を審査する機会を得ています。最近はコロナ禍ということで、Zoom などの Web 会議を使って海外のメンバーと一緒に申請書を審査していますが、アジア諸国のなかでは日本からの申請が少なく、特に若手研究者の育成や研究環境がより改善されることを願っています。

### ま と め

肺癌の化学療法は、免疫チェックポイント阻害剤の急速な開発と並行して分子標的薬の開発が進み、この 10 年で劇的な変化を遂げました。

私たち呼吸器センターでは、実臨床で抱いた疑問を自分たちで解決できるような研究力を維持することを目標に、基礎と臨床をつなぐ研究テーマを展開しています。私はこれからもできる限り、肺癌の研究や学術活動に携わっていくつもりです。同時に、肺癌研究に携わる若手・中堅の研究者を育てていきたいと考えています。最後になりましたが、本特集に寄稿する機会を与えてくださった小林がん学術振興会に感謝致します。貴会のますますのご発展をお祈り申し上げます。





## 10年間の歩みと現在の私

帝京大学 先端総合研究機構  
岡本 康司

2011年度（第6回）の小林がん学術振興会研究助成におきまして、研究課題「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」でご支援頂きましたこと、厚くお礼申し上げます。

2010年に国立がん研究センターの研究所でがん分化制御解析分野という新たな研究グループを立ち上げさせて頂きましたが、研究助成のご支援を頂いたところは臨床がんの三次元培養やがん幹細胞を切り口とした新しい実験基盤を確立しようと奮闘している時期でした。助成対象であるがん肝転移の制御機構もがん幹細胞の悪性化との関連で理解しようとしており、研究室のメインテーマの延長線上にある研究課題でありました。本支援のお陰もあり2012年にマイクロRNA（mir-493）が大腸がん肝転移に抑制的に働くこと、さらにその下流因子としてMKK7が重要であることを発表させて頂きました（*EMBO J* 31:1752-1763, 2012, *Cancer Sci* 105:425-430, 2014）。

その後、がんの幹細胞性、難治性の解析を目的として、われわれのグループで臨床がん由来の三次元スフェロイド培養系を大腸がん、卵巣がんから確立しました（*Cancer Res* 72:5101-5110, 2012, *Cancer Res* 76:150-160, 2016）。これらの三次元培養系は、抗がん剤抵抗性などのがん特性を反映することが報告され、従来の細胞株を用いた解析でははっきりしなかった臨床がんの特性を*in vitro*で再現できると考えられました（*Cancer Sci* 108:283-289, 2017, *Cell Rep* 28:1282-1295, 2019）。これらの臨床がん由来細胞を用いた新規治療標的因子の探索を現在まで続けています（*Cancer Lett* 521:29-38, 2021）。

樹立したがん三次元細胞は元腫瘍の治療抵抗性を反映することがわかりましたが、さらに樹立した細胞のマウス移植腫瘍を作製することにより、臨床がんの細胞多様性もかなりの程度再構成できることがわかりました。そこで、これらの移植腫瘍を用いることにより、がん治療抵抗性を担う細胞群の同定ができるのではないかと予想しました。方法論としては技術的進歩の著しいシングルセル解析を使い、がん細胞多様性の解析を通じて大腸がんの造腫瘍性、難治性を担う細胞群の同定を試みたところ、休止型のがん幹細胞が大腸がんの造腫瘍性、治療抵抗性を担うことが明らかになりました（*Cell Rep* 19:981-994, 2017, *Cancer Res* 80:4451-4464, 2020）。休止型がん幹細胞では転写因子PROX1が抗がん剤抵抗性の維持に重要な役割を果たすことが明らかになり、関連するシグナル経路の抑制を介した新規治療法の開発も続けています。

シングルセル解析はがんの細胞多様性やがん難治性にかかわるがん細胞群の存在を明らかにするだけでなく、難治性を支えるニッチ細胞のネットワークについても重要な情報を得ることができます。しかしながら、これらの難治性細胞ネットワークを構成する細胞群の空間的な位置関係については情報を得ることができません。そこで現在、空間的トランスクリプトーム解析や多重抗体イメージングなどの先駆的方法論により、シングルセル解析のみでは明らかにできなかった組織ネットワークの全体像を理解しようと努めています。これらの解析を通じて、がんの治療抵抗性や転移能を育むがんニッチ空間の本態を明らかにすることを目指しています。

このようにして臨床検体からの三次元培養から始まった研究はがん難治性の本態解明へと深化してきましたが、最初の研究基盤の構築に際しては様々な苦労があり、そのような時期に研究助成を頂いたことは大きな励みとなりましたこと深く感謝申し上げます。今後も難治がんの克服に向けた研究を続けていきたいと考えておりますが、引き続き温かいご支援を賜れましたら幸甚に存じます。この4月からは帝京大学に移り、研究を続けておりますが、今後とも宜しく願い申し上げます。



帝京大学 先端総合研究機構の新しい職場にて（ラボメンバーと共に、中央が筆者）





## RNA 修飾のオリジナル研究

大阪大学大学院医学系研究科 最先端医療イノベーションセンター 教授  
石井 秀始

10年ひと昔とはよくいったものだと思う。研究室を主宰させていただいたのは2011年であるのでほぼ10年が経ったといえる。その間に50名以上の大学院生の学位論文をご一緒させていただくことができた。大阪大学では、消化器外科学講座（森正樹教授、土岐祐一郎教授、江口英利教授）と連携しながら臨床に直結したトランスレーショナルリサーチを進めた。この度いただいた小林がん学術賞は、このような周囲の方々の様々なご支援があってからこそその賜物であると深く感謝申し上げる。本稿では、受賞対象となった内容に関して述べたいと思う。

かなり以前の話になるが、1992年当時に国立がんセンター研究所で、寺田雅昭先生の研究室でリサーチレジデントとして勉強していた時に杉村隆先生がお越しになり、ご鞭撻いただく機会がしばしばあった。「築地方式」という言葉が端的に表すように、研究の「オリジナリティー」ということを根本から教えていただけたように記憶している。小林がん学術賞の授賞式では、杉村先生と直接言葉を交わす機会があった。杉村先生は30年近く前のことも正確に覚えていらっしゃった。

2011年当時からは森先生のご指導もあり、がん幹細胞を研究テーマに選ばせていただいた。幸運にも消化器がんのCD133がん幹細胞は、私たちが初めて同定することができた。また、私が米国留学中のラボで世界で初めてがんマイクロRNAを発見する現場をみていたので、大阪大学でもマイクロRNAに取り組んだ。

しかし、そのなかで「オリジナリティー」の高い研究を目指して深掘りしていきたいという取り付かれたような気持ちに駆られ、かなり試行錯誤を重ねた。グラウンドもなかなか取れず、リーダーの重圧で暗澹たる日々を過ごした。7キロ痩せた。詳細を省くが、そのなかでマイクロRNAの「RNA修飾」に着目することに決めた。

「RNA修飾」を計測するために産学連携で質量分析法と、大阪大学内の谷口正輝教授とコラボで1分子計測法を組み合わせた方法を用いて臨床検体の検討を開始した。その結果、「RNA修飾」は体の深部のがん微小環境の影響を受けて、次世代型のバイオマーカーとなり得ることが明らかとなった。そのことが本受賞につながった。大変ありがたいかぎりである。

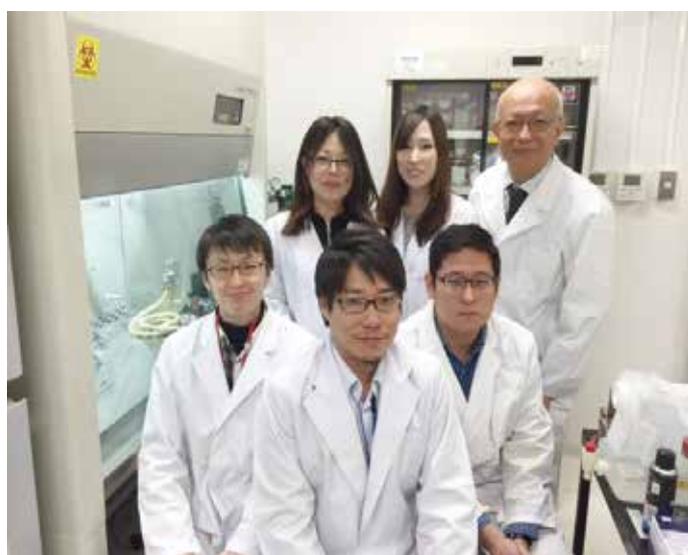
そこで活躍してくれたのが、当時私の研究室にいた今野雅允講師、小関準助教、浅井歩研究員である。小さなラボでも、「常に最良の時間が流れていく」ようにしたいと思っており、皆が私の叱咤激励についてくれたことに深い感謝に堪えない。現在彼らもそれぞれ栄転し、私としては部下に対する人事の責任を果たしたつもりである。

長期的な視野で考えた時に現代の私たちは、1962年のワトソンとクリックによるDNA螺旋構造の発見に基づくDNAシーケンスによるがんのゲノム解析の激流のなかにいる。「塩基置換」(ミューテーション)の研究である。一方、がん研究では、それ以前の1932年に始まるがん代謝の研究も重要な系譜を作っている。杉村先生はむしろ後者のほうで様々なご活躍をされたと理解している。正に「RNA修飾」の研究は、「非塩基置換」としてメチオニンがかかわるワンカーボン代謝の下流にある。このように、がんの多面性を理解するためには複数の戦略が必要だ。

情報量が多くなってくると、AIを含めたビッグデータ解析が必要である。これから先10年間はデジタルトランスフォーメーションの時代となることはまず間違いない。そこからどのようなアウトプットがでてくる



小林がん学術賞の授賞式で杉村隆先生とともに



マイクロ RNA の「RNA 修飾」を見つけた当時の研究室のメンバーとともに。

当時私の研究室にいた今野雅允講師（前列中央）、小関準助教（向かって右）、浅井歩研究員（左）。後列は、尾崎みゆ希研究補助員（左）、野口裕子研究補助員（中央）、筆者（右）。



研究全体をご指導いただいた森正樹先生とともにパリ出張で

のか。個々の研究者ができることも、これまでとは異なったものとなるだろう。チームとしての成果や、国際協力に基づく研究がさらに重要となると思われる。

依然として難治がんが存在していることは事実である。これからも、消化器外科の大学院生や若手達とともに次の 10 年の山を登っていきたいと考えている。

最後に、このような機会をいただきました財団の関係者の方々にはこの場をお借りして深く御礼申し上げます。





## 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

国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科 科長  
米 盛 勸

公益財団法人小林がん学術振興会の第6回（2012年）研究助成「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」を頂き、ちょうど10年ということで、“展望”恒例の「10年間の歩みと私」の執筆依頼を頂いたその日、私は、隔離・PCR検査を受けたり、新しいスタイルの旅の下、35℃とうだるような熱気のなかバンコクにいます。コロナ感染症の蔓延による医療や研究環境への影響は非常に大きなものがありますが、一方で人間の営みは環境や変化に適応しながらも前に進むものです。なぜ、私がバンコクに今いるのか？に至る10年の歩み、これからの10年も私や私と関係する研究活動とともにご紹介したいと思います。本財団の研究助成は、がん領域へ情熱を注ぐ10年前の若手医員だった私へのエール、そして、これまで、これからの構成する私の原動力となっていることに、この場をお借りして感謝申し上げます。

私の専門は腫瘍内科です。今でこそ腫瘍内科という単語がドラマタイトルに使用されたり、私の所属診療科名も設立以来の「乳腺・腫瘍内科」を改め「腫瘍内科」となり、ようやく世の中に浸透しつつあるところです。私の国立がん研究センター中央病院腫瘍内科は、主として乳がん・婦人科がん・泌尿器がん・肉腫・胚細胞腫瘍・原発不明がん、希少がんなどを担当し、固形がんを対象とした新薬の第I相試験や様々ながんの薬物療法の治療開発を主題として取り組んでいます。

研究助成の領域の遺伝子発現プロファイルによる治療選択の研究テーマは当時ではまだ十分な科学的な情報が蓄積されておらず、乳がん領域での研究に取り組みました。今では、このような遺伝子発現情報を用いた医療が「予測化医療」のキーワードの下、がん患者さんが遺伝子パネル検査を受けて診療や研究の選択肢を得るようになってきています。日本では現在、保険適応のある二つの遺伝子パネル検査があり、研究助成を受けたころに私は“NCC オンコパネル”の開発に参加しました。

このようなバイオマーカー情報を活用する研究プラットフォームの構築を目指し、2014～2015年ごろから、私の診療領域である希少がんを舞台に研究構想を練り活動を開始しました。患者数の多いコモンがんでは医学情報は多く、治験を中心とした研究開発は常に活発で治療選択肢は日進月歩なのですが、一方で人口10万人当たり患者数6名未満と定義される希少がんにおいては、医学情報が乏しく標準治療といえるほどのエビデンスが疾患ごとで十分とはいえず、治療開発どころか保険適応の治療選択肢すらないという疾患も多くあります。二人に一人はがんを罹患する昨今、ヒトは自分がどのがんになるかは予測できません。しかし、同じがん患者であってもコモンがんと希少がんを比べると、取り巻く医療の状況の違いはかなり大きな差があり、希少ながんではとても不安になります。私は、たとえどんながんになっても、診療や治療における不安を取り除ける研究プラットフォームを目指したいと考え、“Marker Assisted Selective Therapy in Rare Cancers: Knowledge Database Establishing registry (MASTER KEY)”プロジェクト（**図1**）を立ち上げました。このプロジェクトに数多くの製薬企業が賛同頂き、希少がんのバイオマーカー情報を活用した治療開発の推進とレジストリ構築を行う産学共同のプロジェクトとして、2017年5月に単施設患者登録を始めました。現在では国内6施設が実施施設となり、固形がん2,264例、血液悪性腫瘍218例がレジストリに登録し、そのうち182人が副試験という19治験（企業治験や医師主導治験）に参加頂いております（2022年3月末日時点）。

また、乳がん領域では、国立がん研究センター中央病院がスポンサーとして主導する国際共同医師主導治験を研究代表者として2017年より日・韓・台・星の4か国で実施し、数百名の患者登録を行い、2022年の夏に

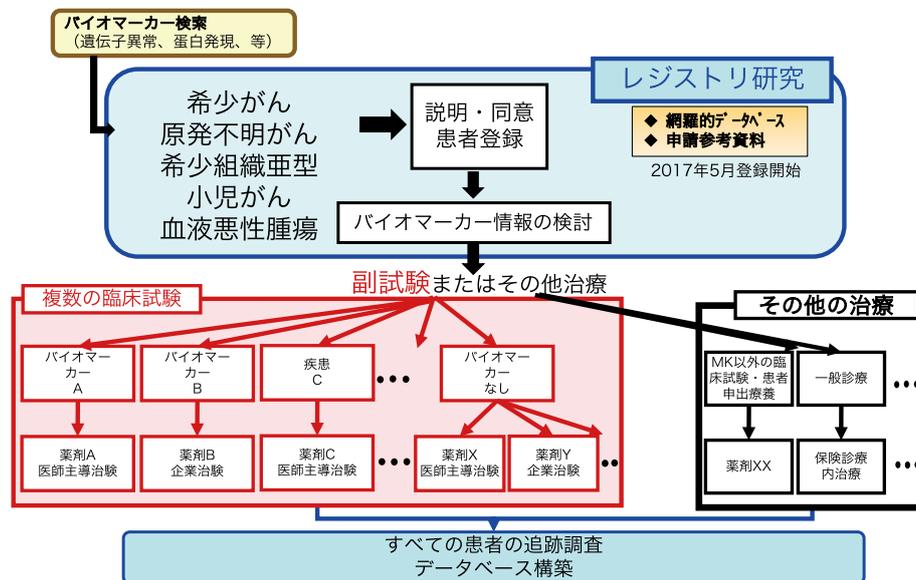


図 1 MASTER KEY プロジェクト

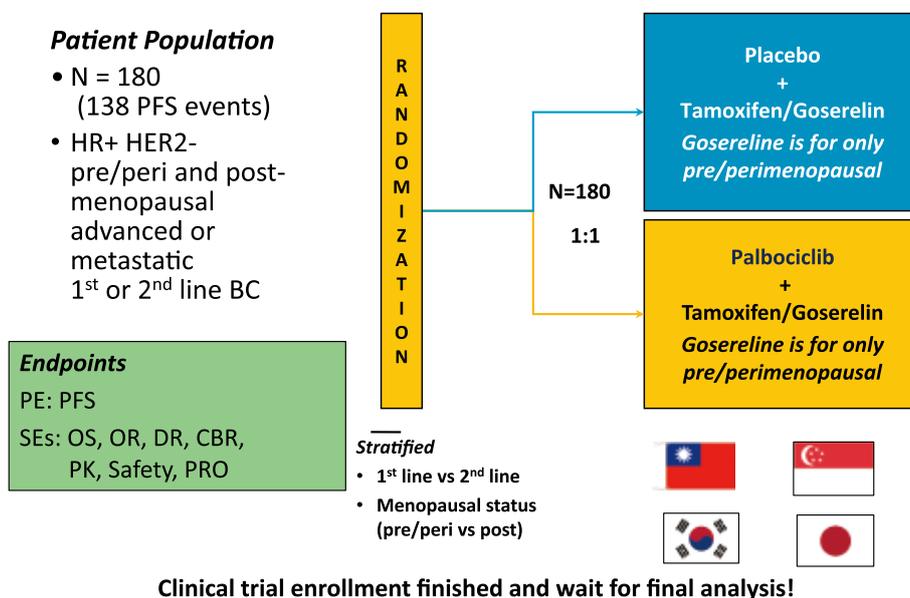


図 2 Pathway trial in breast cancer Asian phase 3 randomized study

はデータカットオフを迎えます (図 2)。欧米を中心に行われた臨床試験のエビデンスが席卷するがん医療の世界で、アジア人のエビデンスを創出し、乳がん領域の薬事承認につながることを期待しております。このような大規模な国際開発に従事できるのは国立がん研究センター中央病院が2016年に、AMED 国際共同臨床研究実施推進拠点となったことが大きな要素になっています。

私たちはこのノウハウやネットワークを持続し最大化していくため、2020年9月からは政府やAMEDの支援を受け、アジアがん臨床試験ネットワーク事業 (ATLAS プロジェクト: 図 3) が始まりました。ATLAS プロジェクトでは、アジア諸国での臨床研究基盤整備や教育研修活動を通じて恒常的ながん早期薬剤開発ネットワークを構築し、アジア全体での Universal Health Coverage の実現を目指しています。ATLAS プロジェクトをはじめとした国際開発部門の活動は、日本、アジア、世界のがん患者に大きな貢献をもたらすものと信じております。2021年12月にはバンコクに Asia Partnership Office を開設し、第1回の国際シンポジウム (2022年4月24日: 図 4) を開催するべくバンコクを訪問した次第です。ATLAS プロジェクトでは、現在、

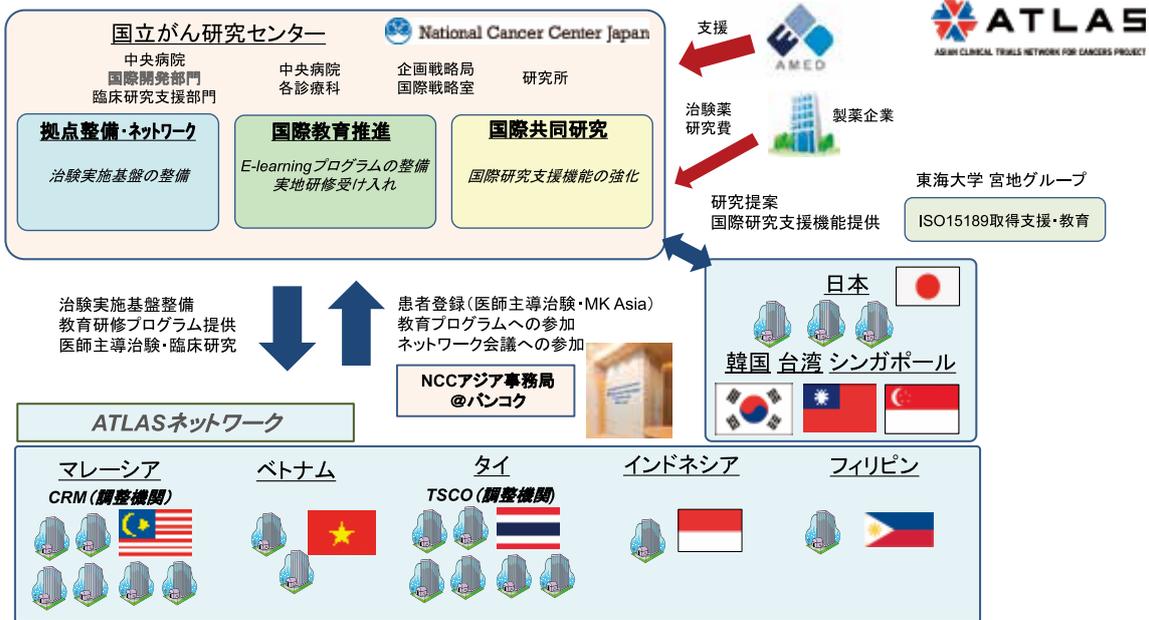


図 3 ATLAS プロジェクト



図 4 第1回国際シンポジウム (2022年4月24日)

前述の MASTER KEY プロジェクトのアジア版 (MASTER KEY ASIA) やリキッド NGS 研究である A-TRAIN を開始し、これからの 10 年のさらなる飛躍に向けて、がん領域の研究者として邁進する次第です。





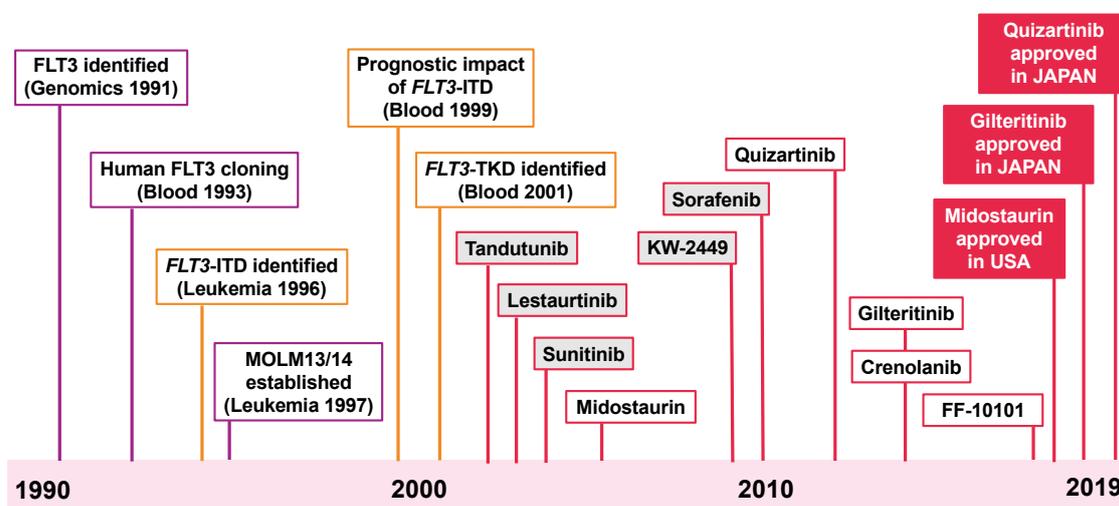
## 10年間の歩みと現在の私

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授  
清井 仁

2011年度の小林がん学術振興会第6回研究助成「先駆的研究」におきまして、「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」の研究課題に対してご支援をいただきました。今回、10周年特集シリーズへの寄稿の機会をいただきましたことと併せてお礼申し上げます。

慢性骨髄性白血病に対するチロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブの画期的な治療成績は造血器腫瘍治療におけるパラダイムシフトを起こしただけでなく、悪性腫瘍の病態に関係する異常分子を標的とした分子標的療法の妥当性を示したものであり、その後多くの異常分子を標的とした薬剤開発の起爆剤になったといえます。私たちも急性骨髄性白血病（AML）に高頻度で遺伝子変異が認められる受容体型チロシンキナーゼであるFLT3を標的とした薬剤開発に製薬企業と取り組んできました。しかし、ご多分に漏れず研究助成をいただいたころは、最初に開発から第I相試験に至った化合物が前臨床試験では予想できなかった有害事象により開発を断念し、薬剤開発の困難さを実感しておりました。一方、海外のベンチャー企業はキナーゼ分子との結合能を指標とした新たな創薬システムを開発し、より選択性と阻害活性を高めた化合物の開発に成功するなど、複数のFLT3阻害剤の臨床治験が開始されはじめました（図1）。国内製薬企業も新規結合様式をもつFLT3阻害剤の開発を進めており、その臨床開発に参画することとなりましたが、複数の化合物が開発を進めていくなかでいかに特徴的な薬効を示し、他剤との差別化を図ることが重要な課題でした。

私たちは、AMLにおけるFLT3遺伝子変異の解析を行うなかで、FLT3遺伝子変異を生じていないAML細胞においても正常FLT3分子が共発現し、活性化している症例があることを見いだしていました。そこで正常FLT3分子とFLT3リガンド（FL）をIL-3依存性マウス骨髄前駆性細胞32Dに共発現した細胞株を樹立したところ、変異FLT3発現細胞はSTAT5を活性化させてIL-3非依存性の自律性増殖を来すのに対して、正常FLT3/FL共発現細胞ではSTAT5ではなくRAS-MAPK系を活性化して自律性増殖を来していることを



Cancer Sci. 2020; 111 :312-322.

図1 FLT3阻害剤開発の歴史

発見しました。興味あることに、各種 FLT3 阻害剤の正常 FLT3/FL 共発現細胞に対する増殖抑制効果は阻害剤によって異なっていました。また、FLT3 遺伝子変異陽性細胞においても、ほとんどの症例において正常 FLT3 分子が発現していることから、変異 FLT3 分子を標的として開発されてきた化合物の臨床上的効果にはリガンド依存性に活性化している正常 FLT3 に対する阻害活性が影響するのではないかという仮説を立てるに至りました。そこで正常 FLT3 分子と変異 FLT3 分子を共発現した細胞株を樹立し阻害剤の増殖抑制効果を検討したところ、FL 存在下では活性化された正常 FLT3 分子による RAS-MAPK 経路の活性化によって、多くの FLT3 阻害剤による増殖抑制効果が減弱されることを明らかにしました。FL は造血サイトカインであることから抗がん剤による化学療法後の骨髄抑制状態においては、その産生が亢進されることが明らかになっています。実際に AML 患者で種々の抗がん剤治療後の FL 血中濃度を経時的に測定してみると骨髄抑制時には著明に血中 FL 濃度は上昇し、血球回復とともに正常化します。FLT3 遺伝子変異陽性 AML に対しては、FLT3 阻害剤単独での治癒は難しく化学療法との併用が模索されていますので、FLT3 阻害剤の効果を最大限に生かすためには正常 FLT3 分子に対する阻害活性と化学療法の併用時期が重要であると考えられます。

最近になり、日本では2種類の FLT3 阻害剤が実用化されました。現時点では単剤での使用のみが保険承認となっていますが、本研究助成にもご支援いただいた研究成果を基に、化学療法と FLT3 阻害剤の連続的投与を行う臨床試験を現在実施中であり、実臨床において検証が進むものと期待されます。また、FLT3 阻害剤の臨床応用において新たな耐性機構も明らかになってきております。この10年間、私たちはAMLを中心に各種造血器腫瘍細胞由来 PDX モデルの樹立に注力し、現在までに200種類以上のPDXモデルを樹立してきました。これらPDXモデルを用いることによりFLT3阻害剤をはじめとする分子標的薬の感受性を規定する因子や耐性獲得機構の解明に取り組むとともに、新規薬剤の有効性の評価を精力的に行っております。

平成の30年間は、AMLに対する新規薬剤の臨床応用が皆無に近い状況でしたが、ようやくいくつかの新規薬剤が実用化されてきました。今後も新規薬剤の開発と至適投与法の開発に向け努力を続けていきたいと思っております。温かいご支援をいただきましたことに改めて感謝申し上げますとともに、貴会の益々のご発展とがん研究に携わる研究者への永続的なご支援をお願い申し上げます。





## 故、田口 鐵男 大阪大学名誉教授を偲んで

岐阜大学 名誉教授  
佐治 重豊

最初に、本年3月に逝去されました小林がん学術振興会顧問、元大阪癌研究会代表世話人、大阪大学名誉教授の故田口鐵男先生に対し会誌「展望」の誌面をお借りして、謹んでご冥福をお祈り申し上げます。

田口鐵男教授との不思議な出会いは、私が1988年に岐阜大学医学部外科学第二講座の教授に就任させて頂いた前後のころで、当時大阪大学微生物病研究所の外科主任教授としてがん薬物療法関連でたいへんご活躍されておられました先生に、新規臨床試験（TNP-470, Levamisole, OK-432, クレスチン, IL-2, LAK療法など）の班員に加えて頂き、種々お世話になり勉強させて頂きました。これは外様大学の田舎教授としては破格の扱いでたいへん恐縮してお付き合いさせて頂きました。さらに、1980年に発足しました「動注癌化学療法研究会」では、先生が当時、東京都立駒込病院の伊藤一二院長、癌研究会の梶谷 鏝院長などと設立に参画され、第10回から会長職を務めておられましたが、その後任として第19回から26回までの8年間私を会長職にご指名頂き、たいへん勉強させて頂きました（当研究会の名称は、その後1991年から「癌局所療法研究会」、1998年から「日本癌局所療法研究会」に変更）。さらに先生は1991年に韓国のJin-Pok Kim教授、中国のYan Sun教授らとAsian Clinical Oncology Society (ACOS)を創設され、その初回学術集會を大阪で開催されましたが、その後、本会の評議員の末席にも加えて頂き、第9回学術集會（隔年開催）を2010年に岐阜市で主催することができ、以降6年間「ACOSの会長職」を務めることができました。この岐阜での開催時にアジアの若手参加者にトラベルアワードを企画し、当時「大阪癌研究会」の代表理事として活躍されておられました田口鐵男先生に経済面の支援を頂きました。しかし、その後、大阪癌研究会が「小林がん学術振興会」に合併・統合されたのを契機に、アジアのがん薬物療法研究者や社会医療活動者を対象に「Kobayashi Foundation Award, KFA (写真6)」として改名し、現在も支援を継続頂いております。この関係で今回、私が本誌「展望」で先生の追悼文を述べる機会を賜ったものと理解しています。なお、田口鐵男先生には、その後もACOS学会でご指導頂き、第10回のソウル、韓国（2012年）、第11回の台北、台湾（2014年）、第12回のニューデリー、インド（2016年）などの学術集會でご一緒して頂きアジア各国の多くの先生方をご紹介頂き、夢のような素晴らしい人生を体験させて頂きました。さらに個人的には大阪・東京で高級天ぷら料理店「一室」へ何度かご招待賜り、素晴らしい味と時間を堪能させて頂き、公私とも他大学教授としては超破格のお付き合いとご指導を賜ってきたと思い心から感謝しています。

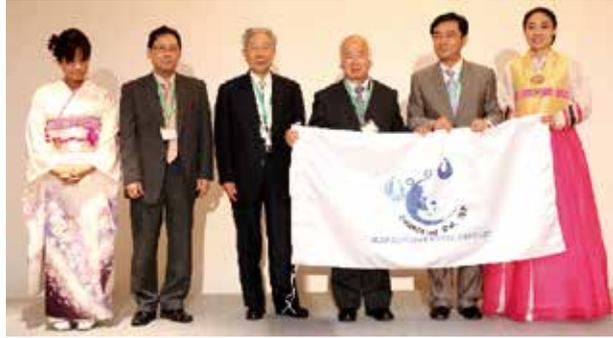
今回、公益財団法人 小林がん学術振興会より追悼文の執筆依頼を受けましたが、私は先生のお陰で日本の超高名な多くの先生方、即ち、小林 博、井口 潔、野本亀久雄、杉村 隆、折田薫三、曾和融生、高橋俊雄、阿部令彦、菊地浩吉等の先生方をご紹介頂き、たいへん親しくお付き合いを賜わり、第37回日本癌治療学会学術集會総會を地方都市、岐阜市で開催できましたが、これらの不思議なご縁に感謝しています。このことをまず先生のご霊前に謹んでご報告申し上げ、心からご冥福をお祈り申し上げます。先生、どうか心安らかに眠り下さい。そうして、そんなに遠くない日(?)に、天国で再会させて下さい！

合 掌 2022年7月

岐阜での第9回 ACOS 学術集会 (2010年)



1. 総会終了時に参加者と



2. 同閉会式で次期開催国、韓国へのフラッグ・パス



3. 開会式の壇上で



4. 会長招宴で, Yan Sun 前会長夫妻と

台北台湾での第11回 ACOS 学術集会 (2014年)



5. 開会式でアジアのお歴々と



6. KFA 授賞式, 垣添振興会会長ご臨席の下で



7. 閉会式: Tsang-Wu Liu 会長と次期 Sanjeev Misra インド会長を囲んで



## 田口 鐵男 先生を偲んで

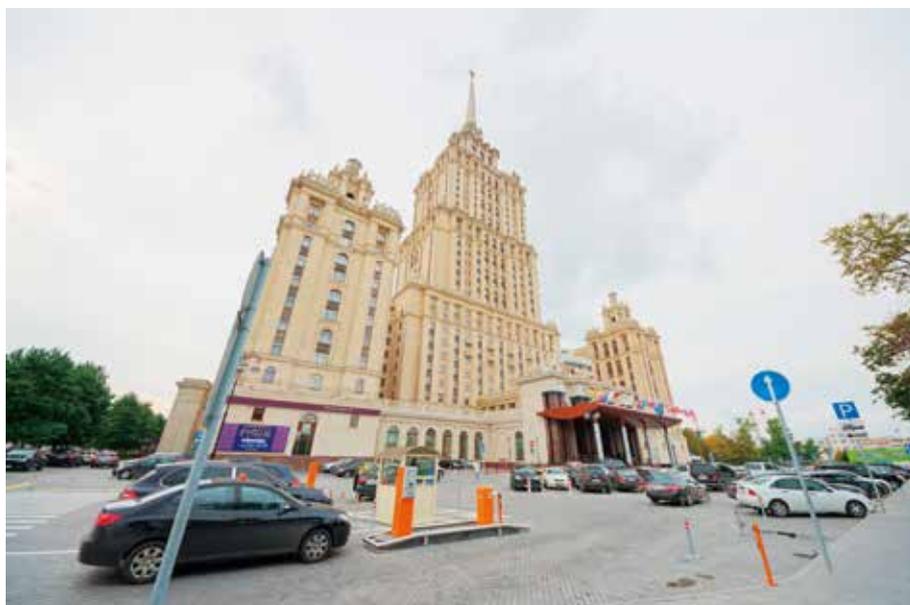
公益財団法人 小林がん学術振興会 顧問  
小林 幸雄

小林がん学術振興会の顧問であられた大阪大学名誉教授、田口 鐵男先生が2022年3月13日に逝去されました。ここに謹んでご冥福をお祈り申し上げます。

田口先生は、2006年の小林がん学術振興会設立時の常任理事、2008年の一般社団法人化以降は評議員として、また2016年以降は顧問として当会の発展に尽力されました。また、1935年の設立以来、長年にわたりわが国のがん研究に寄与してまいりました「大阪癌研究会」の理事長として、がんに関する学術研究助成事業と知識の普及活動にも力を尽くされました。小林がん学術振興会は2016年に「大阪癌研究会」と統合し、その事業を継承するために「公益目的事業4」を設立し、がんに関する基礎的研究に対する研究助成を実施しておりますが、本事業は田口先生の「がんの解明とその征圧」という意思を継いだ事業と言えます。

田口先生との出会いは、私が大鵬薬品工業（株）の社長としてラトビア共和国からフトラフルを導入した1969年に遡ります。当時、がんの治療は手術、放射線療法が主流で、薬で治療するという発想はまだ限定的で、馴染みの薄い旧ソビエト連邦から導入した薬ということもあって冷ややかな目を向けるドクターが大部分でした。藤井 節郎先生、井口 潔先生、黒川 利雄先生、木村禧代二先生、仁井谷久暢先生、小山 善之先生、斎藤 達雄先生らが中心になって立ち上げて頂いた「フトラフル研究会」で、外科医としてフトラフルの術後補助化学療法としての有用性を示して下さったのが田口先生でした。その後、フトラフルはユーエフティ、ティーエスワンと形を変えて進化し、経口薬によるがん治療を定着させました。現在では化学療法はがん治療の重要な柱の一つとしてその地位を確立していますが、術後補助化学療法という概念がなかった時代に、その可能性を見出された田口先生の「先を見通す力」には感服させられました。

また、がん化学療法の啓蒙にも尽力され、「がんの治療に対する化学療法の可能性を臨床医に幅広く知らしめ根付かせるために専門誌を出すべき」という田口先生の発案で、編集顧問として木村先生、小山先生、斎藤先生、桜井 欽夫先生、編集委員として太田 和雄先生、古江 尚先生、星野 章先生、仁井谷先生、武正





田口先生と宿泊したモスクワ「ウクライナホテル」



2016年小林がん学術振興会研究助成金贈呈式（左より 垣添先生、田口先生、大沼先生）

勇造先生、塚越 茂先生らとともに1974年に「癌と化学療法」誌を発刊致しました。「癌と化学療法」というタイトルは、読者に直接的なメッセージを伝えようと田口先生と相談して決めたものです。専門誌が500円前後で販売されていた時代にあえて1,000円の値段をつけ、その代わりに「立派な論文を集め1,000円出しても買いたいと思うようなステータスの高い雑誌に育てて下さい」という私の願いを、田口先生は「やっぱり経営者の考え方は違うな」と笑いながら受け入れて下さいました。「癌と化学療法」誌は、発刊から48年たった今でも忙しい臨床医が最新の情報をキャッチアップし、それを実臨床に応用するための大切な情報源となっています。

田口先生との思い出はたくさんありますが、特に印象的だったのはモスクワ、ウクライナの首都キーウ訪問です。モスクワのがんセンターでは田口先生にフトラフルの講演をして頂き、その後、所長室で意識を失うほどウォッカの歓待を受けました。あまり知られていませんがウォッカのつまみにはキュウリが合います。今では考えられないことですが当時のソ連では新鮮な野菜を手に入れることが難しく、お土産として日本から携えた新鮮なキュウリは現地でたいへん喜ばれました。モスクワで田口先生とともに滞在した「ウクライナホテル」（現在のRadisson Collection Hotel Moscow）はスターリン建築様式の立派な建物でしたが、エレベーターは引き戸のような蛇腹式の扉を年配の女性が編み物をしながら手動で操作する旧式のため、昇降にはほとんどもない時間を要し、時間のかからない低層階の部屋をあえて選んで宿泊しなければならないほどでした。

キーウは「森の都」と呼ばれるほど緑あふれる美しい街で、キーウ市内の研究所で、藤田 浩先生にフトラフルの基礎を、田口先生には臨床効果についてご講演頂きました。代表的なロシア料理として知られるボルシチ、ピロシキは、実はウクライナの料理で、講演終了後、田口先生とウクライナ料理を堪能したこともよい思い出となっております。

田口先生が掲げられたがん化学療法の灯火は、その志とともに多くの先生方に受け継がれております。在りし日のお姿を偲びつつ、心よりご冥福をお祈り申し上げます。

合 掌

---

## 第 15 回研究助成の研究結果報告 (要旨)

### <第 15 回革新的研究助成 臨床>

血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫におけるトランスレーショナルリサーチ

筑波大学医学医療系 血液内科  
坂田 (柳元) 麻実子

**研究結果:** われわれは、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma: AITL) のゲノム解析により、G17V *RHOA* 変異と *TET2* 変異が共存することを発見した。さらには AITL では、がん細胞とがん組織に浸潤する炎症細胞にはそれぞれに特徴的なゲノム異常が分布することを発見した。そこで、これらをそれぞれ標的とする治療開発を行ってきた。がん細胞に対する標的治療戦略については、分子生物学的研究およびマウスモデルを用いた基礎研究により G17V *RHOA* 変異の標的治療としてダサチニブの有効性が示唆された。そこで、この成果を基に臨床開発を進めてきた。これまでに再発難治の AITL を対象として、単施設において安全性を確認する第 I 相試験を実施して成果を論文発表した (*Cancer Res* 2020)。さらには、再発難治の AITL および関連するリンパ腫を対象として、医師主導治験として多施設第 II 相試験を行い、ダサチニブの有効性を調べるとともに、有効性を推定するバイオマーカーの探索研究を行ってきた。これまでに、当初計画した症例数の登録を終了し、試験結果の解析およびトランスレーショナルリサーチの解析を行った。これらの解析結果を統合し、論文投稿を予定している。

### <第 15 回先駆的研究助成-1 基礎>

微小環境の構築阻害に基づく抗癌剤耐性克服薬の創製

岐阜薬科大学生命薬学大講座 生化学研究室  
五十里 彰

**研究結果:** 癌細胞は微小環境を形成し、癌細胞に有利な生存環境を構築するが、その形成機構は大部分が不明である。最近われわれは、ヒト大腸癌組織に細胞間接着分子であるクローディン-14 (CLDN14) が高発現し、細胞増殖性や抗癌剤抵抗性を亢進させることを発見した。本研究では CLDN14 発現低下薬を探索し、化合物 #6 の同定に成功した。化合物 #6 はクラスリン依存性エンドサイトーシスおよびリソソーム分解を介して、CLDN14 タンパク質量を低下させることが明らかになった。また、化合物 #6 は *in vitro* 微小環境 (スフェロイド) の低酸素ストレスを軽減し、抗癌剤感受性を亢進させた。化合物 #6 は抗癌剤抵抗性克服作用をもつ大腸癌治療薬になることが期待される。

岡山大学病院 ゲノム医療総合推進センター  
遠西 大輔

**研究結果:** 予後不良疾患である難治性悪性リンパ腫は免疫療法が奏効し難い腫瘍の一つであり、その抵抗性メカニズムの解明がこれらの患者の治療成績の向上に急務である。最近、悪性リンパ腫を含むいくつかの血液がんにおいて、腫瘍内シグナルの活性化を引き起こす遺伝子変異が同時に細胞外シグナルを抑制し、腫瘍の免疫逃避を引き起こすことが申請者をはじめとした複数のグループから報告された。このようなハイブリッド遺伝子変異を標的として腫瘍細胞内外シグナルを同時に攻撃する治療戦略は、腫瘍細胞自体の増殖抑制効果だけでなく、強力な腫瘍免疫を動員することで高い抗腫瘍効果をもたらすことが考えられ、次世代のがん治療戦略として非常に注目されている。本研究では、新規ハイブリッド遺伝子変異の同定とそれに対する新たな治療戦略を目指し、世界最大規模の悪性リンパ腫コホートと最先端の遺伝子解析技術を駆使したマルチオミクス解析、機能解析を実施した。その結果、腫瘍細胞表面の MHC class-I ならびに class-I 抗原発現が低下し腫瘍関連 T 細胞の含有率が低下した、「immune-cold」であるサブタイプ「DHITsig-positive/ind」が全症例の約 30% に確認され、これらの病態を形成する遺伝子変異として、TMEM30A, TNFRSF14, GNA13 などの新規ハイブリッド遺伝子変異が同定された。また、これらの遺伝子変異を導入した細胞株はイートミーシグナルが露出するなど、今後の治療展開に進めるのに有望な結果が得られた。

REIC 遺伝子発現アデノウイルスベクターによる EGFR 肺癌に対する  
革新的腫瘍免疫療法の開発

岡山大学病院 呼吸器・アレルギー内科  
大橋 圭明

**研究結果:** [背景] 免疫原性が低い EGFR 変異陽性肺癌（EGFR 肺癌）に対する腫瘍免疫療法の開発は臨床上の重要課題である。遺伝子治療薬 Ad-SGE-REIC は、immunogenic cell death を伴う直接的ながん細胞選択的細胞死の誘導と間接的な腫瘍免疫の賦活化作用を示す。今回われわれは、シンジェニック *Egfr* 改変肺癌マウスモデルにおける Ad-SGE-REIC の効果を検討した。[方法] *Egfr* 改変肺癌マウスの肺癌細胞を移植した皮下腫瘍モデルに対し Ad-SGE-REIC を腫瘍内投与し、抗 PD-1 抗体併用による抗腫瘍効果を評価した。また、Ad-SGE-REIC 投与開始後に反対側皮下に肺癌細胞を再移植し、アブスコパル効果を評価した。[結果・考察] Ad-SGE-REIC 投与局所の抗腫瘍効果および抗 PD-1 抗体併用による効果増強を認めた。また、Ad-SGE-REIC 投与前処置にて対側の再移植腫瘍に対するアブスコパル効果を認め、抗 PD-1 抗体併用によるさらなる効果増強を認めた。Ad-SGE-REIC および抗 PD-1 抗体併用により、腫瘍内 CD8<sup>+</sup>細胞の増加を認め、抗 CD8 抗体による CD8<sup>+</sup>細胞の除去により抗腫瘍効果は減弱した。Ad-SGE-REIC と抗 PD-1 抗体併用は EGFR 変異陽性肺癌に対して抗腫瘍免疫を誘導する革新的な新規治療法として臨床開発が期待される。

## 膵・消化管神経内分泌癌の転写因子阻害による新規治療法開発

メモリアルスローンケタリング記念がんセンター (MSKCC)

川崎 健太

**研究結果:**膵・消化管神経内分泌癌 (GEP-NEC) は、その無治療予後が1~2 か月程度と著しく予後不良な癌である。その予後の悪さと希少性、診断の困難さから生物学的特性は長らく不明であった。近年われわれは、オルガノイド細胞培養技術を用いて GEP-NEC オルガノイドライブラリーを作成、その発現プロファイルより、本疾患の転写因子によるサブタイプ分類を提唱した。今回は 92 例の GEP-NEC 臨床サンプルを集め、新規臨床診断分類の妥当性ならびにその臨床的プロファイルについて検討した。われわれが確立したサブタイプ分類は症例数を増やしても確認することができ、GEP-NEC における転写因子の生物学的重要性ならびにその治療標的としての可能性が示唆された。今後はより詳細に各転写因子の重要性につき、生物学的観点から検討を行う予定である。

## アミノ酸トランスポーターの細胞内局在を標的とした新規乳がん治療法の開発

慶應義塾大学 先端生命科学研究所

齊藤 康弘

**研究結果:**乳がんのおよそ70%以上を占めるエストロゲン受容体 (ER) 陽性乳がん患者の治療では ER を標的としたホルモン療法が適用される。しかしながら、一部の患者ではホルモン療法に対して耐性が認められることから、新たな ER 陽性乳がんの治療法・治療薬の開発が望まれている。がんの大部分は上皮細胞を由来としており、がん細胞では頂端-基底極性や頂端-基底極性を制御する細胞極性タンパク質に異常が認められる。したがって、細胞極性タンパク質の異常はがん細胞の増殖や転移に重要な働きを担っていると考えられている。われわれは、がん細胞における細胞極性タンパク質の病態生理学的役割を解析してきており、近年では細胞極性タンパク質である LLGL2 や SCRIB が ER 陽性乳がん細胞に高発現していることに着目し、LLGL2 と SCRIB の新たな病態生理学的役割を明らかにした。ER 陽性乳がん細胞において、高発現している LLGL2 はアミノ酸トランスポーター SLC7A5 と相互作用し、SLC7A5 の細胞膜局在を促進する結果、乳がん細胞では細胞内にロイシンが取り込まれ細胞増殖が異常に亢進することが明らかとなった。さらに、SLC7A5 の細胞膜局在には輸送タンパク質 YKT6 も必須であるが、YKT6 による SLC7A5 細胞膜局在の分子機序は不明である。したがって、本研究では YKT6 による SLC7A5 の細胞膜局在の分子機序を明らかにすることにより、SLC7A5 の細胞膜局在にかかわる分子を標的とした新規治療法・治療薬の開発を試みた。

東京大学 保健・健康推進本部  
高橋 良太

**研究結果:** 膵臓癌は豊富な間質と免疫細胞の浸潤をもつ難治癌であり、腫瘍進展における微小環境の役割が重要であると考えられている。細胞接着因子 vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) は炎症に伴って血管内皮細胞に発現し、白血球の接着などの機能をもつことが知られている。近年、VCAM-1 が様々な癌細胞にも発現することが報告されているが、機能については不明な点が多い。われわれは、膵臓癌マウスモデルに対する VCAM-1 中和抗体の投与が抗腫瘍効果を示すことを見だし、本研究ではこの機序を明らかにすることで VCAM-1 標的療法の確立を目指すこととした。VCAM-1 ノックアウト細胞株を用いて RNA シークエンスを行い、膵臓癌細胞における VCAM-1 の下流因子としていくつかの分子を同定した。さらに、これらの分子を介してマクロファージと膵癌細胞の相互作用の存在が示唆された。VCAM-1 をノックアウトした膵癌細胞の同所移植や遺伝子改変マウスモデルを用いて、VCAM-1 が膵癌の発生・進展に与える影響について今後さらに検討を進める。

ユビキチン-プロテアソーム系による、静止期がん幹細胞の  
制御機構を破綻させる化合物の開発

宮城県立がんセンター研究所 がん幹細胞研究部  
玉井 恵一

**研究結果:** 静止期がん幹細胞は腫瘍再構築能・治療抵抗性を有し、がんの再発・転移にかかわる亜集団とされる。しかし、これまで肝臓癌において静止期がん幹細胞の解析は極めて限られたものしかなかった。われわれは、スクリーニングの結果、BEX2 が胆管癌および肝細胞癌において静止期を制御する因子であることを突き止めた。この BEX2 はプロテアソームによって分解されることから、BEX2 分解を促進する小分子化合物の同定を行った。同定された小分子化合物は、がん細胞の静止期を減少させ、抗癌剤感受性を亢進させた。以上のことから、BEX2 は肝臓癌における有望な治療標的だと考えられた。

**研究結果:** がんの様々な過程にユビキチン化の関与が指摘されており、治療の標的として注目を集めている。2018年に米国の The Cancer Genome Atlas (TCGA) プロジェクトが、がんの発生・進展に直接的に重要な役割を果たすがんドライバーユビキチンリガーゼ遺伝子をリスト化して報告した。一方われわれは、新規基質同定法を開発しており、本研究ではこの新規手法をがんドライバー E3 に適用し基質の網羅的な同定を試みた。その結果、多くのユビキチンリガーゼについて数個から数十個程度の基質候補を得た。得られた基質候補は多種多様な分子が含まれていたが、がん進展への関与が示唆される分子が多数含まれていた。今後は各分子のユビキチン化を慎重に検証した後に、これら因子を介したがんドライバーユビキチンリガーゼのがん進展制御機構の解明に取り組み、創薬標的の基盤確立を目指す。

### <第15回先駆的研究助成-1 臨床>

高リスク急性骨髄性白血病の抗がん剤耐性機構を標的とした新規治療戦略の確立

**研究結果:** 本研究では、 $inv(3)/t(3;3)$  のみおよび  $inv(3)/t(3;3)$  と-7を両方有する白血病細胞株・患者検体から細胞培養系と異種移植モデルを作製し、抗がん剤シタラピンが細胞生存、アポトーシス誘導に与える影響を明らかにすることを目指し研究を開始した。まず、 $inv(3)/t(3;3)$  単独株 (MUTZ-3, Kasumi-3, HNT-34),  $inv(3)/t(3;3)$  と-7を有する細胞株 (YCU-AML1, OCI-AML20) をメチルセルロース培地上でシタラピン存在下に培養したところ、HNT-34ならびに YCU-AML1 はうまくコロニー形成がみられた一方、MUTZ-3, Kasumi-3, OCI-AML20 についてはコロニーがうまく形成されず、コロニー培養実験では抗がん剤感受性を正確に評価することが困難であった。そこで、MUTZ-3, Kasumi-3, OCI-AML20 については液体培養液を用いてシタラピン存在下に培養したところ、OCI-AML20 と MUTZ-3 についてはシタラピンに高い感受性を認めたのに対して Kasumi-3 はシタラピン耐性を示した。以上から、 $inv(3)/t(3;3)$  のみを有する細胞に比べて  $inv(3)/t(3;3)$  と-7を有する白血病細胞のほうが抗がん剤シタラピンへの耐性を示すという仮説は成立しないことが判明した。そこで、 $inv(3)/t(3;3)$  と-7を有する白血病細胞特異的に薬剤感受性を示す化合物を網羅的に探索するために Tocriscreen 2.0 を用いて解析したところ、エピゲノム因子 X に対する阻害剤が  $inv(3)/t(3;3)$  と-7を有する YCU-AML1 と OCI-AML20 に特異的に高い感受性を示すことが確認された。

**研究結果:** 熱ショックタンパク質 DNAJB8 は高い造腫瘍能を示すがん幹細胞に発現し、正常組織では精巣のみに発現が限局するがん幹細胞抗原である。われわれは、これまでにヒト細胞傷害性 T 細胞クローンに認識される HLA-A24 拘束性の DNAJB8 由来ペプチド (DNAJB8-143) を同定し、がん細胞表面の HLA-A24/DNAJB8 (143) 複合体を特異的に認識する scFv クローン (B10) を獲得した。B10 scFv を用いてヒト CAR-T 細胞 (B10 CAR-T 細胞) を作製した。B10 CAR-T 細胞は DNAJB8-143 ペプチドをパルスした HLA-A24 陽性抗原提示細胞および HLA-A24 陽性 DNAJB8 陽性の腎癌細胞株および骨肉腫細胞を認識し、サイトカイン産生および細胞傷害活性を示した。B10 CAR-T 細胞療法は、DNAJB8 を発現する癌腫および肉腫に対して有用な可能性がある。

進行期悪性黒色腫に対する免疫チェックポイント阻害薬投与前後の  
血中循環腫瘍 DNA に基づいた早期効果判定方法の探索

**研究結果:** 近年の腫瘍免疫学や分子生物学の発展により、免疫チェックポイント阻害薬や BRAF・MEK 阻害薬が臨床導入され、悪性黒色腫の薬物療法の選択肢は広がった。一方で、複数の選択肢のなかから適切なファーストライン治療を選択する手順や、理想的な薬剤の使用順序については必ずしも定まっていない。現在のところ、悪性黒色腫の転移部位、腫瘍量、血清 LDH、進行速度、病型、BRAF 変異、PD-L1 発現、自己免疫疾患などの合併症、患者の意向などを基にファーストライン治療を選択し、CT による画像評価で腫瘍が増悪した場合にセカンドライン治療に移行しているのが現状である。しかしながら、CT 評価では免疫チェックポイント阻害薬の臨床効果を早期に判断することが時に困難であり、セカンドライン治療に移行するころには治療開始時の全身状態が保てていないこともある。近年、血中循環腫瘍 DNA (ctDNA) の経時的な変化が薬物療法の臨床効果を反映することが示されており、ctDNA は CT 評価に先立つ早期の治療効果判定マーカーとして期待される。

## <第14回先駆的研究助成-2 特別萌芽的研究 継続助成>

脂質代謝制御酵素 stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD-1) を標的とした  
新規がん免疫療法および、治療効果予測マーカーの開発

日本大学医学部 生体構造医学分野/慶應義塾大学医学部 先端研 (細胞)  
加藤 侑希

**研究結果:** 抗 PD-1 抗体などの免疫チェックポイント阻害療法 (ICB) 単独での奏効率は、効果を示すがん種においても 20%程度であり、不応例に対する併用療法の開発と奏効例を選別するバイオマーカーの探索が重要な課題となっている。われわれは、これまでの研究からヒトがん組織において、脂肪酸不飽和化酵素 stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD-1) の高発現が、抗腫瘍 CD8 陽性 T 細胞の誘導・腫瘍内浸潤を抑制することを見いだしている。そこで本研究では、SCD-1 の抗腫瘍免疫応答への関与および、それを標的としたがん免疫療法の可能性を検討した。その結果、SCD-1 阻害剤の投与が、がん細胞および免疫細胞の両方に作用して、抗腫瘍 T 細胞の誘導・腫瘍浸潤を増加させ、抗 PD-1 抗体と相乗的な治療効果を示す可能性、さらに肺癌患者少数例の解析では SCD-1 代謝産物と基質の比が高いと抗 PD-1 抗体治療後、予後不良であり、SCD-1 関連分子および代謝産物が ICB の奏効や予後を予測するバイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。

変異との相互作用を利用した耐性変異に負けない RET キナーゼ阻害剤の開発

国立がん研究センター研究所 ゲノム生物学研究分野  
中奥 敬史

**研究結果:** がんゲノム医療の広がりの中、患者・薬剤感受性情報と紐付いたがんゲノムの実世界データの蓄積が進みつつあるが、変異による治療薬の感受性は多様であり、変異に応じた最適な選択方法は十分に確立されていない。その解決に、申請者が報告してきた *in vitro* 実験データと分子動力学シミュレーションを組み合わせた変異に応じた感受性薬剤選択の手法 (Nakaoku T, *et al.* *Nat Commun* 2018, Wirth LT, Kohno T, *et al.* *JCO Pres Oncol* 2019) は、その拡張によってより多くの変異に対して薬剤感受性情報が付与でき、がん個別化医療への寄与が期待できる。本研究により、大規模ゲノム情報からキナーゼ遺伝子変異情報を基に、阻害剤との相互作用に重要な薬剤側、タンパク質側の構造の観点から、薬剤耐性変異に影響を受けにくい作用機作をもつキナーゼ阻害剤開発に向けた創薬アイデアを得ることを目的とする。RET キナーゼを対象に、キナーゼドメインの精製タンパク質から複数の阻害剤との共結晶構造を取得することができた。その構造情報に対して変異導入し、分子動力学シミュレーションを行うことで薬剤感受性データを取得している。また、変異体の発現細胞とタンパク質を複数用意しており、変異ごとの薬剤選択の最適化を目指した実験データを取得している。これらのオリジナルの結晶構造を用いた実験データと同化した分子シミュレーション駆動型アプローチによって、変異に応じた薬剤感受性の定量法の確立のためのデータ収集が進んできた。

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) 患者由来 iPS 細胞を用いた創薬スクリーニング  
—CAEBV 新規治療法の開発—

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 先端血液検査学分野  
西尾美和子

**研究結果:**慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) は, EB ウイルスが T もしくは NK 細胞に感染し, 活性化, 腫瘍化して発症する。T, NK 細胞の腫瘍であると同時に炎症性疾患でもある。希少かつ難治性疾患であり, 唯一の根治療法は造血幹細胞移植である。CAEBV 患者の約 25% は血管病変を有することが知られており, 死因の主な原因となっている。CAEBV における血管病変の発症メカニズムの解明, 血管障害の発症を抑えることは CAEBV の病態制御において重要である。本研究では, 様々な病態をもつ CAEBV 患者末梢単核細胞から CAEBV 患者由来 iPS 細胞を樹立した。作製した CAEBV 患者由来 iPS 細胞, 特に血管病変を有する患者由来 iPS 細胞から単球への分化誘導に成功した。EB ウイルス陽性細胞から分泌される IFN- $\gamma$  が単球のマクロファージ様分化を促し, 凝固活性が亢進することを報告した。今後, CAEBV 患者由来 iPS 細胞から分化誘導した単球を用いて, CAEBV 関連血管病変の発症機序の解明, 創薬スクリーニング系の構築を目指す。

<第 15 回先駆的研究助成-2 特別萌芽的研究>

固形がんに対する特異的な薬剤送達システムを搭載した CAR-T 細胞療法の開発

愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫応答研究分野  
籠谷 勇紀

**研究結果:**がん抗原を特異的に認識する T 細胞を体外で準備して輸注する養子免疫療法は, CD19 を標的としたキメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor: CAR) 導入 T 細胞が B 細胞腫瘍に対して著効したが, 固形腫瘍に対してはいずれの標的抗原においても奏効が得られていない。治療不応の原因として, 腫瘍局所における T 細胞の機能低下 (疲弊) が関与していることから, 細胞傷害活性を賦活化する仕組みの搭載が必須である。本研究では, 細胞を用いない免疫療法として以前からその有効性が確立されている抗体医薬品に着目して, 同分子をヒト T 細胞に分泌させることで細胞傷害効果を高めることを目指した。本年度は遺伝子レベルで搭載する抗体配列の検討・最適化を進め, 客観的な細胞傷害効果を誘導できることを *in vitro* の実験系で確認した。さらに, 抗体医薬を腫瘍局所で持続的に分泌させる仕組みの開発を進め, CAR-T 細胞において PRDM1 遺伝子をノックアウトすることで未分化メモリー形質を維持し, 体内で長期間生存できることを確認した。これらの成果に基づき, 次年度以降は *in vivo* の腫瘍モデルを用いて, 上記の長期生存型 CAR-T 細胞にさらに抗体医薬を分泌させることで疲弊環境下においても細胞傷害活性を維持し, 持続的な抗腫瘍効果を誘導させることを目指す。

がん研究会がん研究所 細胞生物部  
北嶋 俊輔

**研究結果:** 本研究では、研究代表者がこれまでに KL 型 NSCLC 細胞株を用いた薬剤スクリーニングにより、細胞質内二本鎖 DNA センサーである STING 経路を活性化する薬剤として見いだした葉酸代謝拮抗剤ペメトレキセドに焦点を当て、葉酸代謝阻害による STING 経路制御機構の解明を目指した。特に本年度は、ペメトレキセド投与による DNA およびヒストンのメチル化を介したエピゲノム制御という仮説を立て、ATAC-seq などを駆使してペメトレキセド投与に伴うゲノム全体のクロマチン構造変化を解析した。また、がん細胞-免疫細胞三次元共培養系を用いて、ペメトレキセド投与により誘導される STING 経路依存的なサイトカインの分泌亢進が、免疫細胞のがん細胞領域への遊走に与える影響を解析した。その結果、ペメトレキセド処理に伴いゲノム全体で open クロマチン領域が増加すること、なかでも特に内在性レトロウイルス配列や LINE, SINE といったレトロトランスポゾン領域において著しい増加が観察された。また、ペメトレキセド投与に伴い、STING 経路依存的に免疫細胞遊走が亢進することを明らかにした。これまでに、レトロトランスポゾン領域の活性化に伴い内在性二本鎖 DNA および RNA が産生されることが報告されており、今後はペメトレキセド投与に伴う STING 経路活性化機構の詳細解明を明らかにし、実際の抗腫瘍免疫に与える影響を解析する予定である。すでに臨床で実施されている免疫チェックポイント阻害薬とペメトレキセドの併用が、どのような遺伝子変異や免疫的特徴をもつ患者に奏効するかなど未解明の領域が多く、葉酸代謝によるエピゲノム制御に着目し、その分子機序を解明することができれば、当該領域の基礎研究発展に留まらず薬物療法の発展へ与える影響も大きい。

#### 卵巣癌の化学療法後微小残存病変に対する新規治療標的の同定

慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室  
増田 健太

**研究結果:** 卵巣癌、特に卵巣漿液性癌は予後が不良な疾患である。初回化学療法に対する寛解率が高いものの、高確率に再発に至る特徴がある。その事実、化学療法後に卵巣癌が微小残存病変として存在し、卵巣癌再発の要因となっていることを示唆している。われわれは、卵巣癌の根治を目指す治療戦略を開発するため、卵巣癌の化学療法前後のペア凍結検体を用いた網羅的遺伝子発現解析を実行し、卵巣癌微小残存病変の特徴的な遺伝子発現シグネチャを同定することに成功した。さらに、独自の卵巣癌 syngeneic モデルマウスの開発に成功し、生体内で卵巣癌 MRD の検証実験を行う体制が整った。今後さらなる解析を進め、卵巣癌微小残存病変に対する治療標的の同定および検証実験を行うことで、進行卵巣癌の完治を目指した新規治療戦略を開発する。

# 公益目的事業 1

## 第 16 回研究助成者一覧

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

	研究者氏名	所属機関名
基礎	柴田 龍弘	東京大学医科学研究所 ゲノム医科学分野
	研究課題名	包括的ゲノム解析による胆道がんの創薬標的の同定とトランスレーショナル研究
	受賞理由	がんのゲノム解析研究をリードし、効果的な治療薬の開発が遅れている胆道がんにおいて、特徴的なゲノム異常、分子標的を同定し治療法開発に貢献している
臨床	滝田 順子	京都大学大学院医学研究科 発達小児科
	研究課題名	多層的オミックス解析を用いた小児がんにおける新規創薬の開発
	受賞理由	希少小児がんの原因遺伝子検索、標的探索研究を積み重ね、小児がんに対して複数の治療標的を同定し、臨床試験につなげている

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）（敬称略，五十音順）

	研究者氏名	所属機関名
基礎	宇都 倫史	宮崎大学医学部医学科 感染症学講座 免疫学分野
	研究課題名	ヒト樹状細胞を標的とした新規免疫チェックポイント阻害剤の開発
	押海 裕之	国立大学法人熊本大学大学院 生命科学研究部 免疫学講座
	研究課題名	がん免疫療法の奏功率を画期的に改善する小分子化合物の開発
	笠島 裕明	大阪公立大学大学院医学研究科 消化器外科
	研究課題名	大腸癌関連線維芽細胞が及ぼす腫瘍免疫応答への影響の解析
	蝶々林和久	京都大学医学部附属病院 血液内科
	研究課題名	iPS 細胞技術を用いた腫瘍内多様性に対応する骨髄異形成症候群由来急性骨髄性白血病の新規治療法の開発
	中畑 新吾	鹿児島大学ヒトレトロウイルス学 共同研究センター HTLV-1/ATL 病態制御学分野
	研究課題名	成人 T 細胞白血病（ATL）における免疫抑制機構の解明と新規治療法開発
臨床	星居 孝之	千葉大学大学院医学研究院 分子腫瘍学
	研究課題名	エピゲノム酵素を介した転写複製競合を標的とする新規白血病治療法の開発
	伊藤 心二	九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学
	研究課題名	難治性肝胆道癌の微小環境におけるストレス応答機構の解明と革新的治療法の開発
萌芽的研究	熊谷 尚悟	国立がん研究センター研究所 先端医療開発センター 免疫 TR 分野
	研究課題名	肝胆道系腫瘍におけるがん免疫療法耐性機序に関する免疫代謝学的検討
	寺井 秀樹	慶應義塾大学医学部 呼吸器内科
	研究課題名	肺扁平上皮癌における cGAS/STING 経路活性化状態が免疫チェックポイント阻害剤の感受性に及ぼす影響の検討
	角 朝信	富山大学医学部附属病院 第一内科
研究課題名	CD206+ マクロファージを標的とした癌治療法の開発	
萌芽的研究	諸石 寿朗	熊本大学大学院 生命科学研究部 シグナル・代謝医学講座
	研究課題名	フェロトシス抵抗性を克服する新たながん治療薬の開発
	山本 圭太	東京大学新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻 先進分子腫瘍学分野
研究課題名	CRISPR/Cas13 を用いた核酸医薬の開発	

	研究者氏名	所属機関名
特別萌芽的研究 (第十五回継続助成)	籠谷 勇紀	愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫応答研究分野
	研究課題名	固形がんに対する特異的な薬剤送達システムを搭載した CAR-T 細胞療法の開発
	北嶋 俊輔	公益財団法人がん研究会がん研究所 細胞生物部
	研究課題名	がん転移の抑制・制御に向けた転移の力学的非平衡状態の解明
	増田 健太	慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室
	研究課題名	卵巣癌の化学療法後微小残存病変に対する新規治療標的の同定

公益財団法人 小林がん学術振興会 第16回研究助成金贈呈式



2022年6月18日 於：経団連会館 ダイアモンドルーム



## 包括的ゲノム解析による胆道がんの創薬標的の同定と トランスレーショナル研究

東京大学医科学研究所・ゲノム医科学分野  
柴田 龍弘

### 抄 録

胆道がんは日本を始めアジアでの発症が多く、本邦における5年生存率は20%以下と膵がんに次いで予後不良な難治がんである。一方で罹患者数が少ない希少がんでもあり、臨床研究の実施が難しく、アンメットメディカルニーズの極めて高いがんである。研究を開始した2013年には胆道がんにおけるドライバー遺伝子としては *TP53* と *KRAS* 変異が報告されているだけで、その分子遺伝学的な本態はまったく未解明であった。また、欧米を含め多くの製薬会社では胆道がんに対する臨床開発には消極的で、臨床試験も十分に行われず、分子標的薬の開発はまったく進んでいない状況であった。そこで、われわれは日本人胆道がん症例を大規模かつ網羅的にゲノム解析することでドライバー遺伝子の全体像を明らかにし、さらにその成果をいち早く日本人胆道がん患者へ還元できるように臨床家と協力し、臨床開発を進めることとした。その結果、世界最大の胆道がんコホートについてゲノム解析を行い、*FGFR2* 融合遺伝子や免疫チェックポイント高発現症例など治療薬に繋がる発見をし、さらに薬剤開発から臨床試験まで進めることができた。

### I. 本研究の背景

胆道がんは胆道系に発生するがんの総称であるが、その発生部位によって肝内・肝外胆管がん、胆嚢がん、十二指腸乳頭部がんと分類される。胆道がんは日本を始めアジアでの発症が多く、本邦における5年生存率は20%以下と膵がんに次いで非常に予後不良な難治がんである。また、国内の年間罹患者数が約2万人と希少なため臨床研究の実施が難しく、アンメットメディカルニーズの極めて高いがんであり、新たな治療法の開発が強く望まれている。

しかしながら、研究を開始した2013年には胆道がんにおけるドライバー遺伝子としては *TP53* と *KRAS* 変異が報告されているだけで、その分子遺伝学的な本態はまったく未解明であった。また、欧米を含め多くの製薬会社では胆道がんに対する臨床開発には消極的で、臨床試験も十分に行われず、分子標的薬の開発はまったく進んでいない状況であった(図1)。

#### 1. 日本人胆道がんの大規模ゲノム解析と

##### ドライバー遺伝子全体像の解明 (図1)

日本人胆道がんにおけるドライバー遺伝子の全体像を明らかにし、そのデータを治療開発に活用する目的で、日本人胆道がん260例(内訳は、肝内胆管がん145例、肝外胆管がん86例、胆嚢がん29例)について世界で初めて大規模な包括的ゲノム解析を報告した<sup>1)</sup>。腫瘍部ならびに同一患者の非腫瘍部凍結検体から核酸を抽出し、239ペアについて全エクソン解読を行い、さらに良質なRNAが抽出できた160例について全トランスクリプトーム解読を行った。得られたデータを統計解析した結果、胆道がんにおけるドライバー遺伝子を32個同定した。このなかには治療標的となる *IDH1* 遺伝子や家族性胆道がんの原因として報告されている *BAP1* 遺伝子も含まれていた(図2)。また、*FGFR2* 融合遺伝子(下記参照)、*PRKACA/PRKACB* 融合遺伝子など治療標的となる融合遺伝子も発見し、約40%の症例には治療標的となり得るゲノム異常があることを世界で初めて明らかにした<sup>1)</sup>。また、肝内・肝外胆管がん、胆嚢がんではそれぞれドライバー遺伝子の分布が異なることを解明し、まとめて「胆道がん」として治療するのではなく、ゲノム異常ごとに個別化した治療が必要であることを示した(図3)<sup>2)</sup>。

また、国際共同研究によって172例の十二指腸乳頭部がんについて、同様にDNA・RNAシーケンス解析を行い、新規ドライバー遺伝子として転写因

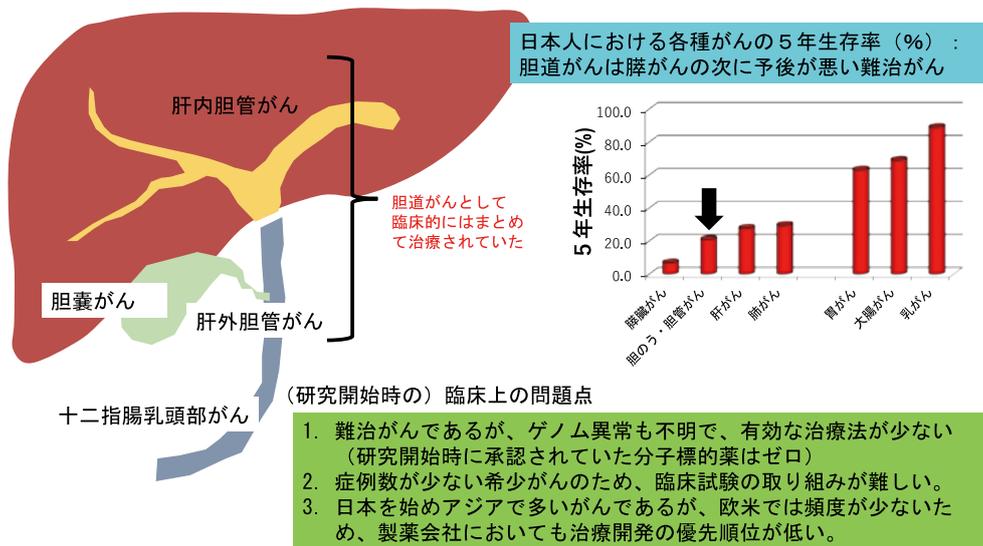


図 1 胆道がんトランスレーショナル研究の背景

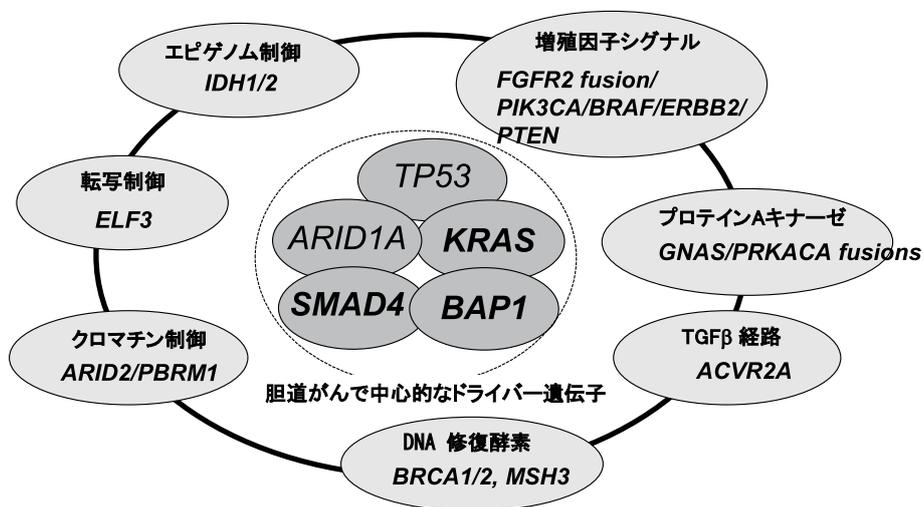


図 2 胆道がんにおける主要なドライバー遺伝子  
高頻度に異常が認められる中心的なドライバーとそれより頻度は低く、各症例の生物学的な特徴と関連するドライバーに分類される。

子 ELF3 を発見し、またゲノム異常と細胞形質から腸型と膵型の二つに分類されることも明らかにした<sup>3)</sup>。さらに ELF3 の未知の直接標的遺伝子を同定し、胆道細胞における ELF3 の腫瘍抑制的役割を検討した。ELF3 は上皮間葉転換の重要な制御因子である ZEB2 を直接抑制し、管腔形成に不可欠な要素である CGN の発現を上昇させ、一方で ELF3 の欠損は、細胞間結合の低下と細胞運動の亢進を引き起こした。また、ELF3 の直接的な標的として腫瘍免疫に関与する ALOX5 と CXCL16 も同定し、ELF3 の過剰発現によってナチュラルキラー細胞および CD8<sup>+</sup>T 細胞遊走が有意に促進することを見いだし

た。これらの解析から ELF3 は胆道がんにおいて上皮接着性と宿主免疫応答を制御し、がん抑制因子として機能することを明らかにした<sup>4)</sup>。これまでの解析では漏れていた胆道領域内分泌がんを含めた 115 例の消化器系内分泌がん (neuroendocrine carcinoma of the gastrointestinal system: GIS-NEC) を集積し、包括的ゲノム解析を行った。非膵臓 NEC において、RB1 遺伝子異常と CCNE1 の遺伝子増幅が相互排他的にみられた。さらに膵臓 NEC と非膵臓 NEC を比較した際、非膵臓 NEC において統計学的有意に structural variation (SV) が有意に多いことが明らかとなった。また、非膵臓消化器 NEC では

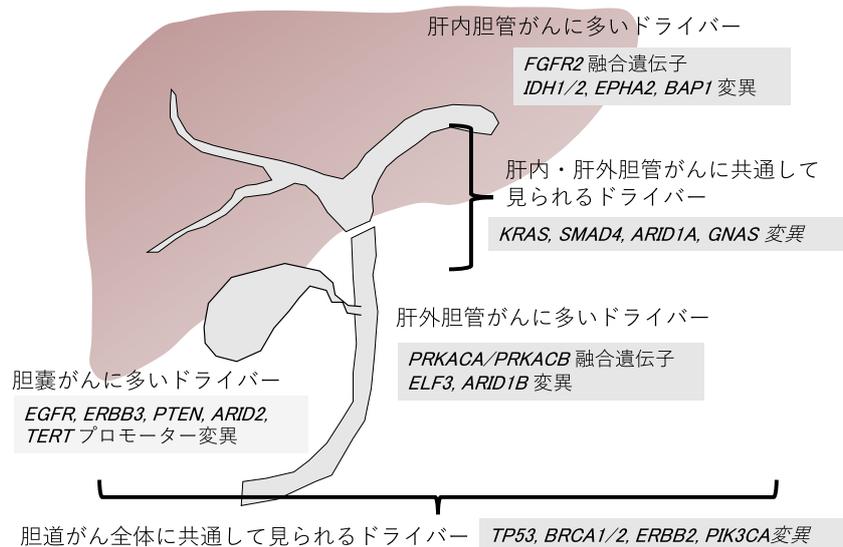
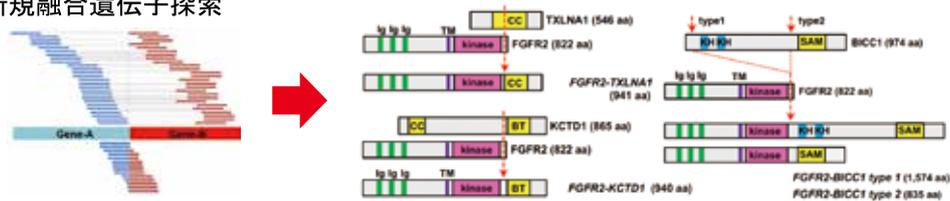


図 3 胆道がんの部位別ドライバー遺伝子  
 各発生部位に頻度が多く特徴的なドライバーとすべての部位に共通してみられるドライバーがある。

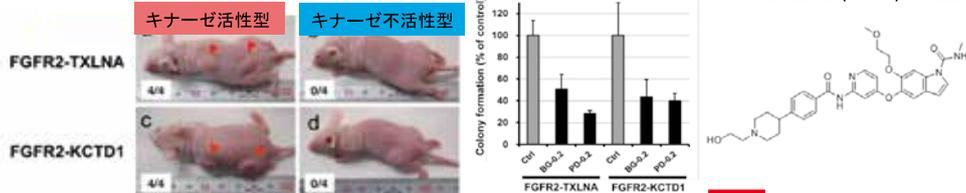
包括的ゲノム解析による  
 新規融合遺伝子探索

FGFR2 融合遺伝子の発見



樹立細胞株を用いたがん遺伝子の機能解析と阻害剤への反応性

FGFR 阻害剤 (E7090) の開発



生検等微小FFPE検体分子診断キットの開発



多施設共同研究・臨床試験

図 4 FGFR2 融合遺伝子の発見と臨床開発

日本人胆道がん症例の包括的なゲノム解析から FGFR2 融合遺伝子を同定。さらにこの融合遺伝子を発現する NIH3T3 細胞を樹立し、免疫不全マウスへの皮下移植実験によるがん遺伝子としての機能を評価した。また、FGFR 阻害剤に対する反応性も検討し、新規治療薬の開発に貢献した。同時にホルマリン固定標本からの融合遺伝子分子診断キットを開発し、多施設共同研究と臨床試験を支援した (文献 1 を改変)。

Notch 遺伝子ファミリーの異常 (主に SV) も特徴的にみられた<sup>5)</sup>。

## 2. 線維芽細胞増殖因子受容体 2 (FGFR2) 融合遺伝子の発見と臨床開発 (図 4)

胆道がんを対象とした包括的ゲノム解析から新規パートナーを含め 5 種類の FGFR2 融合遺伝子を新



高度変異症例を有意に含む免疫チェックポイント分子  
高発現グループの発見

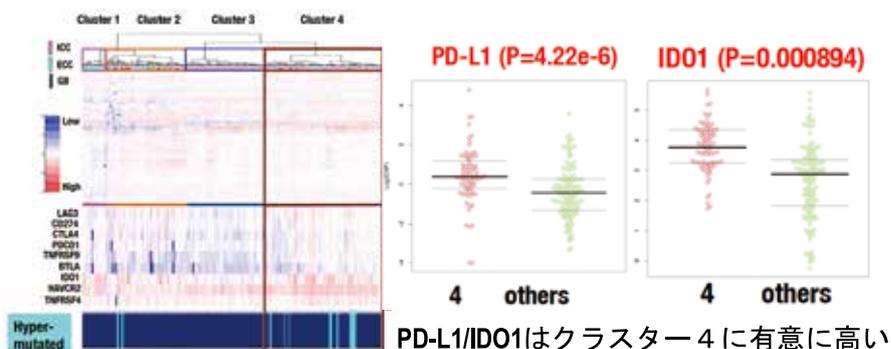


図5 胆道がんにおける免疫プロファイル  
大規模な日本人胆道がんコホートのゲノム解析によって、高度変異蓄積症例があることを同定。さらに免疫プロファイリングから、こうした高度変異症例を有意に多く含み、免疫チェックポイント分子を高発現するグループがあることを発見した（文献1を改変）。

たに同定した<sup>1,6)</sup>。FGFR2は膜貫通型チロシンキナーゼであり、FGFR2融合遺伝子については現在までに少なくとも19種類の融合パートナーが同定されている。これらはすべてFGFR2遺伝子の同一イントロン内で融合しており、同一エクソン（エクソン17）から各融合パートナーへアミノ酸読み枠が変更しない形で結合したタンパク質を形成する。融合パートナーには二量体あるいは多量体形成にかかわる機能ドメインが含まれており、リガンド刺激がなくても融合FGFR2が二量体を形成し融合遺伝子形成によって恒常的に活性化している。FGFR2融合遺伝子を導入したNIH3T3細胞は免疫不全マウスへの皮下移植によって造腫瘍性を示し、胆道がんのドライバーがん遺伝子であることを明らかにした。また、FGFR2融合遺伝子発現細胞はFGFR阻害剤によって増殖抑制を示した<sup>6)</sup>。

FGFR2融合遺伝子について、生検検体を含めたホルマリン固定標本におけるFISH診断法を確立し、同時にターゲットRNAシーケンスによる検証も行った。多くの臨床家の先生にご協力いただき、多施設共同研究組織（PRELUDE）を立ち上げ、確立した分子診断法によりFGFR2融合遺伝子陽性

胆道がんの前向きスクリーニング研究を行った。国内20施設から445例の進行・再発日本人胆道がん症例を登録し、423例においてFISH解析を行った。ホルマリン固定標本を用いたFISH診断はRNAシーケンスの結果と完全に一致し、FGFR2遺伝子再構成は日本人進行肝内胆管がんの7.4%（20/272）、肝門部胆管がんの3.6%（3/83）にみられ、また若年者・肝炎ウイルス陽性症例に有意に多かった<sup>7)</sup>。

エーザイ株式会社との共同研究によって経口投与可能なFGFR阻害剤E7090を開発し、特許を共同出願した（特許第6503450号、US2019/0111043 A1）。開発した分子診断法を用いたE7090国内臨床第1相試験において、FGFR2融合遺伝子陽性進行胆道がん患者での奏効率83.3%、疾患コントロール率100%、無増悪生存期間中央値8.26か月（95%信頼区間：3.84-16.66）、全生存期間中央値はNE（95%信頼区間：6.37-NE）であった（ASCO-GI 2020）。

### 3. 胆道がんに対する免疫チェックポイント 阻害剤の基礎的検討（図5）

体細胞変異によって正常とは異なるタンパク質ががん細胞内で生成されると、それは免疫系によって

異物 (neo-antigen) として認識され、免疫細胞から攻撃を受ける。一方、がん細胞はこうした宿主免疫機構から逃避するために、PD-L1 といった免疫チェックポイント分子を発現することが知られ、こうしたチェックポイント分子阻害抗体が新たながん免疫療法として注目されている。われわれの解析により、高度に変異が蓄積している胆道がんを日本人症例の約5%で認めたが(図5)、これらの症例では、多数の変異によって生じるネオアンチゲンを認識する宿主免疫によって排除されないように免疫逃避機構が働いていると推測された。発現解析からPD-L1 といった免疫チェックポイント分子やトリプトファン代謝酵素IDO1を高発現する「免疫逃避型」胆道がんサブタイプを同定したところ、予想どおり高度変異症例が有意に濃縮していた<sup>1)</sup>(図5)。

早期ならびに進行胆道がん37例を対象に、特にPD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T細胞に着目して腫瘍免疫微小環境を検討した。PD-1阻害剤の臨床効果に関連すると報告されているPD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T細胞は早期胆道がんでは頻繁に観察され、病勢進行とともに減少した。マウスモデルでは、腫瘍浸潤CD8<sup>+</sup>T細胞によるPD-1の発現は小さな腫瘍で高く、腫瘍の成長とともに減少した。その結果、大きな腫瘍はPD-1阻害剤に抵抗性となり、PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T細胞を多く含む小さな腫瘍は感受性を示した。抗腫瘍免疫における腫瘍浸潤性PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T細胞の重要な役割と早期胆道がんに対するPD-1阻害剤の可能性が示唆された<sup>8)</sup>。

#### 4. 本研究成果による胆道がん臨床開発・薬剤承認の加速

本研究によって、胆道がんにおける治療標的の全体像が明らかとなり、胆道がんは「治療薬開発が困難ながん」から、「最も創薬開発が期待されるがん」の一つになった<sup>9)</sup>。

本研究でも精力的な開発を進めたFGFR阻害剤E7090については、「先駆け審査指定制度」の対象品目に指定され、2019年10月より国際共同第2相試験が進行中である。その他にも複数のFGFR阻害剤の臨床試験が進行中であり、2021年国内で初めてFGFR阻害剤ベミガチニブが「FGFR2融合遺伝子陽性切除不能胆道癌」への適用で承認された。これは胆道がんを対象とした初めての分子標的治療薬である。米国ではさらに2021年にIDH1阻害剤ivosidenibがIDH1変異をもつ進行胆管がんを対象とし

てFDAで承認されており、国内でも治験が進められている。また、HER2陽性胆道がん患者を対象とした抗HER2抗体薬物複合体製剤DS-8201の医師主導治験(HERB試験)も開始されている。本研究でFGFR2と並んで解析を進めた免疫チェックポイント阻害剤については、PD-1阻害剤(キイトルーダ)がMSI-high胆道がんについて国内で承認されており、さらに複数のPD-L1/PD-1阻害剤が臨床試験を進めている。

現在、臨床現場で進められているゲノム医療においても本研究の成果が生かされている。本研究で同定したFGFR2融合遺伝子は、国内承認されている遺伝子パネルであるFoundationOne CDxならびにNCCオンコパネルに搭載され、胆道がんの患者がゲノム医療の恩恵を受けられるといった目的が達成できた。FGFR2阻害剤治療においては、多様な治療抵抗性変異が共存しているなど治療抵抗性変異の腫瘍内多様性が明らかとなってきた<sup>10)</sup>。こうした抵抗性クローンの存在をモニタリングするためには、血液内遊離核酸を対象としたゲノム診断(Liquid biopsy)の重要性が強く示唆される。他の固形がんと同様に、胆道がんについても重要な遺伝子について異常の有無を検索して治療法を選択し、また治療経過中の経時的なモニタリングによって治療計画を最適化していく「ゲノム医療」が進むことが期待される。

#### 5. 胆道がんの理解・予防に向けた国際・国内共同研究への波及

胆道がんの発がん機構は未だ十分解明されていない。タイなど東南アジアの一部では肝吸虫感染による肝内胆管がんが知られているが、日本を含めそれ以外の地域では明らかな発がん要因が未解明であり、したがって予防法開発研究も進んでいなかった。胆道がんに関する国際共同研究にも積極的に参加し、国際がんゲノムコンソーシアムやTIGER-LCプロジェクトにおいて本研究は主要な貢献を果たした(図6)。世界各地域における胆道がんゲノムデータの比較・検討によって、日本のみならず東南アジアや欧米における胆道がんの共通性や特殊性が分子遺伝学的に解明された<sup>11,12)</sup>。こうした研究によって、特に東アジアで問題となっている肝吸虫やウイルス感染などによる胆管がん発症機構の解明やその予防が大きく進むことが期待される。また、国内においても2012年に大阪を中心として発生した印刷業関

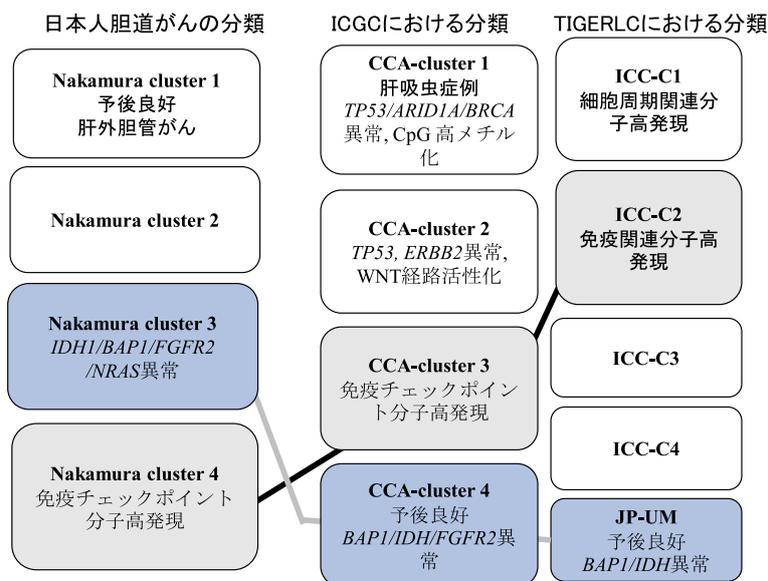


図 6 国際共同研究による胆道がん分子サブタイプの比較  
日本人胆道がんにおける分子分類<sup>1)</sup>, 国際がんゲノムコンソーシアム研究による分子分類<sup>11)</sup>, TIGERLCI コンソーシアム研究による分子分類<sup>12)</sup>の比較を示す。いずれの分類においても免疫チェックポイント分子を高発現するグループ (灰色で示す) と BAP1/IDH1 変異を含むようなグループ (水色で示す) が同定された。

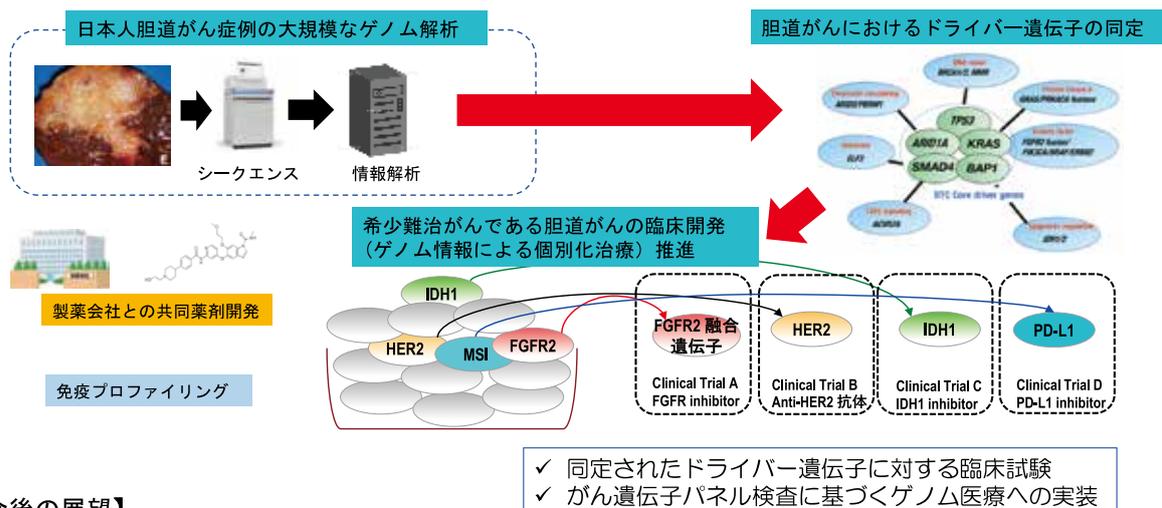


図 7 本研究のまとめと今後の展望

連胆管がんの解析において本研究データがコントロールとして活用され、その発症機構の解明についても貢献することができた<sup>13)</sup>。

## 6. 今後の展望 (図 7)

これまでの胆道がんゲノム解析の多くはエクソン解析によるものであり、たとえば染色体構造異常などについては十分な評価ができていない。また、ヒ

ストン修飾といったエピゲノム異常についても未解明な領域であり、今後は大規模な全ゲノムとエピゲノムの統合解析による胆道がんゲノムの全貌解明をさらに推進する。一方で、本研究で同定した FGFR2 融合遺伝子以外の標的ドライバー遺伝子についても分子診断等の臨床試験を支援し、少しでも早く有効な治療法が患者に届くように研究を進める。最近の

研究では一見正常に見える組織においてもすでにゲノム異常が起こり、それに伴いクローン拡大が進んでいるという報告がある<sup>14)</sup>。こうした視点から、胆道がん発症のいちばん早期ではどのような細胞にどんなゲノム異常が起こっているのかを解明し、新たな胆道がん予防戦略の開発を進める。

## 文 献

- 1) Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, *et al*: Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nature Genet* **47**(9):1003-1010, 2015.
- 2) Shibata T, Arai Y and Totoki Y: Molecular genomic landscapes of hepatobiliary cancer. *Cancer Science* **109**(5):1282-1291, 2018.
- 3) Yachida S, Wood LD, Suzuki M, *et al*: Genomic sequencing identifies *ELF3* as a driver of ampullary carcinoma. *Cancer Cell* **29**(2):229-240, 2016.
- 4) Suzuki M, Saito-Adachi M, Arai Y, *et al*: E74-like factor 3 is a key regulator of epithelial integrity and immune response genes in biliary tract cancer. *Cancer Res* **81**(2):489-500, 2021.
- 5) Yachida S, Totoki Y, Noë M, *et al*: Comprehensive genomic profiling of neuroendocrine carcinomas of the gastrointestinal system. *Cancer Discov* **12**(3):692-711, 2022.
- 6) Arai Y, Totoki Y, Hosoda F, *et al*: Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma. *Hepatology* **59**(4):1427-1434, 2014.
- 7) Maruki Y, Morizane C, Arai Y, *et al*: Molecular detection and clinicopathological characteristics of advanced/recurrent biliary tract carcinomas harboring the *FGFR2* rearrangements: a prospective observational study (PRELUDE Study). *J Gastroenterol* **56**(3):250-260, 2021.
- 8) Umemoto K, Togashi Y, Arai Y, *et al*: The potential application of PD-1 blockade therapy for early-stage biliary tract cancer. *Int Immunol* **32**(4):273-281, 2020.
- 9) Kam AE, Masood A and Shroff RT: Current and emerging therapies for advanced biliary tract cancers. *Lancet Gastroenterol Hepatol* **6**(11):956-969, 2021.
- 10) Goyal L, Saha SK, Liu LY, *et al*: Polyclonal secondary *FGFR2* mutations drive acquired resistance to FGFR inhibition in patients with *FGFR2* fusion-positive cholangiocarcinoma. *Cancer Discov* **7**(3):252-263, 2017.
- 11) Jusakul A, Cutcutache I, Yong CH, *et al*: Whole-genome and epigenomic landscapes of etiologically distinct subtypes of cholangiocarcinoma. *Cancer Discov* **7**(10):1116-1135, 2017.
- 12) Chaisaingmongkol J, Budhu A, Dang H, *et al*, TIGER-LC consortium: Common molecular subtypes among Asian hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Cancer Cell* **32**(1):57-70. e3, 2017.
- 13) Mimaki S, Totsuka Y, Suzuki Y, *et al*: Hypermutation and unique mutational signatures of occupational cholangiocarcinoma in printing workers exposed to haloalkanes. *Carcinogenesis* **37**(8):817-826, 2016.
- 14) Kakiuchi N and Ogawa S: Clonal expansion in non-cancer tissues. *Nat Rev Cancer* **21**(4):239-256, 2021.



## 多層的オミックス解析を用いた小児がんにおける 新規創薬の開発

京都大学大学院医学研究科・発達小児科  
滝田 順子

### はじめに

この度は、第16回小林がん学術賞を頂戴致しまして、誠にありがとうございます。名誉ある賞を受賞して、たいへん光栄に存じます。私どもは、これまで一貫して難治性小児がんの新規克服法の開発を目指して、ゲノム・エピゲノム解析を中心とした多層的オミックス解析を進めて参りました。神経芽腫の研究におきましては、*ALK*、*ATM*という治療標的を同定し、臨床の現場に届けることができました。本稿では、これまでの私どもの主な研究成果につき概説致します。

### I. 研究の背景

近年の集学的治療の進歩により、小児がんの治療成績はこの30年で飛躍的に向上し、全体として約70%の治癒率が得られるようになってきた。しかし、多くの場合、強力な集学的治療が必須であり、年少期に強力な治療を受けることによる成長発達障害、不妊、二次がんなどの晩期障害が深刻な社会問題となっている。また、小児がんの中でも遠隔転移や再発を伴う例は、難治性であり有効な治療法も確立されていない。したがって、小児がんの克服のためには難治例に特化した新規治療法の開発が必要であり、かつQOLを担保した治療戦略の改革が求められている。

### II. 神経芽腫における *ALK* の 機能獲得型変異の発見

神経芽腫は胎児期の神経堤由来の細胞から発生する代表的な難治性小児固形腫瘍である<sup>1)</sup>。これまでの研究により *MYCN* 遺伝子の高度増幅が一部の難治例の発症に関与することが知られているが、有用な治療標的は同定されていなかった。そこで、神経

芽腫の大規模臨床検体（239検体）に対して、SNPアレイによる網羅的なゲノム異常の検索を行い、*ALK* 遺伝子領域の重複する高度増幅を検出した<sup>2)</sup>。さらに変異解析により、約6%の例に *ALK* 遺伝子の活性化変異を同定した。また、変異 *ALK* のノックダウンにより顕著な細胞増殖抑制効果が観察され、*ALK* は神経芽腫の治療標的になり得ることを見いだした<sup>2)</sup>。一方、神経芽腫における *ALK* 変異の造腫瘍性の機序を解明するために、広島大学のグループと共同して *ALK* 変異のノックインマウスを作製したところ、*ALK* 変異単独では神経芽腫を発症しないことが判明した<sup>3)</sup>。また、*MYCN* の発現を神経組織に誘導したトランスジェニックマウスと掛け合わせると100%腫瘍を発症することが判明し、*ALK* 変異と *MYCN* 増幅が協調して神経芽腫の発生に寄与していることが明らかとなった。さらに *ALK* 変異が加わることで、浸潤、転移能が高まることも示された<sup>3)</sup>。このことから、*ALK* 変異は腫瘍の発生よりも進展に寄与しているものと推測される。つまり神経芽腫においては *ALK* 阻害剤によって、腫瘍の進展を抑制する効果が期待できることが予測され、実際にマウスモデルでその効果が確認された<sup>3)</sup>。

本研究の成果は神経芽腫の分子病態を明らかにした重要な発見であり、同時に *ALK* の活性を抑制する分子標的薬が、難治性神経芽腫の画期的な治療法になり得ることを示した臨床的にも非常にインパクトの大きいものと考えられた。2018年には、本邦における医師主導の臨床試験として難治性小児固形腫瘍における *ALK* 阻害剤の第I/II相試験を開始した。

### III. 思春期神経芽腫における新規 *TENM3-ALK* 融合遺伝子の同定

思春期神経芽腫は極めて稀であり、かつ非常に予後不良である。その希少性から分子病態は十分に解

明されていない。19歳発症の思春期神経芽腫の患者検体を用いて、非翻訳領域を含むゲノム解析、RNAシーケンス解析を行い、新規 *TENM3-ALK* 融合遺伝子を同定した<sup>4)</sup>。この新規融合遺伝子の病的意義を検討するために *TENM3-ALK* の発現ベクターを構築し、NIH3T3細胞に導入したところ強力な自己リン酸化と *ALK* の下流分子の活性化が認められた。また、免疫不全マウスに *TENM3-ALK* を発現する NIH3T3細胞を移植したところ造腫瘍性が確認され、その腫瘍は *ALK* 阻害剤によって増殖が抑制されることが見いだされた<sup>4)</sup>。本研究により、世界で初めて神経芽腫における機能獲得型の *ALK* 融合遺伝子を同定した。本成果は思春期神経芽腫の病態理解の一助になるものと考えられる。

#### IV. 神経芽腫における *ATM* の機能喪失異常の 同定と治療応用

神経芽腫は不均一な集団であり、特に 11q 欠失を有する群は *ALK* 異常に乏しく極めて難治性である<sup>15)</sup>。そこで、11q に存在する治療標的を同定するために網羅的ゲノム解析を行い、24%の例において *ATM* の変異もしくは欠失を検出した<sup>6)</sup>。リファレンス解析から *ATM* 変異はすべて germline variants であったが、放射線感受性試験により、これらは病的バリエーションであることが判明した。また、*ATM* のハプロ不全を伴う神経芽腫細胞株において DNA 修復障害が認められた<sup>6)</sup>。

さらに細胞株、Xenograft マウスの両方において、*ATM* 経路の合成致死剤である PARP 阻害剤による顕著な細胞増殖抑制効果が観察された。以上の結果より、神経芽腫では *ATM* の病的バリエーションとハプロ不全が病態に関与していることが判明し、PARP 阻害剤が有用な治療薬となり得ることが示された<sup>6)</sup>。この結果を基に、2018年には本邦において難治性固形腫瘍における PARP 阻害剤の医師主導第 I/II 相臨床試験を開始し、安全性と一定の有効性が確認された<sup>7)</sup>。

#### V. 小児 T 細胞性急性リンパ性白血病における 悪性度に関連する新規 *SPI1* 融合遺伝子の 同定

小児の T 細胞性急性リンパ性白血病 (T-ALL) は、小児 ALL の 10~15% を占める。近年の集学的

治療の進歩により、小児 B 細胞前駆型 ALL に追いつく治療成績が得られるようになったものの、非寛解および再発例は極めて予後不良である。そこで、難治性小児 T-ALL の分子病態を解明するために 121 例の臨床検体を用いて、全トランスクリプトーム解析およびメチローム解析を行った<sup>8)</sup>。その結果、重複する新規 *SPI1* 関連融合遺伝子を約 4% の例に見いだした<sup>8)</sup>。*SPI1* 融合遺伝子は、強制発現させた造血幹細胞において分化の抑制と細胞増殖促進効果を示し、造腫瘍性を有することが判明した。また、*SPI1* 融合遺伝子陽性例は他の T-ALL とは異なる発現・メチル化プロファイルを呈し、高頻度な *RAS* 経路の異常と、*FLT1*、*KIT* や *TERT* の高発現に特徴付けられるサブタイプであることが判明した。興味深いことに、*SPI1* 融合遺伝子陽性例は再発率が高く極めて予後不良であった<sup>8,9)</sup>。これまで小児 T-ALL において予後予測マーカーは同定されていなかったことから、本研究で同定された *SPI1* 融合遺伝子は、世界発の T-ALL における予後不良マーカーとして有用性が期待される。さらに *SPI1* 融合遺伝子陽性 T-ALL を抽出し治療を強化することは、この群に対する予後の改善につながり、小児 T-ALL の治療成績の向上に寄与するものと思われる。

一方、ベルギーのグループとの共同研究において、マウスの造血幹細胞に *TCF7-SPI1*、*RAS* 変異を両方同時に導入すると白血病を発症することを見いだし、*RAS* 変異と *SPI1* 融合遺伝子が協調して白血病化に寄与することを明らかにした<sup>10)</sup>。また、一細胞レベルでも *SPI1* 融合遺伝子陽性 T-ALL は、他の T-ALL とは異なる発現プロファイルを有することを突き止め、*SPI1* 融合遺伝子陽性細胞では  $\beta$  カテニン経路が活性化していることを見いだした。このことから、*SPI1* 融合遺伝子陽性 T-ALL において  $\beta$  カテニンのアンタゴニストが治療に有用である可能性が示された<sup>10)</sup>。これらの知見は、難治性小児 T-ALL の治療成績の向上に寄与するものと期待される。

#### VI. 肝芽腫における DNA メチル化サブグループと 新規治療標的の同定

肝芽腫は未熟な肝前駆細胞に由来する胎児性腫瘍であり、小児に発生する肝悪性腫瘍のなかで最も頻度が高い。近年、肝芽腫の全生存率は向上している

ものの、再発・難治例は依然として予後不良であり、有効な治療標的は同定されていない。そこで、肝芽腫の多様な分子病態を明らかにして、有効な治療標的を同定するために、59例の肝芽腫臨床検体を対象に多層的オミックス解析を行った<sup>11)</sup>。その結果、肝芽腫はDNAメチル化のパターンにより3群(F, E1, E2)に分類され、それらは病理像と臨床的特徴と相関した。F群は胎児型で予後良好であったのに対し、E1, E2群は胎芽型/混合型で予後不良であった。E1群とE2群はNQO1やODCIの低メチル化、高発現といった特徴を有しており、細胞株を用いたNQO1とODCIの阻害実験では、抗がん剤感受性の改善や細胞増殖の抑制が認められ、治療標的になり得ることが示された<sup>11)</sup>。多層的オミックス解析を行い、多角的に肝芽腫の分子病態を解明することで肝芽腫の多様性が解明され、遺伝子変異の少ない肝芽腫において新たな治療標的を同定することができた。

## VII. 胚細胞腫瘍の分子病態の解明

胚細胞腫瘍は幼児期の小児と若年成人に発症する生殖細胞ががん化した疾患であるが、未だ発症原因は不明である。胚細胞腫瘍は全体として70~80%程度の治癒率と比較的予後良好であるが、遠隔転移を有する例や再発例は予後不良である。また、多様なサブタイプの分子基盤は十分に解明されていない。そこで、小児胚細胞腫瘍における網羅的ゲノム・エピゲノム解析を展開し、小児頭蓋外胚細胞腫瘍の分子病態の全体像を世界で初めて明らかにした<sup>12)</sup>。具体的には、腫瘍組織51検体を対象にターゲットシーケンス、トランスクリプトーム解析、SNPアレイ解析および網羅的DNAメチル化解析を施行し、組織型、表現型に特徴付けられるDNAメチル化サブタイプ、遺伝子発現サブタイプを見いだした<sup>12)</sup>。ジャーミノーマ、奇形腫、卵黄嚢腫瘍はそれぞれ発症部位、年齢によって異なるコピー数異常を有しており、ゲノムコピー数も病態に関与していることが示された。また、ジャーミノーマではKIT、胎児性がんではTNFRSF8、卵黄嚢腫瘍においてはERBB4がそれぞれ重複する遺伝子変異として検出され、特徴的な発現パターンを示したことから、これらの遺伝子はそれぞれのサブタイプの分子標的もしくはバイオマーカーとなり得る可能性が示唆された<sup>12)</sup>。本研究により、これまで十分に解明されてい

なかった小児胚細胞腫瘍の分子病態の理解を深める一助となり、新たな治療戦略を考える上で有用な知見を示すことができた。

## おわりに

研究代表者らが進めてきた小児がんにおける多層的オミックス解析は、小児がんといった病態解明が進んでいないがん腫に切り込んで、多角的に分子プロファイリングを行ったものであり、新規創薬につながる新たな知見が複数得られている。治療標的ALK, ATMに加えて、肝芽腫におけるメチル化プロファイルおよび小児T-ALLにおけるSPII融合遺伝子を基盤とした治療の層別化は、実際に新たな臨床試験において臨床応用へ向けた試みがなされている。これらの研究成果は、単に小児がんの治療成績の向上のみならず、がんサバイバーのQOL向上をももたらし、健全な若年者の育成、ひいては生産人口の増生につながるものと期待される。さらに本研究を進展させることで、世界に先駆けた本邦発の知的財産権の取得、新規創薬の創生、それに次ぐ企業への導出において国際的アドバンテージを獲得し、科学イノベーションの推進に寄与することが期待される。

## 文 献

- 1) Takita J: Molecular basis and clinical features of neuroblastoma. *JMA J* 15(4):321-331, 2021.
- 2) Chen Y, Takita J, Choi YL, et al: Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. *Nature* 455(7215):971-974, 2008.
- 3) Ueda T, Nakata Y, Yamasaki N, et al: ALK<sup>R1275Q</sup> perturbs extracellular matrix, enhances cell invasion and leads to the development of neuroblastoma in cooperation with MYCN. *Oncogene* 35(44):4447-4458, 2016.
- 4) Hiwatari M, Seki M, Matsuno R, et al: Novel TENM3-ALK fusion is an alternate mechanism for ALK activation in neuroblastoma. *Oncogene* 41(20):2789-2797, 2022.
- 5) Uryu K, Nishimura R, Kataoka K, et al: Identification of the genetic and clinical characteristics of neuroblastomas using genome-wide analysis. *Oncotarget* 8(64):107513-107529, 2017.
- 6) Takagi M, Yoshida M, Nemoto Y, et al: Loss of DNA damage response in neuroblastoma and utility of a PARP inhibitor. *J Natl Cancer Inst* 109(11):dix062, 2017.
- 7) Takagi M, Ogawa C, Iehara T, et al: First phase I clinical study of olaparib in pediatric patients with refractory solid tumors. *Cancer* 128(15):2949-2957, 2022.
- 8) Seki M, Kimura S, Isobe T, et al: Recurrent SPII (PU.1) fusions in high-risk pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 49(8):1274-1281, 2017.
- 9) Kimura S, Seki M, Kawai T, et al: DNA methylation-

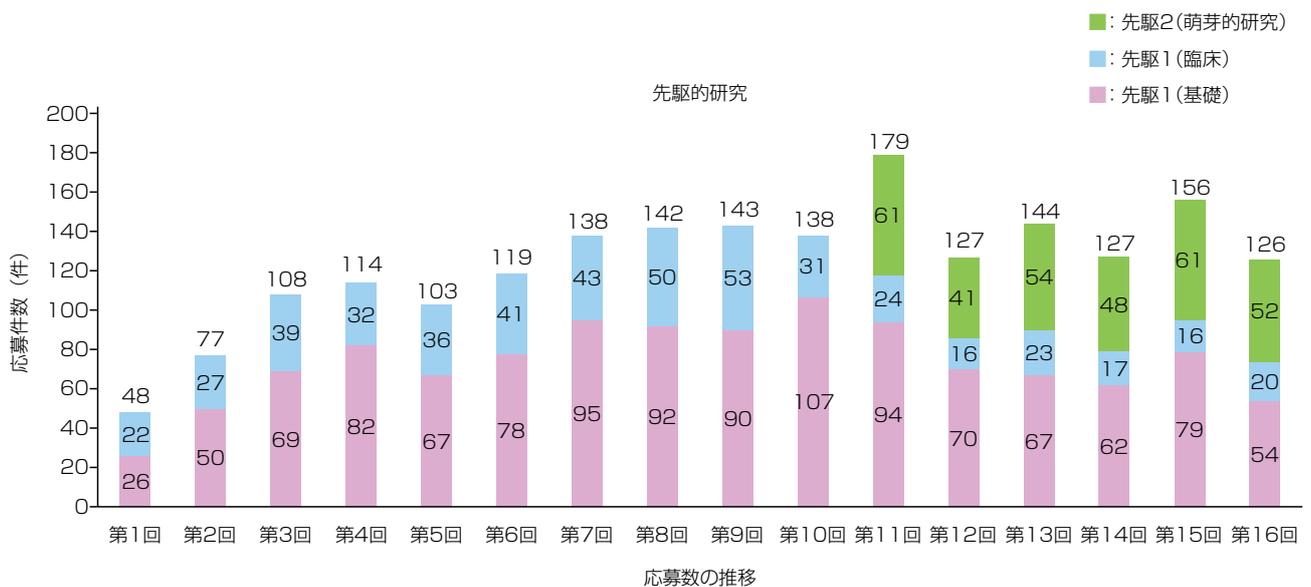
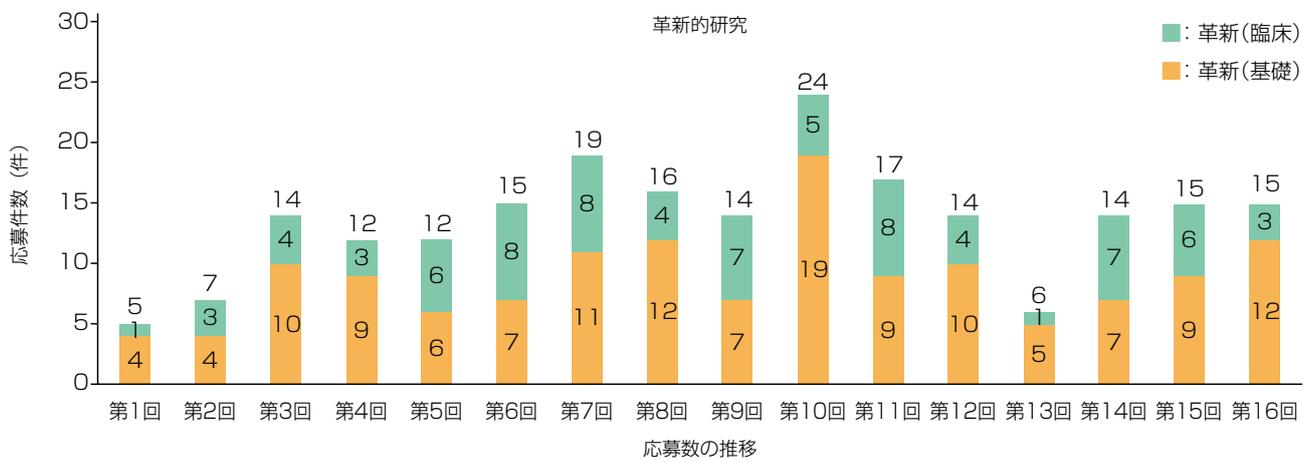
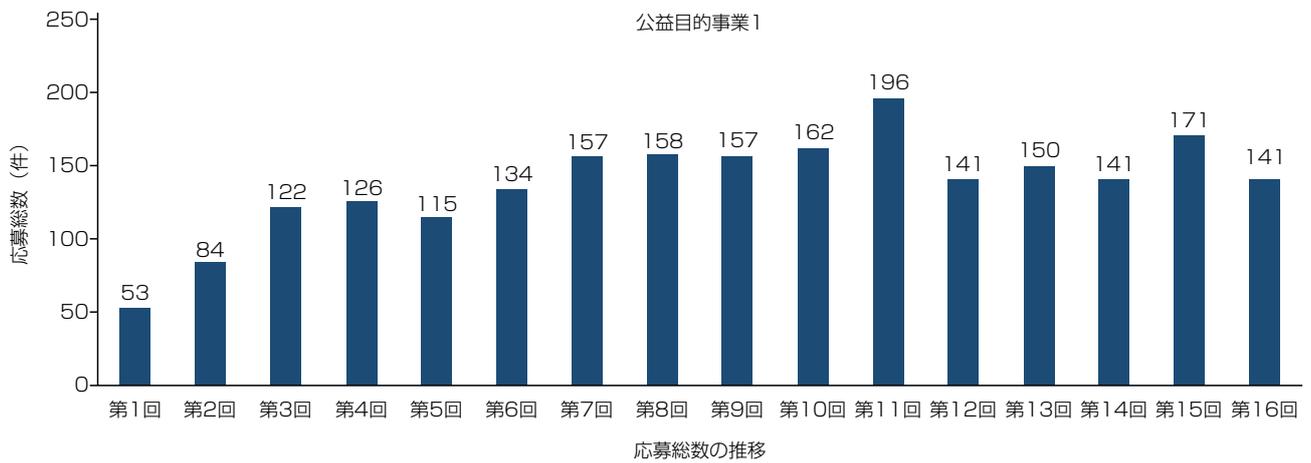
based classification reveals difference between pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia and normal thymocytes. *Leukemia* **34**(4): 1163–1168, 2020.

- 10) Van Thillo Q, De Bie J, Seneviratne JA, *et al*: Oncogenic cooperation between *TCF7-SPI1* and *NRAS* (G12D) requires  $\beta$ -catenin activity to drive T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Commun* **12**(1): 4164, 2021.
  - 11) Sekiguchi M, Seki M, Kawai T, *et al*: Integrated multiomics analysis of hepatoblastoma unravels its heterogeneity and provides novel druggable targets. *NPJ Precis Oncol* **4**: 20, 2020.
  - 12) Kubota Y, Seki M, Kawai T, *et al*: Comprehensive genetic analysis of pediatric germ cell tumors identifies potential drug targets. *Commun Biol* **3**(1): 544, 2020.
-

## <参考>公益目的事業1

### 研究助成（第1回～第16回）の応募数と助成数の推移

年度（回）		応募数	助成数	年度（回）		応募数	助成数
第1回 (2007年度) 応募総数 53件	革新的研究（基礎）	4	1	第11回 (2017年度) 応募総数 196件	革新的研究：小林がん学術賞 （基礎）	9	1
	革新的研究（臨床）	1	0		革新的研究：小林がん学術賞 （臨床）	8	1
	先駆的研究（基礎）	26	7		先駆的研究1（基礎）	94	6
	先駆的研究（臨床）	22	5		先駆的研究1（臨床）	24	2
第2回 (2008年度) 応募総数 84件	革新的研究（基礎）	4	1	第12回 (2018年度) 応募総数 141件	先駆的研究2 （特別萌芽の研究）	61	2
	革新的研究（臨床）	3	1		革新的研究：小林がん学術賞 （基礎）	10	1
	先駆的研究（基礎）	50	6		革新的研究：小林がん学術賞 （臨床）	4	0 (該当なし)
第3回 (2009年度) 応募総数 122件	先駆的研究（臨床）	27	4	第13回 (2019年度) 応募総数 150件	先駆的研究1（基礎）	70	7
	革新的研究（基礎）	10	1		先駆的研究1（臨床）	16	3
	革新的研究（臨床）	4	2		先駆的研究2 （特別萌芽の研究）	41	2
	先駆的研究（基礎）	69	6		第14回 (2020年度) 応募総数 141件	革新的研究：小林がん学術賞 （基礎）	5
先駆的研究（臨床）	39	4	革新的研究：小林がん学術賞 （臨床）	1		0 (該当なし)	
革新的研究（基礎）	9	1	先駆的研究1（基礎）	67		8	
革新的研究（臨床）	3	1	先駆的研究1（臨床）	23		4	
第4回 (2010年度) 応募総数 126件	先駆的研究（基礎）	82	7	第15回 (2021年度) 応募総数 171件	先駆的研究2 （特別萌芽の研究）	54	2
	先駆的研究（臨床）	32	3		革新的研究：小林がん学術賞 （基礎）	7	1
	革新的研究（基礎）	6	1		革新的研究：小林がん学術賞 （臨床）	7	0 (該当なし)
	革新的研究（臨床）	6	1		先駆的研究1（基礎）	62	8
第5回 (2011年度) 応募総数 115件	先駆的研究（基礎）	67	6	第16回 (2022年度) 応募総数 141件	先駆的研究1（臨床）	17	2
	先駆的研究（臨床）	36	4		先駆的研究2 （特別萌芽の研究）	48	3
	革新的研究（基礎）	7	1		革新的研究：小林がん学術賞 （基礎）	9	0 (該当なし)
	革新的研究（臨床）	8	1		革新的研究：小林がん学術賞 （臨床）	6	1
第6回 (2012年度) 応募総数 134件	先駆的研究（基礎）	78	6	第15回 (2021年度) 応募総数 171件	先駆的研究1（基礎）	79	8
	先駆的研究（臨床）	41	4		先駆的研究1（臨床）	16	3
	革新的研究（基礎）	11	1		先駆的研究2 （特別萌芽の研究）	61	3
	革新的研究（臨床）	8	1		革新的研究：小林がん学術賞 （基礎）	12	1
第7回 (2013年度) 応募総数 157件	先駆的研究（基礎）	95	7	第16回 (2022年度) 応募総数 141件	革新的研究：小林がん学術賞 （臨床）	3	1
	先駆的研究（臨床）	43	5		先駆的研究1（基礎）	54	6
	革新的研究（基礎）	12	1		先駆的研究1（臨床）	20	3
	革新的研究（臨床）	4	1		先駆的研究2 （萌芽の研究）	52	3
第8回 (2014年度) 応募総数 158件	先駆的研究（基礎）	92	7	第16回 (2022年度) 応募総数 141件	革新的研究：小林がん学術賞 （基礎）	19	1
	先駆的研究（臨床）	50	5		革新的研究：小林がん学術賞 （臨床）	5	1
	革新的研究（基礎）	7	1		先駆的研究（基礎）	107	10
	革新的研究（臨床）	7	1		先駆的研究（臨床）	31	2
第9回 (2015年度) 応募総数 157件	先駆的研究（基礎）	90	7	第16回 (2022年度) 応募総数 141件			
	先駆的研究（臨床）	53	4				
	革新的研究（基礎）	7	1				
	革新的研究（臨床）	7	1				
第10回 (2016年度) 応募総数 162件	先駆的研究（基礎）	107	10				
	先駆的研究（臨床）	31	2				
	革新的研究：小林がん学術賞 （基礎）	19	1				
	革新的研究：小林がん学術賞 （臨床）	5	1				



## 公益目的事業 2

### 第 7 回表彰 (The 7<sup>th</sup> Kobayashi Foundation Award)

#### 表彰者一覧 : The Winners of The 7<sup>th</sup> Kobayashi Foundation Award

##### Part 1 (Researchers)

Title of Research	Applicant				
	Institution	First Name	Middle Name	Last Name	Country/Region
Advancing the Treatment Paradigm for Nasopharyngeal Cancer	The Chinese University of Hong Kong	Brigette	BY	Ma	Hong Kong, China
Selection Reason					
<p>Dr. Ma and her group contribute to development of guideline for nasopharyngeal cancer (NPC) treatment in global-level through finding new treatment and precision medicine for NPC. Dr. Ma and her colleagues also made a pioneering achievement in utilizing liquid biopsy as a non-invasive biomarker for detecting minimal residual lesion of NPC and predicting response to drug treatment. Her outstanding achievements have been highly appreciated internationally and can be recognized and shared through her remarkable publications in many top journals such as Nature and Journal of Clinical Oncology.</p>					

##### Part 2 (Healthcare Professionals and/or Medical Teams)

(in alphabetical order)

Subject for Medical Services	Applicant				
	Institution	First Name	Middle Name	Last Name	Country/Region
Cancer Prevention Control and Screening Services	Kathmandu Cancer Center Hospital	Kishore	Kumar	Pradhananga	Nepal
Selection Reason					
<p>Based on Dr. Pradhananga's remarkable efforts in developing and conducting hospital-based cancer registry in Nepal, he realized that a considerable number of women in Nepal lost their lives from preventable cancers by the lack of knowledge about cancers and limited access to cancer screening. To improve the current situation of cancer burden in Nepal, Dr. Pradhananga and his team are setting up "Cervical and Breast Cancer Awareness and Screening Program" and aim at achievement of significant reduction in incidence and mortality of preventable cancers in Nepal.</p>					
Subject for Medical Services	Applicant				
	Institution	First Name	Last Name	Country/Region	
Improving Rural Access to Ambulatory Chemotherapy through Home Chemotherapy Rama model (HCRM)	Ramathibodi Hospital, Mahidol University	Phichai	Chansriwong	Thailand	
Selection Reason					
<p>Dr. Chansriwong and his multidisciplinary team established the home-based infusion chemotherapy (HCRM) for colon cancer to improve the ambulatory chemotherapy service in Thailand. The team also conducted the prospective study to evaluate the clinical and social utility of HCRM and proved that the program brought about better quality of life for patients and reduced costs in treatment of colorectal cancer. The HCRM program was introduced into the universal coverage scheme's package in Thailand with award from the government. The achievement by Dr. Chansriwong's team is considered to provide a great impact not only on patients' benefit but also socioeconomic area in Thailand.</p>					
Subject for Medical Services	Applicant				
	Institution	First Name	Last Name	Country/Region	
Introduction of onco-surgery in remote area (Khuvsgul province) in Mongolia	National Cancer Center of Mongolia	Tuvshin	Bayasgalan	Mongolia	
Selection Reason					
<p>Under the centralized healthcare system in Mongolia, the socioeconomic limitation of the access to major onco-surgeries in remote areas has long been one of the major healthcare issues to be solved for cancer patients. Dr. Bayasgalan and his team themselves first initiated their activities by introducing common onco-surgeries to a remote area, such as Khuvsgul province, aiming at establishment of the onco-surgery system for cancer patients living outside the capital city of Mongolia. Dr. Bayasgalan and his team's efforts have made significant influence to the Mongolian government and are now cooperating together with the Ministry of Health to deliver similar medical activities to cancer patients in such depopulated area.</p>					

## 公益目的事業3 2022年度助成者（法人・学会）一覧

### 2023年度がん領域の専門性に関する認定を取得した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 日本臨床腫瘍薬学会	近藤 直樹（理事長）

（敬称略）

### 2022年度がん領域の専門性に関する認定を取得した薬剤師継続教育助成事業

助成法人名	代表者名
一般社団法人 日本医療薬学会	山本康次郎（会頭）

（敬称略）

### 2023年度がん看護に関わる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	渡邊 眞理（理事長）

（敬称略）



### 第 6 回研究助成の研究結果報告（要旨）

#### <第 6 回基礎的研究助成 予防>

ユビキチン化酵素の機能異常がもたらす膵発癌の分子機序解明と予防法の開発

東京大学医学部附属病院 消化器内科  
岸川 孝弘

**研究結果:** 近年、タンパク質のホメオスターシス維持に重要なタンパク質の「死」を司るユビキチン修飾系はタンパク質の分解以外にも多様な機能を有しており、生命現象や疾患の発生に重要な役割を来していることが明らかになってきている。本研究では、多くの癌種において発現が亢進しているユビキチン転移酵素である WWP1 遺伝子に焦点を当て、難治癌である膵癌の発生に寄与する分子機能を解明することを目的とし、マウスモデル、細胞株を用いた検討を行った。その結果、WWP1 の過剰発現によって膵発癌が促進される可能性があることが示され、WWP1 の阻害を対象とした創薬開発が新しい観点からの膵癌発症の予防戦略となり得ることが示唆された。

広域医療圏コホートをを用いた遺伝性腫瘍の予防に関するゲノム疫学研究

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床遺伝子医療学  
平沢 晃

**研究結果:** 研究グループは遺伝性腫瘍に対する前向きコホート研究（中央西日本遺伝性腫瘍コホート研究）を構築している。多施設の協力で長期にわたってきめ細かく丁寧に支援する体制を作っていくことで、最適な医療のためのエビデンス構築とそれらに基づいたがん予防を目指す。本研究では遺伝因子と環境因子双方の情報から、がん発症高リスク群のなかでもさらに層別化を行い、個別化がん予防に寄与することを目指した。

## <第6回基礎的研究助成 診断>

### 血漿タンパクと自己抗体の網羅的プロファイルに基づく免疫チェックポイント阻害剤の 効果・副作用予測法の開発

愛知県がんセンター 分子診断 TR 分野  
田口 歩

**研究結果:**免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) の登場により、生体の免疫が癌を拒絶し得ることが明らかとなった。しかし、ICI 単独療法での奏効率は 10~40% と限定的である。また、ICI の特徴として自己免疫性の免疫関連有害事象 (irAE) を起こす症例がある。これらの副作用を予測することは困難である上に、重篤な場合は致死的になり得る。本研究の目的は高感度プロテオーム解析技術を応用して、血中のタンパク質と抗-自己抗体複合体の網羅的なプロファイリングを同一検体内で行い、血中の微量な ICI 効果関連タンパクや irAE 関連タンパクを同定すること、同定されたバイオマーカーの組み合わせにより精度の高いバイオマーカーパネルを構築すること、そして革新的な ICI の効果・副作用予測法の開発を目指すことである。

### 非悪性尿路上皮の遺伝子解析によるゲノムリスク分類の開発および尿リキッドバイオプシーによる 尿路上皮癌個別化医療の臨床実装

近畿大学医学部 泌尿器科  
藤田 和利

**研究結果:**本研究では病理学的に悪性所見のない field change に注目した網羅的遺伝子解析による筋層非浸潤性膀胱癌の再発、発生メカニズムを解明することを目的とする。また、筋層非浸潤性膀胱癌 (NMIBC) と筋層浸潤性膀胱癌 (MIBC) は遺伝子変異プロファイルが大きく異なることが知られており、両者は癌の発生において大きく異なる可能性が示唆されている。field change に注目した癌の進化ゲノミクス解析により、この両者の違いを field change の観点から評価を行った。腫瘍組織のシーケンスデータに基づき解析したところ、*TERT* promoter 変異が最も初期に発生する遺伝子変異であることが示唆され、また正常粘膜では *TERT* promoter 変異が最も高頻度に認める変異であった。*TERT* promoter 変異の正常粘膜または尿中 cell-free DNA や尿沈査中の検出により、膀胱癌再発ハイリスク群を同定することができ、今後の膀胱癌術後サーベイランスに組み込むことにより効率的なフォローが可能となると考えられた。

## <第6回基礎的研究助成 治療>

### 空間的ホログラフィーを利用した革新的手術ナビゲーションシステムの開発

国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍・リハビリテーション科  
岩田慎太郎

**研究結果:** 局所再発率の高い浸潤性悪性軟部腫瘍に対する手術精度の向上を目標として、複合現実 (mixed reality: MR) 技術を利用して腫瘍浸潤領域を可視化することで、従来の手術よりも切除マージンの正確性が向上するかどうかを検証する研究を行った。実際の浸潤性悪性軟部腫瘍患者のCT画像データを用いて作成した3D仮想モデルをMRデバイスを用いて可視化し、同一データを用いて3Dプリンター造形により作成した浸潤性悪性軟部腫瘍の3Dシミュレーションモデル上に重畳して模擬手術を実施し、その切除マージンを従来の体表ランドマークを用いた手術法と比較した。その結果、従来群における切除マージンは5~10 mm (中央値7 mm, 標準偏差1.57) であったのに対し、MRデバイスを利用した群の切除マージン幅は9~12 mm (中央値10 mm, 標準偏差0.89) であった。各群における切除マージンの平均絶対偏差は、MR群が従来群より小さかった (0.67 vs 1.28,  $p=0.033$ )。以上より、本研究において浸潤性悪性軟部腫瘍に対する手術精度の向上に、MR技術の応用は有用である可能性が示唆された。今後、実際の浸潤性悪性軟部腫瘍患者におけるMR-assisted surgeryの有用性を検討していく予定である。

### 肺がん微小環境のTSLPシグナルを標的としたCAR-T療法の開発

東北大学大学院医学系研究科 内科病態学講座呼吸器内科学分野  
渋谷 里紗

**研究結果:** 固形がんは免疫細胞の機能を抑制し、自己の増殖に有利になるような特殊ながん微小環境を形成している。近年、このがん微小環境内で分泌されるthymic stromal lymphopoietin (TSLP)が、免疫抑制性のがん微小環境の維持に寄与していることが示唆されている。しかしながら、がん微小環境内の細胞傷害性CD8<sup>+</sup> T細胞に与える影響は十分に解明されていない。近年、キメラ抗原受容体T細胞 (CAR-T) 療法は血液がんに対して顕著な治療効果を示す新しい治療法として注目されている。一方で、肺がんを含む固形がんに対する効果は未だ乏しい。本研究では、肺がんの予後不良因子であるAxlの発現に着目し、Axl発現細胞をターゲットとするAxl-CAR-T細胞を作製した。さらに、肺におけるTSLPの発現に着目し、作製したAxl-CAR-T細胞においてTSLP受容体が発現していることを確認した。今後は、Axl-CAR-T細胞においてTSLPシグナルを遮断することで抗腫瘍効果を高め、肺がん微小環境のTSLPを標的とした新たなCAR-T療法の開発を目指す。

# 公益目的事業 4

## 第 7 回研究助成者一覧

2022 年 4 月 22 日

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

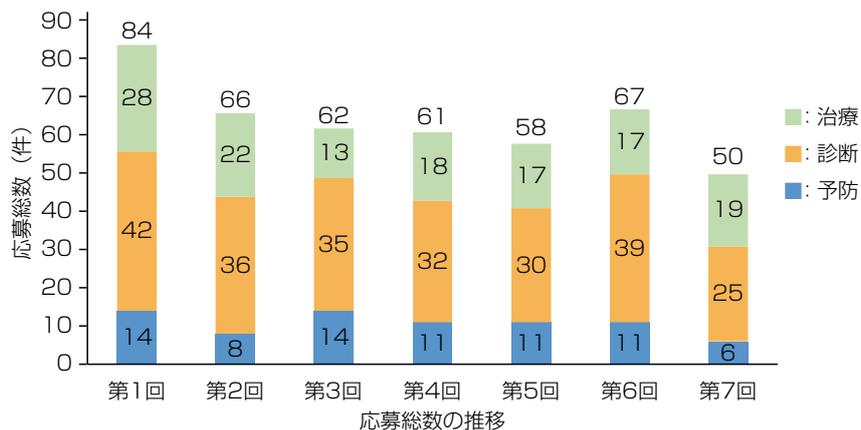
(敬称略, 五十音順)

	研究者氏名	所属機関名
予 防	松尾恵太郎	愛知県がんセンター がん予防研究分野
	研究課題名	遺伝情報に基づく個別化予防を志向した頭頸部・食道がんリスク遺伝子座を解明する研究
診 断	金崎 里香	弘前大学大学院医学研究科 小児科学講座
	研究課題名	ダウン症関連白血病の迅速診断法の開発
	神宮司健太郎	大阪大学大学院薬学研究科 細胞生理学分野
	研究課題名	細菌情報を含む血液内細胞外小胞による免疫チェックポイント阻害剤効果予測マーカーの開発
	二村 圭祐	大阪大学大学院医学系研究科医学専攻 ゲノム生物学講座遺伝子治療学分野
研究課題名	多因子間相互作用による腫瘍微小環境の評価法の開発	
治 療	阪口 義彦	北里大学医学部 微生物学
	研究課題名	肝がんへの進展を阻止する腸内バクテリオファージの探索 ～肝がんとバクテリオファージの関連性評価～
	森田 康之	熊本大学大学院先端科学研究部 産業基盤部門 先端工学第三分野 (医療材料)
	研究課題名	がん転移の抑制・制御に向けた転移の力学的非平衡状態の解明

### <参考>公益目的事業 4

研究助成 (第 1 回～第 7 回) の応募数と助成数の推移

年度 (回)		応募数	助成数	年度 (回)		応募数	助成数
第 1 回 (2016 年度) 応募総数 84 件	予防	14	2	第 5 回 (2020 年度) 応募総数 58 件	予防	11	2
	診断	42	2		診断	30	2
	治療	28	1		治療	17	2
第 2 回 (2017 年度) 応募総数 66 件	予防	8	1	第 6 回 (2021 年度) 応募総数 67 件	予防	11	2
	診断	36	3		診断	39	2
	治療	22	3		治療	17	2
第 3 回 (2018 年度) 応募総数 62 件	予防	14	2	第 7 回 (2022 年度) 応募総数 50 件	予防	6	1
	診断	35	2		診断	25	3
	治療	13	2		治療	19	2
第 4 回 (2019 年度) 応募総数 61 件	予防	11	2				
	診断	32	2				
	治療	18	2				



# 法人情報

## 2021 年度事業報告

(2021 年 4 月 1 日～2022 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 15 回研究助成

公募時期 2020 年 11 月 2 日～2021 年 1 月 22 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	9 件
	革新的研究（小林がん学術賞）臨床	6 件
	先駆的研究 1 基礎	79 件
	先駆的研究 1 臨床	16 件
	先駆的研究 2	61 件
	応募総数	171 件

助成決定 2021 年 4 月の選考委員会（書面）にて選考，同年 5 月の理事会で審議，決定

革新的研究（小林がん学術賞）臨床 助成（受賞）候補者 1 名

坂田（柳元）麻実子 先生（筑波大学医学医療系 血液内科）

革新的研究（小林がん学術賞）基礎 適任者なし

先駆的研究 1 臨床助成者 3 名

並川健二郎 先生（国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科）

國本 博義 先生（横浜市立大学医学部 血液・免疫・感染症内科）

塚原 智英 先生（札幌医科大学医学部 病理学第一講座）

先駆的研究 1 基礎助成者 8 名

玉井 恵一 先生（宮城県立がんセンター研究所 がん幹細胞研究部）

遠西 大輔 先生（岡山大学病院 ゲノム医療総合推進センター）

川崎 健太 先生（慶應義塾大学医学部 坂口光洋記念講座（オルガノイド医学））

渡部 昌 先生（北海道大学大学院医学研究院 生化学分野 医化学教室）

五十里 彰 先生（岐阜薬科大学生命薬学大講座 生化学研究室）

齊藤 康弘 先生（慶應義塾大学 先端生命科学研究所）

大橋 圭明 先生（岡山大学病院 呼吸器・アレルギー内科）

高橋 良太 先生（東京大学 保健・健康推進本部）

先駆的研究 2（特別萌芽的研究）助成者 3 名

籠谷 勇紀 先生（愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫応答研究分野）

北嶋 俊輔 先生（公益財団法人がん研究会がん研究所 細胞生物部）

増田 健太 先生（慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室）

助成金額 革新的研究（小林がん学術賞）: 400 万円×1 合計額: 400 万円

先駆的研究 1: 100 万円×11 合計額: 1,100 万円

先駆的研究 2: 100 万円×3 合計額: 300 万円

\* 第 14 回助成者の 2 年目の助成: 100 万円×3 合計額: 300 万円

総額 2,100 万円

表彰対象者 革新的研究（小林がん学術賞） 1 名

贈呈式 2021 年 6 月 19 日（土）（公益目的事業 2, 4 と合同）Web 開催

#### 第 16 回研究助成

公募時期 2021 年 11 月 2 日～2022 年 1 月 14 日

公募方法 当法人, 日本癌治療学会, 日本臨床腫瘍学会ホームページ, パンフレット等にて公募

応募結果 革新的研究（小林がん学術賞）基礎 12 件

革新的研究（小林がん学術賞）臨床 3 件

先駆的研究 1 基礎 54 件

先駆的研究 1 臨床 20 件

先駆的研究 2（特別萌芽的研究） 52 件

応募総数 141 件

助成決定 2022 年 4 月の選考委員会にて選考, 同年 4 月の理事会で審議, 決定

助成予定金額 革新的研究（小林がん学術賞）: 300 万円×2 合計額: 600 万円

先駆的研究 1: 100 万円×9 合計額: 900 万円

先駆的研究 2: 100 万円×3 合計額: 300 万円

\* 第 15 回助成者の 2 年目の助成: 100 万円×3 合計額: 300 万円

総額 2,100 万円

表彰対象者 革新的研究（小林がん学術賞） 2 名

贈呈式 2022 年 6 月 18 日（土）経団連会館, Web ハイブリッド開催（公益目的事業 4 と合同）

#### 第 16 回選考委員会開催（2021 年 10 月 6 日）

選考委員長, 副委員長互選

選考委員長: 前原 喜彦 委員

選考副委員長: 山本 雅之 委員

を選出

募集要項変更

研究不正対応

公募, 選考スケジュール

#### 会誌発刊

「展望」No. 15 2021 年 11 月 1 日発刊

## 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6回表彰

贈呈式 2021年6月19日（土）（公益目的事業1、4と合同）Web開催

### 第7回表彰

公募時期 2022年1月11日～2022年3月25日

公募方法 当法人，アジア臨床腫瘍学会，アジア各国のがん関連学会のホームページ等にて公募

応募結果 Part 1（研究） 10件

Part 2（メディカルチーム） 6件

助成決定 2022年6月の選考委員会にて選考，同年6月の理事会で決定予定

表彰予定者 Part 1: Award for the Researchers 1～3名

Part 2: Award for the healthcare professionals or medical teams 1～3名

総数 4名

表彰予定金額 Part 1: 50～150万円（1～3名）

Part 2: 50～150万円（1～3名）

総額 200万円（予定）

表彰式 未定

### 第7回選考委員会開催（2021年9月22日）

選考委員長，副委員長互選

選考委員長: 中签 斉 委員

選考副委員長: 吉田 和弘 委員

を選出

募集要項変更

公募，選考スケジュール

## 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

2021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としてがんの専門的知識を有する薬剤師の海外派遣事業を行う法人に対する助成

公募対象 2022年度に海外派遣助成事業を行う法人

（助成を受けた法人において公募，選考，海外派遣事業を行うため前年に公募，選考を行う）

公募時期 2021年4月1日～2021年4月28日

公募方法 当法人のホームページにて公募  
助成対象 法人1件  
応募結果 1件 日本臨床腫瘍薬学会  
助成金額 240万円  
助成決定 2021年5月の選考委員会（書面）にて選考，同年6月の理事会で審議  
日本臨床腫瘍薬学会に決定  
助成通知 日本臨床腫瘍薬学会 理事長に通知（2021年7月6日）

#### 2021年度がん専門的知識・技能を有する薬剤師に対する継続教育助成事業

公募対象 2021年度に継続教育事業を行う法人  
公募時期 2021年4月1日～2021年4月28日  
公募方法 当法人のホームページにて公募  
助成対象 法人1件  
応募結果 1件 日本医療薬学会  
助成金額 100万円  
助成決定 2021年5月の選考委員会（書面）にて選考，同年6月の理事会で審議 第31回日本医療薬学会年会に決定  
助成通知 第31回日本医療薬学会年会 年会長に通知（2021年7月6日）  
第31回日本医療薬学会年会（2021年10月9、10日）招待講演としてJames G. Stevenson（University of Michigan College of Pharmacy, Ann Arbor, MI, USA）の講演会実施

#### 選考委員会開催（2021年12月17日）

選考委員長，副委員長互選  
選考委員長: 山口 正和 委員  
選考副委員長: 川尻 尚子 委員  
を選出  
募集要項，選考方針 変更  
公募，選考スケジュール

#### 公益目的事業3-2 がんの専門的知識，技能を有する看護師に対する継続教育助成

##### 2021年度がん看護専門看護師海外研修事業に対する助成

助成内容 がんの専門的知識，技能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の専門的知識を有する看護師の海外研修事業を行う法人に対する助成  
公募対象 2022年度に海外研修助成事業を行う法人  
（助成を受けた法人において公募，選考，海外派遣事業を行うため前年に公募，選考を行う）  
公募時期 2021年4月1日～2021年4月28日  
公募方法 当法人のホームページにて公募  
助成対象者 法人1件  
応募結果 1件 日本がん看護学会

助成金額 240 万円  
助成決定 2021 年 5 月の選考委員会（書面）にて選考，同年 6 月の理事会で審議  
日本がん看護学会に決定  
助成通知 日本がん看護学会 理事長に通知（2021 年 7 月 6 日）  
2022 年 2 月 28 日日本がん看護学会より変更申請受理（海外派遣をオンライン研修に変更し，海外講師を国内学術集會に招聘する）

選考委員会開催（2022 年 3 月 3 日）

日本がん看護学会 2022 年度がん看護専門看護師 海外研修事業助成申請 変更申請審議  
募集要項，選考方針 変更  
公募，選考スケジュール

#### 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 6 回（2021 年度）研究助成

公募時期 2020 年 11 月 2 日～2021 年 1 月 22 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: 11 件，診断: 39 件，治療: 17 件，応募総数: 67 件  
助成決定 2021 年 4 月の選考委員会（書面）にて選考，同年 5 月の理事会で審議，決定  
助成者  
予防 助成候補者 2 名  
平沢 晃 先生（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床遺伝子医療学）  
岸川 孝弘 先生（東京大学医学部附属病院 消化器内科）  
診断 助成候補者 2 名  
藤田 和利 先生（近畿大学医学部 泌尿器科）  
田口 歩 先生（愛知県がんセンター 分子診断 TR 分野）  
治療 助成候補者 2 名  
渋谷 里紗 先生（東北大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学分野）  
岩田慎太郎 先生（国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍・リハビリテーション科）  
助成金額 100 万円×6 件 総額 600 万円  
贈呈式 2021 年 6 月 19 日（土）（公 1，公 2 と合同）Web 開催

#### 第 7 回選考委員会開催（2021 年 10 月 6 日）

選考委員長，副委員長互選  
選考委員長: 前原 喜彦 委員  
選考副委員長: 山本 雅之 委員  
を選出

募集要項変更  
公募, 選考スケジュール

## II. 法人運営

### 第 59 回理事会 (書面)

決議日	2021年5月27日
議案	第1号議案 2020年度事業報告の承認の件 第2号議案 2020年度貸借対照表および正味財産増減計算書並びにその附属明細書, 財産目録の承認の件 第3号議案 2020年度定時評議員会の開催の承認の件 第4号議案 公益目的事業1の第15回助成(表彰)候補者および第14回先駆的研究2: 特別萌芽的研究の次年度の助成の承認の件 第5号議案 公益目的事業4の第6回助成候補者の承認の件 第6号議案 公益目的事業1選考委員9名選任の承認の件 第7号議案 公益目的事業4選考委員9名選任の承認の件
報告	第1号報告 2021年度事業経過報告 第2号報告 第14回贈呈式 式次第 第3号報告 事務局運営「参事」新設

### 第 60 回理事会

決議日	2021年6月17日
議案	第1号議案 代表理事互選の件 第2号議案 2021年度公益目的事業3-1: 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候補者(法人)の承認の件 第3号議案 2021年度公益目的事業3-1: がんの専門的知識, 技能を有する薬剤師の継続教育助成事業候補者(法人)の承認の件 第4号議案 2021年度公益目的事業3-2: がん看護専門看護師海外研修助成事業候補者(法人)の承認の件 第5号議案 公益目的事業2: 選考委員候補者6名選任の承認の件 第6号議案 公益目的事業3-1: 選考委員候補者4名選任の承認の件
報告	第1号報告 2020年度定時評議員会(書面)報告 第2号報告 2021年度贈呈式

### 第 61 回理事会

決議日	2021年10月28日
議案	第1号議案 公益目的事業1: 募集要項変更承認の件 第2号議案 公益目的事業2: 募集要項変更承認の件 第3号議案 公益目的事業3-1: 選考委員候補者1名選任承認の件

- 第4号議案 「報酬等の支給の基準」変更承認の件
- 第5号議案 住所変更承認の件
- 報 告 第1号報告 公益目的事業 1, 4: 選考委員長, 選考副委員長互選
- 第2号報告 公益目的事業 2: 選考委員長, 選考副委員長互選
- 第3号報告 論文不正対応
- 第4号報告 監事・監査報告と対応
- 第5号報告 生命科学助成財団 (LSF) 懇談会入会
- 第6号報告 2021 年度事業経過報告
- 第7号報告 事務局 1 名増員
- 第8号報告 評議員, 理事, 選考委員の報酬支払方法について

#### 第62回理事会

- 決 議 日 2022 年 3 月 15 日
- 議 案 第1号議案 2022 年度事業計画書等の承認の件
- 第2号議案 2022 年度公益目的事業 3-2: がん看護専門看護師海外研修助成事業, 申請変更承認の件
- 報 告 第1号報告 公益目的事業 3-1: 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分野における継続教育に関する助成事業: 選考委員長, 副委員長互選, 選考方針, 募集要項変更
- 第2号報告 公益目的事業 3-2: がんの専門的な知識・技能を有する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事業: 選考方針, 募集要項変更
- 第3号報告 論文不正対応 ホームページ掲載
- 第4号報告 2021 年度事業経過報告

#### 定時評議員会 (2020 年度) (書面)

- 決 議 日 2021 年 6 月 16 日
- 議 案 第1号議案 2020 年度計算書類及びこれらの附属明細書承認の件
- 第2号議案 2020 年度財産目録承認の件
- 第3号議案 理事辞任の承認の件
- 第4号議案 理事選任の承認の件

## 2022年寄付者ご芳名

寄 付 者 名	金 額
大鵬薬品工業株式会社 (代表取締役社長 小林 将之)	50,000,000 円
個 人	50,000 円

(敬称略)



# 評議員，役員等及び選考委員会名簿

## 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 内閣官房	元理事長 元副長官
評議員	関谷 剛男	公益財団法人高松宮妃癌研究基金	理事長
評議員	桑野 信彦	九州大学	名誉教授
評議員	小林 将之	大塚ホールディングス株式会社 大鵬薬品工業株式会社	取締役 代表取締役社長

2022年9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	宇津木照洋	大鵬薬品工業株式会社	専務取締役
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	前学長 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 一般社団法人日本医学会連合/医学会	理事長 会長
理事	上田 龍三	名古屋大学大学院医学系研究科 名古屋市立大学 愛知医科大学	特任教授 名誉教授 名誉教授
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	小林 幸雄	大鵬薬品工業株式会社	特別相談役
顧問	大沼 尚夫	Division of Hematology and Oncology Mount Sinai School of Medicine	Professor of Medicine

2022年9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	前原 喜彦	公立学校共済組合九州中央病院 九州大学	病院長 名誉教授
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
選考委員	入村 達郎	順天堂大学大学院医学研究科	客員教授
選考委員	大津 敦	国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院	病院長
選考委員	中釜 斉	国立研究開発法人 国立がん研究センター	理事長
選考委員	三谷 絹子	獨協医科大学医学部 内科学（血液・腫瘍）	教授
選考委員	光富 徹哉	近畿大学病院 Kindai Hospital Global Research Alliance Center	特任教授 センター長
選考委員	南 博信	神戸大学大学院医学研究科 腫瘍・血液内科学分野	教授
選考委員	村上 善則	東京大学医科学研究所 人癌病因遺伝子分野	教授

2022年9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	中釜 斉	国立研究開発法人 国立がん研究センター	理事長
選考委員	吉田 和弘	岐阜大学	学長
選考委員	大津 敦	国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院	病院長
選考委員	浜島 信之	名古屋大学	名誉教授
選考委員	前原 喜彦	公立学校共済組合九州中央病院 九州大学	病院長 名誉教授
選考委員	南 博信	神戸大学大学院医学研究科 腫瘍・血液内科学分野	教授

2022年9月1日現在  
(敬称略)

公益財団法人小林がん学術振興会 選考委員会名簿〈公益目的事業3-1〉

職名	氏名	所属	役職
選考委員	山口 正和	公益財団法人がん研有明病院	薬剤部長
選考委員	川尻 尚子	医療法人社団東邦鎌谷病院	副院長 薬剤部長
選考委員	奥田 真弘	大阪大学医学部附属病院	薬剤部長
選考委員	古川 哲也	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	土屋 雅美	宮城県立がんセンター 薬剤部/がんゲノム医療センター	主任薬剤師

2022年9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	中村めぐみ	聖路加国際大学国際・地域連携センター	マネージャー
選考委員	梅田 恵	日本ホスピスホールディングス株式会社	執行役員
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	増島麻里子	千葉大学大学院看護学研究院	教授

2022年9月1日現在  
(敬称略)

## <第 17 回>

# 公益財団法人 小林がん学術振興会 公益目的事業 1 研究助成 応募要項

(応募要項) 詳細は下記の URL をご覧ください。  
当法人の公益目的事業 1 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 300 万円 (基礎と臨床各1件、合計 2 件予定)  
年 齢 制 限 : なし  
研 究 対 象 : **がん薬物療法、創薬に関する研究**

### 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 9 件)  
年 齢 制 限 : 50 歳以下 (1972 年 4 月 1 日以降生誕者対象)  
研 究 対 象 : **がんの薬物療法、創薬に関する研究**

#### 【先駆的研究 2 : 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 (3 件以内)

\* 1 年後の研究結果報告及び 2 年目の研究計画書を審査し、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 (1982 年 4 月 1 日以降生誕者対象)  
研 究 対 象 : **がんの薬物療法、創薬に関する研究**

応募方法 : 応募申請は WEB 登録システムです。

申請者は当法人ホームページ (<http://kficc.or.jp/>) にアクセスし、研究助成 WEB 登録システムに掲載している申請の流れに従って WEB 登録を実施して下さい。

応募期間 : 2022 年 11 月 1 日 ~ 2023 年 1 月 13 日

応募締切 : **2023 年 1 月 13 日 (金) 17 時 (時間厳守)**

WEB 登録システムにおいて申請を応募締切の日時までに行ってください。

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 : 2023 年 4 月中旬頃、申請者宛に通知

助成総額 : 1,800 万円

助成金の交付時期 : 2023 年 6 月上旬

研究助成金贈呈式 : 2023 年 6 月 17 日 (土) 経団連会館  
(受賞者は研究助成金贈呈式へのご出席をお願いします)

研究結果提出期限 : 2024 年 5 月 24 日 (金)

(応募申請書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  
\* 問い合わせは主に E-mail でお願ひします 〒101-8444 東京都千代田区神田錦町 1-27

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

## <第8回>

# 公益財団法人 小林がん学術振興会 公益目的事業4 研究助成 応募要項

(応募要項) 詳細は下記の URL をご覧ください。

当法人の公益目的事業4の研究助成は、がんの予防、診断、治療に関する基礎的研究の研究者個人を対象に以下のように行います。

### 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

\*がんの薬物療法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（3分野より合計6件）

年齢制限：50歳以下（1972年4月1日以降生誕者対象）

応募方法：応募申請は WEB 登録システムです。

申請者は当法人ホームページ（<http://kficc.or.jp/>）にアクセスし、研究助成 WEB 登録システムに掲載している申請の流れに従って WEB 登録を実施して下さい。

応募期間：2022年11月1日～2023年1月13日

**応募締切：2023年1月13日（金）17時**

WEB 登録システムにおいて申請を応募締切の日時までに行って下さい。

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：2023年4月中旬頃、申請者宛に通知

助成総額：600万円

助成金の交付時期：2023年6月上旬

研究助成金贈呈式：2023年6月17日（土）経団連会館

（受賞者は研究助成金贈呈式へのご出席をお願いします）

研究結果提出期限：2024年5月24日（金）

（応募申請書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

\*問い合わせは主に E-mail でお願いします 〒101-8444 東京都千代田区神田錦町 1-27

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

# 展望

*Promising Vistas in Cancer Research* No.16 2022

---

2022年11月1日発行

発行者 〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1丁目27番地

公益財団法人 小林がん学術振興会

代表理事 宇津木 照洋

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

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

印刷 三報社印刷株式会社

---