

展望

Promising Vistas in Cancer Research No. **17** 2023



目次

ごあいさつ	宇津木 照洋	1
特集シリーズ「10年間の歩みと現在の私」		
乳がんのライフストーリーの解析	小川 誠司	3
10年間の歩みと現在の私～鏡花水月を追って	西田 俊朗	7
10年間の歩みと現在の私	衣斐 寛倫	9
10年間の歩みと現在の私	原田 浩	12
10年間の歩みと現在の私	新城 恵子	14
CTC 研究に取り組んだ歩み	松阪 諭	16
エッセイ「がんと向き合って2」		
みちのく潮風トレイル 1,000 km を訪ねて	垣添 忠生	19
追悼		
古川 貞二郎 先生を偲んで	桑野 信彦	23
表彰および助成の報告		
公益目的事業 1		
第 16 回研究助成の研究結果報告（要旨）		25
第 17 回研究助成者一覧		34
第 17 回革新的研究（小林がん学術賞）受賞研究報告 がん化学療法による老化誘導メカニズムの解明と老化がん細胞を標的とする 革新的がん治療戦略の構築	北尾 洋之ほか	36
がんの免疫抑制微小環境を標的としたがん免疫プレシジョン医療の展開	西川 博嘉	44
<参考>「公益目的事業 1（第 1 回～第 17 回）の応募数と助成数の推移」		51
公益目的事業 3		
[公益目的事業 3-1] 2022 年度がん領域の専門性に関する認定を取得した 薬剤師海外派遣事業報告	鈴木 真也ほか	53
[公益目的事業 3-1] 2022 年度がんの専門的知識・技能を有する薬剤師に対する 継続教育の助成事業事業報告書	山本 康次郎	57
[公益目的事業 3-2] 2022 年度がん看護専門看護師海外研修助成事業 第 6 回がん看護専門看護師海外研修報告書	松山 直美ほか	59
2023 年度助成者（法人・学会）一覧		65
公益目的事業 4		
第 7 回研究助成の研究結果報告（要旨）		66
第 8 回研究助成者一覧		70
<参考>「公益目的事業 4（第 1 回～第 8 回）の応募数と助成数の推移」		70
法人情報		
2022 年度事業報告		71
2023 年寄付者ご芳名		79
評議員、役員等及び選考委員名簿		80
【公募案内】		
公益目的事業 1：第 18 回研究助成の公募		83
公益目的事業 4：第 9 回研究助成の公募		84

<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 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17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。

公益目的事業1においては、129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9件、診断分野27件、治療分野12件、合計48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「2023年度研究助成金贈呈式」を2023年6月17日に経団連会館において、4年ぶりに現地開催致しました。来賓として厚生労働省健康局がん疾病対策課課長 西嶋康浩先生からご祝辞を賜りましたほか、会長の垣添忠生先生より、各表彰者・研究助成者に研究助成金と楯が贈呈されました。

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。海外研修事業はコロナ禍で実施できない状況が続いておりましたが、昨年は日本臨床腫瘍薬学会、日本がん看護学会に2年ぶりに実施いただきました。

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いただ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した。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、がん患者さま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、本年度の公募より助成金額を増やすとともに新規事業も追加して、今後益々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、がん患者さまやそのご家族に貢献できるよう力を尽くしてまいります。

そして、当財団に格別の貢献をいただいた古川貞二郎先生が昨年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るとともに、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。

2023年11月吉日



乳がんのライフヒストリーの解析

京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座 教授
小川 誠司

I. 背景

乳がんは日本人女性において最も頻度の高いがんであり、2019年の罹患者数は109,000人以上に上る。罹患率、死亡数ともに年々増加傾向にあり、40～50代と若年での発症が多いことから、社会的重要性の高い疾患となっている^{1,2)}。一般に、がんはゲノムの異常に起因する疾患であって、生存・増殖に有利なゲノムの変化（ドライバー変異）を獲得した細胞が異常に増殖することで発症すると考えられる。一方、近年、一見正常に見える組織にもすでにかんで認められるのと同様な遺伝子変異が生じていることが明らかにされつつある。すなわち、一見正常に見える様々な組織・臓器において、すでにかん遺伝子の変異を獲得した細胞の集団（クローン）が多数生じていること、また、こうした遺伝子の変異は人生の極めて早期から獲得されることが示唆されている³⁾。これらの遺伝子変異の多くはがんで認められる変異と同じであることから、そうした多数のクローンの中からがんが発生すると考えられるが、このようなクローンの中から特定のクローンががんに進展する過程については明らかではない。今回われわれは、がんと周囲の一見正常に見える組織を最新の技術を用いて詳細に解析することによって、がんの進化の歴史を詳細にたどることで、正常な乳腺上皮がいつ、どのような順番でドライバー変異を獲得し、どのような遺伝学的・形態学的変化を経て乳がんが発生するに至ったかを世界で初めて明らかにすることを試みた⁴⁾。

II. 方法

1. 正常乳腺における遺伝子変異の蓄積

われわれはまず、加齢に伴って正常な乳腺の細胞にどのように遺伝子変異が蓄積するのかを明らかにする目的で、様々な年齢の乳がん患者の乳腺組織や授乳中の女性の乳汁から乳腺の細胞を集めて培養し、次世代シーケンサーを用いて一つの細胞に蓄積した遺伝子変異を検討した。その結果、(1) 乳腺の細胞にも加齢に従って遺伝子変異が蓄積すること、(2) 遺伝子変異が蓄積する速度は閉経を契機に緩やかになること（閉経前は1年ごとに+19.5変異、閉経後は1年ごとに+8.1変異）（**図1**）、(3) 出産を経験した女性では遺伝子変異の数は減少すること（1回出産するごとに-54.8変異）、(4) ドライバー変異を獲得した細胞では遺伝子変異の数は増加すること（+210.4変異）が明らかとなった。

エストロゲンの量が低下する閉経に伴って、乳腺における遺伝子変異の蓄積速度が大きく減少すること、また、妊娠・出産に伴って変異数が減少するという今回の観察結果は、閉経の遅延や妊娠・出産の乳がんリスクの関連を支持する、予想に反する結果であった。細胞にいったん生じた数十個もの変異が消失するとは考えにくい。妊娠・出産・授乳期間を通じて、乳腺は授乳の要求を満たすために著しい増殖を示すが、この期間が終わると増殖した細

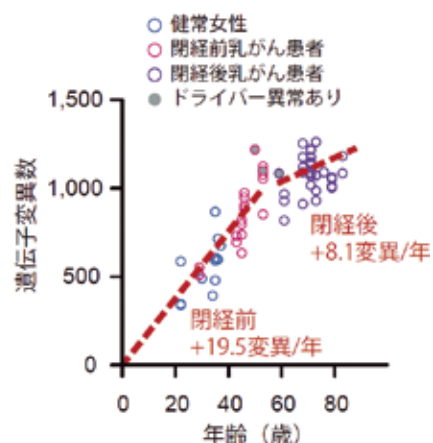


図1 乳腺における遺伝子変異の蓄積

胞はプロラクチンなどのホルモンの支持を失って急速に細胞死に陥り、その後乳腺の再構築が行われる。上記の観察結果は、出産・授乳後に、それまで休止期にあって変異を蓄積していない乳腺の幹細胞から乳腺の再構築が行われた可能性を示唆していると考えられた。このように、乳腺における遺伝子変異の蓄積には加齢だけではなく、エストロゲンの増減を伴う女性特有のライフイベントが影響を与えていることが明らかとなった。初経、妊娠、出産、授乳、閉経などのライフイベントが乳がんの発症リスクに影響を与えることは以前から知られており、今回の研究結果はこうした疫学研究の結果をよく説明する。

2. 乳がんの進化の歴史

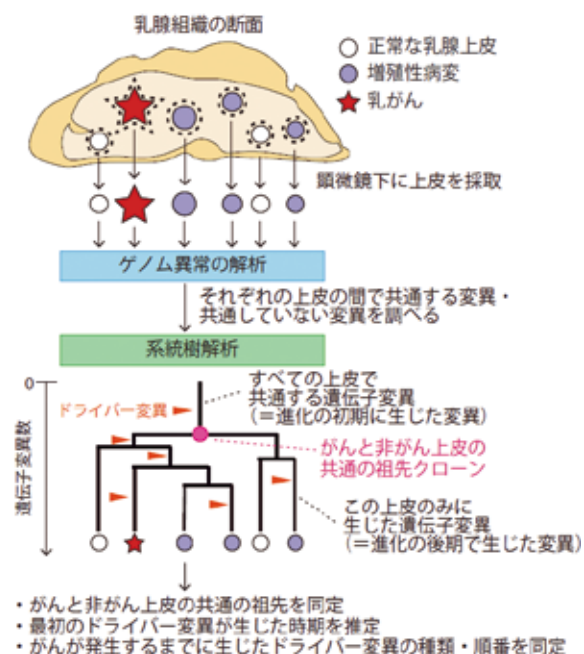
次に乳がんの進化の歴史を解明する目的で、がんの周囲に良性の増殖性病変を複数伴っている手術検体について、乳がん、増殖性病変、正常な乳腺上皮

の微小腺管をレーザーキャプチャーマイクロダイセクション (LCM) によって、顕微鏡下に採取し、それらから抽出した微量 DNA について全ゲノムシーケンスにより各組織に生じている体細胞変異およびゲノムコピー数の異常を解析した。エストロゲンにより増殖が促進される閉経前のホルモン感受性乳がん患者 5 人の検体について解析を行ったところ、ほとんどの増殖性病変と正常な乳腺上皮の一部にも近傍のがんと同じドライバー変異が確認され、これらの非がん上皮とがんは同一のドライバー獲得非がんクローンから発生したことが明らかとなった。同じクローンから発生した非がん上皮とがん組織、両者のゲノム異常の類似点・相違点を探して進化の系統樹を再構築し、個々の上皮におけるドライバー変異の有無を詳細に調べることで、この非がんクローンがどのような遺伝学的・形態学的変化を経て乳がんの発生に至ったかを検討した (図 2)。その結果、(1) 非がんクローンにおいても、がんで認められるのと同じの染色体異常 $der(1;16)$ 転座 (1 番染色体と 16 番染色体の間の異常な再構成で形成された派生染色体) がしばしば認められること (6/7 クローン) (図 3)、(2) この染色体異常は、がんとがんではないクローンの共通の祖先の細胞に思春期前後に生じたと推定されること (図 4)、(3) 最初に $der(1;16)$ を獲得してから乳がんの発症までには数十年の年月を要すること、(4) その間に、この染色体異常を獲得した非がんクローンは、乳腺組織の中で数 2.5 cm から 8.5 cm にわたって増殖・拡大する一方、乳腺の各所で独自の進化を遂げ、様々なドライバー変異を追加で獲得しながら、正常な上皮から増殖性病変、がんに至るまで多彩な形態の上皮を形成したこと (図 3)、(5) $der(1;16)$ を獲得して拡大したクローンの中から、複数のがんが様々な時間経過で生じていること (図 3)、が明らかとなった。

$der(1;16)$ 転座は乳がん全体の約 20% に認められる頻度の高い異常で^{5,6)}、がん周囲に様々な散布性病変を認める組織像は、この $der(1;16)$ 転座を有する乳がんで共通に認められる特徴であると考えられた (図 5)。一方、 $der(1;16)$ 陽性乳がんの 90% 以上はホルモン感受性であること、閉経後に発症した $der(1;16)$ 陽性乳がんでは周囲に非がんクローンの拡大をほとんど伴っていないことから、 $der(1;16)$ 獲得非がんクローンの増殖・拡大・進化はエストロゲンにより促進され、閉経時にがん化に至っていなかった上皮はその後のエストロゲンの急激な減少によって消退するものと考えられた。

Ⅲ. 波及効果、今後の予定

乳がんの約 70% はホルモン感受性であり、初経、妊娠、出産、授乳、閉経などエストロゲンの増減を伴う女性特有のライフイベントが乳がんの発症リスクに影響を与えることは広く知られているが、そのメカニズ



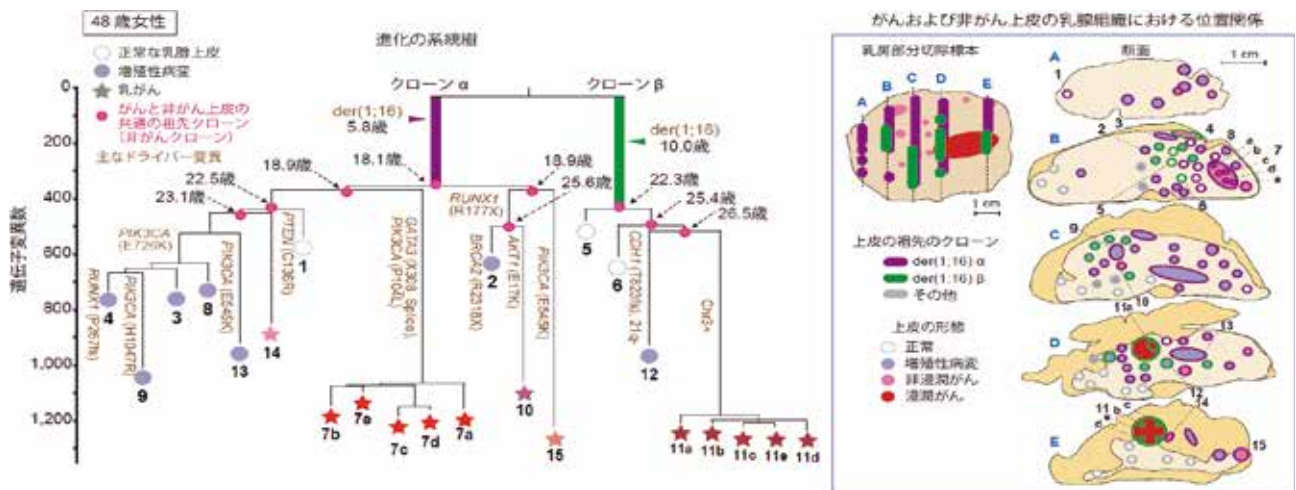


図3 der(1;16)陽性乳がんの進化の歴史をたどる系統樹解析の1例

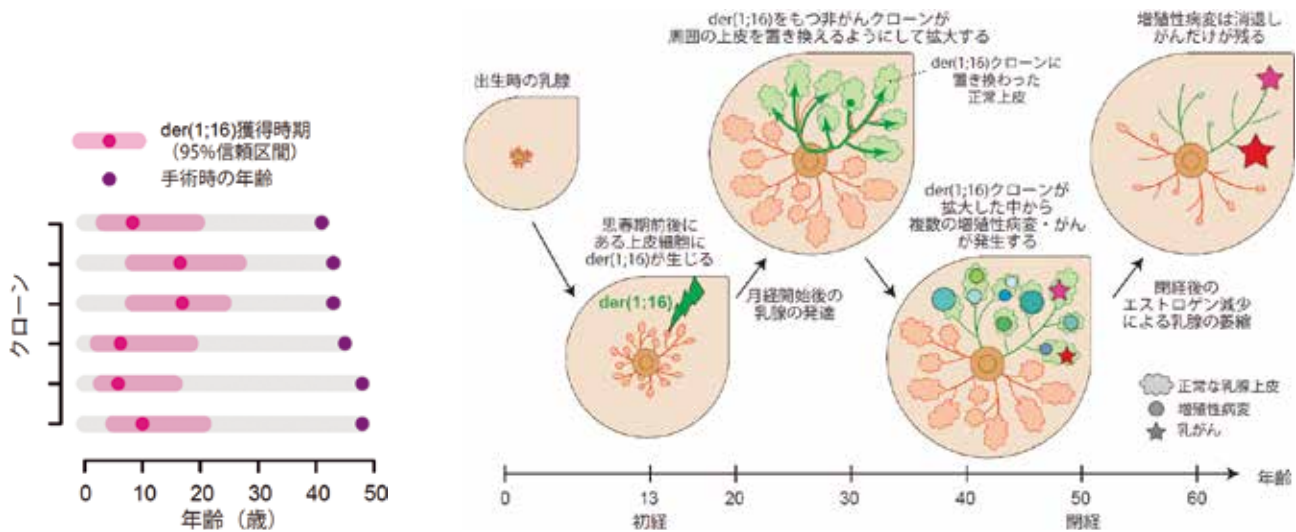


図4 der(1;16)獲得時期の推定

図5 der(1;16)陽性乳がんが発生するまでの進化の歴史

ムの多くは十分理解されていない。今回の研究を通じて、乳腺の上皮における遺伝子変異の蓄積にエストロゲンや妊娠・出産が大きな影響を与えることが明らかとなった。また乳がんの約20%を占めるder(1;16)陽性乳がんについて、発がんの初期段階からの遺伝学的・形態学的な進化の歴史が明らかになり、der(1;16)が生じた細胞からの発がんにはエストロゲンが重要な役割を果たす可能性が示唆された。今回の結果からは、思春期にder(1;16)を獲得しながらも、閉経を契機にクローンが消退し発がんには至らない女性が一定数存在している可能性が想定され、がんに進展するクローンと消退するクローンの違いを規定する因子の探索が今後の課題と考えられる。今回の研究結果は、der(1;16)獲得非がんクローンの拡大が認められた女性における発がんリスク予測や効率的な検診、発がん予防のためのよりよい方策の開発につながると期待される。また、がんとなんかの周りの良性の上皮を詳細に調べることで、今まで解析の難しかった発がんの初期段階の変化をとらえることができたが、同様の手法を他のタイプの乳がんにも応用することで、der(1;16)転座のない他の乳がんの発がんメカニズムを明らかにすることも重要な課題である。

文 献

- 1) Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al*: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* **71**(3): 209–249, 2021. doi: 10.3322/caac.21660.
- 2) Heer E, Harper A, Escandor N, *et al*: Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *Lancet Glob Health* **8**(8): e1027–e1037, 2020. doi: 10.1016/s2214-109x (20) 30215-1.
- 3) Kakiuchi N and Ogawa S: Clonal expansion in non-cancer tissues. *Nat Rev Cancer* **21**(4): 239–256, 2021. doi: 10.1038/s41568-021-00335-3.
- 4) Nagata K, Horie T, Chohnabayashi N, *et al*: Evolutionary histories of breast cancer and related clones. *Nature* **620**(7974): 607–614, 2023. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06333-9>
- 5) de Boer M, Verschuur-Maes AHJ, Buerger H, *et al*: Role of columnar cell lesions in breast carcinogenesis: analysis of chromosome 16 copy number changes by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Mod Pathol* **31**(12): 1816–1833, 2018. doi: 10.1038/s41379-018-0099-2.
- 6) Privitera AP, Barresi V and Condorelli DF: FAberrations of Chromosomes 1 and 16 in Breast Cancer: A Framework for Cooperation of Transcriptionally Dysregulated Genes. *Cancers (Basel)* **13**(7): 1585, 2021. doi: 10.3390/cancers13071585.
- 7) Ciriello G, Gatza ML, Beck AH, *et al*: Comprehensive Molecular Portraits of Invasive Lobular Breast Cancer. *Cell* **163**(2): 506–519, 2015. doi: 10.1016/j.cell.2015.09.033.





10年間の歩みと現在の私～鏡花水月を追って

独立行政法人 地域医療機能推進機構 大阪病院 病院長
 国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院
 西田 俊朗

あれからもう10年。往時、大学を出て大阪警察病院に勤務しており、一外科医で生きていくつもりでした。ただ、希少がん消化管間質腫瘍（GIST）の研究だけでも続けたい、という想いもありました。如何せん、アカデミアを出ると研究費はなく、人もおらず、時間もとれません。そこで小林がん学術振興会の第7回研究助成の臨床研究分野に応募させていただきました。幸いご採択いただき、2013年6月22日、贈呈式出席のため経団連会館にまいりました。東京がやたらと眩しく感じました。この時の提案は10年を経て、今ようやく投稿までたどり着きました。報告書は、その一部の神経線維腫症I型（NF1）に合併したGISTでまとめました（Nishida T, *et al.*: *J Gastroenterol* 2016）。

実は2013年6月には国立がん研究センター東病院への異動が決まっていました。研究開発法人に異動し再スタートを切る私にとって、本研究助成はたいへん貴重なものとなりました。

国立がん研究センター東病院への異動話は、その一月前に当時の堀田知光理事長からいただきました。話は大阪で臨床医として生きることを決めていた私にとって重い話でした。親しい友人や家族全員が「何を今更」というなか、研究への想いと希少がん患者に何かできるのではないかと思いで「Yes」と答えてしまいました。その後、身支度や身辺整理ができないまま8月には柏の葉に立っていました。

結論を先にいえば、よい管理職と優れた研究者の両立は難しいという存慮があります。

NF1-GISTはKITやPDGFRAに変異がなく、イマチニブなど既に臨床開発されていたチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）は効きません。上記研究結果から、この種のGISTにはMEK1/2阻害剤が有効と考え、東病院のスタッフの応援を貰い厚生労働科学研究費（後にAMED研究費に移行）に申請しました。幸い採択されました。しかし、海外の製薬メーカー何社かに当たるも最終的に期限内にMEK阻害剤提供の同意が得られず、プログラムオフィサーの勧めもあり2年でgive upしました。たいへん悔しい思いをしました。その後、海外でNF1患者を対象に交渉対象の一つのMEK阻害剤が臨床開発されました。セルメチニブは、今、日本でもNF1患者に適応をとっています。

希少がんの臨床開発は、企業の関心が低いこと、採算の問題、患者集積が難しいことなどでなかなか進みません。GISTも例外ではなく、TKIの3剤は海外の大手企業が開発しましたが、以後の開発が続きません。ゲノム情報に基づく開発も、希少がんの希少フラクションで振り向きもされません。一方で、海外（主にUSA）では多くのベンチャー企業が薬剤開発に挑み、そのいくつかの薬剤をGISTで開発するから参加しないかと直接提案を受けました。ほとんどのベンチャーが、日本での開発には少なくとも10例弱のphase Iが必要だと説明すると、その後海外での開発話は立ち消えました。そのうちの二つ（ripretinibとavapritinib）は、日本以外の国ではすでに承認され、世界中どこでも使える非常によい薬剤です。日本ではdrug-lagを超えdrug-lossが生じています。

そんななか、東病院を中心としたTAS-116（ピミテスビブ）のphase I expansion cohortで、GISTに効果がありそうだとわかりました。大鵬薬品工業の協力を得て2016年から転移再発GISTの4th-lineでのphase II治験を開始したところ、期待もてる結果がでました（Doi T, *et al.*: *Eur J Cancer* 2019）。企業としては患者も少なく開発を進めることに相当悩んだように推察します。しかし最終的には、患者家族の強い要望と企業の勇気ある決断で、国内だけのphase III試験を2018年後半から開始し、2022年にはGISTの4th-line治療とし

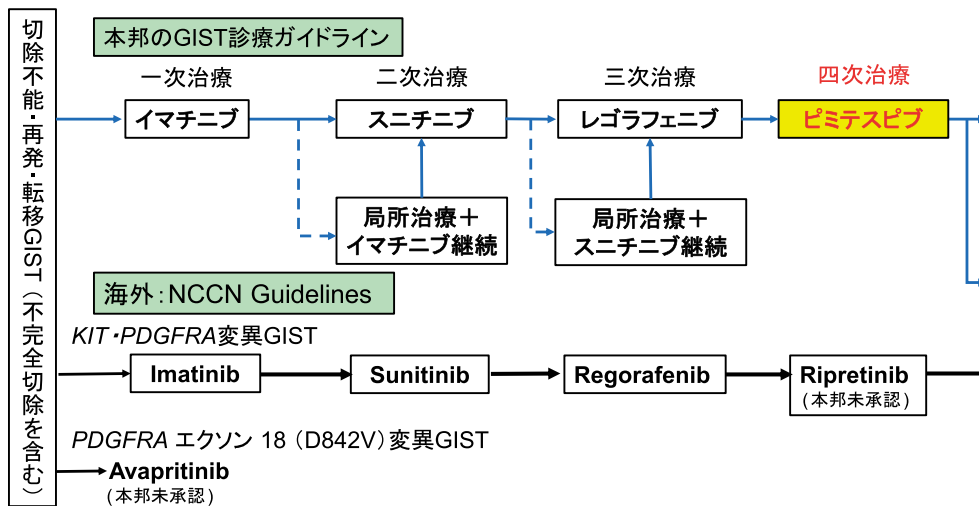


図 1 進行再発 GIST の治療アルゴリズム

て承認を得ることができました (Kurokawa Y, *et al: Ann Oncol* 2022)。同年には、GIST の診療ガイドラインも 7 年ぶりに更新され、四次治療としてピミテスビブの名前が記されています (図 1)。

2020 年 COVID-19 Pandemic が進むなか、ひとりの“人”として生きるため家族の住む街に戻りました。臨床研究では、これまで GIST で四つの承認薬の開発に携わってきました。まだやりたいことがあります。たとえば、ピミテスビブは現在、国際共同試験で併用療法での 2nd-line の開発中です。そもそも苦しむ希少がん患者のために新規治療を開発し、drug-loss もなくさねばなりません。

最後に小林がん学術振興会と選考委員の皆様方に心よりお礼申し上げ、今後も本学術振興会が、がんの様々な分野でチャレンジする若手研究者を応援いただけることを祈念します。





10年間の歩みと現在の私

愛知県がんセンター・がん標的治療トランスレーショナルリサーチ分野 分野長
愛知県がんセンター・ゲノム医療センター センター長
衣斐 寛倫

10年前は、留学先のマサチューセッツ総合病院から帰国し1年くらい経過した時期です。留学（2008年9月～2012年5月）では、当初、肺がんの分子標的薬耐性、特にPI3キナーゼ（PI3K）の役割に関するプロジェクトを行っていましたが、うまくいかず、“うまくいきそうなプロジェクト”として与えられたのが大腸がんのプロジェクトでした。大腸がんにおいて、MAPKが変異KRASに制御されているのに対し、PI3キナーゼはIGFRにより制御されることを示すとともに（Ebi H, *et al.*: *JCI* 2011）、BRAF変異大腸がんに対しBRAF阻害薬とEGFR阻害薬の併用療法が有効であることを報告しました（Corcoran RB*, Ebi H*, *et al.*: *Cancer Discov* 2012. *Co-First author）。日本で臨床医としてのキャリアを模索していたところ、矢野聖二先生に拾っていただき2012年6月より金沢大学がん進展制御研究所に所属しました。

このように、RAS/RAF変異腫瘍とのかかわりは留学中に偶然できたのですが、2013年当時は10年以内にKRAS阻害薬が実用化されることやBRAF阻害薬と抗EGFR抗体の併用療法が保険償還されることはまったく予想しておらず、自分の研究の方向性をどうだすのか悩んでいる時期でした。また、2013年RASの世界では創薬が困難とされていたRASタンパクに、その後の創薬につながるタンパクのポケット（Switch IIポケット）が発見されています。しかしながら、私自身はその重要性をまったく認識していませんでした。

このころ自分自身は独自性にこだわっていたためか、EGFR変異やALK融合遺伝子異常など当時の花形にはあまり手をださず、EGFR/ALK以外のドライバー遺伝子異常やRAS/RAF変異腫瘍のMAPKシグナルやPI3Kシグナルの活性化機構について検討していました。そのなかでKRAS変異肺がんでは、MEK阻害薬によりMAPKシグナルを抑制すると、フィードバック機構が働き受容体が活性化され、その結果MAPKの再活性化が生じること、また活性化する受容体は腫瘍細胞の上皮間葉移行（EMT）の状態に依存することを、当時、北海道大学呼吸器内科から来ていた大学院生の北井秀典先生と報告しました（Kitai H, Ebi H, *et al.*: *Cancer Discov* 2016）。また、BRAF変異腫瘍についてはホットスポット以外の変異（BRAF non-V600変異）に着目し、各変異の機能に応じた治療戦略について報告をしました（図1）。

Cancer Discoveryの論文がでてからしばらくしたころ、高橋 隆先生（現:愛知県病院事業庁長）より、愛知県がんセンターのお話をいただきました。これは高橋先生としては、PIとしてチャンスを与えようとのことだったと思います。しかし、私のほうはラボ運営というものに当時あまり興味がなく、臨床6:研究4くらいの生活を目標としていたため、臨床医としての役割がはっきりしない愛知県がんセンターのお話にピンときませんでした。また、異動してすぐ学術振興会の国際共同研究事業でラボを半年不在にする必要がありました。そのような状況で私自身も中途半端な甘い気持ちで異動したため、最初はうまくいかないことが多く、眠れぬ日々が続きました。異動当初に始めたプロジェクトは今もお蔵入りになっています。

私が異動したのは2018年2月だったのですが、時を同じくしてRASの世界ではKRAS G12C変異特異的阻害薬（AMG510, sotorasib）の臨床試験が開始されようとしていました。ボストンでは、Novartis Institutes for BioMedical Researchにvisiting scientistとしてお世話になった（2018年2～9月）のですが、NovartisもKRAS G12C阻害薬を開発していたものの、その動きは鈍くAMG510のお手並み拝見といった感じでした。2019年4月に日本臨床腫瘍学会のBest of ASCO部会（ASCOの注目演題を紹介するセミナーのプログラム委員会）に出席したところ、AMG510に奏効例がでていて今後注目される薬剤になるという話を静岡県立静

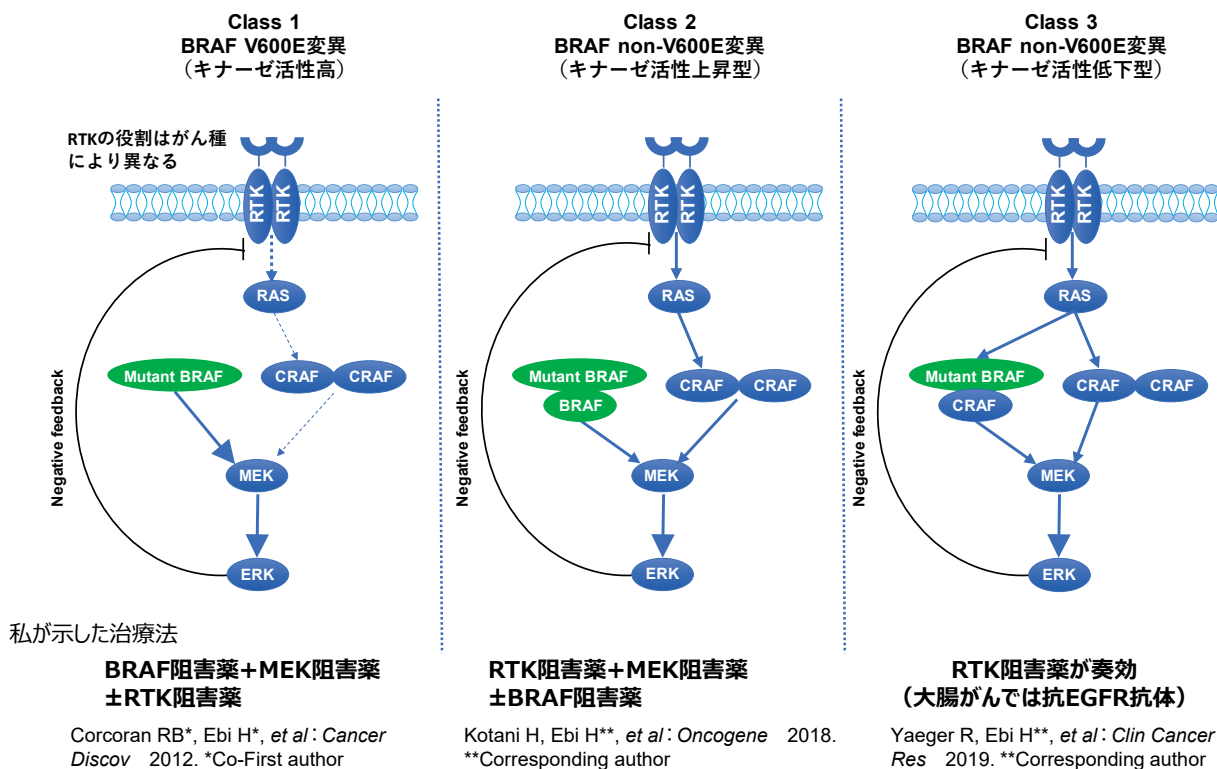


図 1 BRAF 変異腫瘍におけるクラス別治療開発

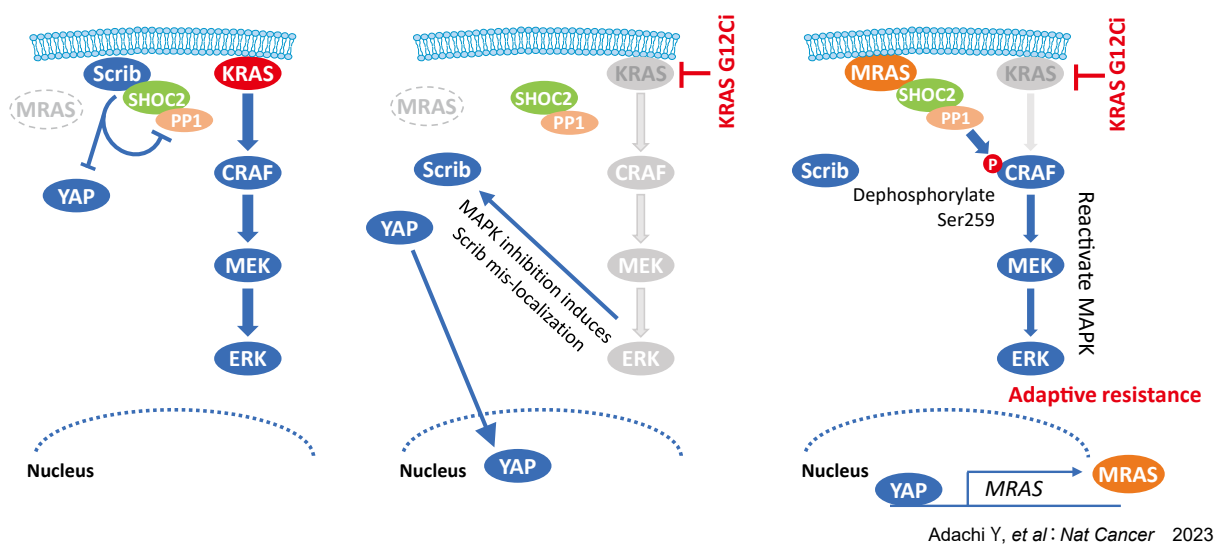


図 2 膜タンパクの局在変化が誘導する KRAS 阻害薬の耐性機構

左: KRAS 変異腫瘍におけるシグナル伝達。変異 KRAS は MAPK シグナルを活性化する。Scribble は膜に位置し、YAP の核移行を抑制している。

中央: KRAS 阻害薬 (KRASi) により MAPK シグナルが抑制されると、Scribble の局在が変化し、細胞質に移動する。Scribble による YAP の抑制は解除され、フリーとなった YAP が核移行する。

右: 核移行した YAP は TEAD とともに多数の遺伝子を転写する。RAS スーパーファミリー遺伝子である MRAS は YAP により転写される分子の一つであり、転写された MRAS は膜に移行し、MAPK シグナルの再活性化を引き起こす。MAPK シグナルの再活性化は、adaptive resistance を惹起する。

岡がんセンターの村上晴泰先生から伺い、平静を装いながらも内心非常に驚きました。早速 AMG510 を購入し、ちょうど同時期に金沢大学から参画してくれた足立雄太先生に解析してもらいました。KRAS 細胞を用いた解析についてはこれまでの蓄積があったことから、EMT と感受性に相関があること、EMT が初期耐性に加え獲得耐性にも関与することを他のグループに先駆けて報告することができました (Adachi Y, et al: *Clin Cancer Res* 2020)。さらに EMT は初期耐性、獲得耐性の双方に関与していたことから、そのプロセスが阻

害薬の投与後どのように誘導されるかに興味をもちました。その結果, EMTのプロセスがKRAS 阻害薬のみならず他の分子標的薬 (EGFR 阻害薬, ALK 阻害薬など) においても投与後 24~48 時間で開始されること, 膜タンパクの局在変化が YAP など他のシグナルの活性化を誘導し, 薬剤耐性 (adaptive resistance) に関与することを明らかにできました (Adachi Y, *et al: Nat Cancer* 2023) (図 2)。

恩師である上田龍三先生は, お会いすると「どうだ, 生きとるか」とおっしゃられます。2023 年現在なんとか生きているようではありますが, 振り返ると, この 10 年間に自分の研究領域となった RAS/RAF についての重要な発見については, 最初はほとんど認識できていなかったことに気づかされます。どうやら, 生きているのもただの偶然のようですが, もし自分に先見の明や要領のよさがあれば, 研究というコスパ・タイパの悪い世界からはとっくに遠ざかっていたかもしれず, 手探りで地道に進んできたことにも意味があったのかもしれません。

KRAS 阻害薬は, まだ G12C 変異に対する薬剤が実用化されただけで, 今後 10 年間, より頻度の高い変異に対しても薬剤の実用化が期待されます。偶然から始まった RAS/RAF とのかかわりですが, 少しでも貢献できればと考えています。また, ともしれば忘れがちな感謝の心をもちながら, 今後は研究に興味をもつ若い先生ともよい仕事ができればと考えています。





10年間の歩みと現在の私

京都大学大学院生命科学研究科 教授
 京都大学大学院生命科学研究科附属放射線生物研究センター センター長
 原田 浩

公益財団法人小林がん学術振興会 第7回研究助成「先駆的研究」におきまして、私から申請させていただいた「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」との研究課題に貴重なご支援をいただきました。この場をお借りして厚くお礼申し上げます。この度頂戴した執筆の機会に、この10年を振り返らせていただきたいと思います。

10年前はちょうど、腫瘍組織内微小環境に関する私の研究が転換期を迎えていた時期です。腫瘍組織内の酸素環境は一様ではなく、血管から十分な酸素が供給されない低酸素領域が存在します。2012～2013年にかけて私は、同領域に存在する“低酸素がん細胞”を光タンパク質で標識する遺伝子工学的手法を駆使して、これらの細胞群ががんの再発を引き起こす再発源であることを報告しました^{1,2)}。そしてこの知見を出発点に、正常細胞のもつ低酸素応答メカニズムを低酸素がん細胞がハイジャックし、治療抵抗性を獲得していることを見いだしました。また、その分子機構を阻害することによって大きな抗腫瘍効果が得られることを確認し、創薬に向けた研究に着手しはじめました。以降、がん細胞の悪性化と治療抵抗性にかかわる低酸素応答関連遺伝子をゲノムワイドにスクリーニングし、いくつかの重要な遺伝子ネットワークを見いだしてきました(図1)。たとえば、isocitrate dehydrogenase 3 α 遺伝子 (IDH3 α) を過剰発現したがん細胞が、低酸素誘導性転写因子 (HIF-1) の活性化を通じて、グルコース代謝経路を変換するとともに血管新生を誘導することを見いだしました³⁾。また、HIF-1の腫瘍制御サブユニット HIF-1 α を脱ユビキチン化して HIF-1 を活性化する酵素として ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCHL1) を同定し、UCHL1-HIF-1 経路依存的にがん細胞の転移能と放射線治療抵抗性が亢進することを報告しました^{4,5)}。さらに p53 変異型がん細胞でのみ HIF-1 の転写活性化能を亢進する因子として zinc finger and BTB domain-containing 2 (ZBTB2) を同定し、そのホモ二量体形成を阻害することによって p53 変異型腫瘍の増殖と転移を抑制できることを明らかにしました^{6,7)}。加えて、腫瘍内の低酸素画分の量を簡便かつ正確にモニターするためのバイオマーカー候補として、低酸素がん細胞が血中に分泌するタンパク質 serine protease inhibitor Kazal type I (SPINK1) を同定しました。そしてバイオマーカーとしての有用性を担癌マウスで証明するとともに⁸⁾、低酸素画分が多いとされるヒト膀胱がん患者における有用性も確認しつつあります(未発表)。

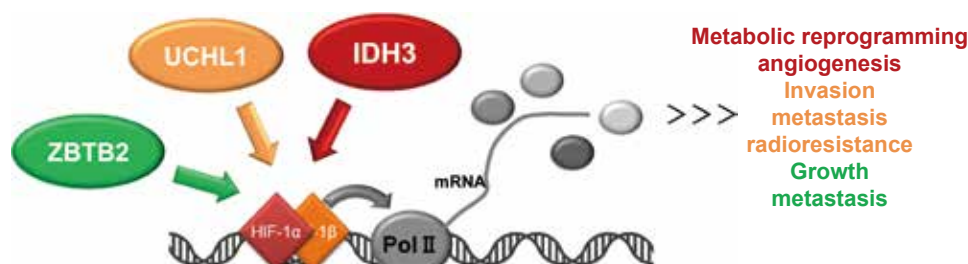


図1 筆者らが同定した、がんの悪性化と治療抵抗性を導く遺伝子ネットワーク



図 2 筆者が主宰する研究室（京都大学大学院生命科学研究科がん細胞生物学）の集合写真（2022年6月）。2列目の一番左が筆者。

2009年に京都大学生命科学系キャリアパス形成ユニットで小さいながらも研究室を立ち上げる機会に恵まれて以降、京都大学大学院医学研究科と京都大学放射線生物研究センターを経て、現所属の京都大学大学院生命科学研究科に至るまで、大きな志をもったたくさんの若手研究者に恵まれて、前述の研究を展開して参りました。その間、第7回研究助成「先駆的研究」に加えて第11回研究助成「先駆的研究」にも採択していただき、多大なご支援を賜りましたことは、たいへん大きな助けとなりました。繰り返しになりますが、心からお礼申し上げます。現在の研究室メンバー（図2）と将来的に研究室に加わってくれるであろうメンバーとともに、これまでに蒔いてきたがん研究の種をしっかりと収穫し、これまでに賜ったご支援に全力で応えて参りたいと考えております。今後ともご指導ご鞭撻のほど、どうぞよろしくお願い申し上げます。

文 献

- 1) Harada H, *et al.* *Nat Commun* 2012. doi: 10.1038/ncomms1786.
- 2) Zhu Y, *et al.* *Oncogene* 2013. doi: 10.1038/onc.2012.223.
- 3) Zeng L, *et al.* *Oncogene* 2015. doi: 10.1038/onc.2014.411.
- 4) Goto, *et al.* *Nat Commun* 2015. doi: 10.1038/ncomms7153.
- 5) Nakashima R: *Sci Rep* 2017. doi: 10.1038/s41598-017-06605-1.
- 6) Koyasu S, *et al.* *EMBO Rep* 2023. doi: 10.15252/embr.202154042.
- 7) Chow CCT, *et al.* *J Mol Biol* 2023. doi: 10.1016/j.jmb.2023.168162.
- 8) Suwa T, *et al.* *JCI Insight* 2021. doi: 10.1172/jci.insight.148135.





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・腫瘍生物学 講師
新城 恵子

2013年「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」に関して第7回小林がん学術振興会の研究助成をいただきました。博士号を取ったばかりで自分で自由に使える研究費がない時に初めていただいた研究助成金であり、非常に嬉しく、感謝しながら使わせていただきました。

私は採択時から一貫して、がんにおけるエピジェネティクス異常について研究を行っています。膵臓がんを検出するための新規のDNAメチル化検出法確立の研究を、研究助成金で支援していただきました。膵臓がんは発見時に進行していることが多く、血液検体を利用した早期発見法の確立が求められています。DNAメチル化異常はがんの早期から異常を示し診断マーカーとして有用であると考えられているため、DNAメチル化を利用した膵臓がん診断マーカーの確立を目指しました。まず膵臓がん組織を用いて、網羅的DNAメチル化解析を行い、診断マーカーとなり得る遺伝子領域を決定しました。この領域のDNAメチル化異常を血液から得られたDNA (circulating free DNA, cfDNA) から検出することを試みました。しかし、血液中のcfDNAは微量であり、1 mLの血清や血漿から数ngしか得られません。DNAメチル化解析に不可欠であるバイサルファイト処理を行うと、処理中のロスや変性のため、信頼できるデータを得ることは困難でした。販売開始されたばかりのデジタルPCRを使いたくて企業の方に相談したり、機械をお持ちの先生のところサンプルを持参して解析させていただいたり、何とかcfDNAのDNAメチル化を検出できないかと数年間苦闘しました。様々な試行錯誤を経て、DNAメチル化をメチル化DNAに結合するタンパク質で沈降後、アダプターを付加してメチル化DNAのみを増幅し、デジタルPCRでマーカー遺伝子部位のメチル化率を判定する方法を確立しました (*PLoS One* 2020)。

近年cfDNAの変異を検出することでがんの診断や治療評価をする試みが進んでいます。cfDNAを利用したがんパネルも保険診療として用いられるようになってきました。米国で行われているcfDNAのクリニカルトライアルではDNAメチル化異常を検出することで、がんの早期診断が可能であると報告されています。また、DNAメチル化は臓器により特徴あるパターンを示すことが知られていますが、cfDNAのDNAメチル化パターンにより、がんの原発臓器の同定も可能であると報告されました。シークエンスによるDNAメチル化解析の技術も様々な方法が開発されています。将来、cfDNAの変異のみではなくDNAメチル化解析も行うことでがんの診断や治療モニタリングなどを行う可能性があると考えています。

DNAメチル化に加えて、非翻訳RNAについても研究を進めております。非翻訳RNAはタンパク質に翻訳されないRNAです。非翻訳RNAのうち200 bp以上の長さをもつものを長鎖非翻訳RNAといいます。長鎖非翻訳RNAは多彩な機能を有することが知られています。様々なタンパク質と結合し、ゲノムの特定の領域にタンパク質をリクルートする機能があり、またmRNAやマイクロRNAと相互作用することで安定化または破壊にかかわることも知られています (*Nat Commun* 2016, *Cancer Res* 2021)。最近では膵臓がんマウスモデルでシングルセル解析を行い、膵臓がん悪性化にかかわる長鎖非翻訳RNAの同定を試みています。膵臓がんが悪性化にかかわる新たな分子を同定することは、未だに予後不良な膵臓がんにおいて新たな治療標的の開発につながると考えています。

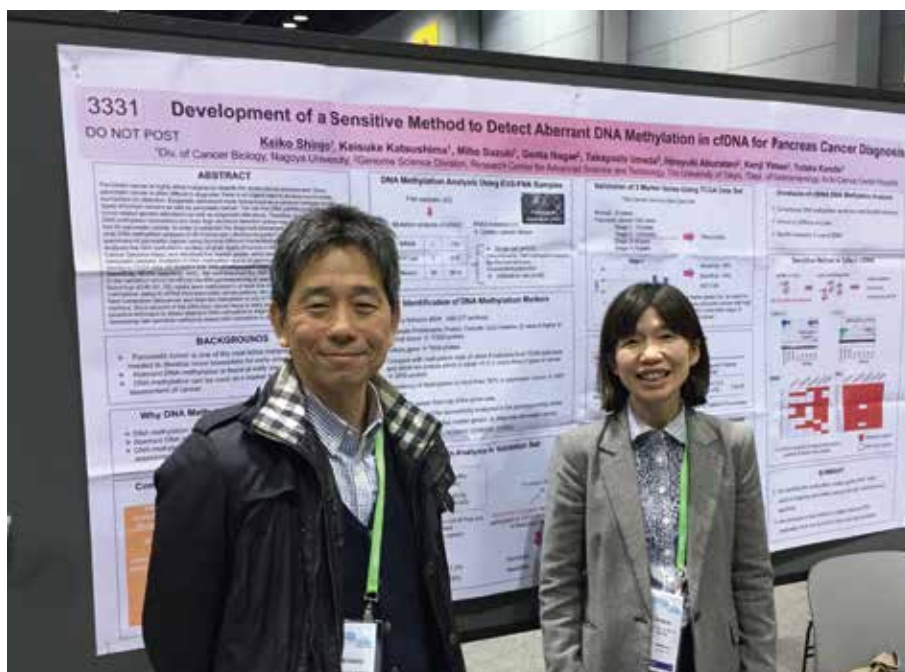


写真 2018年 AACR annual meeting で cfDNA に関して発表したポスターの前で
近藤 豊先生と

このように研究を継続できたのは、支えてくれた多くの同僚と大学院生のときから変わらず導いてくださっている上司の近藤 豊教授のおかげであると思い、感謝しております。また、このように助成金をとおして研究を支援して下さった小林がん学術振興会には心からお礼申し上げます。がんで苦しむ患者さんに少しでも新しい治療法を提供できるように、これからも研究に励んで参ります。





CTC 研究に取り組んだ歩み

松 阪 諭

がんのプリジジョンメディシンにおいては、刻々と変化するがん細胞の生物学的情報の変化を「即時的」にまた「正確」にとらえ、その結果を踏まえて治療方針を「柔軟」にまた「適格」に変更していくことが求められます。診断頻度と侵襲性を考慮すると、このような診断は、血液中から疾患情報を導き出す「リキッド・バイオプシー」が最も現実的な形態で、循環血中腫瘍細胞 (circulating tumor cell: CTC) は、がん細胞の生物学的情報を直接引き出せることから、大きな期待が寄せられています。私は 2006 年がん研有明病院化学療法科に入職し、当時の畠先生 (現: 国際医療福祉大学教授) と米国がん治療学会 (ASCO) に出席後、MD Anderson Cancer Center を訪問し、乳がん症例の予後予測および治療効果予測に CTC が有用である臨床研究結果の報告を受けました。その結果に非常に感銘を受けたのがきっかけで、私の CTC 研究が始まりました。その当時は、Veridex 社のセルサーチ・システムがゴールドスタンダードな CTC 診断装置で、がん研究会化学療法センター臨床部にその装置が導入されていたことは、私にとっては非常にラッキーでした。胃がんでの研究は、日本で症例が多いこともあり、S-1 の治療効果予測に CTC 数が有用であることを ASCO で発表し、世界で初めて胃がんでの CTC の有用性を報告できました (*Cancer Sci* 2010)。この研究は、2007 年度小林がん学術振興会研究助成「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」をいただき、成果を残せることができたと思います。また、CTC は大腸がんでは海外でも結果が報告され始めた時期でしたが、日本では大腸がんの分子標的治療薬としてベバシズマブ (アバスタチン[®]) が認可された時期であったため、循環血中の血管内皮細胞 (circulating endothelial cell: CEC)、血管内皮前駆細胞 (circulating endothelial progenitor: CEP) を同時に測定しました。CEC、CEP がベバシズマブの効果判定に有効であることを発見し、海外学会や論文に発表しました。これらの論文は血管新生抑制剤の Review 論文にも引用されています。武藤先生 (名誉院長) から、「CTC 数で治療薬が効かないとわかって、次にどの治療がよいかわからないと患者さんは落ち込むだけだね。」とおっしゃられ、セルサーチ・システムを用いた CTC 数の解析だけでは、次につながる情報が足りないことに、いち早く気づいたのを覚えています。(1) がん細胞の細胞生物学的情報を診断情報として利用していないこと、(2) 上皮性マーカーである EpCAM が低発現または発現されていない CTC が捕捉できていない、つまりセルサーチ・システムの限界に直面したのです。これを解決するために新たな診断技術の開発が必要と考え、がん研究会化学療法センターの畠先生、三嶋先生 (元: 主任研究員) とともに新たな取り組みを始めました。CTC の細胞生物学的解析としては、CTC 上に発現する表面マーカー (HER2, EGFR など) を蛍光標識で解析するシステム、FISH 法にて HER2 遺伝子発現解析するシステムを構築しました。2013 年度小林がん学術振興会研究助成「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」をいただき、MACS による磁気細胞分離の手法を用いた探索的臨床試験にて、原発巣で HER2 遺伝子増幅が陰性であっても、CTC 上の HER2 遺伝子増幅が検出された症例では、トラスツズマブ (ハーセプチン[®]) が奏効する可能性を発表した。これは CTC の生物学的解析が薬剤の適応拡大に貢献する可能性を示唆した非常に興味深い結果であると思います (*Target Oncol* 2017)。その後、門田先生 (名誉院長) のご厚意にてがん研を退職して、南カルフォルニア大学腫瘍内科 (Norris Cancer Center) にポスドクフェローとして 2 年間研究する機会をいただきました (写真 1)。Prof. Lenz の研究室では、主に SNP 研究で成果を出すことができましたが、それ以外に CTC の

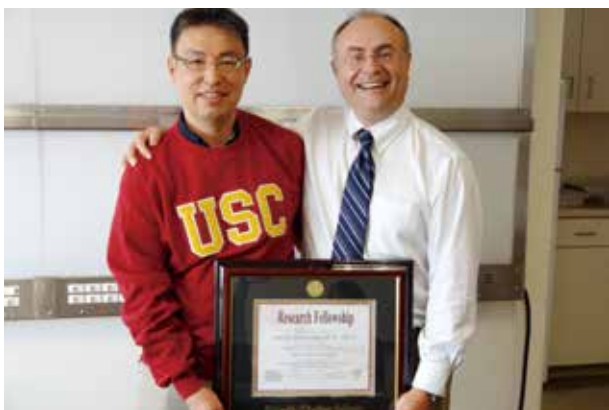


写真 1

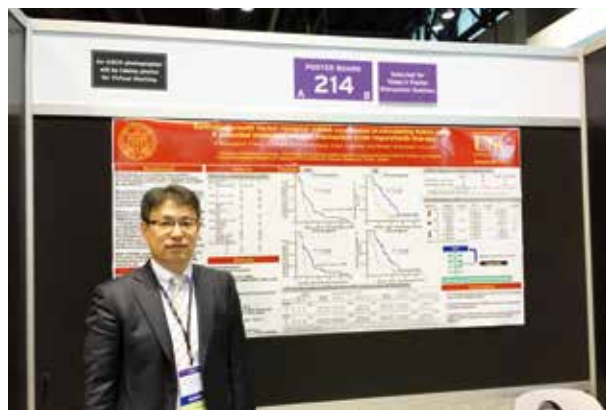


写真 2

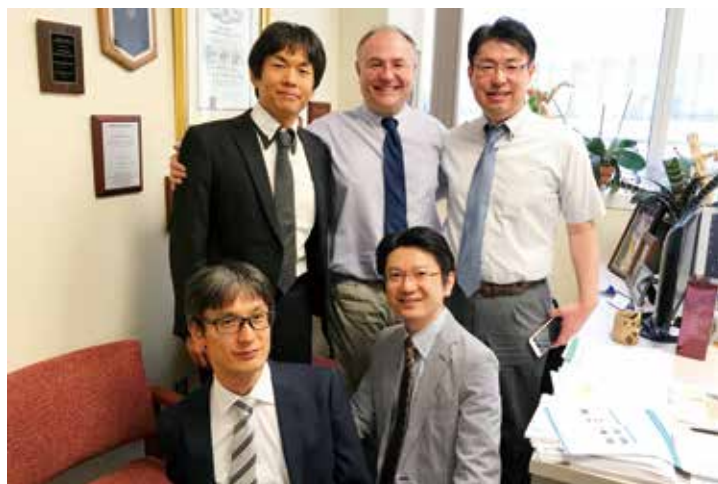


写真 3

遺伝子発現解析の研究をさせていただきました。当時大腸がんで新たに承認されたレゴラフェニブ(スチバーガ®)の予後予測因子および耐性メカニズムは明らかではなかったため、レゴラフェニブを投与した進行大腸がん症例に対して、治療前、2コース開始前、治療耐性時にCTC数を測定し、さらにCTCにおける上皮細胞、EMT、幹細胞関連遺伝子のmRNA発現解析を行い、レゴラフェニブ耐性獲得時にCTCにおけるEGFR mRNA発現が上昇することを報告しました(写真2)。この留学前に、アークレイ株式会社とフィルターによるCTCの濃縮、アミノレブリン酸を利用したがん細胞選択的な代謝蛍光標識法による「次世代CTC診断装置」の開発に従事したのですが、留学から帰国後、アークレイ株式会社の平井氏と小塚氏(開発担当研究者)より次世代CTC診断装置の研究開発を米国で進めたいと連絡をいただき、南カルフォルニア大学腫瘍内科(Norris Cancer Center) Prof. Lenzに相談して、国際共同研究を開始することになりました(写真3)。転移再発大腸がん患者から、上皮細胞抗原や間葉系細胞抗原などの従来のCTCマーカーに頼らずに白血球マーカー陰性を示す細胞のみをCTC候補として採取し、シングルセルRNA-seq解析を行うシステムを構築し、EMT遺伝子の中位または高発現のCTCを有する患者は、EpCAM発現する従来のCTCの有無にかかわらず、無増悪生存期間に有意に関連することを提唱しました[Cancers(Basel) 2021]。

2016年度から2019年度まで、内閣府革新的研究プログラムImPACT「セレンディピティの計画的創出による新価値創造」(合田教授PI)の「高精度血液検査技術開発の実証評価プロジェクト」のチームリーダーとして微量血液分析装置の開発に携わりました。本研究では、大量な細胞集団に含まれる一つ一つの細胞を高速に撮像し、深層学習など最先端の情報処理技術でそれらの画像をリアルタイムに判別して、細胞集団の中から特定の細胞を分取する基盤技術「Intelligent Image-Activated Cell Sorter」を確立しました。本技術の汎用性

を示す実験として、光合成やバイオ燃料の研究に使われる緑藻類と血液中に含まれる血小板を1秒間に約100回のスピードで撮像・判別・分取できることを示しました。われわれのチーム（がん研究所 芝部長ら）は、「高精度血液検査技術開発の実証評価プロジェクト」として、がん分野への実装領域を担当し、イメージング技術を駆使して血液からがん細胞を高速に分離し、ゲノム変異などの情報をリアルタイムで得るシステムを開発してきました（*Cell* 2018 など）。2019年からは東京大学内科 矢富先生（教授）、理学部 合田先生（教授）との共同研究で、筑波大学附属病院で治療を行っている膵臓がん、乳がん患者の血液を用いた臨床研究を開始しました。また、AMED（先進的医療機器・システム等技術開発事業）に2019年度より採択され、「全血対応が可能な細胞分取装置による癌モニタリング」の開発をメドリッジ株式会社（アカデミア発ベンチャー企業）の益田先生（CEO）、東京大学工学部 新井先生（教授）と共同研究に携わることができました。開発のプロトタイプを用いて、筑波大学乳腺外科 坂東先生のご協力で乳がん患者の血液からCTCおよびクラスターCTCを検出することに成功し、呼吸器外科 佐藤先生との共同研究にて、肺がん患者のCTCからEGFR遺伝子変異解析するシステムを構築できました。また、消化器外科 下村先生と産業技術総合研究所 館野先生との共同研究にて、膵臓がんの血液中にわずかに含まれる循環がん細胞のレクチン解析を行い新たな知見を見いだしました。JST 未来社会創造事業 探索加速型「仮想開口顕微鏡: 計算光学による高被写界深度トモグラフィ」の筑波大学医学医療系 安野先生（教授）の共同研究に参画し、培養組織（腫瘍スフェロイド）のイメージングを行い、腫瘍スフェロイドを様々な濃度の抗がん剤に曝露し、組織ダイナミクスの反応のイメージングを行い、組織のviabilityに関する情報を非侵襲に可視化する系を立ち上げました。この研究は2025年まで継続する予定です。2017年度生命科学系学会合同年次大会(ConBio 2017)ワークショップにおいて、2AW06 オーガナイザーとして、「液性診断の求める次世代分子計測テクノロジーとは」と題し、臨床現場での液性診断に携わる発表者からのニーズの提示と、それに応える分子計測テクノロジーの最先端研究の紹介を行い、液性診断の今後の展開について幅広く議論する企画をしました。国内外の主な大学の医学部はもちろん、工学部・理学部などの各分野の研究者らと共同開発を行うことで、多職種のスタッフと協調した研究開発の重要性を痛感し、これからは学部の垣根を越えた多職種のチーム一丸とした臨床研究開発が必要であると実感します。ただアカデミアでは、医学部にそのような開発研究の講座がほとんどないことが残念な点であり、各分野に開かれた研究室ができることを願います。





みちのく潮風トレイル 1,000 km を訪ねて

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

2022年の秋ごろ、元日本対がん協会の職員で、現在は朝日新聞社に戻った中村智志氏からメールが入った。

「ドキュメンタリー映画監督 野澤和之さんから、垣添さんの生き方に共鳴するので、映画を創らせていただきたい。可能なら歩いて欲しい」という内容だった。

野澤監督の過去の作品群やDVDを拝見するとまともな話に思えた。そこで中村氏の仲介で野澤監督、田寺順史郎プロデューサーとお会いして、「Dr. カキゾエ歩く処方箋」のプロジェクトがスタートした。

問題は二つ。歩くとしたらかねてから考えていた「みちのく潮風トレイル 1,000 km」だが、私にその体力はあるか？もう一点は、野澤監督は情熱が先行するタイプなので、映画製作費約3,000万円を如何に集めるか？だった。

体力の問題は高齢単独所帯者である私が、自宅で死ぬための準備として毎朝1時間早く起き、スクワットも含めた筋トレ、ストレッチを行っていること。加えて日中は毎日1万歩を目指して歩いていること、夕食後に自宅で32cmの手製ステップの昇降を400回繰り返していることから、不安はあるがやれるだろうと判断した。

映画製作の金策であるが、企画書が作られ、様々な企業や個人にお願いしたところ、1,500万円は何とかなりそうだと考えた。

そこで実際の計画。これは私のアシスタントの森田幸子君が、みちのく潮風トレイルの膨大なデータを集めて、1日20km目当てで歩く計画を立ててくれた。果して本当に私にこれがやり遂げられるか不安はあったが、迷った時にはやる、二つの途があったら困難な方を選ぶ、という私のいつもの性向から踏み切った。

みちのく潮風トレイル 1,000 km を青森県の八戸から福島県の相馬まで南下してくると、3.11の被災者にも多く出会うことになろう。そこで旅の目的を「がんサバイバーを支援すること」、「3.11の被災者を支援し励ますこと」の二つに定めた。がんで足を掬われた人と、津波や地震で足を掬われた人は基本的には同じだろう。その人達が如何にして悲しみや苦しみを乗り越えてこられたか、私自身も勉強させていただく所存だった。

5年前に全がん協加盟32施設、南は九州がんセンターから、北は北海道がんセンターまで一筆描きのように訪問した際に作った「がんサバイバーを支援しよう」という緑色の幟に、赤で「3.11を忘れない」というロゴを加えた幟を新たに作った。

2023年3月27日、雪に備えてMEINDLの冬用登山靴を履き、念の為チェーンによる簡易アイゼンも準備してサックを背負い、幟とシングルストックを持って青森県の八戸に向かった。

まず景観論。八戸の種差海岸の広がりもよかったし、北山崎(写真1)や鵜の巣断崖の荒々しい段丘構造も魅力的だった。さらに南下すると碁石海岸、浄土ヶ浜、唐桑半島など、松と岩と海による日本の原風景といった美しい景観の連続だった。北側の150~200mの隆起した段丘構造、徐々にリア式海岸に変わり、南の方では長い浜辺が続く海岸美の変化に魅せられ続けた。

南下を続けると、やがて3.11の地震と津波の被災地の核心部に入っていく。強く印象に残っているのは岩手県田老港の巨大な防潮堤がそそり立っている景観だった(写真2)。

ここからは防潮堤論。田老地区は明治38年の津波が到達したのが15m、昭和8年の三陸沖地震で10m、そして今回の3.11では17.3mを記録したという。だからこんな巨大な防潮堤を造ったのだろう



写真1



写真2



写真3

か。人々は山の上に住居を移し、防潮堤の周囲には人影はなく、その寂寥感に胸を突かれた。

さらに南下して気仙沼の沖の大島では、日本海水浴場100選に入っている小田の浜では防潮堤が皆無だった。これは地元民と気仙沼市がここに巨大な堤を造ったら景観がぶち壊しになると強く反対して、宮城県を説得して防潮堤を造らなかったという。

石巻市の雄勝町では、クラウドファンディングで集めたお金で、巨大な防潮堤に松や海の絵が描かれていて、防潮堤の威圧感を和らげていた(写真3)。

さらに女川では港を囲む防潮堤がまったくない。これはどうしたことかと語り部に伺ったところ、地元民が激しく議論して、海が見えなくなったらこの漁港の意味がない！そこで地面を1mかさ上げして、その上に約4.5mの防潮堤を造り、その上を道路にしたのだという。この道路を越える津波が来たら、人々は一早く高台に逃げる。住宅は山の上に移すという決断を下したという。地元民の創意工夫で

防潮堤にも様々なあり方があるのだと知ったことは大きな発見だった。

次は人との出会い。時速5~6kmで歩いていると、時速40~50kmで走る自動車の旅とはまったく異なる景観を目にし、人との出会いがある。

がんサバイバーとの出会いは、本当にあちこちであった。正にがんは日本人の2人に1人が一生の内かかる病気であることを実感した。

特に印象的だったのは、トリプル・ネガティブの乳がんで全摘の上、10年以上にわたって化学療法を続けている女性。今も毛髪を失っているので毛糸の帽子を被っているが、明るく穏やかな顔に芯の強さを強く覚えた。

もうお1人は82歳の胆管がんの女性。10年前に黄胆、背部痛、めまいで発症し、大手術を受けて現在も極めて元気。山の仕事、海の仕事、民宿の手伝いなど毎日を忙しく、楽しく過ごしているという。その穏やかな笑顔が何とも爽やかだった(写真4)。



写真4



写真5



写真6



写真7

津波と地震の被災者にも大勢お会いした。皆さん、話しを向けると奔流のごとく語られる。100の被災には100通りの物語があることを実感した。

旅館の女将で、皆を避難させて自分の避難の場面で津波の底に沈んで死にそうになったのを、誰かに引っ張り上げられ、必死で裏山を登って助かったという。その後、裏山に車イスでも避難できる木製のルートが造られていた。

二階に先に逃げた女性が、遅れてきたご主人に手を差し伸べたその手が触れたところで、ご主人が津波に持っていかれて、ご主人とそこご両親、3人を一瞬にして失った女性。

宮城県立がんセンターの山田秀和総長のご尽力で面談した急性骨髄性白血病のサバイバーで、かつ3.11の津波で自宅を失い、さらにその後ご主人を胃がんで失った女性(写真5)。

皆さん、日々を生きるのに精一杯で、そのなかに

微かな希望や生きる楽しさで12年生き延びてきた、と話しておられた。微かな希望の大切さを痛感した。

最後に映画撮影の話。車に撮影機材を満載し、監督、カメラマン2人、調整の専門家の4人のスタッフが常に私に同行し、ほとんど全行程を撮影した(写真6)。私の前方に走って行って三脚を据えて、私が進んでくるのを向かえ撮る、林のなかに駆け込み横から撮る、クレーンを使って上から撮る、私の歩みに同行して付かず離れずに撮影する・・・映画製作とはこんなに大変なものか！と初めて知った。

「陽が陰ってしまったので、申し訳ありませんがもう一度歩いて下さい」とか、撮り損なってやり直しとか色々あった。

監督から時々インタビューを受ける際にも銀板で私の顔の明るさを調整したり、この年になって何と俳優デビューであった。(笑)

2023年5月19日、福島県の相馬に一応ゴールし

た。島旅の撮り残しがあるので、6月20日から数日撮影があるが、基本的には無事に終わった。

晴れの日も雨の日も、強風の日もあった。防潮堤の反射で眼をやられてサングラスをかける様になり、監督から無理やり休息をとらされたこともあった。何より脚が棒のようになり、5年前の全国行脚時に比し明らかに脚力は落ちていた。

しかし、この旅に出て本当によかったと思う。沢山の人々との出会い、撮影クルーとの2か月近い濃密な人間関係。撮影クルーは皆、酒が強く、毎晩反省会ではよく飲んだ。酒の弱い私は大変だったが、律儀に付き合った。野澤監督と写っている酒の場面も1枚あげよう（写真7）。歩くことの意味、希望とは何か、など今も考え続けている。



古川 貞二郎 先生を偲んで

聖マリア研究センター
桑野 信彦

古川貞二郎先生の逝去に謹んでご冥福をお祈り申し上げます。

お元気でダンディーな古川先生に、東京での小林がん学術振興会の評議員会でお会いしたのが逝去された日の数か月前であった。心底敬愛申し上げている大先輩に先立たれて心に大きな穴があいている。

古川先生の逝去を「官房副長官在任8年超—政治激動期を支えた能吏」という見出しで、「内に秘めた苛烈な意思を、温厚な物腰でくるんだ異能の人だった。」そして、「平成の政治激動期に官僚トップとして5人の首相を支えながら、郷里の佐賀のことを忘れたことをなかった。」と新聞の評伝に記述されていた¹⁾。数多くの卓越した立派なお仕事のなかで、医学や医療と関係したお仕事として、平成13年(2001年)、小泉純一郎首相のハンセン病控訴断念の政治判断を実現された。人間の尊厳を大切にされた古川先生のお人柄そのものが、この実現を体現されたのではないかと思っている。

年に2~3回評議員会でお会いしてお話をいただくようになってから10年近い月日が流れている。初めてお会いした日からすぐに、温厚で素朴で誠実なお人柄に古川ファンの1人に私もさせていただいた。偉い行政官を長年務められ、東京生活も長い古川先生は、いつも大地の匂いがぷんぷんする自然人

であり、佐賀の田舎で子供時代を過ごされたことに大変な親しみを感じたことを想いだす。古川先生が子供時代に田んぼの仕事を手伝いながら、思いっきり遊んだ「多布施川」, 「川上」, 「尼寺(にいじ)」, そして、わが国でも初期の治水工事で有名な「石井樋(いしいび)」などのことを話していただいた。古川先生は小学生の時に、大人でも難しかった流れの早い「川上川」の対岸へ泳ぎきったことを少し自慢げに話をされていた。「当時はフリチン(水着をつけない)で泳ぎましたよ。」といわれていた。そして、佐賀での小学校や中学校の同窓会には、いつも東京から出席して、仲間たちと会って一杯やることを楽しみにされていた。“貞ちゃん、貞ちゃん”と呼ばれて同窓の仲間の皆さんから本当に好かれていたことを嬉しそうに話されていた。

貞二郎少年の遊び場の多くは、私の家内(古川先生の高校の後輩にあたる)の実家が佐賀の多布施川の近くにあることもあって、私もよく知っていた。「川上川」の少し下流の「多布施川」は、佐賀の町の西の方を流れて、きれいな水を有明海へそそいでいる。

佐賀の神崎市出身の小説家で社会教育家でもある下村湖人氏(1884~1955年)の「次郎物語」²⁾にも多布施川は次郎たちが遊んだ川として登場している。



幼い夏のうた

きらめく海原 熱い砂
入道雲も 湧いて出る
吾は海の子 男の子
黒ん坊どもは 大はしやぎ
腕白坊主は さんぶりに
釣竿なげだし 飛び込んだ
魚が釣れない 腹いせに
バシャバシャ水音 たてました

初夏の農家は 田植どき
猫の手借りたい 忙しき
僕も手伝い 一、二、三
水車まわして 一、二、三
空が暗いぞ 夕立だ
早く帰ろう 妹よ
はすの葉頭に 露くんで
七夕さんが 待っている



一期一会

出あいふれあい 別れとは
この世の宿命 人の常
何とか大事に したいもの
何は無くとも あたたく
真心こめて 丁寧
悔いなくつとめて おきたいな

古川先生は、2019年に自伝的な小説である「鎮魂ハルの生涯」³⁾を出版されている。ご自分の母上の誕生から亡くなるまでの大正と昭和を生き抜いた生涯が鮮明に見事に語られている。さらに、この著書から昭和の子供時代を田舎で過ごした世代の人々は、懐かしく、そして鮮明に昔の子供時代の毎日を思い出すことができる。佐賀の大地にしっかりと根を下ろして生き抜いた女性として、そして自分の母親として力強く生き抜いたハルの生涯とともに、貞二郎少年自身の歩みと成長が実に写實的に軽妙に描写されている。古川先生の内に秘めた苛烈な意思と人間味あふれるあの温厚な人柄は、母上ハルさんから受け継がれたのかもしれない。

今、古川先生とお会いしてお話をいただきたいな

あーという思いがこみ上げてくる。研究室の私の机の先生の写真は、“いつもがんばらなあー”と微笑みかけて励ましてくださっている。先生を思う時、私の友人の兄上である木曾寿一氏が出版した画詩集「ふる里の朝」⁴⁾の詩が浮かんでくる。古川貞二郎先生に捧げたい。

参考資料

- 1) 西日本新聞(朝刊):古川貞二郎氏死去[2022年9月6日(火)].
- 2) 下村湖人:「次郎物語」第一部～第四部. 1947-1949年出版, 小山書店.
- 3) 古川貞二郎:「鎮魂ハルの生涯」. 2019年初版, 文藝春秋企画出版.
- 4) 木曾寿一:「ふる里の朝」画詩集. 1988年出版, 一文字印刷所, 北九州市.

<第 16 回先駆的研究助成-1 基礎>

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

宮崎大学医学部医学科 感染症学講座 免疫学分野
宇都 倫史

研究結果: 免疫チェックポイントは免疫系の自己反応性を防ぐ免疫抑制機構である。本研究は、がん進展での免疫応答抑制に関与する新規免疫チェックポイント分子として推察された樹状細胞 (DCs) 発現マウス Clec4A4/ヒト CLEC4A に着眼し、この分子を介したがん免疫抑制機構を解明するとともに、機能阻害抗体を利用した Clec4A4/CLEC4A を標的とするがん免疫治療法の開発を目指している。本助成金により、ヒト免疫細胞における抗ヒト CLEC4A 機能阻害抗体の正常標的細胞、担がん免疫系ヒト化マウスモデルにおける抗ヒト CLEC4A 機能阻害抗体の阻害機能、抗マウス Clec4A4/ヒト CLEC4A 機能阻害抗体の安全性について解析を行った。ヒト PBMCs を解析した結果、CD11c+DCs と CD14c+ 細胞において CLEC4A の高発現が認められた。また、CD11c+DCs 亜集団では、CD141+cDC1 と CD303+pDC と比較して、CD1c+cDC2 において CLEC4A の優位な発現が認められた。ヒト PBMCs (HLA-A2+) とヒト悪性黒色腫細胞株 (MEL-624; HLA-A2+MART-1+gp100+) を用いた担がん免疫系ヒト化マウスモデルにおいて、抗ヒト CLEC4A 機能阻害抗体の有用性が認められた。さらに、抗ヒト CLEC4A 機能阻害抗体投与マウスでは組織障害 (肺, 肝臓, 消化管, 腎臓, 皮膚) は認められなかった。

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

熊本大学大学院 生命科学部 免疫学講座
押海 裕之

研究結果: 抗 PD-1 などの免疫チェックポイント阻害剤を用いたがん免疫療法は非常に大きな成果を上げたものの、その奏功率は 50% 以下であり、その恩恵を受けることができないヒトが多くいる。これまで、抗 CTLA4 抗体などの複数の免疫チェックポイント阻害剤を組み合わせた併用療法が試みられたが、奏功率の大きな改善には至っていない。申請者らは、抗 PD-1 抗体を用いたがん免疫療法の効果が、Riplet 遺伝子の欠損マウスで非常に高くなることを発見したことから、抗 PD-1 抗体と Riplet 分子の阻害剤を併用することで、がん免疫療法の奏功率を大きく改善できるのではないかと考えた。そこで Riplet 分子の機能を阻害する化合物のケミカルスクリーニングを実施したところ、複数の小分子化合物を得ることができた。これらの小分子化合物は Riplet の E3 ユビキチンリガーゼとしての活性を阻害することが、試験管内の実験により確認された。また、T 細胞の EOMES 分子の発現を亢進することが明らかとなった。EOMES は T 細胞の分化や疲弊に関与する分子であり、Riplet を阻害することが、EOMES 分子の発現の変化を介してがん免疫療法の奏功率に影響を与えることが推測された。今後、これらの化合物を用いマウス担がんモデルで、その有効性を検証する。

抗原提示性癌関連線維芽細胞が腫瘍免疫に及ぼす影響の解析と
大腸癌免疫治療への応用

大阪公立大学大学院 消化器外科
笠島 裕明

研究結果: 本研究の目的は「apCAF による腫瘍免疫応答調節を介した癌免疫療法治療抵抗性メカニズムの解明」である。ヒト遺伝子発現情報データベースを用いた解析より、癌間質から分離培養された線維芽細胞において apCAF マーカーは上昇していた。apCAF マーカー癌間質細胞陽性症例において陰性症例と比較し有意に無再発生存期間が不良であった。これらの結果は線維芽細胞における抗原提示能が腫瘍免疫および腫瘍進展に関与していることを示唆している。マウス直腸同所移植腫瘍から CAF を抽出したところ、26%が apCAF であった。現在、apCAF の抽出に成功しており、ゲノムシーケンス解析を用いた機能解析を施行中である。

iPS 細胞技術を用いた腫瘍内多様性に対応する骨髄形成症候群由来急性骨髄性白血病の
新規治療法の開発

京都大学医学部附属病院 血液内科
蝶名林和久

研究結果: 本研究において、2例の FLT3-ITD 変異陽性の骨髄形成症候群由来急性骨髄性白血病 (AML with myelodysplasia-related changes: AML/MRC) 患者から樹立した疾患特異的 iPS 細胞株を利用した *in vitro*, *in vivo* 病態再現モデルを構築した。同一症例由来だが遺伝的背景の異なる複数の AML/MRC-iPS 細胞株を用いることで、遺伝的に多様な患者 AML/MRC クロンの単一クローンレベルでの網羅的遺伝子発現解析および造腫瘍能評価が可能であった。さらに FLT3-ITD 変異株と FLT3 野生型株を用いて白血病マウスを作製し FLT3 阻害薬を投与したところ、FLT3-ITD 変異陽性株由来造血前駆細胞を移植したマウスにおいてのみ、生存延長効果が認められた。また cell viability assay による薬剤ライブラリースクリーニングにより、既存の FLT3 阻害剤以外に両者で増殖抑制効果が異なる化合物の探索を行い、FLT3-ITD 変異細胞、FLT3 野生型細胞それぞれに特異的に奏効する薬剤を同定した。

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

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
中畑 新吾

研究結果: 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) は、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 感染に起因する CD4 陽性の成熟 T 細胞性腫瘍である。ATL 患者は極めて予後不良であり、日和見感染症や高カルシウム血症を高頻度に合併する。HTLV-1 のがん遺伝子産物 Tax は細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の標的となるが、約半数の ATL 症例では Tax の発現が損失しており CTL 応答が減弱する。また、ATL では免疫関連遺伝子の発現異常が報告されており、免疫応答の異常が ATL の病態形成に重要な役割をもつ可能性が推察される。そこで本研究では、ATL における免疫抑制機構を解明し、新たな治療法開発につなげることを目的とした。T 細胞レセプター (TCR) はウイルスやがんなどの抗原認識を担うが、今回、HTLV-1 感染細胞株や ATL 細胞株では TCR の発現が低下していることを見いだした。つまり、HTLV-1 が感染した T 細胞の機能を喪失させる可能性を示唆した。次に、HTLV-1+/ATL 細胞により誘導される免疫抑制機構として T 細胞疲弊を検討した。Tax 特異的 TCR を発現する Jurkat T 細胞株 (熊本大学 佐藤賢文先生より分与) に PMA とイオノマイシンで刺激したところ、TCR シグナルの活性化に伴い、CD3 の発現低下が起こること、さらに T 細胞疲弊マーカーである PD-1 が増加傾向を示すことを確認した。この *in vitro* モデルは T 細胞の機能評価に有用と考えられ、今後、この系を応用して HTLV-1+/ATL 細胞による免疫応答攪乱機構を明らかにすることで、ATL の発がん過程や病態における免疫異常の一端が明らかになるものと期待される。

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

千葉大学大学院医学研究院 分子腫瘍学
星居 孝之

研究結果: ヒストン H3K4 のトリメチル化 (H3K4me3) は細胞の未分化性維持やがん化に重要であり、その修飾酵素は重要な薬剤標的になると期待されている。われわれは H3K4me3 の修飾酵素 SETD1A が酵素活性とは独立した役割をもち、新たな薬剤標的となることを報告したが、その分子機構の詳細は不明であった。われわれは結合蛋白の質量分析と CRISPR-Cas9 技術による機能的スクリーニングにより、SETD1A の機能関連分子として DNA 複製フォークの制御因子である BOD1L を同定した。BOD1L 抑制は SETD1A 欠損時と類似した発現プロファイルを示し、*in vivo* の白血病モデルの発症抑制にも効果的であった。CRISPR-tiling screen 法と免疫沈降法により、SETD1A と BOD1L の結合部位を同定した。BOD1L は DNA の複製や修復に必須とされるが、抑制直後の DNA 修復反応や R-loop の形成は観察されなかった。一方で、BOD1L は SETD1A がクロマチン上で安定化するために必須であることを見いだした。以上の結果から、BOD1L は SETD1A を介した転写制御に必須であり、その阻害は白血病細胞の増殖抑制に効果的であることが明らかとなった。

<第16回先駆的研究助成-1 臨床>

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

九州大学大学院 消化器・総合外科

伊藤 心二

研究結果: 肝臓癌および胆道癌は難治癌である。ストレス応答機構の代表である Keap1-Nrf2 シグナルが癌細胞の薬剤耐性、悪性度獲得に関与していることが知られている。今回、Nrf2 シグナルの下流であることが近年発見された TIGAR 遺伝子の肝臓癌での役割について検討を行った。肝細胞癌切除標本を用いた解析で、TIGAR 蛋白高発現群で悪性度が高く、予後不良因子であることが明らかとなった。また、肝癌細胞株を用いて TIGAR 遺伝子ノックダウンを行うことで、癌細胞の増殖能や浸潤能が低下し、ROS や過酸化脂質が上昇することでフェロトーシスが誘導されていることが確認された。さらに分子標的薬投与でのフェロトーシス誘導が TIGAR 遺伝子ノックダウンにより亢進された。TIGAR 遺伝子は薬剤の奏効や予後予測バイオマーカーとして有効な可能性が示唆された。

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短縮

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

熊谷 尚悟

研究結果: 胆道系悪性腫瘍は欧米に比べてアジアに罹患患者が多く認められるがん種である。胆道系悪性腫瘍の予後は極めて不良である。進行胆管がんに対する治療は依然として困難であり、ICI 治療は職業関連胆管がんや MSI-high である胆管がんを除き、単剤治療での有効性は非常に乏しい。進行胆管がん患者の臨床転帰を改善するためには、新しい効果的な治療アプローチが急務である。とりわけ新規がん免疫治療戦略を考える上で、胆管がん特有の免疫微小環境の理解が重要である。本研究においては、胆管がんの遺伝子異常や胆道細菌叢などが抗腫瘍免疫応答に及ぼす影響の詳細を解明することで、胆管がん特有の新規がん免疫治療標的を同定することを目的とした。

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

慶應義塾大学医学部 腫瘍センター
寺井 秀樹

研究結果: 慶應義塾大学病院の肺癌手術症例腫瘍検体で整備された組織マイクロアレイ (TMA) を用いて STING 免疫染色を行った結果, 肺腺癌 (LUAD) (陽性率 85.4%) と比べて, 肺扁平上皮癌 (LUSC) (陽性率 33.3%) では STING 発現が低い症例の割合が有意に多いことを見いだした ($p < 0.001$)。また, ICI 治療を受けた LUSC 患者 ($n=20$) に限った少数例の検討ではあるが, STING 高発現 LUSC 群は予後良好な傾向を認めた。LUSC 細胞株での解析では, STING 発現の高い HCC95, Calu1, SKMES1 では二本鎖 DNA へ反応して自然免疫経路の活性化と炎症性サイトカインの発現を認める一方で, STING 発現の低い LK2 と H520 では反応性が乏しかった。一方で, LK2 と H520 に関しては, 脱メチル化剤や EZH2 阻害剤の処理などによって, STING の発現が認められることがわかり, 二本鎖 DNA へも反応して, 炎症性サイトカインの分泌を認めるようになった。さらにわれわれは, STING の発現が回復した細胞を用いて RNA-seq を実施し, STING 発現を回復した LK2 細胞と STING 発現低値の親株との遺伝子発現比較解析を実施し, パスウェイ解析で STING 経路活性化に関与する遺伝子群の発現上昇を確認した。本結果は, 肺扁平上皮癌において, STING 発現の活性低下が STING を介した二本鎖 DNA に対する自然免疫経路の活性低下と関与すること, STING の発現回復により, 同経路の活性が回復することを示した。引き続き, 肺扁平上皮癌における STING 発現低下と ICI 感受性の関係に関して, 詳細な解析を進めていく。

<第16回先駆的研究助成-2 萌芽的研究>

CD206+M2 マクロファージの包括的理解と創薬に向けた基盤研究

富山大学大学院 医学薬学研究部 内科学第一講座
角 朝 信

研究結果: CD206+M2 マクロファージを標的とした創薬が新規の癌治療になる可能性を検討した。遺伝子改変マウスを用いた検討では有望な標的であることが明らかとなった。メカニズムの理解を深化させると同時に、安全性にかかわる懸念事項がないか基礎的な研究を続ける予定である。

フェロトーシス抵抗性を克服する新たながん治療薬の開発

熊本大学大学院 生命科学研究部 分子薬理学講座
諸石 寿朗

研究結果: フェロトーシスは、細胞内の鉄の蓄積や活性酸素種が引き起こす新たな細胞死の形態として、2012年に Stockwell らによって提唱された。フェロトーシスは形態・生化学・遺伝学的にアポトーシスやネクローシスなどの他の細胞死とは異なり、独自の機構によって制御される細胞死と考えられている。近年、HER2 チロシンキナーゼ阻害剤である Lapatinib の例など、一般に抗がん剤耐性となったがん細胞に対してフェロトーシス誘導療法が有効であることが示唆され、がん細胞にフェロトーシスを誘導し、腫瘍を治療しようとする試みが注目されている。しかし、たとえば、がん幹細胞はフェロトーシスに耐性を示すことも明らかになり、このようなフェロトーシス抵抗性を克服するための新たながん治療薬の開発が喫緊の課題となっている。そこで本研究では、フェロトーシス抵抗性獲得のメカニズムを解明し、その治療抵抗性克服のための新たな創薬シーズを開発することを目的とし、ケミカルライブラリーを用いて薬剤のスクリーニングを実施した。その結果、がん細胞のフェロトーシス抵抗性を解消する薬剤を同定し、その治療効果を培養細胞およびマウスがんモデルの実験系で確認した。さらに、がん細胞間でフェロトーシスに対する抵抗性が伝播する可能性を見いだした。今後の研究でこの詳細な分子メカニズムをさらに解明することにより、フェロトーシス耐性がん細胞の新たな治療薬開発に貢献することに加え、フェロトーシスが関与する様々な疾患の予防・治療法開発につながる事が期待される。

研究結果: 白血病は分子標的療法の出現により治療成績が向上しているものの、依然として予後不良な疾患である。分子標的薬による druggable な標的蛋白質が枯渇しつつあり、細胞内で特定の分子を標的とする治療法として新たに核酸医薬に注目が集まっている。本研究では白血病治療の新たな治療法の確立を目指し、RNA を標的とする CRISPR/Cas13 (Cas13) を用いた新規白血病治療の開発に取り組んだ。これまでの研究により、われわれは NEAT1 を標的とする Cas13 が白血病の増殖を抑制することを明らかにしてきた。本年度は、NEAT1 標的 Cas13 による増殖抑制が起こる機序の解明に取り組み、Cas13 が「NEAT1 の発現」と「Cas13 の RNase 活性」に依存して増殖抑制効果を発揮していることを明らかにした。NEAT1 標的 Cas13 は NEAT1 を発現していない細胞では増殖抑制効果を示さず、また NEAT1 発現量を抑制した細胞内では増殖抑制効果が提言された。NEAT1 標的 Cas13 は高い配列特異性を示し、crRNA の配列に一致する NEAT1 存在下のみで増殖抑制効果を示した。NEAT1 標的 Cas13 が増殖を抑制するメカニズムとして、核小体ストレス経路が活性化している可能性が示され、apoptosis が亢進していることが明らかになった。NEAT1 を標的とした Cas13 を治療応用する際に重要となるのが、正常細胞への毒性を抑えることである。われわれは造血系のなかで最も重要と考えらえる造血幹細胞への毒性を評価するため、臍帯血由来の造血幹細胞内での Cas13 の機能を評価した。そして、NEAT1 を標的とした Cas13 の増殖抑制効果が造血幹細胞では発揮されないことを明らかにした。さらに、われわれは Cas13 の治療応用を念頭に、この Cas13 を小分子で制御することを目指した。この目的のためにわれわれは PROTACs システムに着目し、Cas13 に degraon Tag を付与することで、小分子 dTAG を用いて Cas13 の機能を任意の強度に制御することに成功した。来年度は NEAT1 標的 Cas13 を実際に *in vivo* で運用することを目指し、脂質ナノ粒子 (lipid nano particle: LNP) やウイルス様粒子 (virus-like particle: VLP) に搭載して白血病治療効果を評価する予定である。

<第15回先駆的研究助成-2 萌芽的研究 継続助成>

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

慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 がん免疫研究部門
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。前年度までに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。2年度目はさらに構造の最適化を試み、抗原結合リガンド配列などを工夫することで、細胞傷害率を向上させられることを確認した。さらに T 細胞側に遺伝子改変を加えることにより、T 細胞そのものへの毒性を来さずに有効な薬剤分泌を行えることを見いだした。また治療モデルとして、固形がんのなかでも薬剤送達が困難な脳腫瘍を標的とすることとしてマウスモデルを開発し、上記の薬剤分泌型 CAR-T 細胞の治療効果評価を進めた。

葉酸代謝経路による抗腫瘍免疫応答制御機構の解明および新規治療法の開発

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 cGAS/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とどまらず薬物療法の発展へ与える影響も大きい。

研究結果: 卵巣癌のなかでも予後が不良な組織型の一つである高異型度漿液性癌は、高頻度に再発する特徴がある。本研究では、再発の直接的な要因となっている化学療法後の卵巣癌の微小残存病変 (MRD) を標的とした新規治療戦略の開発を行った。これまでの研究の結果、卵巣癌 MRD が化学療法抵抗性を有するメカニズムを解明し、卵巣癌 MRD に対する新規標的分子探索を進める過程で、卵巣癌に対する新たな治療戦略の POC 取得に有用な、微小残存病変を模倣したヒト卵巣癌オルガノイドと Syngeneic モデルとして希少性の高い卵巣癌モデルマウスを独自に開発することに成功した。これにより *in vitro*, *in vivo* の両面から卵巣癌 MRD および微小環境の解析が可能となった。さらに進行卵巣癌の化学療法前後のペア検体を用いた空間的遺伝子発現解析および卵巣漿液性癌モデルマウスを用いた RNA シーケンス解析、プロテオーム解析を行い、インフォマティクス解析により化学療法感受性、予後との比較を行った。それらの結果、化学療法投与後の残存病変において、タンパク質 X が高発現することを明らかにした。さらに化学療法前後のタンパク質 X 発現の上昇率は、再発期間との相関を認め、バイオマーカーとしての可能性が示唆された。そこで卵巣癌 MRD に対する新規治療戦略の POC を取得するため、タンパク質 X を標的とした薬剤の腫瘍縮小効果や生存期間延長効果について、*in vitro*, *in vivo* の両面から検証を行った。現在、論文投稿中である。

公益目的事業 1

第 17 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，五十音順）

	研究者氏名	所属機関名
基礎	北尾 洋之	福岡学園 福岡歯科大学 口腔医学研究センター
	研究課題名	がん化学療法による老化誘導メカニズムの解明と老化がん細胞を標的とする革新的がん治療戦略の構築
	受賞理由	老化誘導という重要ながん化学療法の耐性機序を解明し、さらにその克服に向けた展開を試みており、今後新しいがんの創薬につながるユニークな成果が期待出来る
	西川 博嘉	国立がん研究センター研究所 腫瘍免疫研究分野
	研究課題名	がんの免疫抑制微小環境を標的としたがん免疫プレシジョン医療の展開
	受賞理由	腫瘍及び周囲微小環境での遺伝子変化、免疫応答などの解析から Treg の意義づけを解明し、効果予測マーカーや新規治療開発につなげた

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	岡崎 慶斗	東北大学加齢医学研究所 遺伝子発現制御分野
	研究課題名	NRF2 活性化がんにおける Regnase-1 依存的な腫瘍幹細胞性維持機構の解明と Regnase-1 阻害剤の探究
	越智陽太郎	京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座
	研究課題名	癌のエンハンサー異常を標的とする薬物療法の開発
	片山 量平	がん研究会がん化学療法センター 基礎研究部
	研究課題名	側副経路抑制因子の発現喪失を介したがん分子標的薬耐性出現機構とその克服法の探索
	園下 将大	北海道大学遺伝子病制御研究所 がん制御学分野
	研究課題名	補酵素産生系を標的とする新規膀胱がん治療戦略の創出
	星 誠二	福島県立医科大学医学部 泌尿器科学講座
	研究課題名	α 線放出核種 ^{211}At を用いた新規 PSMA 放射線リガンド治療薬の開発
臨床	吉田 健一	国立がん研究センター研究所 がん進展研究分野
	研究課題名	難治性急性骨髄性白血病における新規治療標的探索・治療法開発
	越智 俊元	愛媛大学大学院医学系研究科 血液・免疫・感染症内科学講座
	研究課題名	有効性と安全性を両立する新規キメラ抗原受容体遺伝子の開発とがん治療への応用
萌芽的研究	美馬 浩介	熊本大学病院 消化器癌先端治療開発学寄附講座
	研究課題名	血中微生物由来 DNA と癌免疫微小環境を標的とした消化器癌の新規バイオマーカーと革新的治療法の開発
	諸富 洋介	九州大学薬学研究院 革新的バイオ医薬創成学
研究課題名	アミノアシル tRNA 合成酵素が肺癌の微小残存病変へ及ぼす影響の解明	
萌芽的研究	小林 祥久	国立がん研究センター研究所 分子病理分野
	研究課題名	スプライシングを標的としたがん治療
	山田 大祐	岡山大学学術研究院 医歯薬学域（医学系）組織機能修復学分野
	研究課題名	ヒト多能性幹細胞由来肉腫モデルを用いた増悪因子間相互作用を標的とする新規がん幹細胞根絶薬の開発
萌芽的研究	吉田 遼平	旭川医科大学 内科学講座（循環・呼吸・神経病態内科学分野）
	研究課題名	免疫チェックポイント阻害薬抵抗性 KRAS 肺がんにおける新規治療戦略の開発

	研究者氏名	所属機関名
萌芽的研究 (第十六回継続助成)	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
	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	フェロトー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

公益財団法人 小林がん学術振興会 第 17 回研究助成金贈呈式



2023年6月17日 於：経団連会館 ダイアモンドルーム





がん化学療法による老化誘導メカニズムの解明と 老化がん細胞を標的とする革新的がん治療戦略の構築

¹福岡歯科大学・口腔医学研究センター

²九州大学医学研究院・消化器・総合外科

³九州中央病院

⁴済生会福岡総合病院

⁵錦病院

⁶九州がんセンター・乳腺科

⁷群馬大学大学院・総合外科学講座・消化管外科分野

⁸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

北尾 洋之¹ 飯森 真人¹ 野中謙太朗^{2,3} 藤本 禎明^{2,4}
枝廣圭太郎^{2,5} 中西 良太² 徳永えり子^{2,6} 佐伯 浩司^{2,7}
沖 英次² 掛地 吉弘^{2,8} 吉住 朋晴²

はじめに

がん化学療法は原発巣の外科的切除のみで治癒が見込めないときの治療選択肢である。腫瘍縮小などの抗腫瘍効果がみられる場合でも、その後再発に至ることも多く、再発後の治療は困難を極める。がん化学療法が効果を発揮し、腫瘍の縮小がみられるとき、腫瘍の中ではアポトーシスやネクローシスといった形での細胞死に加え、増殖停止した状態に陥るがん細胞が存在することが知られている。このようながん細胞の増殖停止は、細胞老化誘導プロセスを経ていることがあり、治療誘導性細胞老化（therapy-induced senescence: TIS）と呼ばれ、抗腫瘍効果の一つの形であるとされてきた¹⁾。しかし TIS に陥ったがん細胞は、その後再増殖し、それに伴いがん幹細胞様の性質を獲得し、悪性度の増したがん細胞に変容することが示され²⁾、がん化学療法時にみられる再発やその再発がんのもつ治療を困難とする性質との関連が指摘されている^{3,4)}。がん化学療法の効果をより確実なものにするためには、このような TIS に陥るがん細胞の発生メカニズムを解明し、そのような細胞の発生を防ぐ、あるいは TIS に陥ったがん細胞を効果的に除去する戦略が必要である。われわれは、がん化学療法による老化誘導メカニズムの解明を通じて、老化がん細胞を標的とするがん治療戦略の構築を目指してきた。

I. 本研究の背景

ゲノム不安定性は腫瘍が不均一ながん細胞集団となり様々な特徴を獲得するに当たり、その基礎となる性質である⁵⁾。細胞にはゲノム恒常性を維持するための様々なセーフティ機構が存在するが、いったんそれが破綻するとゲノムが不安定になり、変異が蓄積する。その結果、細胞の異常増殖が抑えられなくなると、がんの発生・進展に至る。たとえば色素性乾皮症やファンconi貧血のような DNA 修復・DNA 損傷応答機構に異常のある遺伝性疾患においては、若年性がん発症率が非常に高いことが知られており、ゲノム恒常性維持機構の破綻に伴うゲノム不安定性ががんの発生・進展の主要な要因の一つであることを支持している。がん予防を考える上ではゲノム恒常性維持機構をいかに正確に機能させ続けることができるかが鍵である。一方でがん治療を考える上で、ゲノム不安定性に起因するがんの不均一性へのアプローチが重要で、その技術は広くがん治療に応用できることが期待できる。

がん化学療法は原発巣の外科的切除のみで治癒が見込めないときの治療選択肢である。このような状況では、がん細胞は原発巣にとどまらず、全身に散らばっており、そのようながん細胞をいかに効率よく死滅させるかがその後の治療成績を決める。近年、がん治療の領域でも様々な分子標的治療薬の開

発が進んでおり、ゲノム解析を組み合わせたテーラーメイド治療を目指す方向がある。しかしながら、がんはその進展に伴い変異が蓄積するという性質をもつため、1人の患者の腫瘍、あるいは一つの腫瘍塊の中ですら均一ではなく、多様性がみられることがほとんどである。そのため、一つの分子を標的とした治療だけではすべてのがん細胞を死滅させることが難しいことが想定される。がん細胞に対し広く毒性をもたらす抗がん剤を用いたがん化学療法は、副作用の問題はあるものの、その治療選択肢として重要であり、現在、開発が進められている分子標的治療薬とうまく組み合わせることによる新たながん治療戦略が期待できる。

抗がん剤には大きく分けて、DNA損傷を引き起こすものと染色体分配が行われる分裂期に微小管ダイナミクスを攪乱するものが存在する。DNA損傷を引き起こす抗がん剤の感受性は、その抗がん剤の作用で発生するDNA損傷の修復にかかわる因子を欠損させることで亢進させることができる。さらにDNA損傷を引き起こす抗がん剤の中でDNA複製が行われるS期に作用するものは、がん細胞にDNA複製の進行を妨げることによるストレス（複製ストレスという）を誘導することが知られている。この複製ストレスが誘導された時、がん細胞は非常に脆弱となる。これは正常細胞ががん化するプロセスにおいて複製ストレスが誘導されることが多く、それを乗り越えて生存しているがん細胞にはもとより、正常細胞より強い複製ストレス負荷が加わっていることが原因であると考えられている⁶⁾。現在、がん化学療法に使用されている抗がん剤には、このような複製ストレスを誘導するものが多い⁷⁾。このような抗がん剤がどのように作用して抗腫瘍効果を発揮するのか、またがん治療において有効性は示されているが、頻繁にみられる再発や治療抵抗性獲得はどのように起こるのか、そのような問題を克服し、治療効果を高めるための共通の戦略はあるのかについては、まだ解決されているとはいえない状況である。

われわれは、これまでがん化学療法で使用される抗がん剤について、その作用メカニズムの解明と感受性を規定する因子の探索を行ってきた⁷⁾。そのような解析を通じて、様々な抗がん剤の作用によりATRやChk1といったチェックポイントキナーゼが

活性化すること⁸⁻¹¹⁾、またATRやChk1を抑制することでがん細胞の抗がん剤に対する感受性を顕著に高められること¹¹⁾を見いだしてきた。ATRやChk1は様々な内的、外的要因によって発生するDNA損傷に伴う複製ストレスに応答して活性化し、ゲノム恒常性を維持する働きがある¹²⁾。抗がん剤の作用によって活性化するATRやChk1がどのように抗がん剤に対する耐性獲得に寄与するのかについては、それぞれの抗がん剤による違いもあり、未解明な部分が残されていた。

われわれは、新しい抗がん剤の抗腫瘍成分であるトリフルリジン（FTD）の作用メカニズム解析を通じて、この薬剤ががん細胞に複製ストレスを加えることにより、効率よく細胞老化を誘導することを見いだした。一般的に細胞老化は不可逆的な細胞増殖停止をもたらすものであるが、がん細胞における治療誘導性細胞老化（TIS）では、その後再増殖することが多く、その際がん幹細胞様の性質を獲得し、悪性度の増したがん細胞に変容することが報告されている²⁾。われわれは、ATRがこのTIS誘導プロセスで重要な働きをしていること、さらにATRの機能を抑制することによりTIS誘導を回避させ、効率よく細胞死を誘導できることを見いだした。TISはがん化学療法の治療効果を著しく低下させる元凶となっている可能性がある^{3,4)}。それを回避する戦略は、今後のがん化学療法を進める上で組み入れる必要のあるものであると考えられる。また、TISに陥ったがん細胞特異的に殺傷する戦略¹³⁾も重要であり、この二つを組み合わせることにより、がん化学療法の治療効果が著しく向上することが期待できる。

II. トリフルリジン・チピラシル (FTD/TPI: ロンサーフ®)

トリフルリジン・チピラシル [略称: FTD/TPI; 開発コード: TAS-102; 商品名: ロンサーフ® (LONSURF®)] は5-FU系薬剤を含む標準治療に不応不耐となった進行再発大腸癌、胃癌に対する治療薬として承認された新しい経口ヌクレオシド系抗癌性腫瘍薬である¹⁴⁻¹⁶⁾。その薬効成分トリフルリジン（FTD）は、チミジンのC-5位のメチル基の三つの水素がフッ素に置き換わったヌクレオシドアナログである（**図1**）。FTD単剤では肝臓で迅速に分解されてしまうため、血中濃度を持続できないことが問

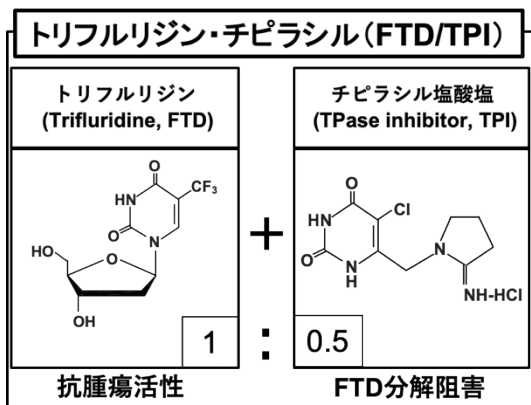


図1 トリフルリジン・チピラシル
(開発コード: TAS-102; 商品名: ロンサーフ®)

題であったが、チピラシル (TPI) を配合することにより肝臓での FTD 分解を抑制し、血中濃度維持を実現した。その結果、治験を経て2014年まず本邦で抗腫瘍薬として上市を実現した。FTD/TPIの抗腫瘍活性はFTDに規定され、FTDがヌクレオシドアナログとしてがん細胞のDNA複製に伴いゲノムDNAに取り込まれ、「DNA機能障害」を引き起こすことで抗腫瘍効果を発揮すると想定されていた¹⁷⁾。しかし、その分子メカニズムについては未解明な部分が多かった。われわれは、p53が正常に機能するヒト大腸がん細胞株HCT116を用い、FTDと5-FUの代謝産物の一つであるFdUrdを比較することでその作用メカニズム解明を試みた。当初想定されていたとおり、FTDはゲノムDNA中に大量に取り込まれるが、DNA鎖切断については多くは誘導しないことが明らかとなった。FTDのこの性質はFdUrdがあまり多くゲノムDNAに取り込まれることなく、顕著なDNAの一重鎖切断および二重鎖切断を誘導したのと対照的であった。この結果は臨床治験において5-FUによる治療に不応になった症例でFTD/TPIの治療効果が確認されたこととの関連をうかがわせるものである。また、FTDはp53経路を強く活性化し、核型が4倍体になった状態で細胞増殖を停止することも明らかになった。FTDのようにDNA鎖切断を強く誘導しない抗がん剤であっても、p53の活性化を介して腫瘍の増殖を効果的に抑制できることを示す結果であった⁹⁾。

FTDはゲノムDNA中に取り込まれることで抗腫瘍効果を発揮するため、がん細胞内に取り込まれたFTDの検出・定量はその作用メカニズムを解明す

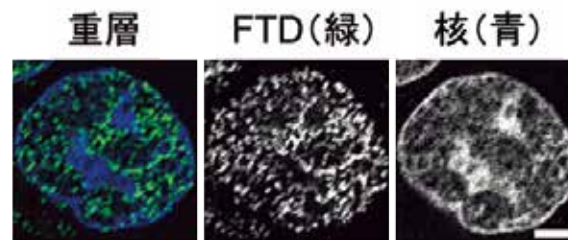


図2 抗BrdU抗体によるFTD検出
(Kitao H, et al. *Sci Rep* 2016より)

る上でも、また臨床的にFTD/TPIの抗腫瘍効果を予測・評価する上でも重要な指標となることが期待される。われわれは、FTDとハロゲン型ヌクレオシドアナログBrdUとの構造的類似性に着目し、細胞のDNAに取り込まれたFTDを市販の抗BrdU抗体で認識できることを発見した(図2)¹⁸⁾。この発見は基礎研究において、がん細胞株におけるFTDの追跡を可能とただけでなく^{10, 19, 20)}、FTD/TPIを内服した患者より得られた臨床検体(腫瘍組織や血液サンプル)におけるFTDの検出を可能とした²¹⁻²³⁾。FTD/TPIを内服した患者由来の臨床検体を用いた一連の研究で、FTDが腫瘍だけでなく、骨髄由来の末梢血単核球でもゲノムDNAに取り込まれること²³⁾、さらに治療開始1週目の末梢血単核球への取込みは、早期(1か月以内)の重篤な血液毒性(好中球減少)の出現頻度と関連があること²²⁾を示すことができた。

同じ抗体が認識するほど構造の類似したBrdUとFTDは同じようにがん細胞のゲノムDNAに取り込まれるにもかかわらず、FTDのみが抗腫瘍効果を発揮すると考えられる。その違いはどこにあるのであろうか。われわれは、FTDにDNA複製プロセスそのものを攪乱する性質があるのではないかと考えた。そこでFTDがヌクレオシドアナログとしてゲノムDNAに取り込まれるときのDNA複製フォークの伸張速度をDNAファイバーアッセイにより評価した。するとBrdUと同じハロゲン型ヌクレオシドアナログIdUを含むDNA複製フォークの伸張速度に比べて、FTDを含むDNA複製フォークの伸張速度は顕著に遅くなることを見いだした(図3)¹⁰⁾。またFTDの添加時のみ複製チェックポイントキナーゼChk1のリン酸化が検出されたことから、複製ストレスが誘導されていることも確認された。これらの結果から、FTD自身がDNA複製時にDNA

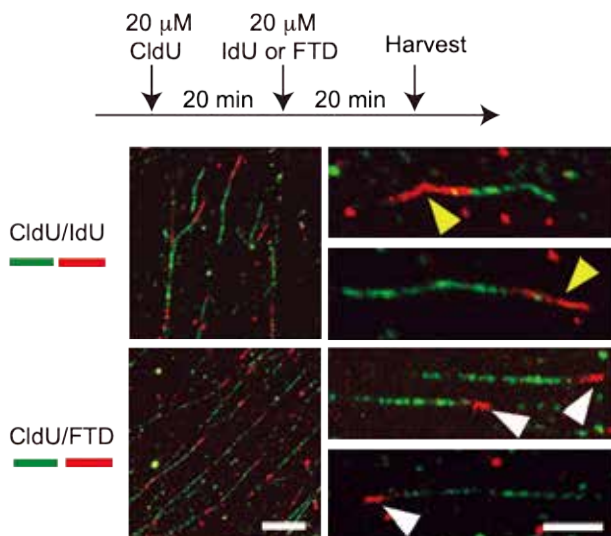


図 3 FTD を含む複製フォーク伸長の遅延 (IdU (黄矢頭) を含むフォークの長さより FTD (白矢頭) を含むフォークの長さが短い) (Kataoka Y, et al: *Mol Cancer Res* 2020 より)

に取り込まれる段階で DNA 複製反応を抑制していることが予想された。このことを証明するために、ヒトの DNA 複製反応にかかわる因子を精製タンパクとして用いた試験管内での DNA 複製反応再構築系による実験を行った。その結果、dTTP (チミジン三リン酸体) の代わりに FTD-TP (FTD 三リン酸体) を加えたとき、DNA 複製反応において機能する DNA ポリメラーゼ δ および ϵ による DNA 鎖伸張反応効率が顕著に低下することを見いだした (図 4)。これは DNA ファイバーアッセイにより細胞レベルでみられた結果が、FTD 自身の性質によるものであることを証明する結果であった。また、BrdUTP (BrdU 三リン酸体) を加えたときにはそのような DNA 鎖伸張反応効率の低下がみられなかったことから、この性質の FTD 特異性が確かめられた。さらに FTD を含む鋳型 DNA を用いた試験管内での実験でも、DNA ポリメラーゼ δ および ϵ による DNA 鎖伸張反応が顕著に抑制されることも明らかになった。このことから、FTD はヌクレオチドとして DNA 複製過程で DNA 鎖に取り込まれる過程において、DNA 鎖伸張反応効率を低下させるのみならず、DNA に取り込まれた FTD が次の S 期に入り鋳型 DNA に存在した場合でも DNA 鎖伸張反応効率を低下させ、複製ストレスを誘導する要因となると考えられた¹⁰⁾。FTD のこのような性質がその後の抗腫瘍効果につながる「DNA 機能障害」の実態ではないかと考えている¹⁷⁾。

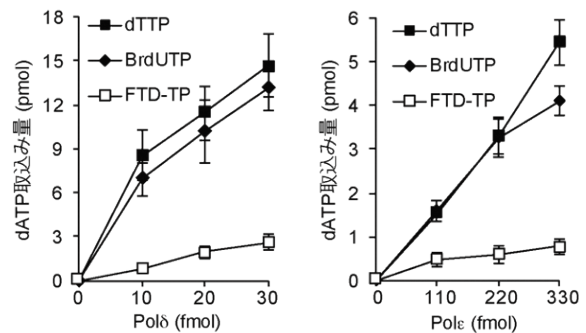


図 4 試験管内 DNA 複製反応系での FTD-TP による DNA 複製阻害効果 (Kataoka Y, et al: *Mol Cancer Res* 2020 より)

FTD の作用により複製ストレスが誘導されたがん細胞は、その後どのような運命をたどるのであろうか。われわれは、間期の細胞周期進行を可視化できる Fucci システム²⁴⁾を導入したヒト大腸癌細胞株 HCT116 を用いて、FTD を作用させたときの細胞周期進行について、蛍光ライブイメージングによる観察を行った。まず、FTD に起因する複製ストレスにより、S 期開始から G2 期終了までの時間が遅延した。p53 が機能するがん細胞 (HCT116) では、多くの細胞で G2 期から M 期へ進行することなく、そのまま G1 期へ移行する分裂期スキップという現象が観察された。その後、これらの細胞は老化付随ガラクトシダーゼ (SA- β Gal) 陽性となり、細胞老化が誘導されていることが確認された。一方、p53 を欠損させたがん細胞 (HCT116 p53 ノックアウト細胞) では、G2 期から M 期へは進行するが、分裂後期に進行しても姉妹染色体が絡み合って両極への分配がうまく完了できないまま分裂期を終了し、次の G1 期へ進行してしまうことが明らかとなった。その結果、核の断片化が生じてしまい、その後細胞死に至ることが明らかになった (図 5)¹⁰⁾。このように、FTD はがん細胞に対して、S 期に複製ストレスを誘導することをきっかけとして、その後の分裂期を挟んで G2 期から次の G1 期に至るプロセスに作用することにより抗腫瘍効果を発揮すること、さらに p53 の活性化を通じて高い確率で治療誘導性細胞老化 (TIS) を誘導できる抗がん剤であることが明らかになった。

Ⅲ. 抗がん剤による老化誘導と分子標的薬による運命転換

FTD が複製ストレスを惹起し、p53 の活性化、分

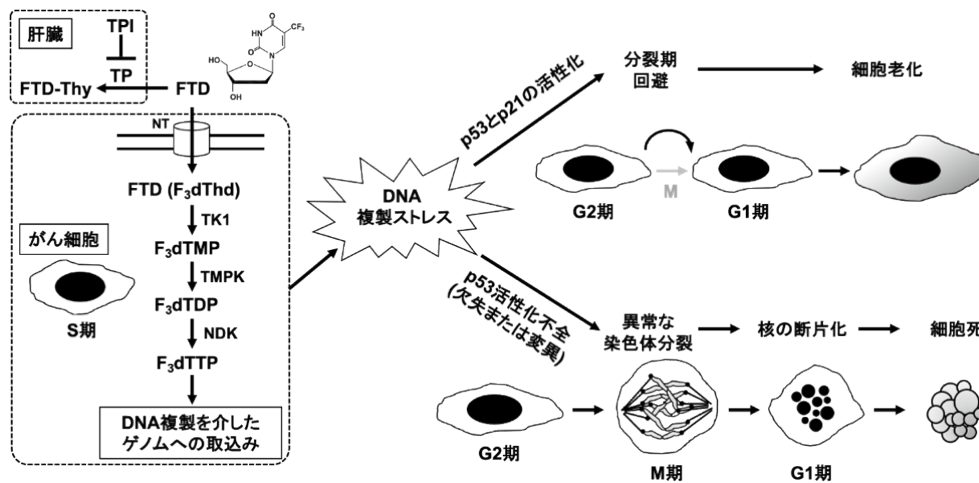


図 5 明らかになった FTD の作用メカニズム
(Kataoka Y, et al: Mol Cancer Res 2020 より)

裂期スキップを経て TIS を誘導することが明らかになった。他の DNA 損傷を引き起こすタイプの抗がん剤でもがん細胞の TIS が誘導されることが報告されており¹³⁾、共通のメカニズムが関与している可能性がある。がん細胞における TIS では、その後再増殖し、その際がん幹細胞様の性質を獲得し、悪性度の増したがん細胞に変容することが報告されている²⁾。がん化学療法による治療に伴う再発や薬剤不応の原因となっている可能性があり、その対策が必要である。また正常細胞の場合、増殖限界に至り、テロメア長が短縮した場合の他に、酸化ストレス、DNA 損傷、活性型がん遺伝子発現など、様々な要因で細胞老化状態に陥ることが知られている。抗がん剤の作用によるがん細胞の TIS は、正常細胞で見られる老化と類似する部分があるが、質的に大きく異なる可能性があり注意が必要である¹³⁾。

われわれは、がん細胞の TIS への対策を考えるに当たり、二つのアプローチを想定した。まず一つは、TIS に陥ったがん細胞特異的に細胞死を誘導する方法である。これはセノリシスと呼ばれる方法で、現在アンチエイジングの領域で特に注目されている方法である²⁵⁾。われわれは、セノリシス効果が報告されている化合物について検証を行ったところ、Bcl-2 ファミリーに対する阻害剤を用いたとき、FTD による TIS 細胞に特異的な細胞死を誘導できることを確認した。ただ、他の化合物では TIS 細胞特異的な細胞死が確認できないものも存在し、正常細胞でのセノリシスとの違いが存在する可能性があると考えている。もう一つは、がん細胞を TIS に陥らせるこ

となく細胞死にその運命を転換させる方法である。以下にこの方法について議論する。この二つの方法を編みだすことができれば、うまく組み合わせることにより TIS に伴う問題を解決する糸口になると期待される。

がん細胞の運命を TIS から細胞死に転換させる方法を考えるに当たり、われわれは G2 期に着目することとした。S 期と分裂期の間の G2 期は、染色体分配への準備期間と考えられており、染色体分配に入る前に DNA 複製の過程で DNA 上に生じた様々な障害を取り除くために必要な時期と考えられる。そのため、抗がん剤などの作用により過剰な DNA 障害が発生した場合には G2 期に影響がでることが予想された。しかし、これまでは特に S 期と G2 期を見分けることが難しく、G2 期に起こる現象を正確に評価することが難しかった。われわれは、抗がん剤 (FTD) の作用による分裂期に至るプロセスの変化をとらえるために、G2 期を蛍光色で見分けられる Fucci 細胞 (PIP-Fucci 細胞)²⁶⁾を用い、蛍光ライブイメージングなどの生細胞観察により G2 期を評価することとした。PIP-Fucci システムを組み込んだヒト大腸がん細胞株 HCT-116 を FTD 含有培地で培養したところ、多くの細胞が S 期から G2 期に入り、分裂期スキップを経て、G1 期に進行するという細胞老化誘導プロセスを経ていたが、その中で G2 期が顕著に遅延することを見いだした。G2 期遅延は薬剤なしのときに比べて平均で 8 倍以上となっていたことから、TIS 誘導との関連が示唆された。

FTD 含有培地で培養した細胞では、複製ストレ

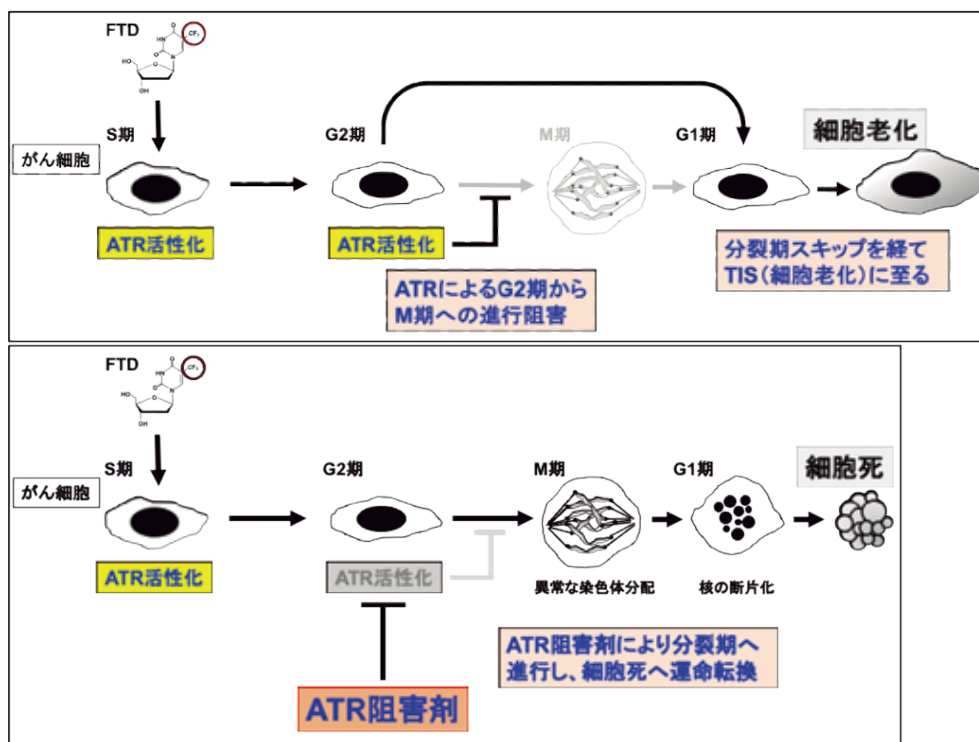


図 6 ATR 阻害による TIS から細胞死への運命転換

スによりファンconi貧血経路が活性化すること、また多くの細胞がS期を完了した状態でも一本鎖DNA結合タンパクRPA32が核内フォーカスを形成することをわれわれは明らかにしていた¹⁰⁾。そこで、FTDの作用で形成される一本鎖DNA構造によりDNA損傷応答因子ATRがG2期でも活性化され、G2/M期移行を妨げるチェックポイント機構によりG2期が遅延しているのではないかと仮定した。まず細胞を同調し、FTD含有培地で培養したところ、細胞がS期からG2期に入っても、ATR活性化の指標である自己リン酸化や下流因子のChk1のリン酸化を検出することができた。続いて、PIP-Fucciシステムを組み込んだHCT-116細胞をFTD含有培地で培養し、S期からG2期に移行する時期を狙ってATRキナーゼ活性に対する特異的な阻害剤を添加したところ、G2期が顕著に短縮し、細胞はG2期からM期(分裂期)へ移行した。しかし、この細胞では姉妹染色体を二極に分配することができず、そのまま分裂期を脱出し次のG1期へ移行した。その過程で核が断片化し、その後、細胞死へと至ることが明らかとなった(図6)。このとき分裂前期の染色体を展開し観察すると、クロマチン凝縮が不十分で異常な染色体構造が観察された。このように姉妹染色体が異常な構造をしているため、うまく両極

に分配されず染色体分配異常が起こり、そのまま分裂期を脱出してしまうことで、細胞死につながるような致命的なDNA損傷が発生してしまったのではないかと考えている。

IV. 今後の展望と課題

われわれが取り組んできた抗がん剤作用メカニズムに関する研究は、臨床の現場において、実際にがん患者の治療のために使用されているが、これまであまり明らかにされてこなかったその分子メカニズムの解明に貢献してきた。重要なことは、抗がん剤FTDの直接の作用点がDNA複製の行われるS期にあるにもかかわらず、がん細胞の運命決定はその後の間期(G2期)、さらにはM期(分裂期)になされていたことである。細胞のがん化において、DNA複製過程におけるストレスの影響がその後の間期、分裂期に及び、染色体分配異常に伴う染色体構造異常、異数性を引き起こすという証拠が得られている²⁷⁾。そのため、複製ストレスはゲノム不安定性を特徴とするがんの発生に関与しており、またがん治療におけるターゲットとしても注目されている^{7, 28)}。FTDの作用メカニズムはこの考え方に沿っており、抗がん剤による複製ストレスがどのようなメカニズムでG2期および分裂期の異常を引き起こすのか、

抗がん剤の細胞殺傷能を高めるためにはどうすればよいかについての現在得られつつある知見が、新しいがん治療戦略につながると期待される。

抗がん剤により誘導される TIS がその後の再発や治療耐性の要因となるがん幹細胞の出現を促すとの報告は^{2,3)}、少なくともがん細胞の TIS 誘導による短期的な腫瘍増殖抑制効果は、必ずしも長期的にみた治癒につながらないことを意味する。TIS 誘導の回避、あるいは老化したがん細胞を標的とした具体的な方策が必要であると考えられた。FTD の作用により TIS 状態に陥ったがん細胞も、その後薬剤を除いてしばらく経つと再増殖を始めることが可能であったことから、FTD を用いた実験系は抗がん剤による TIS 誘導とその生物学的意義の解明、さらにその回避法についての解析に適したモデルになると考えられた。われわれは、この TIS 誘導のプロセスにおいて、ATR の活性化が深くかかわっていることを裏付ける結果を得た。がん治療標的分子として ATR に注目が集まる今²⁹⁾、われわれの知見は抗がん剤による ATR 活性化と TIS 誘導との間に深い関係があること、さらには抗がん剤耐性克服や治療終了後の再発防止に向けて ATR 阻害剤が非常に有効であることを示唆している。これまでに ATR 阻害剤単剤、あるいは抗がん剤治療と ATR 阻害剤との併用に関する臨床試験が行われている²⁹⁾。しかしながら、ATR がどのようなメカニズムで G2 期に活性化し続けているのか、また、この ATR 活性化と TIS 誘導における p53 活性化との間にどのような関係があるのかなど未解決の問題もあり、今後解明していかなければならない課題である。

われわれが明らかにした G2 期の短縮や染色体分配異常は、ATR の下流で活性化し、G2/M チェックポイントを担う Chk1 や Wee1 といったキナーゼに対する特異的阻害剤によっても引き起こされることを確認している。また、FTD の他の TIS を引き起こす抗がん剤の中にも G2 期の遅延を引き起こすものが存在すること、そして、そのような抗がん剤を用いたときも ATR、Chk1 および Wee1 キナーゼに対する阻害剤による G2 期の短縮、染色体分配異常を伴う細胞死が誘導されることも確認された。このことから、TIS を誘導する抗がん剤であっても、適切に分子標的薬を組み合わせることにより、TIS から細胞死へがん細胞の運命を転換させることで高い

治療効果につながることを期待される。われわれの発見は、がん治療薬としての ATR をはじめとするチェックポイントキナーゼ阻害剤のさらなる可能性を示すものであり、今後の新規化合物の創成を促すものである。将来、この「G2 期を標的としたがん治療」の効果が確かめられ、がん治療に貢献する日がくることを期待したい。

謝辞: この度は荣誉ある小林がん学術賞を受賞させていただき、ありがとうございます。小林がん学術振興会の皆様、ならびに選考委員の先生方に心よりお礼申し上げます。これを糧に今後も精進していきます。また、紹介させていただいた研究において、基盤となり支えていただいた方々、ならびに協力いただいた共同研究者の方々に感謝いたします。

逆井 良, 坂井亜希子 (金沢医科大学), 清成信一 (北里大学), 渡邊すぎ子 (熊本大学), 小杉聖子, 山口淳子 (福岡歯科大学), 森田 勝, 木村和恵 (九州がんセンター), 吉永敬士 (嶋田病院), 藤中良彦 (九州中央病院), 久保信英 (北野クリニック), ムンフボルト・トール (モンゴル), 山下奈真 (がん研有明病院), 秋山真吾 (神戸大学), 河野浩幸 (おんが病院), 安藤幸慈, 中島雄一郎, 邱仕超, 大森幸恵, 夏越啓多 (九州大学), 鈞本敏樹 (九州大学名誉教授), 藤澤 遼 (ダンディー大学・イギリス), 三浦大典 (産業技術総合研究所), 一瀬智美 (九州大学農学研究院), 大川恭行, 須山幹太 (九州大学医学研究院), 鐘巻将人 (国立遺伝研究所), 大戸茂弘 (九州大学薬学研究院), 高田 穰 (京都大学名誉教授) [敬称略, 括弧内は現所属]

文 献

- 1) Ewald JA, Desotelle JA, Wilding G, *et al*: Therapy-induced senescence in cancer. *J Natl Cancer Inst* **102** (20): 1536-1546, 2010.
- 2) Milanovic M, Fan DNY, Belenki D, *et al*: Senescence-associated reprogramming promotes cancer stemness. *Nature* **553**(7686): 96-100, 2018.
- 3) Dou Z and Berger SL: Senescence Elicits Stemness: A Surprising Mechanism for Cancer Relapse. *Cell Metab* **27**(4): 710-711, 2018.
- 4) Medema JP: Escape from senescence boosts tumour growth. *Nature* **553**(7686): 37-38, 2018.
- 5) Hanahan D and Weinberg RA: Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* **144**(5): 646-674, 2011.
- 6) Dobbelsstein M and Sorensen CS: Exploiting replicative stress to treat cancer. *Nat Rev Drug Discov* **14**(6): 405-423, 2015.
- 7) Kitao H, Iimori M, Kataoka Y, *et al*: DNA replication stress and cancer chemotherapy. *Cancer Sci* **109**(2): 264-271, 2018.
- 8) Sakasai R, Sakai A, Iimori M, *et al*: CtIP-and ATR-

- dependent FANCD1 phosphorylation in response to DNA strand breaks mediated by DNA replication. *Genes Cells* **17**(12):962–970, 2012.
- 9) Matsuoka K, Iimori M, Niimi S, *et al*: Trifluridine Induces p53-Dependent Sustained G₂ Phase Arrest with Its Massive Misincorporation into DNA and Few DNA Strand Breaks. *Mol Cancer Ther* **14**(4):1004–1013, 2015.
 - 10) Kataoka Y, Iimori M, Fujisawa R, *et al*: DNA Replication Stress Induced by Trifluridine Determines Tumor Cell Fate According to p53 Status. *Mol Cancer Res* **18**(9):1354–1366, 2020.
 - 11) Fujinaka Y, Matsuoka K, Iimori M, *et al*: ATR–Chk1 signaling pathway and homologous recombinational repair protect cells from 5-fluorouracil cytotoxicity. *DNA Repair (Amst)* **11**(3):247–258, 2012.
 - 12) Saldivar JC, Cortez D and Cimprich KA: The essential kinase ATR: ensuring faithful duplication of a challenging genome. *Nat Rev Mol Cell Biol* **18**(10):622–636, 2017.
 - 13) Wang L, Lankhorst L and Bernards R: Exploiting senescence for the treatment of cancer. *Nat Rev Cancer* **22**(6):340–355, 2022.
 - 14) Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, *et al*: Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* **372**(20):1909–1919, 2015.
 - 15) Shitara K, Doi T, Dvorkin M, *et al*: Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **19**(11):1437–1448, 2018.
 - 16) Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, *et al*: TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* **13**(10):993–1001, 2012.
 - 17) Utsugi T: New challenges and inspired answers for anticancer drug discovery and development. *Jpn J Clin Oncol* **43**(10):945–953, 2013.
 - 18) Kitao H, Morodomi Y, Niimi S, *et al*: The antibodies against 5-bromo-2'-deoxyuridine specifically recognize trifluridine incorporated into DNA. *Sci Rep* **6**:25286, 2016.
 - 19) Edahiro K, Iimori M, Kobunai T, *et al*: Thymidine Kinase 1 Loss Confers Trifluridine Resistance without Affecting 5-Fluorouracil Metabolism and Cytotoxicity. *Mol Cancer Res* **16**(10):1483–1490, 2018.
 - 20) Kataoka Y, Iimori M, Niimi S, *et al*: Cytotoxicity of trifluridine correlates with the thymidine kinase 1 expression level. *Sci Rep* **9**(1):7964, 2019.
 - 21) Fujimoto Y, Nakanishi R, Nukatsuka M, *et al*: Detection of trifluridine in tumors of patients with metastatic colorectal cancer treated with trifluridine/tipiracil. *Cancer Chemother Pharmacol* **85**(6):1029–1038, 2020.
 - 22) Fujimoto Y, Oki E, Qiu S, *et al*: Monitoring FTD in the peripheral blood mononuclear cells of elderly patients with metastatic colorectal cancer administered FTD plus bevacizumab as first-line treatment. *Cancer Sci* **112**(6):2436–2441, 2021.
 - 23) Nakanishi R, Kitao H, Kiniwa M, *et al*: Monitoring trifluridine incorporation in the peripheral blood mononuclear cells of colorectal cancer patients under trifluridine/tipiracil medication. *Sci Rep* **7**(1):16969, 2017.
 - 24) Sakaue-Sawano A, Kurokawa H, Morimura T, *et al*: Visualizing spatiotemporal dynamics of multicellular cell-cycle progression. *Cell* **132**(3):487–498, 2008.
 - 25) Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, *et al*: Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol* **22**(2):75–95, 2021.
 - 26) Grant GD, Kedziora KM, Limas JC, *et al*: Accurate delineation of cell cycle phase transitions in living cells with PIP-FUCCI. *Cell Cycle* **17**(21–22):2496–2516, 2018.
 - 27) Burrell RA, McClelland SE, Endesfelder D, *et al*: Replication stress links structural and numerical cancer chromosomal instability. *Nature* **494**(7438):492–496, 2013.
 - 28) Gaillard H, García-Muse T and Aguilera A: Replication stress and cancer. *Nat Rev Cancer* **15**(5):276–289, 2015.
 - 29) Lecona E and Fernandez-Capetillo O: Targeting ATR in cancer. *Nat Rev Cancer* **18**(9):586–595, 2018.



がんの免疫抑制微小環境を標的とした がん免疫プレシジョン医療の展開

国立がん研究センター研究所 腫瘍免疫研究分野/先端医療開発センター 免疫 TR 分野
名古屋大学大学院医学系研究科 微生物・免疫学講座 分子細胞免疫学
西川 博嘉

要旨 William B. Coley が「感染症（丹毒）を起こした患者で悪性腫瘍が退縮する」ことを見だし、免疫応答によって悪性腫瘍が縮小する可能性を示した。その後、Coley's toxin によるがん治療の可能性が検討されてから約一世紀がたった。がん免疫研究は up and down を繰り返しながら発展を遂げ、その研究成果の一つである免疫チェックポイント阻害剤の成功により、がん免疫治療は外科的治療、化学療法、放射線療法に続く四つ目のがん治療法として注目を集めている。しかし、依然として併用療法でも奏効率が半数に及ばず、治療効果が限定的であるとともに、非奏効例でも免疫関連有害事象が出現することなどから、有効性の高い新規治療法の開発およびバイオマーカーによる患者層別化の実現が喫緊の課題である。それには、がん免疫の本態を解明して、がん免疫治療の効果の患者間で差（個人差）が生じる機序を明らかにすることが必須である。そのためには、がん微小環境の新規解析法を開発して、免疫細胞とがん細胞の双方に免疫解析とゲノム解析が融合した「免疫ゲノム解析」を進めることが枢要である。本稿では、がん免疫複合治療の最適化を目指した「がん免疫プレシジョン治療」の実現に向けたわれわれの免疫ゲノム解析を用いた取り組みと今後の展望を述べる。

はじめに

免疫系は自己と非自己を識別して非自己を排除することで生体を防御し、「疫」病から「免」れるためのシステムである。したがって、免疫系の根幹は自己と非自己に対する「免疫寛容」と「免疫監視」の誘導とその調節である。がん免疫治療の成功は、がん細胞（がん抗原）に対して成立した免疫寛容を免疫監視の状態に人為的に戻すことが可能であることを示した。このがん抗原に対する人為的な免疫監視の再起動の可否を決める因子を明らかにすれば、免疫学の積年の課題である免疫寛容と免疫監視の調節機序の本態解明につながるとともに、効果的ながん免疫治療の開発の基盤となる。

T 細胞の活性化を調節する免疫チェックポイント分子（PD-1, CTLA-4 など）に対する阻害剤（免疫チェックポイント阻害剤: ICI）のがん治療への臨床応用により、治療効果（＝がん抗原に対する人為的な免疫監視の再起動）には個人差があることが明らか

かになった。免疫寛容と免疫監視の調節機構の解明には、この個人差にチャレンジする必要がある。従来の純系マウスモデルを中心とした研究だけでは不十分である。新たな課題の克服のために、がんと患者（宿主）の両者の多様性を意識した研究を進めることが重要である。そのためにはがん細胞と免疫細胞が直接対峙するがん微小環境を詳細に解析する技術開発が必須であり、われわれは生検組織などの微量のがん組織検体を用いた免疫細胞の解析方法の開発を進めてきた。本手法を用いて、ヒトでゲノム解析および網羅的免疫解析を融合した免疫ゲノム解析によって明らかになった現象、その現象を司る重要な分子メカニズムをマウスモデルに展開して普遍的意義を明らかにするという研究スタイルを確立し、新しい世代の医科学研究を切り拓いてきた。

免疫ゲノム解析により、がん細胞に対する免疫寛容の成立機序として、がん細胞自身もつ遺伝子変異が直接的に免疫系に作用することでがん微小環境に免疫抑制ネットワークを成立させていることを明

1800	1900	1950	
天然痘ワクチン の開発 Edward Jenner	強い炎症を起こしたがん 患者の中に自然にがんが 縮退する症例がある。 William B. Coley	免疫系が「がん」から 生体を防御している。 Paul Ehrlich	「Cancer Immunosurveillance」 免疫系はがん細胞を破壊し、 がんの進展を抑制する。 Lewis Thomas, Macfarlane Burnet
		純系マウスモデルによる がん抗原の存在の可能性 Ludwig Gross	腫瘍に対する自己寛容の成立 Peter B. Medawar, Macfarlane Burnet
1970	1989	2000	現在
ヌードマウスで、 化学発がんの増強 は認められない がん免疫監視機構 の存在否定 Osias Stutman	ノックアウトマウスの作製 ヒトがん抗原の同定 (MZE2 : MAGE-A1) Thierry Boon, Alexander Knuth	「Cancer Immunoediting」 免疫系はがんの進展を抑制すると ともに、「がん」がその微小環境に おいて生存するのにより適したがん 細胞を選択し、増殖に適した免疫 抑制環境を作り上げている。 Lloyd J. Old, Robert D. Schreiber, Mark J. Smyth	免疫チェックポイント阻害剤の成功 がんに対して成立した免疫寛容の人 為的調節が可能であることを示し た。 James P. Allison, Tasuku Honjo

図 1 がん免疫研究の歴史

Coley WB のがん患者での感染症によるがんの自然縮退の観察に端を発するがん免疫研究は長い歴史が存在する。特にキーとなる発見を年代ごとに示す。
黒字: がん免疫を肯定する事象。青字: がん免疫の存在を否定する事象。

らかにした¹⁻⁵⁾。また、PD-1/PD-L1 阻害剤の治療効果を予測する上で、がん微小環境に存在するエフェクター T 細胞 (CD8⁺T 細胞) と免疫抑制細胞 (制御性 T 細胞: Treg 細胞) 上の PD-1 発現比がバイオマーカーとなることを見いだした⁶⁾。このようなわれわれの取り組みを含め、がん免疫治療の効果向上に向けて世界的にも熾烈な研究開発が進められている。免疫寛容と免疫監視の調節機構の解明に向けた現在までのがん免疫研究の問題点を振り返り、それがどのように解決されてきたのか、また残された課題に今後どのようにチャレンジし、展開できるのかについて述べたい。

I. がん免疫研究の歴史

—がんに対する免疫応答は存在するのか (図 1)—

免疫系は生体内に存在する自己と存在しない非自己を識別し、非自己を排除する機構である。がん細胞は遺伝子変異の蓄積により発生することから、正常な細胞が本来もっていない遺伝子変異に由来するタンパク質 (=非自己の物質: 抗原) を有していると考えられる。生体内では絶えずこのような遺伝子変異を伴った異常細胞が出現するものの、免疫系により排除されることで生体は防御されている、という考えを Ehrlich P が二十世紀初頭に提唱した⁷⁾。この概念は、1960 年代に Burnet M と Thomas L により「生体内では頻繁に細胞に遺伝子変異が発生し、異

常細胞 (がん細胞) が出現するが、これらの危険ながん細胞は免疫系により認識され排除される」というがん免疫監視機構 (cancer immunosurveillance) としてまとめられた⁸⁾。免疫系が作動していることの証拠として、がん抗原の存在が重要である。この点については、純系マウスモデルを用いて、化学発がん剤により誘導された同系がん細胞株を移植されてそれらを拒絶したマウスは同じがん細胞株に抵抗性になるが、異なるがん細胞株は拒絶できないことを 1943 年に Gross L が明らかにし、がん拒絶に特異性があることから、標的となる抗原 (がん抗原) の存在が推測された⁹⁾。その後 Foley EJ, Prehn RT や Main JM らにより同様に同系マウスモデルで特異的ながん抵抗性が示され、がん抗原特異的な免疫応答の存在が明らかになった^{10, 11)}。

一方、がん細胞株に特異的な腫瘍拒絶は、化学発がん剤によって誘導されたがん由来の細胞株では認められるが、自然発がん由来の細胞株では認められなかったことや Burnet M や Medawar PB による自己に反応する免疫細胞は排除されるというクローン選択説¹²⁾に基づき、自己もどきであるがん細胞は免疫系に排除されないという、がん免疫に対する否定的な見解も示された。さらに 1970 年代には、胸腺を欠損した (理論上 T 細胞が存在しない) ヌードマウスでも野生型マウスと同等の化学発がんが認められるということが Stutman O らにより報告された¹³⁾。

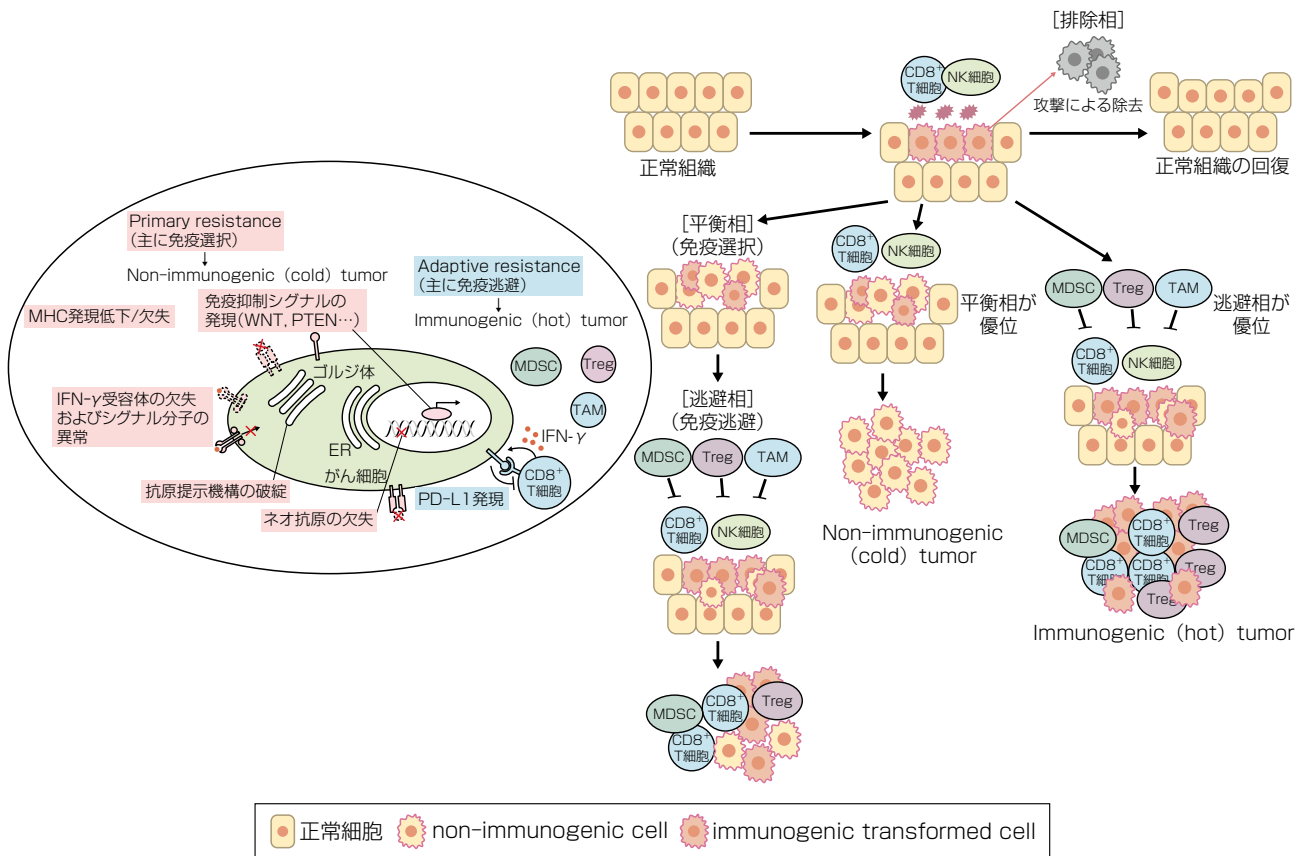


図2 がん免疫編集説
 発がん免疫系とのかわりには排除相、平衡相、逃避相の三つに分けられている。がん免疫編集での平衡相、逃避相にかかわる免疫選択 (primary resistance) と免疫逃避 (adaptive resistance) が作動し、発がんに至る。これらの機序は順番に作動するというよりは、オーバーラップして作動していると考えられる。

また、Coley's toxin による治療成果も十分でなかったことから、がん免疫の存在が疑問視された。

その後、遺伝子改変技術などの研究技術の進歩により、種々の免疫関連遺伝子改変動物などを用いて発がんへの影響が検討された。その結果、リンパ球が存在しない recombination-activating genes (RAG) 欠損マウスや interferon (IFN)- γ やパーフォリンといった抗腫瘍免疫応答にかかわる分子が欠損したマウスでは発がんが促進することが示され、がん免疫監視機構の存在が動物モデルで証明された¹⁴⁾。また、Stutman らが用いたヌードマウスは T 細胞が末梢で残存していることや natural killer (NK) 細胞活性が野生型マウスに比較して高いことも明らかになった。さらに 1991 年には Boon T らによってヒトでがん抗原が同定され、ヒトにおいてもがん免疫の存在が分子的に証明されるに至った¹⁵⁾。

II. 免疫系の発がんにおける役割

がん細胞に対して免疫応答が誘導されることが明

らかになると、「正常な免疫系をもつ生体ではがん細胞に対して免疫応答が誘導されているはずなのに、なぜがんは発症するのか？」という大きな疑問が浮かび上がった。これに対する様々な検討が進められ、野生型マウスおよび免疫不全マウス (RAG 欠損マウス) を用いた発がん実験の結果から、Schreiber RD や Old LJ らによってがん免疫監視から発展したがん免疫編集説 (cancer immunoeediting) が提唱された (図2)¹⁴⁾。野生型マウスで発がんしたがん由来するがん細胞株は野生型マウスに生着する。一方、RAG 欠損マウスで発がんしたがん由来するがん細胞株は RAG 欠損マウスには生着するものの、野生型マウスには生着しない。この結果から、野生型マウスに生じたがんは免疫系に編集 (edit) されているが、RAG 欠損マウスに生じたがんは免疫系に edit されていないため、野生型マウスには生着しないと考えられるようになった。以上から、免疫系が発がんからがんの進展にかかわる過程は、次の三つの相にまとめられている。生体内に異

常細胞（がん細胞）が生じると免疫応答が誘導されて破壊され、がんの進展が抑制される（排除相: elimination）。やがてダーウィンの自然選択説的に免疫系が存在する微小環境において、生存するのに適した免疫原性が低い（免疫応答が容易に誘導されるがん抗原を有しない）がん細胞が選択される（平衡相: equilibrium）。さらに免疫系の恒常性を維持するために存在する免疫抑制細胞や免疫抑制分子をがん細胞は悪用して積極的に抗腫瘍免疫応答を抑制する環境を作り上げ（逃避相: escape）、臨床的「がん」となる。興味深いことに近年のヒト悪性腫瘍の網羅的遺伝子解析データでも、細胞傷害関連分子は免疫抑制分子とともにがん組織に発現している¹⁶⁾といったように、臨床的「がん」で免疫逃避機構の存在の重要性が示されている。つまり、免疫系はがんを攻撃し腫瘍増殖抑制に働く細胞、分子と逆にこれらの抗腫瘍免疫応答を抑制して腫瘍増殖を助ける免疫抑制細胞、分子の両者をもっており、臨床的に認められる「がん」ではそのバランスが免疫抑制に傾いており、がん免疫治療ではこのバランスを免疫賦活化にもっていくことが枢要である。

Ⅲ. がん免疫治療（がんに対する免疫応答の人為的調節）の現在

免疫応答をがん治療に応用する試みは Coley's toxin に始まる¹⁷⁾。その後 Bacille de Calmette et Guérin (BCG) の膀胱がん治療への応用例があるものの¹⁸⁾、免疫療法をがん治療に応用する試みは長年にわたり成功に結び付かなかった。ヒトがん抗原の同定により、がん抗原分子を様々な方法で投与することで抗腫瘍免疫応答を賦活化する試みがなされた。しかしながら、期待されたような臨床効果は認められなかった¹⁹⁾。このとき用いられたがん抗原は、多くのがん患者で共通して発現が認められる分子で、自己由来抗原の発現増強もしくは異常発現による抗原 (shared antigen) であった。自己由来のこれらの抗原に対しては、Burnet や Medawar によって示されたように胸腺での自己反応性クローン (禁止クローン) の負の選択による排除により自己免疫寛容が誘導されていたと考えられる¹²⁾。また、近年の抗原特異的 T 細胞の解析技術の進歩により、胸腺での負の選択を免れた自己反応性 T 細胞が、末梢で免疫抑制細胞の一つである Treg 細胞に抑制さ

れ、不可逆な不応答状態に陥ることで免疫寛容が維持されていることが明らかになっている²⁰⁾。つまり様々な免疫抑制機構が自己抗原に対する免疫寛容維持に働いているため、これらの免疫原性の低い自己抗原に対する免疫応答を活性化するには、免疫抑制の解除などの適切な手法との併用が必要である。Boon らはマウス腫瘍株に mutagen を作用させることで Tum-腫瘍 (mutagen により誘導された抗原により免疫原性が上昇し腫瘍形成ができなくなった腫瘍株) を作製した。これらの Tum-腫瘍で免疫されたマウスは、免疫原性が低い親株に対しても抵抗性になることから、適切な免疫方法により、免疫原性が低い抗原に対しても免疫応答が誘導され腫瘍拒絶を導けることが示唆された²¹⁾。また、mRNA ワクチン技術を応用した neoantigen ワクチンも有望な抗腫瘍効果が認められることが報告されており、今後の展開が期待される^{22, 23)}。

近年 ICI が様々ながん種で良好な抗腫瘍活性を示し、臨床応用されている。しかし、ICIs の単剤での臨床効果は依然として 15~30% 程度で、免疫治療どうしおよび分子標的治療などの他のがん治療法との併用療法や新規がん免疫治療の開発によるさらなる臨床効果の向上が検討されている²⁴⁾。また、がん免疫治療の抗腫瘍効果が生体の免疫応答に依存していることから、がん免疫治療で臨床効果が期待される患者を層別化するバイオマーカーの同定も試みられている。たとえば、PD-L1 発現は IFN- γ などの刺激による IRF1 を介したシグナルに依存している、つまり以前免疫細胞ががん細胞を攻撃した痕跡ともいえるため、がん組織で PD-L1 発現が高い場合、PD-1/PD-L1 阻害剤への反応性が高い。また、がん細胞がもつ遺伝子変異はがん抗原となる可能性があることから、がん細胞がもつ遺伝子変異量 (tumor mutation burden) が多い場合も PD-1/PD-L1 阻害剤による抗腫瘍活性が認められやすいことが示されている²⁵⁾。

Ⅳ. がん免疫治療（がんに対する免疫応答の人為的調節）の今後の展開 —理想的ながん免疫治療とは—

がん組織の PD-L1 発現やがん細胞がもつ遺伝子変異量をバイオマーカーとした場合、免疫チェックポイント阻害剤に対して反応しやすい患者群をエン

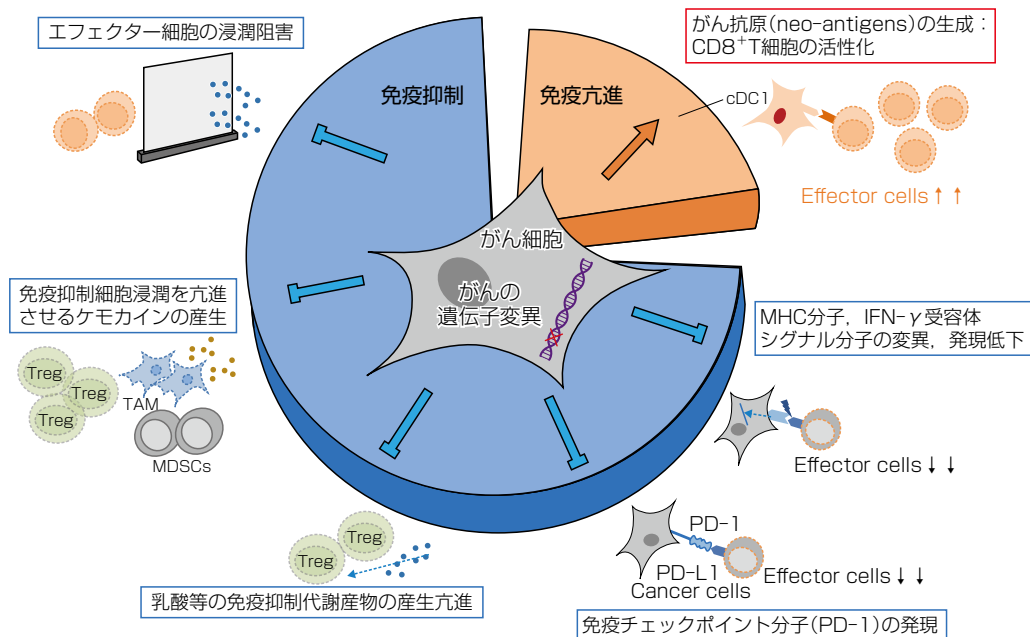


図 3 がん細胞がもつ遺伝子変異が免疫系に与える影響
 がん細胞がもつ遺伝子変異一部は neoantigen として免疫系、特に CD8⁺T 細胞によって認識される。
 一方で様々な機序により直接免疫抑制細胞のがん微小環境への浸潤、活性化にかかる。

リッチできるものの、完全な層別化は難しい。したがって、より正確な効果予測バイオマーカーの同定が必要である。われわれは、がん細胞と免疫細胞が直接対峙するがん微小環境に着目し、生検検体などの微量のがん組織から生きたまま免疫細胞を採取し、保存、測定する手法を開発した²⁶⁾。本手法を用いて PD-1/PD-L1 阻害剤治療を受けた患者のがん微小環境の免疫ゲノム解析を実施し、人工知能(AI)を用いた深層学習による相関解析法を開発して臨床効果との関連を検討した。その結果、がん微小環境の「CD8⁺T 細胞と Treg 細胞上の PD-1 発現バランス」が PD-1/PD-L1 阻害剤の治療効果を高精度に予測する層別化バイオマーカーとなることを見いだした^{6, 27)}。

がん微小環境の PD-1 発現 CD8⁺T 細胞の重要性が明らかになったものの、PD-1 を発現している CD8⁺T 細胞は機能低下した T 細胞であることが示されていたが、それらの T 細胞が認識する抗原は不明であった。がん微小環境では PD-1 発現 CD8⁺T 細胞の多くが、がん細胞の遺伝子変異に由来する抗原 (neoantigen) から強い抗原刺激を受けた CD8⁺T 細胞であることを明らかにした⁶⁾。一方、Treg 細胞上に発現している PD-1 もエフェクター T 細胞の場合と同様に機能低下に関与しており、PD-1 シグナルを阻害することで機能が再活性化 (免疫抑制機

能の増強) することを発見し、PD-1 のがん微小環境での生物学的意義を解明した⁶⁾。また、これらの Treg 細胞の PD-1 発現は、がん細胞の糖代謝により生成される乳酸の代謝を介して誘導されるというまったく新しい機構を見いだした。これにより糖代謝が亢進しているがん (肝転移や MYC 増幅腫瘍) では PD-1 高発現 Treg 細胞が豊富なため、「CD8⁺T 細胞と Treg 細胞上の PD-1 発現バランス」が Treg 細胞に傾き、PD-1 阻害剤に抵抗性となることを示した⁵⁾。よって、これらのがんでは Treg 細胞標的治療の併用が有用であることが示唆された。

がん微小環境が Treg 細胞優位に傾く場合についてさらに検討を進めると、Treg 細胞は炎症が存在する組織に動員され、炎症を取束に向かわせるという従来知られている機序 (=炎症性がん免疫細胞によるケモカイン産生に伴う Treg 細胞の浸潤) とは異なる Treg 細胞の浸潤機序の存在が明らかになってきた²⁸⁾。非小細胞肺癌の EGFR 変異は、EGFR 下流の JNK/cJUN 経路の活性化によりがん細胞自身に Treg 誘導ケモカイン (CCL22) を産生させることで、がん微小環境に Treg 優位の免疫抑制環境を形成していることを明らかにした²⁾。また、胃癌で認められる RHOA 変異は、IRF1 発現に伴う脂肪酸合成に起因する代謝環境の変化による Treg 細胞優位の活性化を誘導して、がん微小環境に

Treg 優位の免疫抑制環境を形成していることを解明した¹⁾。重要なことに、これらの遺伝子異常をもつがん患者では Treg 細胞優位の免疫抑制性のがん微小環境が形成されていることから、免疫チェックポイント阻害剤に対して抵抗性であった。つまり、「がん細胞がもつ遺伝子異常が免疫系に直接影響を与え、がん微小環境に免疫抑制機構を構築する」というまったく新しい機序が存在し、がん免疫治療の効果に影響を及ぼすことを明らかにした (図 3)³⁾。

がんゲノム異常を検出して適切な分子標的薬を用いるがんプレジジョン医療が進められている。がん細胞がもつ遺伝子異常が直接的に免疫系に作用していることを鑑みると、がん免疫治療においてもプレジジョン医療が重要と考えられる。つまり、それぞれの患者のがん微小環境の免疫状態、とりわけ優位な免疫抑制機構の違いを明らかにして、その形成に重要な因子を特定する。その上で PD-1 阻害剤単独治療が適切なのか、それとも Treg 細胞標的治療のような併用療法が必要なのか、もしくは自然免疫から免疫応答を活性化すべきか、さらには体外でエフェクター細胞を作って細胞療法として戻す必要があるかというようなことを検討して、がん免疫治療もプレジジョン医療につなげていくことが今後の理想的ながん免疫治療になると考えられる。そのためには、新規がん免疫治療を開発することに加えて、免疫ゲノム解析によってバイオマーカーを同定し、それぞれの治療法の対象となる患者をあらかじめ同定することが重要になる。

おわりに

近代がん免疫学の父、Old LJ は、“We simply did not know enough before. We now have the tools to properly test the concept of cancer immunotherapy.”と述べている。様々な tools を用いて十分にそれぞれの患者の免疫応答をモニタリングして適切にがん免疫治療を組み合わせることが、がん免疫治療の効果を最大限発揮する上で肝要である。従来、がん細胞がもつ遺伝子変異はがん細胞の増殖にかかわることが示されてきたが、がん微小環境の免疫ゲノム解析の結果、免疫系に直接影響を与え、がん微小環境に免疫抑制機構を構築することが明らかになった。がん免疫治療も免疫ゲノム解析により個々のがん患者の免疫細胞およびがん細胞の特性に基づいた

「がん免疫プレジジョン治療」の展開が枢要である。

文 献

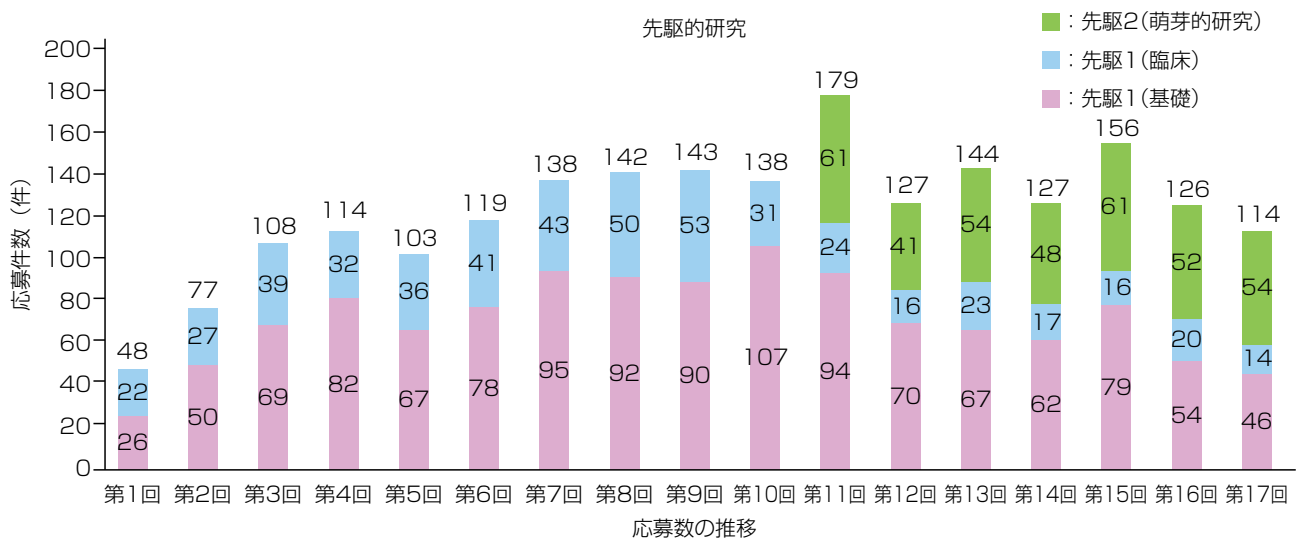
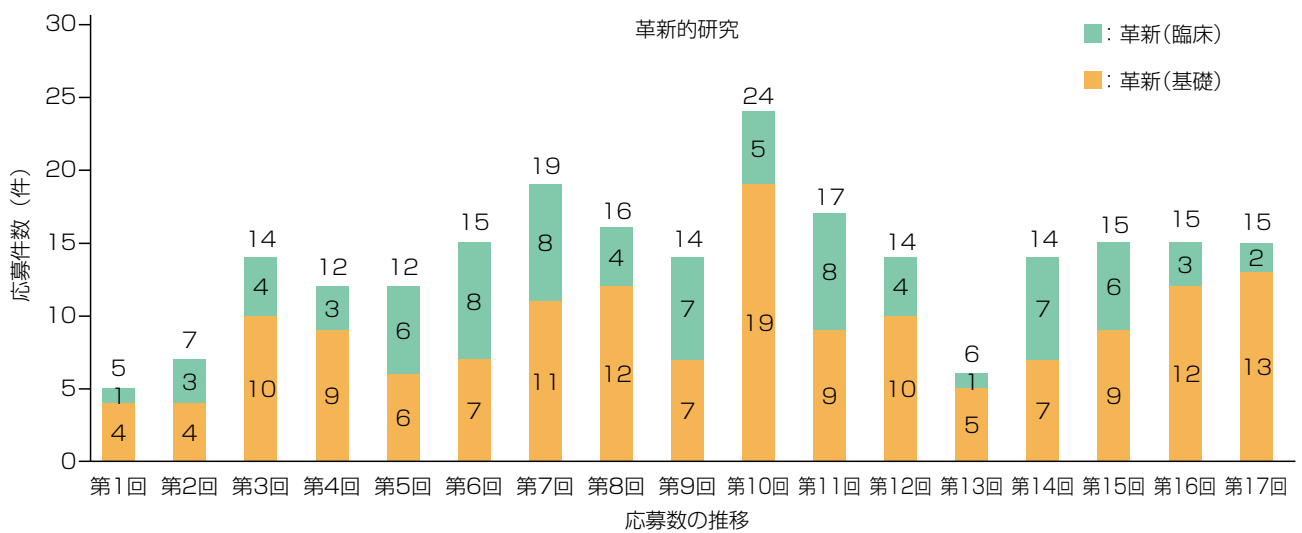
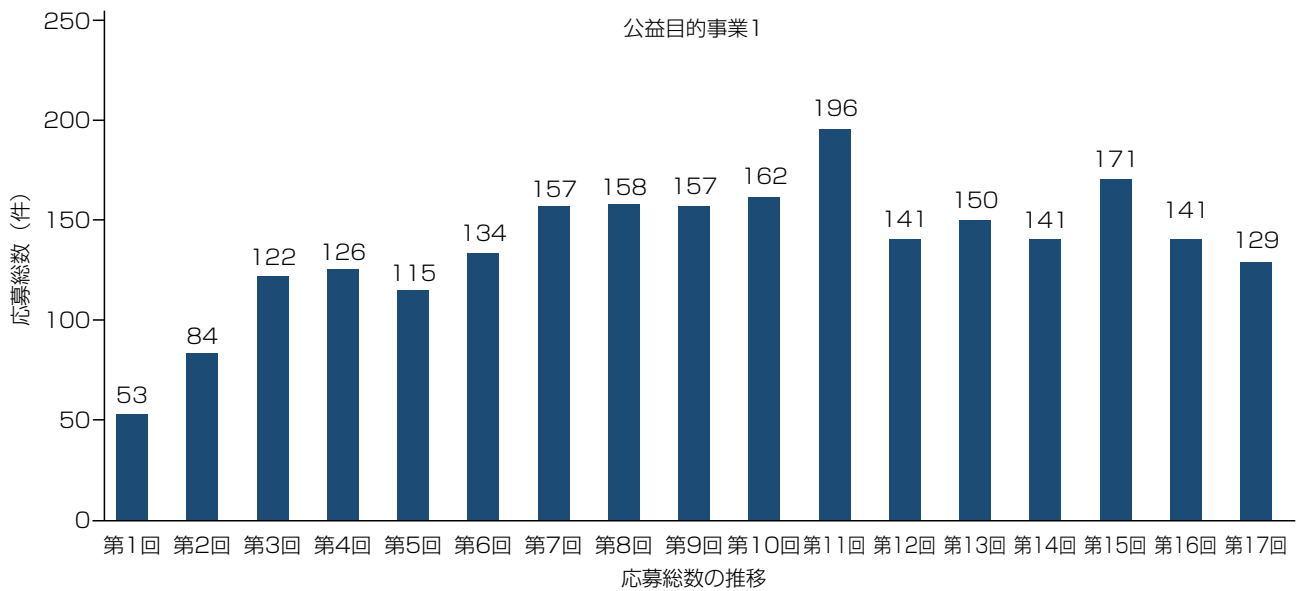
- 1) Kumagai S, Togashi Y, Sakai C, *et al*: An Oncogenic Alteration Creates a Microenvironment that Promotes Tumor Progression by Conferring a Metabolic Advantage to Regulatory T Cells. *Immunity* 53(1):187–203, e188, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.016>
- 2) Sugiyama E, Togashi Y, Takeuchi Y, *et al*: Blockade of EGFR improves responsiveness to PD-1 blockade in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Sci Immunol* 5(43): eaav3937, 2020. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aav3937>
- 3) Kumagai S, Koyama S and Nishikawa H: Antitumour immunity regulated by aberrant ERBB family signaling. *Nat Rev Cancer* 21(3): 181–197, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-00322-0>
- 4) Takeuchi Y, Tanegashima T, Sato E, *et al*: Highly immunogenic cancer cells require activation of the WNT pathway for immunological escape. *Sci Immunol* 6(65): eabc6424, 2021. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abc6424>
- 5) Kumagai S, Koyama S, Itahashi K, *et al*: Lactic acid promotes PD-1 expression in regulatory T cells in highly glycolytic tumor microenvironments. *Cancer Cell* 40(2): 201–218, e209, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.01.001>
- 6) Kumagai S, Togashi Y, Kamada T, *et al*: The PD-1 expression balance between effector and regulatory T cells predicts the clinical efficacy of PD-1 blockade therapies. *Nat Immunol* 21(11): 1346–1358, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0769-3>
- 7) Ehrlich P: Über den jetzigen Stand der Karzinomforschung. *Ned Tijdschr Geneesk* 5: 273–290, 1909.
- 8) Burnet FM: Immunological aspects of malignant disease. *Lancet* 1(7501): 1171–1174, 1967.
- 9) Gross L: Intradermal Immunization of C3H Mice against a Sarcoma That Originated in an Animal of the Same Line. *Cancer Res* 3: 326–333, 1943.
- 10) Foley EJ: Antigenic properties of methylcholanthrene-induced tumors in mice of the strain of origin. *Cancer Res* 13(12): 835–837, 1953.
- 11) Prehn RT and Main JM: Immunity to methylcholanthrene-induced sarcomas. *J Natl Cancer Inst* 18(6): 769–778, 1957.
- 12) Billingham RE, Brent L and Medawar PB: Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature* 172(4379): 603–606, 1953.
- 13) Stutman O: Chemical carcinogenesis in nude mice: comparison between nude mice from homozygous matings and heterozygous matings and effect of age and carcinogen dose. *J Natl Cancer Inst* 62(2): 353–358, 1979.
- 14) Schreiber RD, Old LJ and Smyth MJ: Cancer immunotherapy: integrating immunology's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 331(6024): 1565–1570, 2011. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>
- 15) van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, *et al*: A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 254(5038): 1643–1647, 1991.
- 16) Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, *et al*: Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell* 160(1–2): 48–61, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.12.033>
- 17) Wiemann B and Starnes CO: Coley's toxins, tumor necrosis factor and cancer research: a historical per-

- spective. *Pharmacol Ther* **64**(3): 529–564, 1994.
- 18) Old LJ, Clarke DA and Benacerraf B: Effect of Bacillus Calmette–Guerin infection on transplanted tumours in the mouse. *Nature* **184**(Suppl 5): 291–292, 1959.
 - 19) Rosenberg SA, Yang JC and Restifo NP: Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* **10**(9): 909–915, 2004.
 - 20) Maeda Y, Nishikawa H, Sugiyama D, *et al*: Detection of self-reactive CD8⁺ T cells with an anergic phenotype in healthy individuals. *Science* **346**(6216): 1536–1540, 2014. <https://doi.org/10.1126/science.aal292>
 - 21) Boon T and A Van Pel: Teratocarcinoma cell variants rejected by syngeneic mice: protection of mice immunized with these variants against other variants and against the original malignant cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* **75**(3): 1519–1523, 1978.
 - 22) Lin MJ, Svensson–Arvelund J, Lubitz GS, *et al*: Cancer vaccines: the next immunotherapy frontier. *Nat Cancer* **3**(8): 911–926, 2022. <https://doi.org/10.1038/s43018-022-00418-6>
 - 23) Rojas LA, Sethna Z, Soares KC, *et al*: Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature* **618**(7963): 144–150, 2023. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06063-y>
 - 24) Lesokhin AM, Callahan MK, Postow MA, *et al*: On being less tolerant: enhanced cancer immunosurveillance enabled by targeting checkpoints and agonists of T cell activation. *Sci Transl Med* **7**(280): sr281, 2015. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3010274>
 - 25) Ribas A and Wolchok JD: Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* **359**(6382): 1350–1355, 2018. <https://doi.org/10.1126/science.aar4060>
 - 26) Kobayashi T, Kumagai S, Doi R, *et al*: Isolation of tumor-infiltrating lymphocytes from preserved human tumor tissue specimens for downstream characterization. *STAR Protoc* **3**(3): 101557, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2022.101557>
 - 27) Kamada T, Togashi Y, Tay C, *et al*: PD-1⁺ regulatory T cells amplified by PD-1 blockade promote hyperprogression of cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* **116**(20): 9999–10008, 2019. <https://doi.org/10.1073/pnas.1822001116>
 - 28) Togashi Y, Shitara K and Nishikawa H: Regulatory T cells in cancer immunosuppression—implications for anticancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* **16**(6): 356–371, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0175-7>
-

<参考>公益目的事業1

研究助成（第1回～第17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)
	先駆的研究（臨床）	27	4		先駆的研究1（基礎）	70	7
第3回 (2009年度) 応募総数 122件	革新的研究（基礎）	10	1	第13回 (2019年度) 応募総数 150件	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		革新的研究：小林がん学術賞 （基礎）	5	1
	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)
第4回 (2010年度) 応募総数 126件	革新的研究（基礎）	9	1	第14回 (2020年度) 応募総数 141件	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
	先駆的研究（基礎）	82	7		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
第5回 (2011年度) 応募総数 115件	革新的研究（基礎）	6	1	第15回 (2021年度) 応募総数 171件	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
	先駆的研究（基礎）	67	6		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
第6回 (2012年度) 応募総数 134件	革新的研究（基礎）	7	1	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）	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
	先駆的研究（基礎）	78	6		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
第7回 (2013年度) 応募総数 157件	革新的研究（基礎）	11	1	第17回 (2023年度) 応募総数 129件	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
	先駆的研究（基礎）	95	7		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
第8回 (2014年度) 応募総数 158件	革新的研究（基礎）	12	1	第16回 (2022年度) 応募総数 141件	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
	先駆的研究（基礎）	92	7		革新的研究：小林がん学術賞 （基礎）	13	2
	先駆的研究（臨床）	50	5		革新的研究：小林がん学術賞 （臨床）	2	0 (該当なし)
第9回 (2015年度) 応募総数 157件	革新的研究（基礎）	7	1	第17回 (2023年度) 応募総数 129件	先駆的研究1（基礎）	46	6
	革新的研究（臨床）	7	1		先駆的研究1（臨床）	14	3
	先駆的研究（基礎）	90	7		先駆的研究2 （萌芽の研究）	54	3
	先駆的研究（臨床）	53	4				
第10回 (2016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：小林がん学術賞 （臨床）	5	1				
	先駆的研究（基礎）	107	10				
	先駆的研究（臨床）	31	2				



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 海外派遣事業報告

<団長>鈴木 真也（国立がん研究センター東病院 薬剤部）

山根 孝太（株式会社ファーマシィ）

越智 美月（松山赤十字病院 薬剤部）

田内 淳子（国立がん研究センター東病院 薬剤部）

はじめに

われわれは、小林がん学術振興会による助成の下、米国のがん医療における薬剤師の役割と最新のがん薬物療法に関する知見を修得する目的で日本臨床腫瘍薬学会（Japanese Society of Pharmaceutical Oncology: JASPO）の企画した2022年11月6～12日の7日間の海外研修派遣事業に参加した。今回の研修は米国New York州で行われ、11月7日にTouro College of Pharmacy, 11月8, 9日に米国の中心的ながん専門病院であるMemorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) で研修を行い、11月10日にNew York Oncology Hematology Cancer Center (NYOHC がんセンター) における研修をNational Community Oncology Dispensing Association (NCODA) の案内で行った。当該研修の特色として、保険薬局薬剤師が研修者に含まれていることとMSKCCのみではなく、Pharmacy schoolや地域がんセンターでの研修が含まれていることがあげられる。本稿では特に研修で得られた知見と研修生が行ったディスカッションや国際交流について報告する。

I. Touro College of Pharmacy での 実地研修

JASPOの企画した海外研修プログラムでは、MSKCCにおける研修の前に米国の薬剤師教育とがん専門薬剤師制度について理解することを目的にPharmacy schoolにおける研修を取り入れた。Touro College of Pharmacyにおける研修では、薬

剤師になるための4年間のPharmacy school (Pharmacy schoolによっては3年程度のプログラムもあり)がGraduate school (大学院)に属して存在していることや、Pharmacy schoolにおける実務ベースの教育プログラム、薬剤師免許を得た後に臨床薬剤師になるためのレジデント教育プログラム [Post Graduate Year 1 (PGY1)およびPost Graduate Year 2 (PGY2)], そして専門薬剤師認定制度Broad of Pharmacy Specialties (BPS) のがん領域の専門制度であるBoard Certified Oncology Pharmacist (BCOP) のプログラムについて講義を受け、質疑と意見交換を行うことでその理解を深めた。また、大学内における実務実習のための施設も見学することができた。薬剤師の教育制度が日米で大きく異なることは事前の情報収集で知ってはいたものの、実際説明を受けると教育制度とそれを経た薬剤師の役割について明確かつ深く作り込まれていることを痛感した。

日々、臨床に従事する日本のがんの専門認定を有する薬剤師が大学で教鞭をとる教授陣と薬剤師教育について意見を交わすのは非常に新鮮な時間であった。たとえば緩和医療やアドヒアランスに問題のある患者に対するアプローチについての質問に対しては、治療は患者中心であるという考えの基に、患者の意志を引き出すためのコミュニケーション能力（傾聴、カウンセリング）を養う研修として模擬患者を呼んでの研修、心理学（文化の相違など）、エンゲージメント（服薬に対しての）、多職種（ソーシャルワーカー、牧師）とのかかわりなど充実した薬学教育を行っている話を伺い、日本における薬学教育にはない多様性について学ぶことができた。

日本においては経口抗がん薬の取り扱いが重要視



写真1 Touro College of Pharmacy の教授らと（青いスーツの男性が Dean (学長) の Henry Cohen, PharmD, MSc, FCCM, BCPP, BCGP, 日本人は左から鈴木, 越智, 山根, 田内)

され、地域の保険薬局薬剤師のがん領域における資質向上と専門認定資格の修得が進んでいるが、米国における Community pharmacist はどうなのかという山根の質問については、米国では経口抗がん薬のような高額もしくは特殊な薬剤は Specialty pharmacy から郵送されるので Community pharmacist の教育改善は求められていないが、一般的な薬剤については処方鑑査や病院との連携を担うことについて説明があった。米国では調剤を担う Pharmacy technician という職種が存在し、この資格は Pharmacy school でなくとも Community college におけるプログラムで得ることができる。米国では Community pharmacist として調剤ではなく処方鑑査や薬物治療を実践するための医療従事者として活躍していることについて知り、国の制度や資格の違いにより求められる役割が異なっていくことを学ぶことができた。

II. MSKCC での実地研修

MSKCC では PGY2 の Residency Program Director である Lisa Modelevsky, PharmD, BCOP による指導を中心とした2日間の研修と施設見学を行い、最終日には研修者によるプレゼンテーションとその後意見交換が行われた。前日において Pharmacy school での研修があったため、MSKCC で勤務する薬剤師についてより理解を深めることができていた。日本ではがん専門認定を修得するかでがん

医療に従事する薬剤師として客観的な区別ができるようになるが、米国のがん専門病院では、PGY2 によりがん医療に特化した臨床薬剤師を教育し、そのプログラムを修了すると Clinical Pharmacy Specialist として臨床的業務に配属となり、さらには米国のがん専門薬剤師である BCOP が指導的な立場で活躍するような流れを確認することができた。さらには院内における臨床教育や臨床研究についても専門的なレジデント教育を修了した薬剤師が実施していることは日本のレジデント教育に取り組んでいる田内、鈴木にとって重要な学びであった。また、日本のがん領域に従事する薬剤師の主な役割の一つである調剤業務や抗がん薬調製業務は Pharmacy technician が担い、Clinical Pharmacy Specialist や BCOP がその処方鑑査をコンピュータによる遠隔作業で実施する医療現場は、明らかな日米のがん領域に従事する薬剤師の差であると痛感した。

研修では、専門性が高い薬剤師が多職種チームで最先端医療に携わっている事例を目にすることができた。特に CAR-T 療法を外来治療でできるように奮闘している薬剤師からの話はとても印象的であった。シスプラチンの治療を外来や在宅で行うような話は日ごろ耳にするが、日本では治験の段階で有害事象の管理が難しい治療を BCOP がチーム医療で外来管理を目指す話からは、ドラッグラグが未だ存在し、海外で新薬の有害事象に取り組む薬剤師から学ぶ重要性を感じた。米国における Community pharmacist との連携についてのディスカッションでは大学での講義であったように Specialty pharmacy が経口抗がん薬の受け渡しを斡旋しているのかかわりがないことについて確認がされた。日本の外来がん薬物療法や経口抗がん薬の管理について説明すると Community pharmacist の資質向上を目指す日本の動きに米国薬剤師は感銘を受けていた。

2日目に行われた成果報告会では成果についてプレゼンテーションと意見交換が行われた。英語でのプレゼンテーションは難しいため、通訳により逐次通訳によるものであったが、日本のがん専門認定資格を有する薬剤師としての課題とこの研修で学んだことについて MSKCC の BCOP や Clinical Pharmacy Specialist, PGY2 レジデント薬剤師と共有することは「互いに大きな学びとなる」と Dr. Lisa からも評され、国際交流の大きな機会となった。



写真2 MSKCCにおける成果報告会



写真3 成果報告会プレゼンテーション後においてMSKCCの薬剤師と

Ⅲ. NYOH がんセンターでの実地研修

4日目にはNew York cityのペンシルベニア駅からAmtrakで2時間半離れたAlbanyにあるNYOHがんセンターで研修を行った。NYOHがんセンターはAmerican Society of Clinical Oncology (ASCO)のCommunity Research Awardを受賞したところのある地域医療で有名ながんセンターであり、地域に根付いたがん医療を確認することを目的として研修を行った。NYOHがんセンターはAlbany, Amsterdam, Saratoga, Hudson, Schenectady, Troyの地域に九つの病院を有しているが、今回はAlbany

における病院に訪問した。明らかにMSKCCとの施設規模や医療従事者の数は少なかったが、他職種との距離感が非常に近い医療が実施されていた。また、医療従事者や資源が潤沢なMSKCCに比較してがん治療を主に通院で行うがん患者を支援するために、今回の研修をコーディネートしていただいたNCODAとの連携がされていた。NCODAは医師、看護師、薬剤師をはじめとする多職種により構成された米国の非営利組織であり、がん患者のケアにかかわるすべての関係者に高品質で持続可能な価値を提供するために活動し、ASCO, Hematology Oncology Pharmacy Association (HOPA), Oncology Nursing Society (ONS)と連携して活動を行って



写真4 NYOH がんセンターで案内をしていただいた
薬剤部長の Nancy Egerton, PharmD, BCOP
と（中央の女性）

る団体である。具体的な活動としては患者向けの説明書や経口抗がん薬の無駄な廃棄を回避するためのプログラムを病院に提供していることがあげられる。施設見学と薬剤師業務についての説明の後には地域医療を中心とした質疑が行われたが、やはり地域がんセンターであっても経口抗がん薬が Community pharmacy に処方箋が行くことがなく、Specialty pharmacy から患者に郵送されることから、Community pharmacist との連携はないことが明らかとなった。そのため、病院における患者説明や薬剤師によるフォローアップがより重要であることの説明がされた。患者のフォローアップとしては Web を活用した電話によるフォローアップを看護師が行っており、研修において多くの質問がされていた。

総 括

COVID-19 によるコロナ禍が 2019 年 12 月に始まって以来、その影響は海外渡航に大きく来されてきたが、ようやく 2023 年 5 月に 5 類感染症に移行し、状況は改善に向かっている。この海外研修は COVID-19 による逆風が吹くなかで計画を進めら

れ、ある意味、奇跡的に達成された。今回の研修が初めての海外渡航であった研修者もあり、英語力が十分ではない研修者による 1 週間という短期間の研修であったが、今回の団長である鈴木は「海外研修において研修期間よりもその後の期間の方が大切」と繰り返し研修中に団員に伝えた。MSKCC は過去の小林がん学術振興会や日本病院薬剤師会の海外派遣事業で継続して研修施設として訪問されているが、2015 年に鈴木は研修生の一人として訪問した。その後、2015 年当時に研修を対応してくれた MSKCC の薬剤師の Dr. Adel が Touro College of Pharmacy の教授となったことから大学の見学が実現し、また海外学会で知り合った友人らが Albany における研修を実現させた。今回は JASPO の小林がん学術振興会の助成により初めて企画した海外研修であったが、この企画は過去に小林がん学術振興会による海外助成により New York で研修を行った薬剤師による企画であり、今までの国際的な一つ一つの活動がこの研修につながっており、次の扉を開き、さらなるつながりを得る機会となっていると感じた。それを強く感じたのが MSKCC における研修者による成果発表会であった。病院薬剤師 3 名と保険薬局薬剤師 1 名の研修者は短い時間であるが、貴重な経験を今後どのようにつなげていくかを MSKCC の薬剤師の前で発表し、その姿に MSKCC の薬剤師は刺激を受けるとともに自らの実務を考える機会を見いだしていた。研修者も医療制度や教育制度が異なる米国でその相違から学んでおり、何が次につなげることができるものであるかを考察できていた。われわれはこの貴重な機会が研修者のみならず、研修受け入れ先の薬剤師とその周囲にとっての chemical reaction の場となることを期待する。

最後にこのような貴重な経験の機会を与えていただいた JASPO、小林がん学術振興会、そして当該研修を応援していただいた各所属施設の先生方に深く感謝申し上げます。

2022 年度がんの専門的知識・技能を有する薬剤師 に対する継続教育の助成事業事業報告書

第 32 回日本医療薬学会年会会長

山本康次郎（群馬大学医学部附属病院 教授・薬剤部長）

開催概要

シンポジウム 特別講演

Pursuing Excellence: A Comparison of Pharmacy Education and Practice in Japan and the US

開催日時 2022 年 9 月 23 日（金） 9：00～11：00

会場 G メッセ群馬

座長 藤田行代志 群馬県立がんセンター

齋藤 麻衣 国立がん研究センター中央病院 薬剤部

演者 1 土屋 雅美 宮城県立がんセンター 薬剤部

タイトル Oncology pharmacist in Japan—Practice, Research, and Future Perspectives

演者 2 Mio Ezura, Department of Pharmacy, Sylvester Comprehensive Cancer Center University of Miami Hospital and Clinics

タイトル Comparison of Japanese and US Pharmacy Education Systems and Daily Pharmacy Practice

演者 3 Jeffrey C. Bryan, The University of Texas MD Anderson Cancer Center

タイトル Specialty training in oncology and daily practice of clinical pharmacists in the United States

第 32 回日本医療薬学会年会を 2022 年 9 月 23 日（金・祝）～25 日（日）の 3 日間、G メッセ群馬・高崎芸術劇場（群馬県高崎市）において、現地開催、LIVE 配信、10 月 11 日（火）～11 月 14 日（月）にオンデマンド配信を実施しました。本年会のメインテーマは「知の融合で織りなす Society 5.0 の医療薬学」としました。本年会の参加者は総計で 10,000 名を超え、病院薬剤師、保険薬局薬剤師、薬系大学の教育・研究者や学生など、多職域にわたっており、年会長講演、会頭講演、特別講演のほか、76 の公募シンポジウム、847 題（口頭発表 176 題、ポスター発表 671 題）の一般演題、国際シンポジウム、市民公開講座、メディカルセミナーなどが開催され活発な討議が展開されました。本シンポジウムは公益財団法人小林がん学術振興会の助成により、日米で活

躍する薬剤師 3 名を招聘した特別講演として企画いたしました。日米の薬学教育・薬剤師業務について 3 名の演者にご講演いただいた後、理解を深めるため 25 分間の総合討論を実施しました。

まず土屋雅美先生から、本邦のがん専門薬剤師について話していただきました。本邦のがん専門薬剤師は、外来化学療法室や病棟で、がん患者さんの薬学的管理や患者指導にかかわる機会が多いことが特徴であり、臨床業務の傍ら、研究活動を行うことが多いことがあげられました。米国のがん専門薬剤師の約 19%が自らの業務内容を論文化したのに対し、本邦のがん専門薬剤師を対象に行った調査では、回答者の 39%が英語で論文を執筆した経験があるという報告を紹介いただきました。

次に江面美緒先生から日米の薬学教育の違い、



staff pharmacist の業務についてお話しいただきました。PharmD 課程では、座学で薬学知識を習得した後に、最後の1年間が臨床実習に費やされます。学生は複数の必修の実習に加え、それぞれの将来のキャリアプランに合わせた実習を選択することができます。この実習をとおして、臨床スキルやリーダーシップスキル、コミュニケーションスキルなど、薬剤師として求められるスキルを身に着けます。米国の病院では、テクニシャンや自動調剤システム (Pyxis TM), Collaborative Drug Therapy Management (CDTM) 導入などにより、staff pharmacist が最適な薬物治療を効率よく提供できるようなシステムが可能になっているとご紹介いただきました。

最後に Jeffrey C. Bryan 先生から、米国のがん専門薬剤師 (BCOP) になるための道筋および clinical pharmacist の業務についてご講演いただきました。BCOP になるためには、通常4年間の PharmD 課程を修了後、PGY1・PGY2 と呼ばれる residency training を受けます。このトレーニングは密度が濃く、薬剤師としての3~5年の経験に相当します。clinical pharmacist の業務として CDTM があり、オピオ

イドや抗がん薬・治験薬を除いた薬の処方権限が委譲されています。

講演後の総合討論では、まず各演者の発表を踏まえ、日米の比較から読み取れる薬学教育や臨床業務に重要な点について演者の意見を伺いました。江面先生の実験の経験談から、患者背景を読み取り治療を評価できるような薬学的スキルは、米国でのアウトプットベースのトレーニングにより養われ、そのような教育システムがあつてこそ臨床現場で自信をもってスキルを発揮できるのではないかという議論になりました。また二つ目として、CDTM/PBPM は本邦においてがん専門薬剤師のみならずすべての薬剤師が行えるようにすべきかを議題にしました。より責任を伴うからこそ、専門的なトレーニングをとおして経験を積むことが重要であり、ここでも実践に即したアウトプットに特化した教育の必要性が論点となりました。

通常、なかなか聞くことができない米国の薬剤師のリアルな話を聞くことができ、有意義なシンポジウムを開催できましたのは、小林がん学術振興会によるご支援のおかげです。会を代表し、ここに厚くお礼申し上げます。

2022 年度がん看護専門看護師海外研修助成事業 第 6 回がん看護専門看護師海外研修報告書

松山 直美（京都大学医学部附属病院） 熱方智和子（聖マリアンナ医科大学病院）
遠藤貴美子（国立がん研究センター中央病院） 風間 郁子（筑波大学附属病院）
喜多下真里（滋賀県立大学） 小池賀津江（富士吉田市立病院）
嶋田やよい（市立甲府病院） 中村 千里（聖マリアンナ医科大学病院）
波多江 優（神奈川県厚生連相模原協同病院） 早川満利子（東京医科歯科大学病院）
本間 織重（昭和大学病院/昭和大学保健医療学部・看護学科）
牧野佐知子（国立病院機構豊橋医療センター）
松本 仁美（兵庫県立はりま姫路総合医療センター）
入江 佳子 日本がん看護学会・教育研究活動委員会委員（筑波大学附属病院）
梅 田 恵 日本がん看護学会・教育研究活動委員会委員長（ファミリー・ホスピス株式会社）

I. はじめに

日本がん看護学会では、2015 年度より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海外研修助成事業」の助成を受け、がん看護専門看護師を対象とした海外研修を行っている。昨今の新型コロナウイルス感染症（以下、COVID-19）にともない、米国のがん専門病院に直接訪問して研鑽を積む本研修は 2 年間中止となっていたが、2022 年度はオンライン形式で開催され、13 名が参加した。UCSF Medical Center (University of California, San Francisco Medical Center) の APRN (Advanced Practice Registered Nurse) らの講義や交流を通して、研修生それぞれが多くの貴重な学びを得ることができた。学びのなかから本稿では、CACC (Cancer Acute Care Clinic) と Infusion Center の役割と機能、意思決定支援、サバイバーシッププログラムの取り組み、米国の NP (Nurse Practitioner) と CNS (Clinical Nurse Specialist) の役割機能と実践について報告する。

II. 研修概要

1. 研修目的

- ①UCSF Medical Center の APRN らを講師に招き、最新のがん医療・がん看護の知見を学ぶ。
- ②UCSF 講師や研修生同士の交流を通して、がん看護専門看護師の臨床能力の質向上、およびキャリアビジョンに関して検討し、日本のがん医療・がん看護の発展に貢献する人材を育成する。

2. 事前準備と課題

研修生は、事前に自己紹介スライドとプロフィールエッセイを英語で作成し、がん看護専門看護師としてのこれまでの実践や自己のキャリアビジョン、役割開発における課題などを確認し、自身の研修目標を明確にしたうえで参加した。また、研修生は 6 つの課題テーマに基づき 2~3 人でグループワークを行った。

課題テーマは、①米国における看護師教育—Advance Practice Provide の役割、②日米の医療保険システムの違い—日本におけるがん医療提供体制、③リーダーシップとキャリアディベロップメント、④がん患者アドボカシー、⑤日本におけるがん患者への意思決定サポートプログラム、⑥日本にお

表1 研修スケジュール

日 程	内 容	担 当
8月27日(土)	【オリエンテーション・プレミーティング】	
9:00~9:10	教育研究活動委員会 委員長挨拶 担当者挨拶	梅田 恵氏 入江 佳子氏
9:10~10:00	研修生自己紹介	研修生
10:00~11:00	1. UCSF オリエンテーション 2. 概要説明 質疑応答	M Ishii, MSN, AOCNP
11:00~11:30	3. 研修の心得 4. 準備 5. 事前課題 質疑応答	入江 佳子氏
11:30~13:00	事前課題準備のためのディスカッション/フリートーク	研修生
10月1日(土)	【ワークショップ】	
6:45~7:00	オープニング	M Ishii, MSN, AOCNP
7:00~8:00	Cancer Acute Care Clinicにおけるがん看護専門看護師の役割	E Alfaro, MS, RN, CNS, OCN
8:00~8:30	Oncology Clinic と Survivorship Program における ナースプラクティショナーの役割	A Laffan, MS, AOCNP
8:30~9:00	Oncology Infusion Centerにおけるナースプラクティショナーの 役割	T Baltic, MS, AOCN, GNP
9:00~10:00	リーダーシップとキャリア開発	M Quinn, MBA, RN, NEA-BC
10:00~10:30	泌尿器がん手術における看護師(トリアージ)の役割	K Tsuruta, RN, MSN, AOCN
10:30~11:00	COVID-19 パンデミック時のがん診療	M Ishii, MSN, AOCNP
11:00~11:30	課題テーマ①~③のプレゼンテーション	研修生
11:30~12:00	デブリーフィング/ディスカッション	研修生
10月8日(土)	【ワークショップ】	
7:00~8:00	医療システムと地域社会におけるがん看護専門看護師による がん患者のアドボケート	D Hamolsky, RN, MSN
8:00~8:30	インフュージョンリアクション・脱感作療法	C Legasto, PhD, BCOP
8:30~9:00	意思決定と患者サポートチーム	J Belkore, PhD
9:00~10:00	Cancer Acute Care Clinic	E Alfaro, MS, RN, CNS, OCN
10:00~11:00	Cancer Acute Care Clinic: ケーススタディ	M Ishii, MSN, AOCNP
11:00~11:30	課題テーマ④~⑥のプレゼンテーション	研修生
11:30~11:55	質疑応答(全セッション)	M Ishii, MSN, AOCNP
11:55~12:00	クロージング	梅田 恵氏

けるがん治療の Infusion Reaction の対応と脱感作療法であった。事前学習により研修に対する準備性を高め、ワークショップ内で発表し共有した。

3. 研修内容

事前のオリエンテーションを含め3日間の日程で、UCSF Medical Center の講師陣と固形がん患者への外来看護を中心にオンラインワークショップを行った(表1)。講師陣や研修生との交流や意見交換を通して、日本の現状や文化に鑑みつつ、がん看護の専門性を追求し深化させる内容であった。

Ⅲ. 研修での学び

1. CACC と Infusion Center の役割と機能

UCSF Medical Center では、がん薬物療法の90%

が外来で行われ、2019年9月に急性期症状に特化したクリニックであるCACCが開設された。CACCは急性期症状を専門に管理し、救急救命科の受診や入院を防ぐ役割をもつ。ここでのNPは、フィジカルアセスメントで患者の初期対応を行い、OCNS(Oncology Clinical Nurse Specialist)は、他部門との調整や多職種と連携した速やかな対応を行っていた。さらに、OCNSは他エリア(注射センターや救急外来、地域)からの患者の受け入れや紹介プロセスなどのシステムを構築したり、CACCに来院した患者のデータ分析を行い、管理情報をチームで共有するなど医療・看護の質改善に取り組んでいた。

来院患者の症状の多くは、下痢、嘔気/嘔吐、発熱、痛み、脱水であり、ほかには貧血や肺炎、敗血症、浮腫、電解質異常などであった。近年では、免

疫チェックポイント阻害剤による免疫関連有害事象のために投薬中止となることや重症化し緊急入院を要することも少なくない。また、急性症状である過敏反応や血管外漏出による症状は、薬剤によっては遅発性に起こる場合もある。症状が出ていても薬物療法の有害事象だと気づいていない患者をいかに把握し支援していくかについては、日本でも米国でも共通の課題であった。治療関連症状を患者が自宅で自己管理するにあたり、UCSF Medical Centerでも各診療科のNP（もしくはジェネラルナース）が患者を支援していた。退院後の継続支援や過敏反応の支援では、投与翌日に患者に電話し身体症状を確認していた。CACCが機能することで入院患者の減少だけでなく、救急外来受診などの緊急事態の回避を進めていた。NPやジェネラルナース、そしてOCNSが行うべき役割や業務が職種ごとに細分化され、費用対効果を考慮したケアの提供がなされていることが特徴的であった。

日本では、CVポート挿入処置は入院で行う施設が多いが、UCSF Medical Centerでは、2時間ほどで完了するため外来で行われ、挿入日よりInfusion Centerで治療を開始する患者もいた。また、日本では、携帯型ディスプレイ注液ポンプ接続後のCVポート専用針の抜針は患者・家族による自己抜針が主流であり、看護師が患者・家族に自己抜針指導を行っている。一方、UCSF Medical CenterではDay 3に患者に来院してもらい、Infusion Centerで看護師が抜針していた。その理由として、3つのことが挙げられた。1つ目は、安全面の確保である。米国は日本以上に教育格差や言語の壁があり、自宅で安全に自己抜針が出来るかの判断が難しい現状がある。さらに、体内へのアクセスがあるということは、違法薬物を注入する危険性もあるということであった。2つ目は自己抜針指導に関わるマンパワーと資源不足であり、3つ目は病院側の収入減回避のための来院であった。そのほかの利点は、患者に来院してもらうことで直接症状アセスメントができ、たとえば、嘔気が強く出るレジメンでは補液や制吐剤を必要とするケースも多く、抜針で来院した機会に必要な支援を行っていた。日本とは異なる米国特有の背景が、Infusion Centerの実践に見て取れた。

2. 意思決定支援 (Decision-making Support)

UCSF Medical Centerには、Patient Support

Corps¹⁾という医療系インターンがエビデンスのあるツールを用いて患者の意思決定をサポートするシステムがあった。このシステムを使った取り組みにより、患者は自身をアドボケートし、治療選択に自信を持つことができることが素晴らしい点であると学んだ。具体的な介入ツールは、3つのプロセスから構成されていた。それは、①診察日までに意思決定ガイドを送付し、患者自身が医師への質問リストを作成できるように促す、②診察に同席し、医師からの説明を録音する、③診察後に医師の説明を文章化し、患者と共有する、というプロセスである。この介入ツールによる意思決定では、患者は十分な情報を得て治療選択に関与でき、医師は繰り返しの説明が回避されて診察時間が短縮したという結果を生んでいた。そして、Patient Support Corpsのインターンは単位取得につながり、さらに患者の悩みを知る経験ができることで、将来、医療人としての活動を始めるうえで、重要な示唆を与えていた。医療者は、意思決定に迷う患者に出会うとアドバイスをしてしまいがちであるが、Patient Support Corpsのインターンは、決して患者にアドバイスをしない。医療者ではない者が意思決定場面に関与することは、患者の視点で自己決定を引き出すというメリットがあることを学んだ。

Patient Support Corpsは意思決定支援の1つであり、当然のことながら看護師も意思決定支援に関与している。Infusion Centerでは、おもに患者と直接交流する機会が多いNPが、ジェネラルナースから依頼を受けて意思決定支援を実践している現状があり、具体的事例を通して学ぶことができた。診断と治療に対し自律的に関与できるNPが、病態・病状のアセスメントと予後予測を行い、患者の意向確認と主治医との連絡調整をはかりながらGoals of Careの話し合いを進めていた。意思決定支援の介入を進めるうえで、誰と何を話し合い、調整する必要があるのかを即座に判断し実践していた。そして、このようなNPによる意思決定支援は、the Oncology Nursing SocietyのOncology Nurse Practitioner Competencies²⁾に含まれる内容であった。

UCSF Medical Centerでの取り組みを通して、がん患者と家族にとって、あらゆる段階でさまざまな人や場により多層化された意思決定支援を受けられることの重要性を学んだ。現在の日本の医療ケアシ

システムを考慮した場合、UCSF Medical Center の Patient Support Corps のような取り組みをそのまま導入することは困難であると考えられる。UCSF Medical Center でも Patient Support Corps を導入する際は、先駆的な取り組みに賛同が得られやすい診療科や重鎮を Stakeholder としてプロジェクトを進めた経緯があった。日本では、2022 年の診療報酬改定により、がん医療を担う多くの施設で意思決定支援に係る施設指針が策定された。また、日本でもリハビリテーションを受けながら担当の療法士に思いを吐露したり、退院調整中の医療ソーシャルワーカーに本音を語ったりする患者も少なくない。そのため、がん患者と家族を取り巻くさまざまな職種、がん相談支援センターや患者・家族会などの場が、意思決定支援の機能を有する可能性もあることをふまえて、自施設の機能を活用しながら多層化された意思決定支援の仕組みづくりを行うことが、OCNS の役割なのではないかと考えた。

3. サバイバーシッププログラムの取り組み

近年、がん罹患者の増加やがん治療の進歩により、がんサバイバーは増加傾向にある。UCSF Medical Center には、がんサバイバーを支援する部門があり、提供されるプログラムはおおむね保険診療も適用されている。その一環であるサバイバーシップクリニック (Gastrointestinal Oncology Survivorship Clinic: 以下、クリニック) は、AOCNP (Advanced Oncology Certified Nurse Practitioner) が主導しているクリニックで、胃と腸の腫瘍に対して根治治療が完了した患者を対象としている。クリニック受診希望者は、がん診断時に医師から受診希望を確認された際に申し出、最後の治療から数カ月以内にクリニックの初回外来を受診する。患者には、受診前にクリニックの紹介状と Zoom のリンク、医療情報と質問票が送られ、質問票にあらかじめ記載することで、初回外来の限られた診察時間の有効活用につながっていた。

クリニックでは、AOCNP が中心となり多職種と協働してさまざまなプログラムの提供を含めた教育とエンパワメントを行っている (Cancer Survivorship and Wellness Institute³⁾ 参照)。講義では、「このクリニックは単なる一般的なフォローアップ外来とは異なり、ウェルネスとエンパワメントを促進し、再発やそのほかの生活習慣病を減らすために、

患者に有意義な変化をもたらす機会である」と強調されていた。クリニックでの AOCNP の具体的な実践は、初回外来におけるサバイバーシップケアプランの提示、診断と治療の確認、推奨されるフォローアップスケジュールの確認、治療による後遺症の評価と管理、事前に記載された質問票の確認、適切な紹介/介入であった。そして、修正可能な健康リスクの軽減策について患者と話し合い、疾患管理 (illness) から健康管理 (wellness) の視点で、できることがあることを患者に伝えることを大切にしていた。その後は、約3か月ごとにフォローアップされ、検査結果の確認、治療にともなう障害のマネジメント、ストレスマネジメント、健康増進/リスク低減のための目標の見直しなど、患者とともに問題を明確化し対処法を考えていた。再発があった場合は、主治医の腫瘍チームに報告されて病状を評価する適切な検査が行われた後、患者は再び腫瘍チームに紹介された。再発なくサーベイランスを完了した際は、完了通知書、修了証の授与、移行式 (詩やプレゼントを贈る) などを行い、紹介元的主治医とチームに報告していた。

適切なサバイバーシップケアをするために、包括的アセスメントとケアおよび多様な医療チームとのコミュニケーションやコーディネーションが必要であり、クリニックでは AOCNP がその中心的なケアプロバイダーやチームリーダーとしての役割を果たしていた。一方、日本では、根治治療後のがん患者のフォローアップは、多くが再発の有無の確認目的を主とした医師による外来診療にとどまっており、がんサバイバーや家族が病気や生活のことを相談できるシステムは不十分であるという認識が研修生で共有された。看護師が看護外来やがんサロンなどでがんサバイバーに関わり、結果的にサバイバーの困難に寄り添ったケアを行っているケースもあるが、このクリニックのように包括的に分析し、さまざまなニーズに応えるケアサービスを提供できる体制は不十分であると思われた。AOCNP は、クリニックでの実践において「患者に何をしたいか、どうしたいのかを確認し変化を促す。また、人生において何が楽しめるのかを確認する」ことの重要性を強調していた。日本でも長期生存するがんサバイバーが増加している現状において、がんサバイバーが病気から健康増進へと考え方がシフトできるようにサポー



写真 1日目 (8月27日)の様子



写真 2日目 (10月1日)の様子

トするシステムの構築は重要な課題と考える。サバイバーシップケアにおける AOCNP の実践や役割を学び、日本においても CNS がそのコンピテンシーをもってがんサバイバーシップケアの体制づくりにリーダーシップを発揮していく必要性を実感した。

4. 米国の NP と CNS の役割機能と実践

NP の役割の焦点は、予防、健康保持、患者教育、そして患者の治療選択における意思決定支援である。NP は、医師の監督要件の程度や独立開業の可否である「自律性」と、州によって異なるが「処方権」をもつ。UCSF Medical Center の NP は COVID-19 パンデミック時のがん診療において、患者の状態を評価し、必要なオーダーと管理を行う役割を担っていた。がん患者の場合、COVID-19 の症状と見分けが付きにくく、トリアージをすり抜けて Infusion Center に来ることがある。そのため、より専門的な知識と判断で患者の状態を評価し、適切な対応に導いていた。そして、Infusion Center のジェネラルナースにその実践を示し、フィードバックすることでジェネラルナースの育成支援にも貢献していた。また、COVID-19 に関する新薬が承認されるたび、安全な投与と確実な患者指導のために最新の知見を学び、チームで共有するとともに、プロトコルやフローを作成し、適宜ブラッシュアップしていた。COVID-19 が流行し始めてから 2 年余りが経過するが、UCSF Medical Center と Cancer Center では、未だに 80% がテレヘルスであった。患者の直接診察が極端に少ないことによるリスクについて病院に示すために、データとなる事例を集めるなど必要な根拠を可視化することに努めていた。



写真 3日目 (10月8日)の様子

CNS の役割は、歴史的にみて多面的で常に進化しており、柔軟性や対応力があり、患者集団や医療環境に適応してきた。卓越した臨床実践は CNS の役割の核心であり、本質的価値である。現在の CNS の定義は、「複雑で脆弱な人々の管理」、「看護スタッフや多職種スタッフの教育および支援」、「医療システムにおける変革とイノベーションの促進」という実質的分野において実践を行う APRN とされている。UCSF Medical Center の APRN は COVID-19 パンデミック時のがん診療において、患者が必要な治療を受けられるようクリニックとの橋渡しと、看護実践の変化に関するマネジメント（物品の供給不足への対応）の役割を担っていた。そして、普段がん患者に関わる経験の少ない看護師がケアを行うことになっても、安全に患者管理ができるようなシステム作りのおもなメンバーとして携わっていた。“常に患者のために変革したい”という思いのもと、変革のために必要なメンバーを招集し、メンバーにエビデンスやポリシーを明確に伝え、情報や知識の共有を行っていた。重要なこととして、チームのなかでよい関係を築くには、必要なデータ収集と数値化、

患者のアウトカムを明確に可視化すること、そして、相手を尊重しながらよりよいコミュニケーションを図ることであった。APRNは、これまで地道な実践を積み重ね、その実践や成果を可視化し続けることで多職種にも認められて、組織のなかで重要な存在となっていくことが分かった。患者・家族のために必要なケアや上司や組織が求めていること、地域・社会全体の課題などをキャッチできる高いアンテナを常にもち、明確なビジョンと目標を掲げ、達成できる仲間と共有しながら開拓・改革していく努力が重要であることを学んだ。

日本でもチーム医療が推進されるようになってから約20年が経過し、その重要性はますます高まっている。研修を通じて、私たちOCNSがより必要な人材としてチームや組織のなかで活動するためには、①自らの実践と必要なデータを可視化する力、②計画性と戦略性をもった発信力、③人として看護師として自己内省し続ける力、の3つの力を養う必要があるのではないかと考えた。社会や制度の変化を見据え、関係者・部署と調整を行い、必要な体制と環境を作り上げるといった多面的なアプローチは、OCNSにこそ期待されていると考える。将来に向けて柔軟性と創造性を発揮しながら、患者や医療システムのニーズを満たす変革ができるような具体的な活動が課題であると考えた。

IV. おわりに

今回の研修を通して、米国でのがん医療の現状とUCSF Medical Centerで活躍するAPRNの実践に加え、COVID-19という未曾有の事態における同現状と取り組みについて学ぶことができた。米国における臨床上の課題やAPRNが果たしている役割を知るなかで、日本の医療・看護のよい部分にも気づききっかけとなり、研修生それぞれが、がん看護専門看護師として取り組むべき課題をより明確にすることができた。そして、米国の第一線で活躍するAPRNの方々との出会いから大きなパワーを得ら

れたこともかけがえのない経験であった。

また、今回の研修は、自宅から参加可能な3日間のオンラインワークショップ形式であったが、事前・事後の課題を含めて実質約4カ月の期間であった。ワークショップでは、講師による実際の施設や手順書などの豊富な写真を用いたプレゼンテーションにより、現地への思いがさらに膨らんだ。そして、同時通訳、講義の動画配信、メールでの丁寧なフォローアップが保証されており、オンラインワークショップならではの学びやすさがあった。研修生による自主的なオンラインミーティングが幾度となく開催され、グループで課題に取り組むことを通じて団結力が生まれ、連帯感が強められたことを実感した。COVID-19の収束後も交流を続け、研修で得た学びを糧にがん看護における高度実践看護の活性化と専門的發展を成し遂げ、がん看護の質向上に貢献していきたい。

V. 謝 辞

このような貴重な機会を与えてくださった、小林がん学術振興会と日本がん看護学会に心より感謝申し上げます。また、現地でオンライン研修の開催を緻密にコーディネートし、研修の全期間にわたり手厚いサポートをしてくださった石井素子氏をはじめ、UCSF Medical Centerの講師の皆様、関係者の皆様、日本がん看護学会・教育研究活動委員会の梅田恵氏、入江佳子氏に心より感謝申し上げます。

参考文献

- 1) University of California San Francisco. UCSF Patient Support Corps. UCSF Health. <https://www.ucsfhealth.org/services/ucsf-patient-support-corps>, (参照 2023-07-27)
- 2) Coombs LA, Noonan K, Barber FD, *et al.* Oncology nurse practitioner competencies: defining best practices in the oncology setting. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 24(3), 296-304(2020)
- 3) University of California San Francisco. Cancer Survivorship and Wellness Institute. UCSF Health. <https://www.ucsfhealth.org/clinics/cancer-survivorship-and-wellness-institute>, (参照 2023-07-27)

公益目的事業 3 2023 年度助成者（法人・学会）一覧

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事業(2023 年度公募 2024 年度実施)

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）

2023 年度がん領域の専門的な知識、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

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）

がん看護に関わる専門看護師海外研修事業助成（2023 年度公募 2024 年度実施）

助成法人名	代表者名
一般社団法人 日本がん看護学会	鈴木 久美（理事長）

（敬称略）



第 7 回研究助成の研究結果報告（要旨）

<第 7 回基礎的研究助成 予防>

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

愛知県がんセンター がん予防研究分野
松尾恵太郎

研究結果: 飲酒は代表的な変容可能ながんリスク要因である。東アジア人のアルコール代謝において、ALDH2 rs671 多型が大きな影響をもつことが知られる。この事実を鑑み実施された ALDH2 rs671 多型層別化飲酒行動 GWAS 解析において rs671 と遺伝子-遺伝子相互作用を示す七つの遺伝子多型が見いだされた。この 7 遺伝子多型が rs671 多型と食道がん・頭頸部がんリスクに対しても遺伝子-遺伝子相互作用を示すか否かを、愛知県がんセンター病院疫学研究 HERPACC 参加者内に設定した頭頸部がん 967 症例・食道がん 693 症例と、非がん対照者 4,672 名の症例対照研究において検討した。統計学的に有意な遺伝子-遺伝子相互作用を認められたのは ADH1B rs1229984 多型のみであった。相互作用は頭頸部がんよりも食道がんのほうが強く認められた。食道がんにおいては GCKR rs1260326, ALDH1A1 rs8187929 が示唆的な遺伝子-遺伝子相互作用を示した。本研究では、ADH1B 多型と ALDH2 多型の遺伝子-遺伝子相互作用が明らかに認められ、食道・頭頸部がんの個別化予防に有望であることが示された。また、アセトアルデヒド発がんを示唆される胃がんでも同様の可能性を検討する必要性が示唆された。GCKR, ALDH1A1 などその他の多型に関しては、さらなる大規模解析による検証が必要と考えられる。

<第7回基礎的研究助成 診断>

ダウン症関連白血病の迅速診断法の開発

弘前大学大学院医学研究科 小児科学講座
金崎 里香

研究結果: ダウン症新生児の約10%は、一過性骨髄異常増殖症 (transient abnormal myelopoiesis: TAM) という、未熟な巨核球が一過性に増殖する血液疾患を発症する。TAM 症例はその多くがいったん寛解するものの、TAM 期の芽球が体内に一部残存し白血病化した、myeloid leukemia of Down syndrome (ML-DS) が約20%に発症する。どの TAM 症例が ML-DS に移行するか予測することは困難であり、TAM の適切な診断とその後の経過観察が重要である。TAM と ML-DS では、ほぼ全例に転写因子 GATA1 の遺伝子変異が検出されることから、この変異解析が診断確定に最も重要である。GATA1 変異はエクソン2あるいはその周辺に集中しているものの、TAM と ML-DS の GATA1 変異は多種多様である。加えて、低芽球割合の症例も多く、サンガーシーケンスでは欠失、挿入の変異同定に時間がかかることもしばしばである。そこで本研究は、TAM と ML-DS の迅速診断法の開発、すなわち GATA1 変異の迅速解析法の開発を行うことを目的とした。本研究では、ナノポアシーケンスを使用することで、GATA1 変異解析を1日で完了することが可能となった。今後ナノポアシーケンスの精度の改良により、さらに低芽球割合の症例でも GATA1 変異解析が対応可能になることを期待したい。

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

大阪大学大学院薬学研究科 細胞生理学分野
神宮司健太郎

研究結果: discovery cohort として、腎癌患者88名と健常者ドナー10名の血清 EVs の16S rRNA メタゲノム解析を行い、腎癌患者の血清 EVs に豊富に含まれる細菌 A、細菌 B、細菌 C という三つの細菌 DNA を同定した。腎癌患者の特徴的な細菌 DNA 情報を組み合わせ、腎癌患者を診断するための細菌 ABC インデックスを作成した。腎癌患者に対する本インデックスの診断性能は、AUC 値 0.88、感度および特異度それぞれ 89% および 40%であった。また、本インデックスは validation cohort において高い感度を示し、腎癌のスクリーニング検査として有用であることが証明された (AUC 値 0.63, 感度 91%, 特異度 38%)。また、オブジーボによる治療を受けた進行性腎癌患者のうち、血清 EVs 中の細菌 A DNA 濃度が高い患者は、低い患者と比較して全生存期間および無増悪生存期間が有意に短かった (それぞれ $p=0.03$, $p=0.04$)。本研究により、血清 EVs 中の細菌 A 由来 DNA は、腎癌の診断や免疫療法の有効性を予測するための新規バイオマーカーとしての有用性が明らかになった。

研究結果: がん細胞は転写因子 MYC の過剰発現や増殖にかかわる遺伝子の変異によって、遺伝子発現プロファイルを変化させ、高い増殖性、抗がん剤抵抗性、転移性を獲得する。がん細胞の遺伝子発現制御には多種多様なタンパク質や核酸の精緻な多因子間相互作用が必須である。がん細胞における遺伝子発現制御の機序を明らかにするために、タンパク質間の相互作用によって形成される複合体解析が行われてきた。さらに超高解像度顕微鏡などを用いたイメージングインフォマティクス技術の進歩により、複雑なタンパク質凝集の計測が可能になってきた (Nimura K (co-first), *et al: Mol Cell* 2017)。しかし、これまでの手法では多因子の間で生じる複雑な相互作用を空間的かつ定量的に解析することは困難である。そこで本研究では、この複雑な相互作用を解析するために、DNA バーコードを用いて複数の因子間の相互作用を空間的かつ定量的に解析する手法を開発する。この手法により、癌細胞における多因子間相互作用を空間的かつ定量的に明らかにする。本法を腫瘍組織切片に適応することで、これまでの標的分子の量、組織や細胞の形態といった組織切片の評価とは異なる、多因子間相互作用の定量化という新規な腫瘍組織の評価軸を構築することを目指す。

<第7回基礎的研究助成 治療>

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～

北里大学医学部 微生物学
阪口 義彦

研究結果: 肝疾患は、慢性肝炎から肝硬変、肝がんへと進展する。近年、肝疾患患者の糞便において細菌の集団（細菌叢）が調べられ、肝疾患の進展により腸内細菌叢が変化することが報告されている。そこで、われわれは肝がん患者の腸内のウイルス集団（ウイルス叢）、特にバクテリオファージ（ファージ）に着目した。ファージには様々な病原因子をもち、特定の細菌に特異的に感染する特徴を有している。本研究課題において、肝がん患者糞便のウイルスの割合を解析すると、ファージのなかで *Caudovirales* の割合が高いことが明らかとなった。また、健常人においては肝がん患者とは異なっていた。今後、肝がん患者の腸内で、高い割合を示すファージの詳細な解析を進めることで、肝がんの治療および予防への応用が期待される。

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

熊本大学大学院 先端科学研究部 産業基盤部門
森田 康之

研究結果: 本研究の目的は、スフェロイドからの浸潤初期の挙動を明らかにすることである。生体内の腫瘍を模擬したがんスフェロイドを生体中の細胞外基質（ECM）の主成分であるI型コラーゲンに包埋し、スフェロイドの浸潤挙動とECMの構造変化を経時的に観察した。浸潤拠点におけるECMの構造変化から、がん腫瘍から浸潤が発生する挙動の解明を目指した。結果として、がんスフェロイドとI型コラーゲンをを用いることで、生体内を模倣し浸潤挙動を発生させることに成功した。取得した画像からがんスフェロイドは浸潤起点において周囲のコラーゲン線維の配向を浸潤方向に配列させ、浸潤を行っていることが明らかとなった。今後、スフェロイドにおける浸潤起点の条件をさらに詳細に調べるため、浸潤前におけるコラーゲン線維の密度変化などを調べる必要がある。

公益目的事業 4

第 8 回研究助成者一覧

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

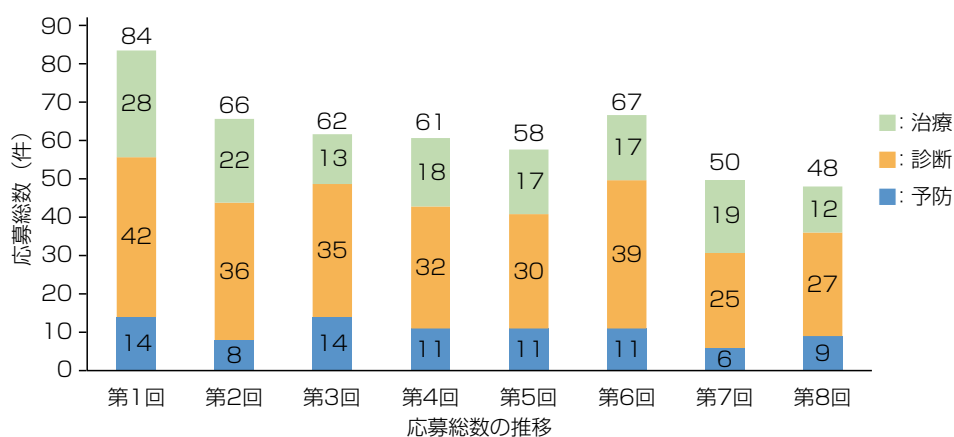
(敬称略, 五十音順)

	研究者氏名	所属機関名
予 防	波多野浩士	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学講座 (泌尿器科学)
	研究課題名	代謝物プロファイルに基づく新たな前立腺がん予防の確立
診 断	井上 聡	慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 がん免疫研究分野
	研究課題名	治療誘導性 2 次がんに対する個別化医療実現に向けた至適診断法の確立
	岩崎 健	九州大学病院 病理診断科・病理部
	研究課題名	軟部肉腫の腫瘍微小環境内のメタボロインタラクトームを標的とした個別化医療の臨床実装
	中山 恒	旭川医科大学医学部 薬理学講座
研究課題名	クロマチン構造変化と遺伝子発現を指標とした慢性低酸素性がん診断法の開発	
治 療	小川 数馬	金沢大学新学術創成研究機構
	研究課題名	複数の治療モダリティを融合させた先駆的がん治療
	小林 美穂	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 病態生化学分野
研究課題名	3次元がん微小環境モデルを用いたがん細胞の血管内侵入可視化による治療法開発	

<参考>公益目的事業 4

研究助成 (第 1 回～第 8 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	第 8 回 (2023 年度) 応募総数 48 件	予防	9	1
	診断	32	2		診断	27	3
	治療	18	2		治療	12	2



法人情報

2022 年度事業報告

(2022 年 4 月 1 日～2023 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 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（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	

表彰者，助成対象者

革新的研究（小林がん学術賞）基礎

柴田 龍弘 先生（東京大学医科学研究所 ゲノム医科学分野）

革新的研究（小林がん学術賞）臨床

滝田 順子 先生（京都大学大学院 医学研究科 発達小児科）

先駆的研究 1 基礎

宇都 倫史 先生（宮崎大学医学部医学科 感染症学講座 免疫学分野）

押海 裕之 先生（熊本大学大学院 生命科学研究部 免疫学講座）

笠島 裕明 先生（大阪公立大学大学院医学研究科 消化器外科）

蝶名林和久 先生（京都大学医学部附属病院 血液内科）

中畑 新吾 先生（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）

星居 孝之 先生（千葉大学大学院医学研究院 分子腫瘍学）

先駆的研究1 臨床

伊藤 心二 先生（九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学）

熊谷 尚悟 先生（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）

寺井 秀樹 先生（慶應義塾大学医学部 呼吸器内科）

先駆的研究2（萌芽的研究）

角 朝信 先生（富山大学医学部附属病院 第一内科）

諸石 寿朗 先生（熊本大学大学院 生命科学研究部 シグナル・代謝医学講座）

山本 圭太 先生（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）

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4と合同）

第17回研究助成

公募時期 2022年11月1日～2023年1月13日

公募方法 当法人，日本癌治療学会，日本臨床腫瘍学会等ホームページ，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	13件
	革新的研究（小林がん学術賞）臨床	2件
	先駆的研究1 基礎	46件
	先駆的研究1 臨床	14件
	先駆的研究2（萌芽的研究）	54件
	応募総数	129件

助成決定 2023年4月の選考委員会にて選考，同年4月または5月の理事会で審議，決定予定

助成対象者 革新的研究（小林がん学術賞）：2名，先駆的研究1：9名
先駆的研究2（萌芽的研究）：3名

助成金額 革新的研究：600万円（基礎，臨床 計2件），先駆的研究1：900万円（基礎，臨床 計9件），
先駆的研究2（萌芽的研究）：600万円（3件）（結果報告書を審査し，翌年も100万円支給する）
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 2023年6月17日（公益目的事業4と合同）

会誌発刊

「展望」No.16 2022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
助成決定 2022年6月の選考委員会にて選考，同年7月の理事会で決定
表彰者 Part 1: Award for the Researchers;

研究課題名	所属機関	国	申請者氏名
Advancing the Treatment Paradigm for Nasopharyngeal Cancer	The Chinese University of Hong Kong	Hong Kong	Brigette BY Ma

Part 2: Award for the healthcare professionals or medical teams:

研究課題名	所属機関	国	申請者氏名
Improving Rural Access to Ambulatory Chemotherapy through Home Chemotherapy Rama model (HCRM).	Ramathibodi Hospital Mahidol University	Thailand	Phichai Chansriwong
Introduction of onco-surgery in remote area (Khuvsgul province) in Mongolia	National Cancer Center of Mongolia	Mongolia	Tuvshin Bayasgalan
Cancer Prevention and Screening	Kathmandu Cancer Center Hospital	Nepal	Kishore Kumar Pradhananga

表彰金額 Part 1: 50万円（1名）
Part 2: 150万円（3名）
総額 200万円

表彰式 Asia Oncology Society/日本癌治療学会年会会場にて開催予定
(2023年10月20日)

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

がん領域の専門性に関する認定を取得した薬剤師（保険薬局薬剤師を含む）を対象にした海外研修事業助成（2022年度公募，2023年度実施）

公募対象 2023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 2022年4月1日～2022年4月27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 2件 日本臨床腫瘍薬学会，日本病院薬剤師会
助成金額 240万円
助成決定 2022年5月の選考委員会（書面）にて選考，同年7月の理事会で審議，決定
助成通知 日本臨床腫瘍薬学会 理事長に通知（2022年7月11日）

がん領域の専門性に関する認定を取得した薬剤師（保険薬局薬剤師を含む）を対象にした海外研修事業助成（2021年度公募，2022年度実施）

助成学会 日本臨床腫瘍薬学会
研修内容 2022年11月6日～11日
Memorial Sloan Kettering Cancer Center（New York）
Touro College of Pharmacy（New York）で実地研修

研修参加者

鈴木 真也 先生（国立がん研究センター東病院）（団長）
越知 美月 先生（松山赤十字病院）
山根 孝太 先生（株式会社ファーマシイ）
田内 淳子 先生（国立がん研究センター東病院）

がん領域の専門性に関する認定を取得した薬剤師（保険薬局薬剤師を含む）を対象にした継続教育助成事業

公募対象 2022年度に継続教育事業を行う法人
公募時期 2022年4月1日～2022年4月27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 2022年5月の選考委員会（書面）にて選考，同年7月の理事会で審議，決定
助成通知 日本医療薬学会 理事長に通知（2022年7月11日）
事業実施 第32回日本医療薬学会総会（2022年9月28日）シンポジウム2として開催

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

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（2022年度公募，2023年度実施）

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 2023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 2022年4月1日～2022年4月27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 2022年5月の選考委員会（書面）にて選考，同年7月の理事会で審議，決定
助成通知 日本がん看護学会 理事長に通知（2022年7月11日）

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（2021年度公募，2022年度実施）

助成学会 日本がん看護学会

研修内容 2022年10月1日，8日

University of California San Francisco（オンライン研修）

研修参加者

- 早川満利子 先生（東京医科歯科大学病院）
- 松本 仁美 先生（兵庫県立はりま姫路総合医療センター）
- 中村 千里 先生（聖マリアンナ医科大学病院）
- 喜多下真里 先生（滋賀県立大学/JCHO 滋賀病院）
- 松山 直美 先生（京都大学医学部附属病院）
- 風間 郁子 先生（筑波大学附属病院）
- 小池賀津江 先生（富士吉田市立病院）
- 本間 織重 先生（昭和大学病院）
- 波多江 優 先生（神奈川県厚生連相模原協同病院）
- 遠藤貴美子 先生（国立がん研究センター中央病院）
- 熱方智和子 先生（聖マリアンナ医科大学病院）
- 嶋田やよい 先生（市立甲府病院）
- 牧野佐知子 先生（国立病院機構豊橋医療センター）

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7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 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: 6件

診断: 25件

治療: 19件

応募総数: 50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

助成候補者 がんの予防，診断，治療: 合計: 6名

助成予定金額 100万円×6件，総額 600万円

助成対象者

予防

松尾恵太郎 先生（愛知県がんセンター がん予防研究分野）

診断

金崎 里香 先生（弘前大学大学院医学研究科 小児科学講座）

神宮司健太郎 先生（大阪大学大学院薬学研究科 細胞生理学分野）

二村 圭祐 先生（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）

治療

阪口 義彦 先生（北里大学医学部 微生物学）

森田 康之 先生（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））

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1と合同）

第8回研究助成

公募時期 2022年11月1日～2023年1月13日

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

応募結果 予防: 9件

診断: 27件

治療: 12件

応募総数: 48件

助成決定 2023年4月の選考委員会にて選考，同年4月の理事会で審議，決定予定

助成候補者 がんの予防，診断，治療: 合計: 6名

助成予定金額 100万円×6件，総額600万円

贈呈式 2023年6月17日（公益目的事業1と合同）

II. 法人運営

第63回理事会（書面）

決議日 2022年4月20日

議案

決議事項

第1号議案 公益目的事業1の第16回助成（表彰）候補者，および第15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2号議案 公益目的事業4の第7回助成候補者の承認の件

第64回理事会（書面）

決議日 2022年5月27日

議案

決議事項

第1号議案 2021年度事業報告承認の件

第2号議案 2021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 2021年度定時評議員会の開催の承認の件

第 65 回理事会

決 議 日 2022 年 7 月 4 日

議 案

決議事項

第 1 号議案 2022 年度公益目的事業 2 表彰候補者の承認の件

第 2 号議案 2022 年度公益目的事業 3-1: がん領域の専門性に関する認定を取得した薬剤師の
海外派遣事業（2023 年度実施）助成候補者（法人）の承認の件

第 3 号議案 2022 年度公益目的事業 3-1: がん領域の専門性に関する認定を取得した薬剤師の
継続教育事業助成（2022 年度実施）候補者（法人）の承認の件

第 4 号議案 2022 年度公益目的事業 3-2: がん看護に関わる専門看護師の海外研修事業（2023
年度実施）助成候補者（法人）の承認の件

第 5 号議案 選考委員会規定改定 承認の件

第 6 号議案 文書管理規定改定 承認の件

報告事項

第 1 号報告 2021 年度定時評議員会報告

第 2 号報告 2022 年度事業経過報告

第 3 号報告 連座制について

第 66 回理事会（書面）

決 議 日 2022 年 9 月 12 日

議 案

決議事項

公益目的事業 3-2 がん看護に関わる専門看護師海外研修事業（2023 年度実施）
「一般社団法人日本がん看護学会」への助成承認の件

第 67 回理事会（書面）

決 議 日 2023 年 1 月 20 日

議 案

決議事項

臨時評議員会（書面）開催提案 承認の件

第 68 回理事会

決 議 日 2023 年 3 月 10 日

議 案

決議事項

2023 年度事業計画書等の承認の件

「寄附金等取扱規定」変更承認の件

定時評議員会（2021年度）

決議日 2022年6月20日

議案

決議事項

第1号議案 2021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 2021年度財産目録承認の件

第3号議案 理事4名選任の承認の件

第4号議案 報酬等の支給の基準改定の件

報告事項

第1号報告 2021年度事業報告および2022年度事業経過報告の件

第2号報告 2022年度事業計画書、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の件

臨時評議員会（書面）

決議日 2023年2月10日

議案

決議事項

評議員1名選任 承認の件

2022年度事業報告書に関する附属明細書はございません

2023 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

(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	現所属	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	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	羽毛田信吾	恩賜財団母子愛育会	会長
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

2023年7月31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	現所属	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 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

2023年7月31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・4〉

職名	氏名	所属	役職
選考委員	入村 達郎	順天堂大学 健康総合科学先端研究機構	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	馬場 秀夫	熊本大学大学院生命科学研究部 消化器外科学	教授
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
選考委員	本橋ほづみ	東北大学加齢医学研究所 加齢制御研究部門 遺伝子発現制御分野	教授

2023年7月31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

2023年7月31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	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	元国立研究開発法人 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

2023年7月31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

2023年7月31日現在
(敬称略)

<第18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

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 1,000万円 (基礎と臨床各1件、合計2件)
年 齢 制 限 : なし
研 究 対 象 : **がんの薬物療法、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 500万円 (基礎と臨床、合計9件)
年 齢 制 限 : 50歳以下 (1973年4月1日以降生誕者対象)
研 究 対 象 : **がんの薬物療法に関する研究**

【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 400万円 (6件)
年 齢 制 限 : 40歳以下 (1983年4月1日以降生誕者対象)
研 究 対 象 : **がんの薬物療法に関する研究**

【先駆的研究 3 : 創薬研究】

創薬研究における「標的」・「技術」・「応用」の各領域に対して助成する。

金 額 : 1件 300万円 (7件)
年 齢 制 限 : 50歳以下 (1973年4月1日以降生誕者対象)
研 究 対 象 : **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 : 2023年11月1日～2024年1月12日

応募締切 : **2024年1月12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 : 2024年4月末頃、申請者宛に通知

助成総額 : 1億5,500万円

助成金の交付時期 : 2024年6月上旬

研究助成金贈呈式 : 2024年6月15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 : 2025年5月23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

<第9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

**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
外科治療、放射線治療など）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に応募ください。**

金 額 : 1件 250万円 予防、診断、治療（3分野より合計6件）

年齢制限 : 50歳以下（1973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 : 2023年11月1日～2024年1月12日

応募締切 : 2024年1月12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 : 2024年4月末頃、申請者宛に通知

助成総額 : 1,500万円

助成金の交付時期 : 2024年6月上旬

研究助成金贈呈式 : 2024年6月15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 : 2025年5月23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

展望

Promising Vistas in Cancer Research No.17 2023

2023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
