

展望

Promising Vistas in Cancer Research

No. **1** 2007



目 次

ごあいさつ	小林 幸雄 … 1
小林がん学術振興会発足にあたって	杉村 隆 … 2
がん診療の現状と問題点	田口 鐵男 … 4
がん対策における予防の大切さ	垣添 忠生 … 6
トピックス	
がん薬物療法への基礎研究者の使命	桑野 信彦 … 8
腫瘍血管新生とチミジンホスホリラーゼ	秋山 伸一 … 11
第1期（平成18年度）事業報告	15
第1回研究助成金贈呈式写真	15
第1回（平成18年度）研究助成金受領者名簿	16
第1期（平成18年度）貸借対照表，損益計算書	17
定款	18
役員等名簿，選考委員会名簿	21

〈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→癌→癌である。西洋ではギリシャ語で『karkinos』，ドイツ語で『Krebs』，英語で『cancer』であり，いずれも『カニ』が原義である。

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



ごあいさつ

代表理事 小林 幸雄*

皆様にはますますご清栄のこととお慶び申し上げます。
平素は当法人に格別のご配慮を賜り厚くお礼申し上げます。

当法人は、大鵬薬品工業株式会社の創立45周年記念事業の一環として、平成18年9月22日に、「有限責任中間法人 小林がん学術振興会」として設立致しました。

当法人の概要をご説明致しますと、がん薬物療法分野における臨床に役立つトランスレーショナル研究及び臨床研究を助成することにより、当該分野の研究の振興を図り、もって学術の発展とがん薬物療法の治療成績の向上に寄与することを目的としており、その事業は下記の四つです。

1. がん薬物療法分野における革新的治療法に対する研究助成
2. がん薬物療法分野における先駆的研究者の発掘及び奨学研究助成
3. 国内外の関連学術団体との共催による画期的ながん薬物療法に関するシンポジウムの開催及び最新の学術情報に関する刊行物を通じた啓発活動の助成
4. その他当法人の目的を達成するために必要な事業

初年度（平成18年9月22日～平成19年6月30日）は上記 1. 2. の研究助成事業に取り組み、日本全国の大学やがんセンター等から多くのご応募をいただき、選考委員会での公正なるご審議を経て、6月30日に13件の研究助成金贈呈式を行いました。

本年度（平成19年7月1日～平成20年6月30日）は上記 1. 2. の研究助成事業のさらなる浸透を図ることに加えて、本会誌を発刊致します。

本会誌『展望』は、当法人の事業報告と適切な情報開示に加え、日本の第一線でご活躍の方々による、がんの予防及び治療における最新のトピックスや薬物療法を、医療関係者の皆様に分かりやすく平易な内容で紹介することにより、薬物療法の普及啓発を行います。

今後、当法人でのこれらの事業推進が、多くの国でがん薬物療法の治療成績の向上の一助となり、国内外の研究者や関連学術団体から信頼される機関となるよう、その使命を果たしたいと存じております。

引き続き、皆様方の暖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を申し上げ、会誌発刊に当たってのご挨拶とさせていただきます。

*大鵬薬品工業株式会社・代表取締役会長

小林がん学術振興会発足にあたって

国立がんセンター・名誉総長
日本学士院・第二部部長

杉村 隆

小林がん学術振興会発足について御祝いの言葉を申し上げます。この機会に、本法人発足に至る小林幸雄会長，他関係者の御貢献を，歴史的に振り返ってみたいと思います。

がんの化学療法剤の歴史には，わが国では，秦藤樹教授のマイトマイシン，梅澤浜夫教授のプレオマイシンのように，抗生物質を中心に発展してきましたが，その前に第二次世界大戦の毒ガス事故から発展したナイトロジェン・マスタードがあり，そのマスクド・フォームとしての石館守三先生のナイトロミンの研究がありました。

世界を顧みるに，チャールズ・ハイデルベルガー博士の1957年の，代謝拮抗物質としてのがん化学療法剤である5-FU (5-fluorouracil) の合成は，画期的なものでありました。同博士は日本に親しい友人をたくさん持っていましたが，1983年に副鼻腔のがんで亡くなりました。5-FUのマスクド・フォームとして，独立した今日のバルト3国の一つ，旧ソ連のラトビアのリガの研究所で，フラン基が5-FUについたフトラフルが合成されましたのは1967年のことであります。旧ソ連のモスクワの国立がん研究所付属病院は病室1,000を誇る，当時，世界最大の国立がんセンターでありました。総長はニコライ・ブローキン博士で，ソ連の国力を象徴するような大柄で，まゆげの濃い，カリスマ性のある，しかし大変気配りのある方でした。私はWHO, UICC (国際対がん連合) の会などで，何回もお会いしました。1969年，小林会長がブローキン博士を表敬訪問され，机上にあったフラン基のついた5-FU，フトラフル (FT) を明敏に認知され，日本への導入のきっかけを作られたのであります。これが今日，この法人が成立した所以であります。

さらに歴史をもう少しもとに戻すと，1960年ごろ，大阪大学の批判峻烈な生化学者の須田正巳先生と，九州大学から大阪大学に移られたころの談論風発の

山村雄一博士のもとで，九州大学の山村先生の助教授から徳島大学の教授になられた藤井節郎博士が，徳島大学，大阪大学蛋白研究所と大塚製薬株式会社のお仕事をされていたのです。それは，生化学的思考，酵素化学的発想，その技術に基づいた化学療法を独自に開発されるべく，強烈かつ情熱的なものでありました。

臨床的には，フトラフルを経口投与するという，当時の国立がんセンター病院副院長の木村禎代二先生の御提案は先見性のあるものでした。がんの化学療法剤の経口投与は，行き過ぎる面もありましたが，患者に今日の福音をもたらすきっかけを作りました。フトラフルの効果増強のためウラシルとの同時投与から出発し，プロドラッグであるフトラフルから生じる5-FUの分解を阻害するCDHPの発見，5-FUの腸管細胞での活性化を抑える阻害剤オキソンの利用で，S-1 (またはTS-1) まで到達しました。さらにがん細胞よりも早い正常の腸管細胞や骨髄細胞の回転を考えての時間依存性に基づいてS-1は発展しています。S-1は日本独自のものであり，この完成の過程での数限りない困難を乗り越え，批判に迎え，広くその有用性が認知されたのであります。これこそ，骨太の粘り強い研究精神の賜であります。

米国の化学療法の手法と一味違う独自の手法により開発されたS-1は，副作用が比較的少なく，適応症例が多く，現在，米国でも使用されるようになりました。Target therapyという言葉が西欧より入り，人々が使いますが，S-1はMultitarget therapyというべきものであります。このS-1の若干，正調をはずした発展に，山村，藤井先生亡き後，孤軍奮闘の研究で貢献された業績で，白坂哲彦博士に対し，2002年に高松宮妃癌研究基金学術賞が授与されました。同博士は新しい本法人の理事であります。

S-1が今日あるのは，すべて小林会長の眼力に発したものであること，ここに至るまでの大鵬薬品工

業株式会社の弛まぬ援助があったこと、研究に協力した多くの日本の研究者、医師、患者さんなどの力があつたことは忘れられません。

ここに小林がん学術振興会が設立されたことにより、さらに各種各様のがんに対し、S-1のような絶妙な配合の製品が開発されることはもとより、広くがん化学療法を中心に研究者を学問的に励まし、日本独自の科学の発展に資することを信じます。しかるが故に、この法人が王道を歩み、発展することを

強く希望します。何卒、本法人が、自律と自製のきいた厳しい学問的存在となりますことを祈ります。小林会長、大鵬薬品工業株式会社、関係者の皆様に祝意と謝意を重ねて表し、私の祝辞を結びたいと思います。

【この文章は、平成19年6月30日に開催された、有限責任中間法人小林がん学術振興会 平成18年度（第1回）研究助成金贈呈式において、祝辞として述べられたものである】



がん診療の現状と問題点

大阪大学・名誉教授

小林がん学術振興会・常任理事

田口 鐵男

はじめに

わが国では、1981年にがんが死因の第一位になったことから1984年に最初の対がん10カ年総合戦略が始まり、2004年からは第三次対がん10カ年総合戦略がスタートしている。第一次、第二次の戦略でそれなりの成果は上がってきたが、依然としてがんの罹患率と死亡率は低下しないのみならず増加の傾向にあり、今や国民の二人に一人ががんに罹患し、三人に一人ががんで死亡する時代に入ろうとしている。政府はがん対策を総合的かつ計画的に推進するために、国、地方公共団体などの責務を明確にし、基本的施策や対策の推進を図るため、がん対策基本法を2006年6月に成立させている。2007年4月1日からスタートしたことは喜ばしいことである。

I. がんの死亡はなぜ減らないのか？

早期診断法の進歩、特に画像診断法の進歩、そして各種治療法の改善向上が多くのがん、特に消化器系、乳腺などのがんは治すことができるようになった。

以前のようにがんは、なす術もなく死に向かっていく病気ではなく、診断が遅れない限り治すことができる。また治りきらないまでも、各種の治療法を併用することによって5～10年にわたって社会生活を続ける人も少なくない。また、最初のがんは治っても、第二、三のがんあるいは別の病気で亡くなったという話も珍しくなくなった。今やがん治療後生存している人は300～500万人と推定されている。

がんが治せるようになったというのに、なぜ死亡者が増え続けるのだろうか。高齢者が増えると、それだけ死亡者が増えるのは当然である。

肺炎は治すことのできる病気である。しかし、近年高齢人口の増加とともに肺炎による死亡者はじりじりと増え続けている。がんもいくら治せるように

なったといっても他の病気に比べるとやはり難病であることに変わりはなく、高齢者というがんの予備軍が激増しているので亡くなる人は減らないどころか増えているのである。

難治性のがんが増えているのがんで亡くなる人がそれほど減らない原因である。増加の著しい肺がんは、通常の方法（胸部X線検査）で診断がついても、その時点では残念ながら手遅れのことが多い。膵がんも難治である。

どの段階で病院を訪ねるかによってがん患者の運命は決まるが、最終的には個人の問題である。がんは早く見つければ確実に治せるのに、手遅れの進行がんになって病院を訪れる人が後を絶たない。

II. がんの治療成績

がんの治療成績は、過去30年間で5年生存率が平均して30%は向上したといわれている。これには種々の要因が絡んでいると考えられるが、なんといっても、がんの早期発見のための診断技術の画期的な進歩とその実践が大きく寄与しているものと考えられる。したがって、がん治療の基本原則は、早期発見・早期治療にあることは21世紀になっても変わらないし、さらなる早期診断技術の効果的な実践こそが重要となる。

少なくとも、胃がんや大腸がんなどに対しては、X線や内視鏡の成果は特筆すべきものがある。超音波、CT、MRI、PET/CTなどの画像診断などは目を見張る成績を上げつつある。

手術療法はいわゆる固形がんの治療に際して第一義的、根治的治療の価値は厳然としているが、拡大切除の技術的進歩の過程を経て、近年では臓器機能の温存をねらった縮小化の道をたどっており、過不足がないような手術の時代に突入している。

放射線治療も粒子線治療などの導入により長足の進歩を遂げつつある。

がんのがんたる特徴は、転移を起こし、全身病へと進展することである。この全身転移の制御にはどうしても全身性治療を目的とした薬物療法（化学療法、ホルモン療法、免疫療法など）が求められる。

がん腫によって治療成績はかなりの差があるが、早期に発見すればほぼ完全に治癒させることができるものが増えてきた。今、消化管の診断・治療に関しては、内視鏡切除、化学療法、放射線療法などの治療法が進歩して、なかには外科手術適応をも変更させているものもある。しかし、どのがん腫でも、ひとたび進行したがんあるいは再発したがんとなれば治療成績は誠に不良で、若干の延命効果は得られているが、多くの例ががん死に至っている。

Ⅲ. これからのがん治療

過去の膨大な経験から、がんは個性に富んだ heterogeneity な疾患であることが、遺伝子レベルの解析からなおいっそう明らかになってきた。そのため、それぞれの患者の病態や病期などによって、最も適した治療法が模索されねばならない。すなわち、治療の個別化が要求される時代となる。これからの治療は画一的なものから個別的治療の時代とならざるを得ない。

薬物療法に関しては、同じ薬でも効きやすい人と効きにくい人が明らかに存在する。薬に対する応答性の個体差は、薬物動態関連分子や薬物標的分子の遺伝子薬効ゲノムの構造上の差に起因することが明らかになってきた。薬効ゲノム情報に基づいて適正医療が行われれば、明らかに効果をよりいっそう上げられ副作用を軽減できるようになる。現在行われているような「この薬は有効率が高いからあなたに投与しましょう」といって投薬するのではなく、「この薬はあなたにとって有効な薬です」といって投薬を勧めることができる日が1日も早くくることを願うものである。

したがって、今やがんの薬物療法において求められていることは、どの薬がどのようながんをもった人に有効なのか、はたまた副作用が起こりやすいのか予測ができるかどうかということである。予測可能な因子を先端技術によって解決してほしいものである。それによって初めてテーラーメイド治療が可

能となる。

個別化医療の実現には、臨床分子診断と高解像度イメージングおよび治療の融合が必要である。そのためには予後に影響を及ぼす遺伝子変異の同定、化学療法への個々の患者の応答性評価、抗がん治療の毒性/副作用の低減、代謝障害をもたらし可能性のある遺伝子異常の同定、症状や病態のモニタリングなどなすべきことが多々存在する。これからは分子医療、免疫療法、細胞療法などのいわゆる Biotherapy の時代になっていくのだろう。

Ⅳ. これからの医療体制について

国民誰も「高度な医療」や「満足できる医療」を強く要望しているが、日本では医療、年金、介護などのいわゆる社会保障を巡る問題が大きな問題となっている。しかるに、医療機関の不祥事が連日のように報道され医師への信頼感が損なわれつつある。医療保険制度の抜本改革が叫ばれているが、医療も介護も国民不在の財政主導によって政策が進められている現状は国民にとって不幸なことである。国民の健康や生命に直接にかかわる医療において、真に国民の立場からの対応が求められなくては決して患者本位（主体）の医療にはならないだろう。

欧米では患者アドボケイト活動が活発化してきている。これからは世界的に患者本位の医療改革をめざすこの種の運動、斗争が盛んになっていくのは、過去の全体主義的な国の社会保障政策や医療保険制度の破綻によるものにほかならない。患者権利法の制定運動が具体化していくものと考えられるので、医療施設においても患者の権利を保証する体制を整えていく必要があるだろう。

DRG/PPS やマネジドケアなど、米国においてあれほど怒りが高まった制度をわが国で採用しようとしているが、医療の質の向上は何も認められない。米国では医療コストの抑制という目的で採用されただけのものにすぎない。

これからは社会保障や医療保障などの討議の場に国民、患者の代表に参加してもらって根本的に検討していくようにしなければ、医療体制、保険制度などの真の改革はありえないだろう。

がん対策における予防の大切さ

国立がんセンター・名誉総長

垣添 忠生

はじめに

過去20～30年にわたる主として基礎研究の成果として、がんという病気の本態が明らかにされつつある。一方、がんの診断、治療も大きく進歩した。そして、2006年6月に成立したがん対策基本法が、2007年4月に施行された。がんを巡る状況は、今大きく変わりつつある。本稿では、そのなかでもがんの予防ががん対策に占める重要な意味を中心に述べることにしたい。

I. がんとはどういう病気か？

がんとは遺伝子の傷がいくつも積み重なった結果発生する細胞の病気である。通常、ヒトのがんは遺伝子変化が6～8という多段階に積み重なった結果、正常細胞ががん細胞に変わり、そのがん細胞が分裂を繰り返して臨床的に検知されるがん腫に育っていく。この全過程には時に10～30年という長い潜伏期があると考えられており、がんは慢性病の一つの典型といえよう。

遺伝子に傷をつける要因として、私たちの生活習慣、生活環境が重要と考えられている。たとえば、1981年に発表されたピトーとドールによる疫学研究によると、ヒトのがんの原因として、たばこが約30%、食事が35%、感染症が10%、合わせて75%が生活習慣、生活環境と何らかの意味でかかわっている。残る25%のなかには紫外線やX線の暴露、ホルモン、医薬品などがあげられている。

たばこは単一の原因としてはもっとも強力な発がん要因と考えられている。もっとも単一の原因といっても、1本のたばこの煙のなかには微量ながら60種類近い発がん物質が含まれている。食物のなかに含まれる微量の発がん要因となると、数えるのが困難なほど膨大であろう。この意味で、がんは多因子病であるともとらえることができる。

がんは、国によって、民族によってその種類には特徴がある。しかし、頻度の多少はあっても、基本的にどの臓器にも発生する病気と考えてよい。その意味で多臓器病ともとらえることができる。日本の場合、過去約40年のうちに胃がん、子宮頸がんが減りはじめ、代わって肺がん、大腸がん、乳がん、前立腺がんなど、西欧先進国に多いがんが増えはじめている。つまり、がんは私たちの生活習慣や生活環境の変化の影響を受けて変貌する疾患でもある。このことは、後に述べるように、ある種のがんは予防可能であることを示唆しているともいえよう。

まとめると、がんは私たちの身体のなかにいつ発生したかわからないうちに発生し、ゆっくりと進展していく慢性の細胞の病気である。私たちの生活習慣、生活環境がその発生に深くかかわる。がんは多段階病、多因子病、多臓器病ともいえる。人間が生き、老化することと直結する疾患とも考えることができる。原因が多彩であり、結果が多様であり、その間に長い時間経過が介在するという意味で対処が簡単ではない病気といえよう。

II. がんの一次予防

がんの一次予防とは「がんにならない」ことを指し、がんとはどういう病気か？ という上の章に記したあらましが予防を考える際に深く関係する。私たちの生活習慣、生活環境のなかでもっとも重要なのはたばこである。日本人男性の喫煙率は1965年当時82.3%だったのが、2004年に初めて46.9%と50%を割った。女性は大体13～15%だが、近年、若い女性の喫煙率が増えている。最近の喫煙率は、欧米先進国の喫煙率の残念ながら倍で、まだまだわが国のたばこ対策は不十分である。

2007年6月に閣議決定されたわが国のがん対策基本計画のなかに、数値目標として喫煙率半減が書き込めなかったのは誠に残念である。

たばこ1箱の値段を現行300円から少なくとも500円に上げれば、国の税収は変わらないで喫煙率は半減する、とする試算がある。たばこを思い切って値上げし、自動販売機に対する青少年のアクセス制限を設け、公共の場所の建物内はもちろん、敷地内禁煙をさらに強力に進めたいものである。

がんの原因の35%を占めるとされる食生活に介入することはなかなか難しい。しかし、塩分を控えること、野菜や果物を多く摂るように国民に働きかける程度なら実現性が高い。今、わが国で胃がんになる人、胃がんでなくなる人が減りはじめている一つの重要な原因として、塩分摂取を控えるよう、できれば1日に10 g以下という目標が広く行き渡ったことも関連するであろう。

感染症ががん発生に寄与するのは10%程度とあまり高くはないが、原因と結果が1:1に対応している点で、がん対策上は極めて重要な要因と考えられる。わが国のがんに関係が深いのは、ヘリコバクター・ピロリ菌の慢性感染と胃がんの発生、B型肝炎、C型肝炎ウイルス感染と肝がんの発生、特にC型肝炎ウイルス感染は日本人肝がんの80%近くに関係する。C型肝炎ウイルス感染による急性肝炎とその慢性化、次いで肝硬変を経て肝がん発生という経時的な多段階発がん過程を考えると、C型肝炎ウイルス感染やその後の肝発がん過程に対する介入は、肝がん対策上極めて重要である。ヒトパピローマ・ウイルスの16型、18型感染と子宮頸がんの関係、HTLV-1と呼ばれるヒト白血病ウイルス感染による成人T細胞性白血病は、母乳を介する垂直感染を絶つことによって対策に成果が上がっている。まとめると、がんの一次予防には、たばこ、食事、感染症対策が重要で、とりわけたばこ対策には重点的に取り組む必要がある。

Ⅲ. がんの二次予防

がんの二次予防とは「がんになっても死なない」ことをめざすもので、がん検診によって適確な病期でがんを発見して治してしまうことを意味する。がんはいつ私たちの身体に発生したかわからないうちに発生、進展する病気である。症状がでて気付いた時には運が悪いと手遅れ、という口惜しい事態にもなりかねない。がん対策上、がん検診には特段の力を入れる必要がある。

わが国はがん検診にかなり先進的に取り組んだ。1960年、当時東北大学の教授だった黒川利雄博士らが、病院で待っていたのでは進行がんしか診られないとして巡回車で地域の胃がん検診、次いで子宮がん検診を始めた。1983年には老人保健法が施行され、市町村を実施主体とするがん検診が進められた。胃がん、子宮がん検診に次いで、肺がん、乳がん、大腸がん検診も導入された。

ところが、1998年、がん検診は従来の国からの補助金が廃止され、地方交付税に基づき市町村が自ら計画、立案、実施する事業に位置付けられ、大きな影響がでた。

現在、わが国で行政検診の対象とされているのは、胃がん、子宮頸がん、乳がん、肺がん、大腸がんの5がん腫である。その平均受診率は17%で、しかも受診者の多くは毎年受けているいわゆるリピーターであり、たいへん効率の悪いがん検診が実施されている。米国をはじめとする西欧先進国で1990年代後半からがん死が減少に転じた大きな理由は、徹底したたばこ対策と有効ながん検診を国策として展開したことが大きい。乳がん検診はわが国もマンモグラフィを中心に実施するようになったが、その受診率は12.5%程度で、米国の2年に一度マンモグラフィを受検する人が80%を超えるという実態と大きくかけ離れている。

現在、わが国で行政検診の対象とされている5がん腫が原因で年間亡くなっている人は実に16万人、年間にがんで亡くなる32万人の半分に及ぶ！ また、1年間に国立がんセンター中央病院を死亡退院した400人弱の患者の病歴を詳しく調査してみたが、その70%が発見時すでにⅢ、Ⅳ期の進行がんで、その多くが一度もがん検診を受けていなかったという衝撃的なデータもある。

おわりに

2007年4月よりわが国ではがん対策基本法が施行され、国の基本計画も閣議決定された。このなかには、がん検診受診率50%を目標値として掲げており、わが国のがんで亡くなる人を減らす上で極めて重要な課題となる。がん検診の受診率を高め、かつ検診の精度管理を進めることがわが国のがん対策上、喫緊の、かつもっとも効果的な方法といえる。

がん薬物療法はアルキル化剤から始まり、抗生物質、植物由来抗がん剤、代謝拮抗合成剤、分化誘導剤やプラチナ製剤など50年以上の歴史を歩み続けてきている。早期がんでは治癒が得られるが、進行がんでは一部の造血器腫瘍や胚細胞腫瘍以外では満足のものではなかった。そこで、進行がんに対して有効な治療戦略に全身療法としての薬物療法を進展させることが大きな命題となっている¹⁾。最近になって薬物治療を前進させる革新的ないくつかのアプローチが進められている。一つ目は、がん治療に注目した分子腫瘍学の発展と分子標的薬剤の登場であり、二つ目は50年以上の歴史のなかで開発された薬剤の修飾と投与の工夫に始まる薬物療法の改善であり、三つ目は薬物療法を実践する医療の専門家やチームの育成である。現在、わが国では、“最適化医療”をめざした新しい薬物療法の導入と実践のために“臨床腫瘍学”は着実な歩みを始めている。他方、わが国でがん治療分野においてベンチサイドの分子腫瘍学研究から発見した標的分子を対象にして、ベッドサイドでの治療へ結び付けられるいわゆる橋渡し研究（トランスレーショナル・リサーチ）の実践について、産・官・学で随分と長い間論議されている。

がん細胞増殖や細胞周期、増殖因子/レセプターとそのシグナル、がん遺伝子/がん抑制遺伝子、細胞生存/細胞死、血管新生、浸潤/転移などに加えて、細胞膜輸送/蛋白分解経路やクロマチン修飾など極めて広いがんの生物反応に関連する標的分子を対象にがん創薬研究が進められてきている（図1）。

その結果、CD20を標的とする rituximab, EGFレセプターを標的とする gefitinibやerlotinib, Bcr-Ablを標的とする imatinib, ErbB2/HER2 を標的とする trastuzumab や VEGF を標的とする bevacizumab など次々と欧米を中心に分子標的薬剤が登場してきている（表1）。そして現在、さらにシャペロン蛋白 HSP90, HDAC, Bcl-2 ファミリー蛋白、細胞シグナル・キナーゼ Akt や FAK, プロテオソームなどの数多くの標的分子を対象に分子標的薬剤が開発され、臨床試験が進行中である。

基礎研究は、様々なバイオマーカーについてがんでの発現特異性やがんの増大、浸潤/転移また耐性への特異的な役割について明らかにすることが重要である。それと同時に、これらのバイオマーカーを標的にして進められるがん創薬の開発には、創薬からベッドサイドへ実践される過程で、ヒトがんのゲノミクスやプロテオミクスなどを基盤にした分子

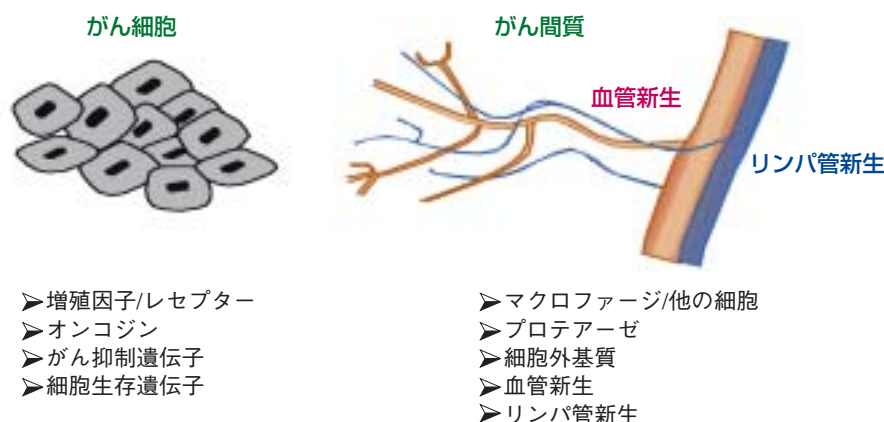


図1 がんの診断や治療のための分子標的を研究する上で、がん細胞だけでなくがんの間質や微小環境を含めてがんをトータルとして科学することが大切である。

マーカーや分子イメージングの発見や発明などの橋渡し研究が極めて大切である。さらに、このがん創薬の橋渡し研究を成功させるためには多くの異なる分野の研究者たちの互いの連携が必須である。この共同研究は“My science is better than your science”といった“学問上の傲慢さ”は最大の障害となる。加えて、参加する研究者たち間の適切で適度なコミュニケーションや研究費や誰をファーストオーダーにするかなどいろいろなことを十分に克服していくことにより、がん創薬の成功が期待される。

他方、新しいがん創薬をベッドサイドへ応用する時に治療の橋渡し研究が始まる。その場合、試験治療薬の標的分子の阻害を含めて科学的で客観的な判定が要求される。すなわち、proof of principle (POP) を基盤にしたがん治療の臨床腫瘍学を展開していくに具現化していくかが大切な使命である (図2)。言

表1 臨床使用中ならびに開発中抗がん剤の標的分子

臨床使用中薬剤	開発中薬剤の標的分子
EGFレセプター	Bcl-2
Bcr-Abl	HSP90
CD20	MDM2/p53
ErbB2/HER2	mTOR
PDGFレセプター	eIF4f/eIF4c
VEGF	HDAC
VEGFレセプター	Akt/PKB
	FAK
	IGF1
	BRAF

葉でいうのは簡単だけれども、“がん患者”を対象にした POP はなかなか難しいことだろうと基礎科学を専攻する私どもは考えるのである。この POP を実践するために、適切なバイオマーカーを患者で診ていく上で、“分子マーカー”や“分子イメージング”の開発には多くの異なる分野の研究者の協力と連携こそが大きな鍵を握っている。

がんを科学し病める個々のヒトへの最適化医療を実践していくために、基礎科学は臨床科学と対等のパートナーであるべきであろう。“がんの専門医育成”を例にとっても、がんに関する基礎知識を徹底的に学び新しいがん治療を的確にベッドサイドへ実践していくことが重要であることに異論を挟むヒトはいないであろう。そのため、基礎医学を含む基礎科学の発展は他分野との共通性を十分学習しながらいかに教育と研究の独自性を発信していくかが大きな鍵となるのである。今、がんの悪性進展に関与する標的分子や細胞を対象にした分子腫瘍学の研究成果を、がん治療ヘリエゾンできる可能性がこの研究分野をいっそう魅力的にしてくれている。さらに、がん治療の実践の場では、外科や放射線治療と薬物療法の併用がしばしば進められているが、この併用治療に加え、殺細胞性抗がん剤の化学構造の修飾や投与方法の研究も活発に進められている。抗がん剤のよりよい化合物への創薬や併用治療のマッチングなどについても、いくつかの異なる分野の研究者たちによる協力作業がいっそう大切となってきた。



抗がん剤



図2 がん患者に治療薬を投与すると患者は様々な反応を示す。基礎研究は治療に対する不均一性の分子的背景を明らかにする努力を続けながら、がん患者の治療のPOPに貢献することが大切である。

2003年4月から私が勤めている久留米大学のすぐそばを流れる筑後川は、川の流れだけでなく草花、鳥、魚、スッポンなど散歩するたびに異なる水の風景を私に与えてくれる。それとともに、歩くたびに“ホコホコッ”と足に伝わってくる土の感触がなんともいえない。全国の医学を含むイキモノ学系の大学で若い世代と顔と顔を突き合わせて科学を十分な討論と情熱をぶつける教官が増え、活気のあるキャンパスになっていくことを切に期待するのである。

その結果、がん薬物療法に関する基礎と臨床の研究分野を担う若い世代がわが国から育っていき、この分野をより魅力的な科学として発展させ飛躍させてくれるものと確信している。

文 献

- 1) 有吉 寛： *The MEDICAL Oncologists* 2 (2) : 44-48, 2006.



腫瘍血管新生とチミジンホスホリラーゼ

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

先進治療科学専攻・腫瘍学講座・分子腫瘍学分野・教授

秋山 伸一

はじめに

チミジンホスホリラーゼ (TP) は、分子量55 kDのサブユニットの二量体として機能するピリミジンヌクレオシドの代謝に関与する酵素で、チミジンからチミンと2-デオキシ-D-リボース-1-リン酸への可逆的な変換を触媒する (図1)。TPは、5-FUや5-FUのプロドラッグ (ドキシフルリジン, テガフル) の活性化酵素でもある。この酵素活性が悪性腫瘍症例の血清中で高いことが発見され、広範な固形腫瘍中でも高くなっていた。

われわれは、TPが血管新生因子である血小板由来血管内皮細胞増殖因子 (PD-ECGF) と同一であることを発見した¹⁾。その後、英国のMoghaddamやスウェーデンのHeldinらのグループにより追認された。

I. 正常組織、固形腫瘍におけるTPの発現

TPはリンパ節、末梢リンパ球、脾臓、肺、肝臓、胎盤で発現が高い。肺胞マクロファージ、肝臓のKupffer細胞では特に発現が高い。固形腫瘍でTPの発現を調べると、悪性グリオーマ、乳癌、肺癌、食道癌、胃癌、大腸癌、膵癌、腎癌、卵巣癌、子宮頸癌など、広範な腫瘍で隣接正常組織に比較して、TPの発現や活性が高い²⁻⁴⁾。B細胞悪性リンパ腫、ATL細胞などでも高い発現がみられる²⁾。その他、創傷部位や乾癬でTPの発現が高いことが知られている。これらの腫瘍や疾病でTPの発現が高くなる機構については不明の点が多い。TPの発現は低酸素、低 pH、サイトカイン (TNF- α , IL-1 α , IFN- γ) や増殖因子

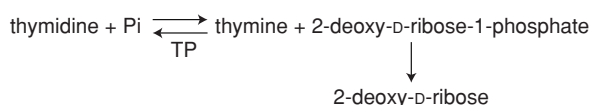


図1 Thymidine phosphorylase (TP)

(bFGF) で誘導されるので、これらの因子の関与が考えられている。

II. TPとPD-ECGF

われわれはTPが腫瘍増殖において何らかの役割を担っていると考え、その解析を目的としてTPを単離精製し、遺伝子をクローニングした。ヒト胎盤からTPを精製し、リシエンドペプチダーゼで分解して得た4個のペプチド断片を精製し、そのアミノ酸配列を基にPCR用のプライマーを合成した。TPを発現しているヒト肝臓のcDNAをPCR法により増幅させることにより、TPの部分cDNAクローン (288ヌクレオチド) を得た。その塩基配列からアミノ酸配列を推定したところ、PD-ECGFのアミノ酸配列の一部 (149-244) と同一であった。また、ヒト胎盤TP由来の4個のペプチド断片のアミノ酸配列はすべてPD-ECGFアミノ酸配列中に認められた (図2)¹⁾。PD-ECGFのcDNAをCOS細胞にトランスフェクトしたところ、高いTP酵素活性が認められ、この活性はPD-ECGFに対する抗体で免疫沈降した⁵⁾。リコンビナントのPD-ECGFは、胎盤から精製したTPと同様のTP酵素比活性を有していた。胎盤より精製したTPの

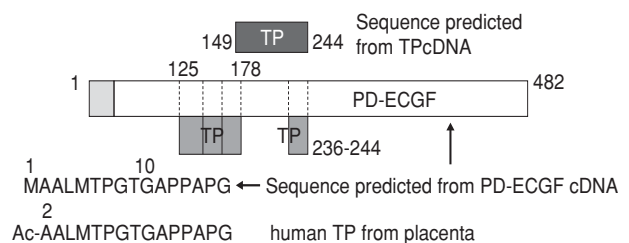


図2 TPとPD-ECGFのアミノ酸配列

表1 鶏卵漿尿膜法による血管新生能の測定

Compound	Dose	Positive/total eggs (%)	Positive/total eggs	Significance
bFGF	500 ng	73.8	45/61	*
PD-ECGF	100 ng	51.0	49/96	*
	300 ng	67.7	21/31	*
TP	200 ng	36.0	18/50	*
	500 ng	56.3	18/32	
2-deoxy-D-ribose	3.4 ng	53.8	7/13	*
	6.7 ng	71.9	41/57	
	(50 pmol)			
2-deoxy-D-ribose-1-phosphate	20.6 ng (50 pmol)	35.1	13/37	
Thymine	6.3 ng (50 pmol)	0.0	0/6	
Thymidine	12.1 ng (50 pmol)	22.2	2/9	
D-ribose	7.5 ng (50 pmol)	40.9	9/22	
Control		28.9	66/228	

CAM assay was performed as described previously. For control disks, 0.5% methylcellulose, 1.25 mg/ml BSA without compound were added. Statistical significance was determined by Student's t-test. Significant difference from the control ($p < 0.05$) is indicated by asterisks.

N末端のアミノ酸配列はPD-ECGFのcDNAの塩基配列から推測されるアミノ酸配列の2残基目のアラニンから始まりアセチル基でブロックされていたが、その他は一致した（図2）⁶⁾。これらの結果から、PD-ECGFとTPは同一蛋白質であることがわかった。

Ⅲ. TPと血管新生

TPが血管新生因子と同一であれば、TPにも血管新生活性がなければならない。CAM法、ゼラチンスポンジマウス皮下移植法を用いた実験、背部皮下法、ラット角膜法などの実験系を用いてTPに血管新生活性のあることを示した。TPによる血管新生性には酵素活性が必須であることを、TP阻害剤を用いた実験やTP活性を欠失した突然変異PD-ECGFを用いた実験で明らかにした⁷⁾。TPによるチミジンの分解産物のなかでは、2-デオキシ-D-リボースに血管新生活性を認めた。D-リボース、2-デオキシ-D-リボース-1-リン酸、チミジン、チミンには血管新生活性が認められなかった（表1）⁸⁾。この結果は、TPによる血管新生にTPの酵素活性が必要な理由を示している。2-デオキシ-D-リボースはTPの機能のdown stream mediatorであることが考えられる。

現在まで多くの血管新生因子と血管新生抑制因子が発見されており、腫瘍組織における血管新生はこ

れらの因子の総和で生じると考えられている。多くの固形腫瘍においてTPと血管新生との関連が認められたことは、TPがこれらの腫瘍での血管新生に重要な役割を担っていることを示唆している。

Ⅳ. TPの酵素活性阻害剤の開発

TPの酵素活性を阻害する薬剤はTPによる血管新生を抑制し、その結果としてTPを発現している腫瘍の増殖や転移を抑制する可能性がある。

われわれは大鵬薬品工業株式会社と共同研究を行い、従来のTP阻害剤より1,000倍以上阻害効果の強い新しいTP阻害TPI [5-chloron-6-[1-(2-iminopyrrolidinyl)methyl] uracil hydrochloride ($K_i = 2 \times 10^{-8} \text{ M}$)]を開発した。TPIは、TP発現腫瘍の血管新生、増殖、浸潤と転移を抑制した⁹⁻¹²⁾。

TPの機能のdown stream mediatorである2-デオキシ-D-リボースの立体異性体、2-デオキシ-L-リボースにもTPの血管新生を阻害する作用があり、TP発現腫瘍の増殖、浸潤、転移を抑制することを明らかにした¹¹⁻¹³⁾。

Ⅴ. 2-デオキシ-D-リボースの作用機構

TP機能のdown stream mediatorであることが示唆された2-デオキシ-D-リボースの作用機構については不

明の点が多い。

米国のHotchkissらは、2-デオキシ-D-リボースがインテグリンを介してfocal adhesion kinase (FAK)を活性化し、血管内皮細胞の遊走性を亢進することを明らかにした¹⁴⁾。また、米国のSheeligerらは、2-デオキシ-D-リボースによる血管新生がmTOR阻害剤ラパマイシンで抑制されることを示した¹⁵⁾。

Brownらは2-デオキシ-D-リボースが活性酸素を発生させ、産生された酸化ストレスがIL-8, VEGF, MMP-1の発現を亢進して血管新生を引き起こすと考えている¹⁶⁾。

われわれは、ヒト類表皮癌KB-3-1細胞にTPcDNAをトランスフェクトして、高いTP発現と活性を有するKB/TP細胞を得た。TPを高発現しているKB/TP細胞でのIL-8とMMP-9の発現は、TPを発現していないKB/CV細胞での発現より高く、KB/CVに2-デオキシ-D-リボースを作用させるとIL-8とMMP-9の発現が高くなること、KB/TPに2-デオキシ-L-リボースを作用させるとIL-8, MMP-9の発現が低下することを示した¹⁴⁾。

TPを高発現しているKB/TP細胞は、発現していないKB/CV細胞に比べ浸潤能が高く、MMP-9の発現も高かった。2-デオキシ-L-リボースは、KB/TP細胞の浸潤能とMMP-9の発現を抑制した¹⁴⁾。

VI. TP (—/—)-UP (—/—) ダブルノックアウトマウスの作製と解析

TP生理機能を調べるためにTPのノックアウトマウスを作製した¹⁷⁾。マウスのウリジンホスホリラーゼ (UP) は、TPとしての活性も有することから、UPノックアウトマウスと掛け合わせてTP-UPダブルノックアウトマウスを作製して解析を行った。

TP-UPダブルノックアウトマウスの血清中のチミジンのレベルは、野生性マウスに比べ約5倍高かった。TP遺伝子の変異が、ミトコンドリアDNAの異常やmitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) と関連性のあることをNishinoらが報告した¹⁸⁾。MNGIE症例では、TP遺伝子に突然変異がありTP活性が正常人の5%以下に低下しており、TP活性の低下がこの疾患の原因であることが示唆された。

われわれのTP-UPダブルノックアウトマウスの解析では、ミトコンドリアDNAの異常はみられなかったが、脳の軸索浮腫が認められた。

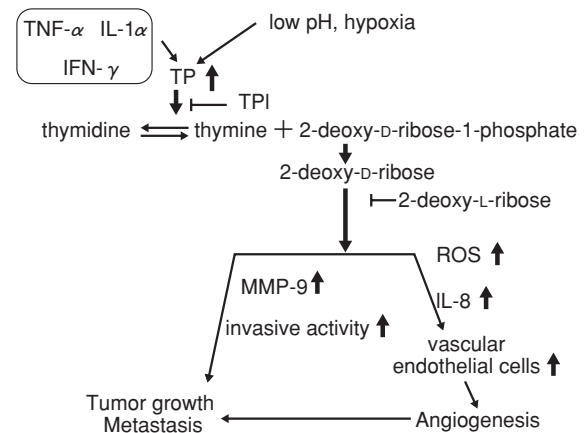


図3 腫瘍の進行におけるTPと2-deoxy-D-riboseの役割とTPI, 2-deoxy-L-riboseの阻害作用

おわりに

TPは広範な腫瘍で発現が高く、TPを発現している腫瘍の血管新生、腫瘍増殖、浸潤、転移に関与している。TPによって誘導される血管新生にはTPの酵素活性が必要であることから、TPは癌治療のための有望な標的分子である。

TPの酵素活性阻害剤TPIを開発し、TPによって誘導される血管新生、腫瘍増殖、転移を抑制することを明らかにした。2-デオキシ-D-リボースの立体異性体2-デオキシ-L-リボースがTPIと同様TPによる血管新生、TP発現腫瘍の増殖、浸潤、転移を抑制することを見いだした(図3)¹⁹⁾。TP遺伝子のノックアウトマウスを作製し解析することにより、TPの生理機能を明らかにした。

現在、引き続き2-デオキシ-D-リボースの作用の分子機序を解析している。さらに、新たに2-デオキシ-D-リボースの誘導体を合成して、そのなかからさらに強力なTP機能阻害作用(血管新生阻害剤、転移抑制作用)を有する化合物を探索している。

文 献

- 1) Furukawa, T., Yoshimura, A., Sumizawa, T., et al.: Angiogenic factor. *Nature* 356 (6371): 668, 1992.
- 2) Takebayashi, Y., Yamada, K., Miyadera, K., et al.: The activity and expression of thymidine phosphorylase in human solid tumours. *Eur. J. Cancer* 32 (7): 1227-1232, 1996.
- 3) Imazano, Y., Takebayashi, Y., Nishiyama, K., et al.: Correlation between thymidine phosphorylase

- expression and prognosis in human renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **15** (7) : 2570-2578, 1997.
- 4) Takebayashi, Y., Akiyama, S., Akiba, S., *et al.*: Clinicopathologic and prognostic significance of an angiogenic factor, thymidine phosphorylase, in human colorectal carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* **88** (16) : 1110-1117, 1996.
 - 5) Sumizawa, T., Furukawa, T., Haraguchi, M., *et al.*: Thymidine phosphorylase activity associated with platelet-derived endothelial cell growth factor. *J. Biochem. (Tokyo)* **114** (1) : 9-14, 1993.
 - 6) Miyadera, K., Dohmae, N., Takio, K., *et al.*: Structural characterization of thymidine phosphorylase purified from human placenta. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **212** (3) : 1040-1045, 1995.
 - 7) Miyadera, K., Sumizawa, T., Haraguchi, M., *et al.*: Role of thymidine phosphorylase activity in the angiogenic effect of platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase. *Cancer Res.* **55** (8) : 1687-1690, 1995.
 - 8) Haraguchi, M., Miyadera, K., Uemura, K., *et al.*: Angiogenic activity of enzymes. *Nature* **368** (6468) : 198, 1994.
 - 9) Matsushita, S., Nitanda, T., Furukawa, T., *et al.*: The effect of a thymidine phosphorylase inhibitor on angiogenesis and apoptosis in tumors. *Cancer Res.* **59** (8) : 1911-1916, 1999.
 - 10) Takao, S., Akiyama, S., Nakajo, A., *et al.*: Suppression of metastasis by thymidine phosphorylase inhibitor. *Cancer Res.* **60** (19) : 5345-5348, 2000.
 - 11) Nakajima, Y., Gotanda, T., Uchimiya, H., *et al.*: Inhibition of metastasis of tumor cells overexpressing thymidine phosphorylase by 2-deoxy-L-ribose. *Cancer Res.* **64** (5) : 1794-1801, 2004.
 - 12) Nakajima, Y., Haraguchi, M., Furukawa, T., *et al.*: 2-Deoxy-L-ribose inhibits the invasion of thymidine phosphorylase-overexpressing tumors by suppressing matrix metalloproteinase-9. *Int. J. Cancer* **119** (7) : 1710-1716, 2006.
 - 13) Uchimiya, H., Furukawa, T., Okamoto, M., *et al.*: Suppression of thymidine phosphorylase-mediated angiogenesis and tumor growth by 2-deoxy-L-ribose. *Cancer Res.* **62** (10) : 2834-2839, 2002.
 - 14) Hotchkiss, K.A., Ashton, A.W. and Schwartz, E.L.: Thymidine phosphorylase and 2-deoxyribose stimulate human endothelial cell migration by specific activation of the integrins $\alpha 5 \beta 1$ and $\alpha v \beta 3$. *J. Biol. Chem.* **278** (21) : 19272-19279, 2003.
 - 15) Seeliger, H., Guba, M., Koehl, G.E., *et al.*: Blockage of 2-deoxy-D-ribose-induced angiogenesis with rapamycin counteracts a thymidine phosphorylase-based escape mechanism available for colon cancer under 5-fluorouracil therapy. *Clin. Cancer Res.* **10** (5) : 1843-1852, 2004.
 - 16) Brown, N.S., Jones, A., Fujiyama, C., *et al.*: Thymidine phosphorylase induces carcinoma cell oxidative stress and promotes secretion of angiogenic factors. *Cancer Res.* **60** (22) : 6298-6302, 2000.
 - 17) Haraguchi, M., Tsujimoto, H., Fukushima, M., *et al.*: Targeted deletion of both thymidine phosphorylase and uridine phosphorylase and consequent disorders in mice. *Mol. Cell. Biol.* **22** (14) : 5212-5221, 2002.
 - 18) Nishino, I., Spinazzola, A. and Hirano, M.: Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science* **283** (5402) : 689-692, 1999.
 - 19) Akiyama, S., Furukawa, T., Sumizawa, T., *et al.*: The role of thymidine phosphorylase, an angiogenic enzyme, in tumor progression. *Cancer Sci.* **95** (11) : 851-857, 2004.

第1期（平成18年度）事業報告

（平成18年9月22日～平成19年6月30日）

有限責任中間法人小林がん学術振興会

1. 当事業年度の事業状況

本年度は初年度であり、平成18年9月4日に発起人会、社員総会、理事会を開催し、9月22日付けで有限責任中間法人 小林がん学術振興会として発足した。

当年度事業としては、まず平成19年6月末までに、1) がん薬物療法分野における革新的治療法に対する研究助成（以下、革新的研究）と 2) がん薬物療法分野における先駆的研究者の発掘と奨学研究助成（以下、先駆的研究）を行うことを目標とした。

そのためにホームページを立ち上げ、1) 革新的研究、2) 先駆的研究について公募を行うとともに「癌と化学療法誌」に公募広告を掲載し、その他全国の医学および歯学系大学、がんセンター、がん診療連携拠点病院に対して公募ポスターを送付し掲示をお願いした。

その結果、北海道から九州まで21都道府県から53件の応募があり、その内訳は、1) 革新的研究は臨床1件、基礎4件、合計5件、2) 先駆的研究は臨床22件、基礎26件、合計48件であった。

受領したすべての研究助成申請書について選考委員による審査・評価を行い、選考委員会で、1) 革新的研究では臨床0件、基礎で1件、合計1件、2) 先駆的研究では臨床5件、基礎7件、合計12件が助成金の受領対象研究として選考され、委員長名で代表理事に答申した。

これを理事会に諮り、答申のあった13名を承認し、総額1,500万円の助成を決定した。そして、平成19年6月30日に平成18年度（第1回）研究助成金贈呈式を実施し、その後今回革新的研究で研究助成を受けられた鹿児島大学教授の秋山伸一先生より記念講演が行われた。

有限責任中間法人小林がん学術振興会 第1回 研究助成金贈呈式



第1回（平成18年度）研究助成金受領者名簿

がん薬物療法分野における革新的治療法に対する研究助成（金300万円）

	研究者氏名	所属機関名・役職 / 研究課題名
基礎	秋山 伸一	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・先進治療科学専攻・腫瘍学講座・分子腫瘍学分野・教授 チミジンホスホリラーゼによる血管新生の機構解析と阻害剤の開発

がん薬物療法分野における先駆的研究者の発掘と奨学研究助成（金100万円）

	研究者氏名	所属機関名・役職 / 研究課題名
基礎	新井 文用	慶應義塾大学医学部・発生・分化生物学・講師 白血病幹細胞のニッチ制御の阻害をターゲットとした効果的な薬物療法の開発
	藤田 直也	財団法人癌研究会癌化学療法センター・基礎研究部・部長 Pim キナーゼ依存的ながん生存・増殖機構を標的にしたがん薬物療法開発
	木村 晋也	京都大学医学部附属病院・輸血細胞治療部・講師 低酸素環境打破と新規 ABL 阻害剤 INNO-406 併用による白血病幹細胞根絶療法の開発
	黒田 純也	京都府立医科大学・内科学 血液・腫瘍内科部門・助手 低酸素骨髄ニッチにおける薬剤耐性慢性骨髄性白血病幹細胞に対する分子標的治療法の開発
	八代 正和	大阪市立大学大学院医学研究科・腫瘍外科学講座・講師 スキルス胃癌の腹膜播種性転移およびリンパ節転移に対する分子標的治療の開発
	和泉 弘人	学校法人産業医科大学医学部・分子生物学・准教授 グルタチオン合成の概日リズム制御を基盤にしたがん薬物療法の最適化に関する基礎研究
	古賀 浩徳	久留米大学医学部・内科学講座 消化器内科部門・講師 膵癌化学療法：ジェムシタビン単独療法の限界を越えるために
臨床	豊田 実	札幌医科大学・内科学第一講座・講師 消化器がんにおける DNA メチル化依存性ストレス応答異常とその制御
	松阪 諭	財団法人癌研究会有明病院・化学療法科・医員 大腸癌化学療法患者における末梢循環大腸癌細胞（CTC）および血管内皮細胞（CEC）の検出と解析
	永野 浩昭	大阪大学大学院医学系研究科・外科学講座消化器外科学・講師 進行肝臓に対する IFN 併用化学療法の抗腫瘍効果とその機序
	南 博信	神戸大学大学院医学系研究科・腫瘍内科・教授 抗悪性腫瘍薬の薬物相互作用に関する母集団薬物動態研究
	宮本 敏浩	九州大学病院・遺伝子細胞療法部・講師 急性骨髄性白血病における白血病幹細胞化の遺伝子候補として抗アポトーシス蛋白 MCL-1 の役割を解明し、直接標的とした治療法を開発する

貸 借 対 照 表

(平成19年6月30日現在)

単位：円

区 分	金 額	区 分	金 額
(資産の部)		(負債の部)	
I 流動資産	22,627,379	I 流動負債	19,067,550
普通預金	22,627,379	未払費用	8,544,862
		預り金	88,888
		未払法人税等	10,433,800
		負債合計	19,067,550
		(純資産の部)	
		I 株主資本	3,559,829
		基金	3,000,000
		利益剰余金	
		繰越利益剰余金	559,829
		純資産合計	3,559,829
資産合計	22,627,379	負債純資産合計	22,627,379

損 益 計 算 書

(自 平成18年9月22日)
(至 平成19年6月30日)

単位：円

区 分	金 額	
I 活動収益		
寄付金収入	<u>37,000,000</u>	37,000,000
II 活動費用		
事業費		
業務委託費	2,300,000	
旅費交通費	241,540	
広告費	187,752	
会議費	3,278,083	
寄付金	<u>15,000,000</u>	21,007,375
管理費		
運賃	13,190	
家賃地代	1,890,000	
修繕費	69,265	
通信費	27,110	
消耗品費	112,460	
備品費	601,167	
会議費	520,557	
図書費	6,099	
支払手数料	154,322	
雑給	<u>1,605,595</u>	4,999,765
活動費用合計		26,007,140
活動利益		10,992,860
III 活動外収益		
受取利息	<u>961</u>	961
経常利益		10,993,821
税引前当期純利益		10,993,821
法人税、住民税及び事業税		10,433,992
当期純利益		559,829

有限責任中間法人小林がん学術振興会 定 款

第 1 章 総 則

第 1 条 (名称)

当法人は、有限責任中間法人小林がん学術振興会と称する。

第 2 条 (目的)

当法人は、がん薬物療法分野における臨床に役立つトランスレーショナル研究及び臨床研究を助成することにより、当該分野の研究の振興を図り、もって学術の発展とがん薬物療法の治療成績の向上に寄与することを目的とするとともに、その目的に資するため、次の事業を行う。

- (1) がん薬物療法分野における革新的治療法に対する研究助成
- (2) がん薬物療法分野における先駆的研究者の発掘及び奨学研究助成
- (3) 国内外の関連学術団体との共催による画期的ながん薬物療法に関するシンポジウムの開催及び最新の学術情報に関する刊行物を通じた啓発活動の助成
- (4) その他当法人の目的を達成するために必要な事業

第 3 条 (基金の総額)

当法人の基金（代替基金を含む。）の総額は、金300万円とする。

第 4 条 (基金の拠出者の権利に関する規定)

拠出された基金は、基金拠出契約において定める日までは返還しない。

第 5 条 (基金の返還の手続)

定時社員総会において、返還すべき基金の総額について決議を経た後、理事会が決定したところに従って返還する。

第 6 条 (公告の方法)

当法人の公告は、電子公告により行う。ただし、事故その他やむを得ない事由によって電子公告による公告をすることができない場合は、官報に掲載してこれを行う。

第 7 条 (主たる事務所の所在地)

当法人は、主たる事務所を東京都千代田区に置く。

第 2 章 社 員

第 8 条 (社員の氏名又は名称及び住所)

当法人の設立時の社員の氏名及び住所は、次のとおりである。

東京都板橋区中台三丁目27番E-902号

土井 哲彌

東京都中央区日本橋小伝馬町7番14-1101号

小熊 晴雄

第 9 条 (社員たる資格の得喪に関する規定)

第2条に定める当法人の事業に関わる者又はその発展に関心を持つ者は、当法人の社員となる資格を有する。

- 2 当法人の社員となろうとする者は、当法人が別に定めるところにより入会届を当法人に提出し、代表理事の承認を得なければならない。
- 3 社員は、1箇月前までに当法人に予告することにより、退社することができる。ただし、やむを得ない事由があるときは、社員は、いつでも退社することができる。
- 4 前項の場合のほか、社員は、中間法人法に定める法定退社事由によって退社するものとする。

第 3 章 社員総会

第10条 (社員総会の招集)

社員総会は、定時総会及び臨時総会の2種類とする。

- 2 定時総会は、毎事業年度終了の翌日から3箇月以内に開催し、臨時総会は、必要に応じて開催する。
- 3 社員総会は、代表理事が招集する。
- 4 代表理事は、開催日の7日前までに、開催日時、場所及び議題を社員に通知しなければならない。
- 5 総社員の同意があるときは、招集の手続を経ないで、社員総会を開催することができる。

第11条（書面又は代理人による議決権の行使）

社員は、前条第4項の規定により、あらかじめ通知のあった事項につき、書面又は代理人をもって議決権を行使することができる。ただし、社員でなければ代理人となることができない。

第12条（社員総会の議事）

社員総会の議事は、出席した社員の過半数をもって決する。

第13条（議長）

社員総会の議長は、総会ごとに出席した社員の中から選任する。

第14条（議事録）

社員総会の議事については、議事録を作成し、議長及び社員総会で選任された議事録署名人1名が記名捺印しなければならない。

第4章 理事及び監事等

第15条（員数）

当法人には、理事2名以上10名以内及び監事2名以内を置く。

第16条（理事及び監事の選任）

当法人の理事及び監事は、当法人の社員の中から社員総会において選任する。ただし、必要があるときは、社員以外から選任することを妨げない。

第17条（任期）

理事の任期は、就任後2年以内の最終の事業年度に関する定時社員総会の終結のときまでとし、監事の任期は、就任後4年以内の最終の事業年度に関する定時社員総会の終結のときまでとする。

2 任期満了前に退任した理事の補欠として、又は増員により選任された理事の任期は、前任者又は他の在任理事の任期の残存期間と同一とする。

3 任期満了前に退任した監事の補欠として選任された監事の任期は、前任者の任期の残存期間と同一とする。

第18条（代表理事及び常任理事）

当法人には、代表理事1名及び常任理事1名を置き、理事の互選によりこれを定める。

2 代表理事は、当法人を代表し、当法人の業務を統括する。

3 常任理事は、代表理事を補佐し、代表理事が事故のあるとき又は欠けたときは、常任理事がその職務を代行する。

第19条（理事会）

理事会は、理事をもって構成する。

2 理事会の招集は、代表理事が行う。

3 理事会の議長は、代表理事とする。

4 理事会の決議は、構成員の過半数が出席し、出席者の過半数をもって決する。

5 理事会の議事については、議事録を作成し、議長及び出席した理事が記名捺印する。

第20条（顧問）

当法人には、顧問若干名を置くことができる。

2 顧問は、学識経験者のうちから、理事会において選任する。

3 顧問は、無報酬とする。ただし、その職務を行うために要する費用の支払をすることができる。

4 顧問の職務は、代表理事の諮問に応え、代表理事に対し、意見を述べることとする。

第5章 選考委員会

第21条（選考委員会）

当法人には、第2条に定める事業を円滑に行うために、同条第1号及び第2号に定める研究助成の対象とする研究者を選考する選考委員会を置くことができる。

2 選考委員会の組織及び運営に関する規約は、理事会の議決を得て別に定める。

第6章 計 算

第22条（事業年度）

当法人の事業年度は、毎年7月1日から翌年6月30日までとする。

第7章 解 散

第23条（残余財産の処分）

当法人が解散の際に有する残余財産は、社員総会の議決を得て、当法人と類似の目的を有する他の法人又は団体に寄附するものとする。

第8章 附 則

第24条（最初の事業年度）

当法人の最初の事業年度は、当法人成立の日から平成19年6月30日までとする。

第25条（最初の理事及び監事の任期）

最初の理事及び監事の任期は、就任後第1回目の定時社員総会の終結のときまでとする。

第26条（法令の適用）

この定款に規定のない事項は、すべて中間法人法その他の法令によるものとする。

〔改正履歴〕

平成18年9月4日作成

平成18年9月6日認証

平成18年9月22日施行（法人成立日）

平成19年5月21日改正施行

有限責任中間法人小林がん学術振興会 役員等名簿

職 名	氏 名	所属 / 役職
代表理事	小林 幸雄	大鵬薬品工業株式会社 代表取締役会長
常任理事	田口 鐵男	大阪大学 名誉教授 財団法人大阪癌研究会 理事長
理 事	古川貞二郎	元内閣官房 副長官 社会福祉法人思賜財団母子愛育会 理事長
理 事	坪井 栄孝	元日本医師会 会長 財団法人慈山会医学研究所 理事長
理 事	白坂 哲彦	北里大学生命科学研究所 客員教授
理 事	松本 忠昌	大鵬薬品工業株式会社 専務取締役
顧 問	杉村 隆	国立がんセンター 名誉総長 日本学士院 第二部部长

(平成19年11月1日現在)

有限責任中間法人小林がん学術振興会 選考委員会名簿

職 名	氏 名	所属 / 役職
選考委員長	垣添 忠生	国立がんセンター 名誉総長 財団法人日本対がん協会 会長
選考委員	今井 浩三	札幌医科大学 学長
選考委員	上田 龍三	名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学 教授
選考委員	桑野 信彦	久留米大学先端癌治療研究センター 教授
選考委員	西條 長宏	国立がんセンター東病院 副院長
選考委員	杉山 雄一	東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室 教授 医薬品評価科学講座 教授
選考委員	鶴尾 隆	財団法人癌研究会癌化学療法センター 所長
選考委員	門田 守人	大阪大学 理事兼副学長

(平成19年11月1日現在)

展望

Promising Vistas in Cancer Research No. **1** 2007

平成19年12月10日発行

発行者 〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27 黎明ビル別館 3F
有限責任中間法人小林がん学術振興会
代表理事 小林幸雄
TEL：03-3293-2125 FAX：03-3293-2231
URL：<http://kficc.or.jp/>

印刷 株式会社 東京IDT
