

展望

Promising Vistas in Cancer Research

No. **2** 2008



目 次

ごあいさつ	小林 幸雄	1
現状と展望		
乳がんの診断と治療の現状	田口 鐵男	2
「The Chemotherapy Foundation」とエズラ グリーンスパン先生	大沼 尚夫	5
がん研究と治療の進歩	鶴尾 隆	7
新しいがん治療の展望―臨床―	西條 長宏	10
研究助成		
バイオマーカー研究と分子標的治療	西尾 和人	13
EGFR遺伝子変異と肺がんの治療	光富 徹哉	20
第1回研究助成の研究結果報告		25
法人情報		
第2期（平成19年度）事業報告		30
第2期（平成19年度）貸借対照表		30
第2回（平成19年度）研究助成金受領者一覧		31
第2回研究助成金贈呈式写真		32
定款		33
役員等名簿，選考委員会名簿		36
平成20年度小林がん学術振興会研究助成応募要項		37

〈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『がざみ』と呼ばれるワタリガニの絵をもとに、対がん10カ年総合戦略事業で（財）がん研究振興財団が作成した岩・カニの置物の上に、TS-1を構成する三つの分子モデルを示したものである。（撮影 伊藤賢治）

杉村 隆 記

ごあいさつ

代表理事 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、その事業は下記の通りです。

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

昨年度（平成19年7月1日～平成20年6月30日）は、事業1、事業2として第2回研究助成の公募を行い、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28日に12件の研究助成金贈呈式を行いました。そして、本会誌『展望』No. 1を事業3、事業4として12月10日に創刊し、日本全国の大学やがん診療連携拠点病院等に送付し、それらの図書室等に掲示をお願い致しました。

本年度（平成20年7月1日～平成21年6月30日）は第3回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『展望』No. 2を発刊致します。

なお、当法人は、本年12月1日の一般社団法人及び一般財団法人に関する法律の施行に伴い、有限責任中間法人から一般社団法人となります。

『展望』は、当法人に関する情報の開示及び研究助成報告に加え、国内外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、当法人に関連する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、国内外の研究者の皆様や関連学術団体の方々から信頼される機関となれますよう、その使命を果たしたいと存じます。

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ます。『展望』No. 2発刊に当たってのご挨拶とさせていただきます。

乳がんの診断と治療の現状

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

近年、わが国では乳がん罹患率が急増している。年間4万人以上の人が新たに発症し、死亡者数も1万人を超えている。女性のがんでは罹患率、64歳までの死亡者数とも第1位である。米国人女性は生涯に乳がん罹患する確率は8人に1人とたいへん高率であるが、それに比べると日本人女性の確率は22人に1人となっているが、その差は急速に縮まってきている。

なぜ、このように急速に日本人女性も乳がん発症率が高くなっているのだろうか。ライフスタイル、特に食事の高脂肪摂取、すなわち欧米化に変わったことが原因の一つとしてあげられている。さらに、初産の高年齢化や出産しない女性の増加なども原因の一つと指摘されている。乳がん発症のピークは40歳代後半で他のがんに比べて若いことが特徴であるが、最近では欧米のように閉経期から閉経後の発症も増えつつある。

幸い、乳がんは他のがんに比べて治りやすいといわれているが、診断時の病期（進行程度）によって治療成績は大きく異なる。2004年における日本乳癌学会による全国乳がん患者登録調査報告によれば、10年生存率は病期0期91.2%、病期Ⅰ83.1%、病期Ⅱ70%、病期Ⅲa 39.5%、病期Ⅲb 24.2%、病期Ⅳ28.4%であった。乳房のしこりが2 cm以下の大きさで、腋窩リンパ節への転移もない進行度では95%の10年生存率が得られている。

したがって、乳がんをいかにして早期に発見し、適切な治療を受けるかということが何よりも大切である。

Ⅰ．乳がん検診の重要性

欧米では乳がんの罹患率は増加しているが、乳がんの死亡率の低下がみられる。この要因として、マ

ンモグラフィ検診の普及により早期乳がんが増加したことや、エビデンスに基づいた標準的全身療法（薬物療法）の確立があげられている。

わが国における早期乳がん発見のための乳がん検診は、視触診のみによる検診が集団検診の形で古くから行われてきた。視触診のみによる乳がん検診では乳がん死亡率の減少は期待できないとの結論から、2000年から50歳以上の女性に対する視触診・マンモグラフィ併用検診が導入された。2004年からは40歳代女性へのマンモグラフィ・視触診併用検診の導入がなされた。これによって、より小さながんが見つけられるようになったが、日本では未だ死亡率の減少につながっていない。それは受診率の低さに起因すると考えられ、欧米のように60%以上の適齢期の女性が積極的に検診に参加されることが望まれている。現在、厚生労働省の指導の下にマンモグラフィの併用検診の対象は40歳以上、2年に1回の受診が定期検診として推奨されている。

今まで、多くの乳がん患者は自分で何らかの異常に気付いてから受診していた。もちろん、乳がんは自己検診可能ながんの一つであるから、自己検診によって乳房の異常（しこりやえくぼなど皮膚変化、血性分泌）や近傍のリンパ節の腫れなどを見つけることができる。したがって、1か月に1回ぐらいいは乳房やわきの下に普段とは違う点がないか調べてみるように習慣づけるとともに、何か気がかりのことがあったら直ちに乳腺外科や乳腺科などの専門医を受診することが大切である。

Ⅱ．乳がんの診断

乳がんの診断決定には視触診ももちろんのこと、マンモグラフィと超音波検査を実施し、がんの疑いがあれば針で細胞を取って調べる細胞診や組織を取って調べる針生検によって確定診断を行う。がんの診断が確定したら、どこまでがんが広がっている

かなどをCT（コンピュータ断層撮影装置）とかMRI（磁気共鳴画像装置）などで精査し、最終的には患者とよく話し合った上で治療方針を決定する。さらに、乳がん組織検査からホルモン感受性について調べることになっている。

III. 乳がんの治療

乳がんの治療は病期に応じて、外科手術、放射線治療、薬物療法を組み合わせで行われる。これを「集学的治療」と呼ぶ。

乳がんのがん細胞は比較的小さい時期から乳腺組織からこぼれ落ちて、リンパや血液の流れに乗って乳腺から離れた臓器（肺、肝臓、骨など）に小さな転移巣を形作ると考えられている。手術で肉眼的にがんを取り除いても、微小な転移巣が残ればそれが徐々に大きくなって症状をだしたり、検査で検出されたりするようになる（これを「再発」という）。そのため乳がんが発見された時点で明らかな遠隔転移がない場合でも、再発の危険が高い場合には乳腺の領域に対する治療（局所療法）、すなわち手術や放射線療法だけでなく、再発の危険性や年齢、がんの性質に応じた全身治療、すなわち薬物療法を行うことが勧められる。全身再発の危険性を予測する指標を「予後因子」という。乳がんの予後因子には腋窩リンパ節への転移の個数、年齢、腫瘍の大きさ、組織学的異型度、ホルモン受容体の有無などがある。

乳房の領域外の臓器に明らかな転移を有するがんを総称して「転移性乳がん」と呼ぶ。乳房にがんが見つかった時点ですでに遠隔転移を有する場合と区別して、手術などの初期治療を終えた後に発見される場合を「再発乳がん」と呼ぶ。転移性乳がんはがんが全身的に広がっている状態であるので、薬物による全身療法が原則となる。ただし、手術をした乳房の領域での再発は「局所再発」と呼んで区別され、手術や放射線による局所療法を積極的に行う場合もある。

IV. 外科手術療法について

乳がんの外科手術に関しては約20年前から乳房温存術が導入され、今や乳房温存術は最も多い術式となって早期の乳がんの標準治療となっている。昔は乳房と周囲の胸の筋肉、わきの下のリンパ節を根こそぎ切除していたが、その後は胸筋温存乳房切除術

を経て、しこりが3 cm以下など一定の条件を満たせば乳房温存術が標準術式となっている。近年、センチネルリンパ節生検によってリンパ節郭清の省略と上肢リンパ浮腫の合併症を解消できる画期的な診療技術も開発されている。

V. 薬物療法について

新薬の登場で次々と大規模な臨床試験結果が公表されている薬物療法の成果には目をみはるものがある。術後補助療法はこの10年間で標準化され、現在は主としてSt. Gallen国際コンセンサス会議と日本乳癌学会の乳癌診療ガイドラインに基づいて行われている。

早期乳がんに対するタキサン系の最適な投与方法は、パクリタキセルは毎週投与、ドセタキセルは3週ごと投与が優れていることが判明した。

最近話題となっていることは、以前は手術の後に薬物療法を行うのが一般的であったが、最近は針生検で一人一人の患者のがんの個性を調べ、それに応じたアルキル化剤、代謝拮抗剤、微小管阻害剤などの抗がん剤、アロマターゼ阻害剤、抗エストロゲン剤などのホルモン剤による薬物療法から始める例が増えつつある。がんを小さくして手術不能ながんを手術可能にしたり、乳房温存術ができるようにしたりすることができるようになりつつある。

さらに、がん細胞だけをねらい打ちする分子標的治療薬も開発され成果を上げている。乳がんの20～30%はがん細胞の表面にHER2蛋白が過剰に発現している。この蛋白質は乳がんの増殖に関与しているので、これをねらい打ちするわけである。このHER2を標的としたヒト化モノクローナル抗体トラスツズマブ（ハーセプチン）は、最初は進行・再発乳がんの治療に用いられたが、最近は術後補助療法に用いられ原発性乳がん患者の予後を大幅に改善することが示された。2008年2月、保険で利用が可能になっている。

乳がんに対する薬物療法は日進月歩といった感じで、次世代のチューブリン阻害剤としてイグザペビロン、アルブミン結合型パクリタキセルの有効性が示されたり、ハーセプチンに耐性化したHER2陽性転移乳がんに対してラパチニブがカペシタビンとの併用により無進行期間が2倍に延長させた。また、ラパチニブは脳転移に対する効果が示唆された。

HER2陽性乳がんにおいて、パクリタキセルとラパチニブ併用の有用性も示唆されている。その他、ペルツズマブ、トラスツズマブ-DM1、mTOR阻害剤などの新規分子標的剤が開発の途次にある。

おわりに

乳がんはheterogenousな疾患であり、個々の患者によってその病態は多彩であり、進行、再発、治療によってさらに変異してゆくことがしばしばである。今や転移の病態、ホルモン感受性などの予後因

子や治療効果予測因子に基づく個別的治療が求められつつある。現在、ホルモン剤も分子標的治療薬にも効かないトリプルネガティブと呼ばれるがんは早期でも再発率が高いので、その治療対策が一大関心事である。

可能なかぎり早期にがんを発見してもらって、最善の治療を受けることが最も大切である。

がんの早期発見・早期治療のために定期検診を受けましょう。乳がんの自己検診も習慣的にやりましょう。

「The Chemotherapy Foundation」とエズラ グリーンスパン先生

Department of Medicine, Division of Hematology and Oncology, Mount Sinai School of Medicine

大沼 尚夫 Edward Ambinder

もう35年も前の話であるが、著者の一人である大沼は、バッファローにあるロズウェルパーク癌研究所（Roswell Park Cancer Institute）からニューヨークのマウントサイナイ医科大学（Mount Sinai School of Medicine）に新設された腫瘍学教室（Department of Neoplastic Diseases）に赴任することになった。その当時、エズラ グリーンスパン先生（Ezra Greenspan, M.D.）は当病院の近くで開業していたが、盛業という言葉にぴったりするように、たくさんの癌患者をマウントサイナイ病院に入院させていた。私がグリーンズパン先生にお会いしたのは、先生が主催していた癌治療に興味をもつ若い先生方数人とテーブルを囲んでの症例検討会の時である。それは、私がマウントサイナイ病院に初出勤し、院内のいろいろな場所を案内してもらっていた途中であったが、グリーンズパン先生はあいさつのために検討会を気楽に中座し、笑顔で「ウェルカム」と厚い手をだし握手をした上、「おもしろい症例を話しているところだから検討会にちょっと混じって聞いていかないか」と誘ってくれた。私は「今日は初日で雑用もあり出席は無理だが、次回からは必ず参加させていただきます」と辞退しその場をでた。これが、この気さくな好感のもてるグリーンズパン先生との何十年もの付き合いの始まりになった。

グリーンズパン先生は、コーネル大学からニューヨーク大学医学部に進み、卒業後、1943～1945年までマウントサイナイ病院で内科レジデントとして初期の研修を積まれた。その後、ワシントン郊外、ベセスダにあるウォルターリード陸軍病院（Walter Reed Army Hospital）の固形腫瘍部門で癌の治療に初めて携わったという。そこでリンパ腫や胚種細胞癌の若い兵士を、ナイトロジェンマスタードと放射線療法で根治できることを見いだしている。続いて、隣接するNational Cancer Institute（NCI）の臨床化学療法部門に移り、ここで熱心に動物実験に取り組ん

だ。そこでマウス癌に対する抗癌剤の多剤併用療法の延命効果を見いだしている。当時、癌の化学療法といえば単剤療法がすべてであったが、1952年にマウントサイナイ病院に戻ってきて間もなく、最初に抗癌剤の多剤併用療法を固形癌患者に対して行い、その治療効果を発表している^{1,2)}。1968年には、化学療法、免疫療法、ホルモン療法、癌予防剤などを含む画期的集学的内科的治療法を確立し、癌の克服に向かわねばならぬというアイデアを基に「The Chemotherapy Foundation」を創設した。「The Chemotherapy Foundation」の収入源は、当初は裕福な親しい知人からの寄付や開業で得た収入に頼っていたようであるが、そうして集めた資金から画期的な基礎研究に取り組んでいる研究室や臨床試験に研究費を出資したり、マウントサイナイ医科大学の内科学教室に腫瘍科部門を創設したり、癌の化学療法の知識を啓蒙すべく患者向けの小冊子を作って無料で配布したり、いろいろな活動を始めていた。著者の一人であるアンバインダーは、1968年マウントサイナイ病院でインターンをし、この内科学腫瘍科部門fellowship第一期生を勤めた。そのころ、抗癌剤の第I相試験をしていた大沼研究室でも「The Chemotherapy Foundation」から研究費を頂戴し、その後も継続的に何十年もお世話になった。グリーンズパン先生はカリスマ性のある方で、症例検討会やグラウンドラウンドでも熱心に発言するのだが、だれかが言葉を挟まないと次から次へと話題を展開する能力のある人物で、いつでもなにか目新しいことをしゃべっていた。パイオニア（pioneer）、先駆者（trailblazer）、開拓者（pathfinder）、勇敢な（courageous）、創造的（creative）、根気強い（persistent）、一匹狼（maverick）などといった言い回しがグリーンズパン先生について使われていた。

「The Chemotherapy Foundation」は、1972年に最初の癌セミナーをニューヨークのホテルで開催した

が、当時、これはニューヨーク地区のローカルセミナーにすぎず、100人足らずの医者が集まっただけという。これが今日“ Innovative Cancer Therapy for Tomorrow ”の副題で知られている「The Chemotherapy Foundation Symposium」の始まりである³⁾。これが間もなくたいへん人気のあるシンポジウムになり、当初隔年に行っていたシンポジウムが参加者の希望で毎年行われるようになり、2007年には25周年記念祭が行われた。この時は2,500人以上の参加者がアメリカ全土から集まった。このシンポジウムの特徴は、気の短い江戸っ子ならぬニューヨークっ子気質を反映して講演者一人の持ち時間を10分とし、広いホテルの舞踏場（ボールルーム）一つを借り切って、ここで朝食セッション、昼食セッション、夕食セッションと食事中にも講演が続けられ、参加者は缶詰になって毎日8～10時間連続で講演を聞くことになる。毎年11月第1週または第2週の水～金曜日の3日間のシンポジウムに、120人以上の演者が小児および成人の血液腫瘍と固形腫瘍の分野の治療を中心とした最新の知見を話すわけである。特に、その時代の癌治療の話題を早め早めと発表しているところが特徴である。初回のシンポジウムでは、化学療法と免疫療法の同時療法であるchemo-immunotherapyの概念が発表になり、さらに1984年には乳癌薬物予防カンファレンスが行われ、その当時新しく紹介されたタモキシフェン（tamoxifen）が乳癌の予防に使えないかといいだしたのもこのシンポジウムである。このビジョンは1990年代になってNational Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project（NSABP）の臨床試験で実を結んだ⁴⁾。今は分子標的療法、モノクローナル抗体、血管新生阻害剤、遺伝子療法、癌ワクチン、EGFレセプター抗体、その他といったバイオテクノロジーの時代に入ったわけであるが、癌の予防や治癒も目前に近づいてきているようにみえる。身近な目標としては、死の宣告に等しい癌を治療可能な慢性疾患にすることであろう。土曜日は、オンコロジーナース、オンコロジー薬剤師といった癌専門医療従事者を対象にシンポジウムが続けられている。

講演時間10分というやり方も、「30分や1時間といった講演でも本当に大事なものは10分しかない」と

いうグリーンスパン先生の発想が基になっている。10分ごとに次から次へと新しい講演が続くため、出席者は耳に入ってくる新知見をどうやって消化するのかを心配する向きもあると思うが、出席者はシンポジウムの初日に配布されるUSBメモリーに、会場に用意されているコンピュータから前日のプレゼンテーションをダウンロードすればよい。おもしろいと思ったトピックスは、暇をみて自宅のコンピュータでみることができる。忙しい臨床医にとっては「小耳に挟む」ことが大事で、これがこのシンポジウムを成功させている秘訣かと思われる。

グリーンスパン先生は2004年に85歳の高齢で亡くなられたが、グリーンスパン先生の開拓魂は「The Chemotherapy Foundation」という形で受け継がれ、シンポジウムも含めこれから何年も続けられることであろう。

あとがき

2007年「The Chemotherapy Foundation」と小林がん学術振興会の間で、日本の癌治療医療関係者を対象に「The Chemotherapy Foundation Symposium」のプレゼンテーション資料や抄録を利用できるという了解が成立した。

文 献

- 1) Greenspan, E.M. and Fieber, M.: Combination chemotherapy of advanced ovarian carcinoma with the antimetabolite, methotrexate, and the alkylating agent, thioTEPA. *J. Mt. Sinai Hosp. N. Y.* **29**: 48-62, 1962.
- 2) Greenspan, E.M., Fieber, M., Lesnick, G., *et al.*: Response of advanced breast carcinoma to the combination of the antimetabolite, Methotrexate, and the alkylating agent, thio-TEPA. *J. Mt. Sinai Hosp. N. Y.* **30**: 246-267, 1963.
- 3) <http://www.chemotherapyfoundationsymposium.org>
- 4) Fisher, B., Costantino, J.P., Wickerham, D.L., *et al.*: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J. Natl. Cancer Inst.* **90**: 1371-1388, 1998.

がん研究と治療の進歩

財団法人癌研究会 癌化学療法センター

鶴尾 隆

はじめに

がんは、細胞性のがん遺伝子やがん抑制遺伝子と呼ばれる遺伝子群に何らかの変異が生じた結果発生することが明らかになった。また、細胞のがん化、がん細胞の成長、浸潤、転移のすべての過程で、がん細胞は周囲の正常組織の細胞や細胞外マトリックスと密接に相互作用しつつ進展、成長していくことなどの分子メカニズムも明らかになりつつある。がんの発生・進展などの理解が急速に深まったことにより、診断法や治療法も大きく変化した。

診断では、光学テクノロジーを用いた光イメージングによってがん細胞の可視化が可能になり、基礎研究と診断に有用であることが明らかになった。

個々の患者の個性を分子レベルで判定して、より安全で効果の期待できる治療を提供するような診断法も開発されている。診断に応用可能な分子を特定し、その分子の遺伝子発現情報や網羅的な蛋白質解析を利用した抗がん剤感受性予測法など、実用化を視野に入れた臨床研究も実施されつつある（図1）。治療では、抗がん剤を目的の臓器に選択性と有効性をもって送達させるナノバイオテクノロジーを用いた drug delivery system（DDS）も研究されている。放射線治療についても、感受性を規定する遺伝子に関する研究が進み、それらの情報が放射線治療の効率を高める治療法への応用につながっている。また、工学技法との連携で、リニアックなどの高精度放射線治療機器の開発、呼吸同期照射法、定位放射線治

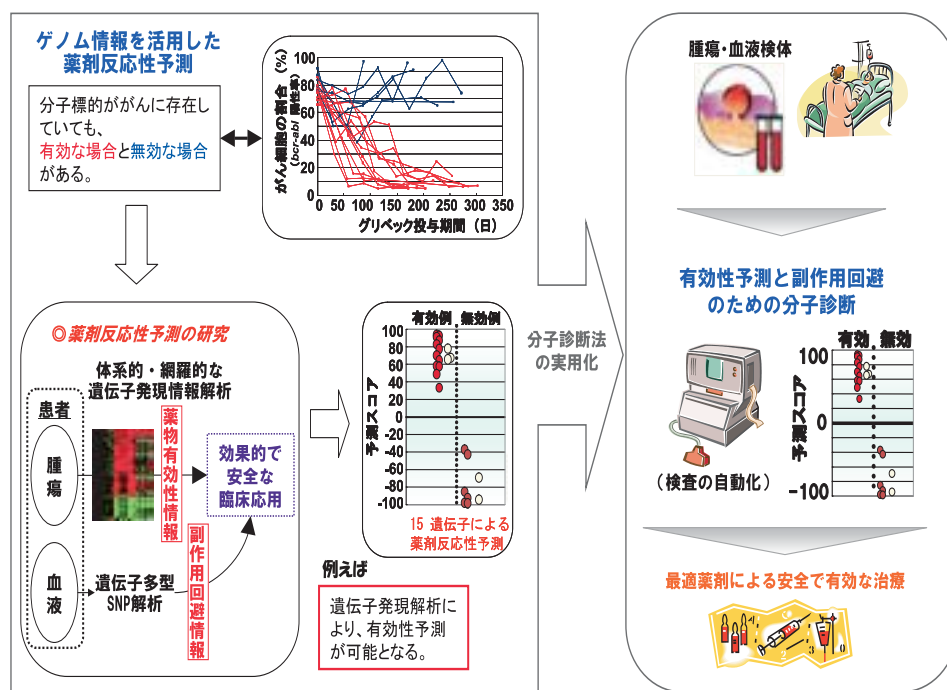


図1 遺伝子、蛋白解析によるがんの分子診断

個々の患者の個性を遺伝子、蛋白の分子レベルで判定して、より安全で効果の期待できる治療を提供するような診断法が開発されている。具体的には診断に応用可能な分子を特定し、その分子の遺伝子発現情報や網羅的な蛋白質解析を利用して抗がん剤感受性予測する診断法などの実用化がなされつつある。

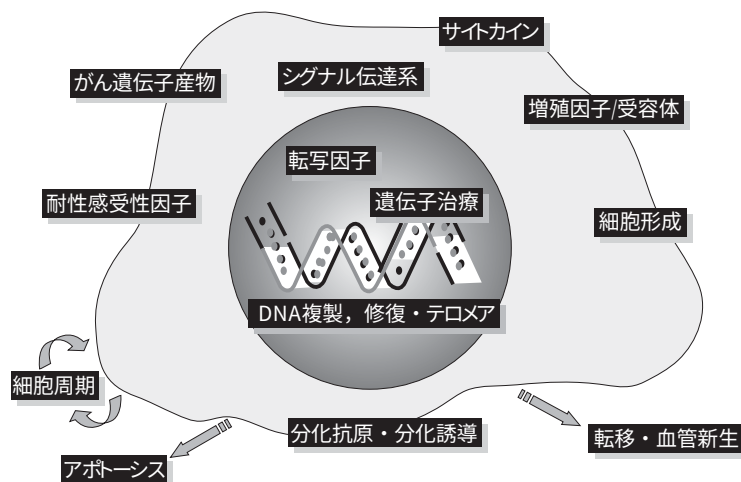


図2 がん化学療法の分子標的
 具体的な分子標的としては、がん遺伝子産物、シグナル伝達系、増殖因子とレセプター、転写因子、DNA修復、テロメラーゼ、DNA複製、細胞周期、細胞形態形成、耐性・感受性因子、膜酵素、転移と血管新生、各種サイトカイン、分化抗原、分化誘導とレセプター、アポトーシス、さらには遺伝子治療などが新しい化学療法の分子標的として考えられている。分子標的薬剤は、その標的に作用することが主作用機作であることが期待されている。

療法、小線源治療法、強度変調放射線治療法、陽子線治療、重粒子線治療などが行われるようになり、がん治療に大きく貢献することが期待されている。そして治療で注目されているのが、分子標的治療である。

1. わが国のがん分子標的治療研究

従来の抗がん剤の多くは、がん細胞に対する細胞毒性を指標にランダムスクリーニングによって見いだされてきた。最近がんのベーシックサイエンスの発展に伴い、がん細胞の特性を規定する分子機構が明らかにされるにつれ、それらの機構に関与する分子標的を明確にし、その機能を制御することによって治療に結び付けようとする分子標的治療の研究が盛んに行われるようになった。一方、ゲノム研究の進展に伴って、ゲノム全体を対象として解析するような新しい技術が開発され、その結果、がんの個性診断という新しいコンセプトによる研究も始まっている。これら分子標的研究とゲノム研究はオーダーメイド治療をめざした研究であり、治療上の利益が得られることが期待される。

1995～1996年、文部科学省のがん特定研究の治療グループが中心となり、抗がん剤治療の標的と、作用する薬剤についてのワークショップを行った。これは私自身が耐性にかかわるP糖蛋白質と阻害剤の研究を進めており、その研究の経験から、がん薬物

治療においては標的を定めそれを制御する治療法が成り立つのではないかと考えたことによる。もちろん、当時までたいへんな勢いで進んだがんの分子生物学的知見の後押しや、癌化学療法センター前所長の菅野晴夫先生の貴重なアドバイスもあった。また、元所長の桜井欽夫先生から、癌化学療法センターは日本におけるがん治療研究の中核であり、センターの仕事は日本においてがん化学療法の流れを作ることである、と折に触れていわれていたこともあり、がんの分子標的治療がこの大きな流れになるのではという思いもあった。

このワークショップを受けて1997年のがん特定研究治療グループが中心となり、「がん分子標的治療研究会」を立ち上げた。当時は分子標的治療という言葉もなく、果たして薬ができるのかという疑問もあり、会の存続を3年ごとに見直すことを規則に定め、会をスタートさせた。会は年々盛んになり、2008年は6月26、27日に慶應義塾大学の梅澤一夫先生が第12回学術総会を開催し、また2009年には研究会から学会へと衣がえする予定である。

現在、がん細胞に生じた特異な遺伝子産物の質的・量的な変化をピンポイントで攻撃するような分子標的治療薬が次々と開発されており、これからの抗がん剤開発は分子標的治療薬を中心に進むであろうといわれている（図2）。分子標的治療薬の今日の隆盛は、臨床で成功した薬がでてきたことによる。

すなわち、日本において2001年に承認されたリツキサン（B細胞リンパ腫）、ハーセプチン（乳がん）、グリベック（慢性骨髄性白血病）に続き、2002年イレッサ（非小細胞肺癌）、2006年ベルケード（多発性骨髄腫）、2007年アバスチン（大腸がん）、タルセバ（非小細胞肺癌）、2008年レクサバール（腎がん）が承認されており、さらにこれらに続いて臨床開発研究されている多くの薬剤がある。

ここで非常に残念なのは、日本発の薬がないことである。分子標的治療研究会を世界に先がけて立ち上げたわれわれには忸怩たる思いがある。これらの薬の多くが標的の基礎研究にその根幹があり、それを応用化するいわゆるトランスレーショナルリサーチ（TR）の成果であるが、日本はTRへの取り組みが十分でなく、規制もあり、ダイナミックに研究が展開できにくいことにも一因はある。わが国におけるこれからのTR研究の活性化を期待したい。また

このような薬は標的が明確であることから、薬の科学的証拠としてproof of principle（POP）が求められ、バイオマーカー研究の重要性が増している。バイオマーカー研究はさらなる薬の科学的発見にもつながるもので、わが国におけるバイオマーカー研究の進展にも期待したい。

分子標的薬剤にも色々な問題はある。既存の抗がん剤を含む他薬剤とどういった併用を考えるか、また現実的には高い薬価という問題もある。遺伝子や蛋白の発現解析で真に有効な患者をいかに見だし、オーダーメイド治療に近づけ、これらの高い薬を有効に使用できるようにするか等々、残された問題も多い。しかしながら、分子標的治療薬はやはり夢の多い薬であるといえよう。これらの問題を解決して、真にがん患者に有益な薬剤が有効に使われる時代の到来を期待したい。

新しいがん治療の展望—臨床—

国立がんセンター

西條 長宏

はじめに

がんの治療は、手術療法、放射線治療などの局所療法および分子標的治療を含む薬物療法を主体とする全身療法に分類される。薬物療法は以前進行がんの延命、症状の軽快を努力目標として行われてきたが、最近では手術療法、放射線治療による根治率の向上に寄与することが証明されてきている。がん薬物療法の進歩に関し、様々な成果を指摘することができる。①がんの分子生物学的解明が進み、その成果に基づく様々な分子標的治療が導入されてきた。② proof of principle (POP) studyが行われ、薬剤の効果を分子レベルで理解しやすくなってきた。③遺伝学の手法による予後因子 (prognostic factor)、予測因子 (predictive factor) の解析が可能になってきた。④臨床試験の重要性が認識されはじめ、各施設の基盤整備がなされるようになってきた。⑤一方、がん薬物療法自身の重要性が認識され、国ががん薬物療法専門医養成にも力を注ぐようになってきている。

I. 分子標的治療の臨床導入による治療成績の向上

分子標的治療は、腫瘍細胞・組織そのもの、あるいは腫瘍環境の分子生物学的特性を選択的に修飾するものに分類される。また、製剤の面からは小分子物質と抗体のようなマクロモルキュルに分類される。以前抗体は様々なものが作製されたものの、著明な効果を示すことはなかった。最近では種々の改善が加えられ、際立った抗腫瘍効果が証明されてきている。HER2陽性乳がんに対するtrastuzumab、B細胞リンパ腫に対するrituximab、大腸がん、肺がんに対するcetuximabなどである。腫瘍環境特異的と思える抗VEGF抗体のbevacizumabも大腸がん、肺がん、乳がん、腎がんに対する効果が証明されている。小分子物質では慢性骨髄性白血病およびGISTに対するimatinib、肺がんに対するEGFR-TKI、腎がんに対す

るtemsirolimus, everolimus, sunitinib、肝がんおよび腎がんに対するsorafenibなどである。肝がん、腎がんについては従来有効な薬剤がなかったが、腎がんに対しては急に様々な薬剤が利用可能となっている。さらに、ワクチンの研究でもHPVワクチンを投与することにより子宮頸がんが根絶できる可能性も示されている。これらの薬剤は単独で使用して効果のある場合もあるが、多くは併用することにより従来の標準治療の成績を上回ることが示されている。一方、EGFR-TKIのように単独投与での効果を認めるにもかかわらず、抗悪性腫瘍薬との同時併用では効果を証明できない場合もあり、今後十分考えた適切な臨床試験によりその効果を評価する必要があると思われる。

II. POP study / バイオマーカー

分子標的治療薬が効果を示すには、がん細胞に標的が存在する必要がある。また、治療によって標的が修飾されるとともに、標的の修飾が治療効果に結び付くことの証明が必要となる。この過程の研究をPOP studyという。欧米では、translational studyとはPOP studyを背景とした基礎研究に基づく臨床研究のことを意味する。一方、わが国ではinvestigatorが開発した治療法のearly clinical trialをtranslational studyと極めて狭い範囲の定義を行っている。EGFR-TKIが開発された当初はEGFRの発現とその抑制が抗腫瘍効果につながると考えられ様々な検討がなされたが、2004年に変異したEGFRが本当の標的であることが証明されたのは周知のとおりである。POP studyは、腫瘍縮小あるいは生存期間延長と直接結び付くバイオマーカー開発そのものといえる。バイオマーカーとは正常の生物学的過程、発病過程もしくは治療介入による薬理学的、薬力学的反応を反映する測定もしくは評価可能な特性と定義されている。最近の分子生物学的研究の進歩によって、薬効・副

作用規程因子の解析にはファーマコゲノミクス、トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクスおよびmolecular imagingなどが導入されている。しかし、臨床的に信頼性の高いバイオマーカー/POP studyは数少ない。米国FDAではバイオマーカーを臨床的意義の観点から3群に分類している。第1群は、valid biomarkerで臨床的治療効果と関連することが一般常識として知られている。trastuzumabに対するHER2、cetuximabに対するEGFRの発現などである。もちろん慢性骨髄性白血病のbcr-ablやB細胞リンパ腫のCD20も第1群であるが、これらの疾患は病理細胞学的分類とバイオマーカー陽性がほぼ1:1に対応するため、治療効果予測を目的としたバイオマーカーとしての価値は低い。第2群は、probable biomarkerで恐らく臨床効果を予測し得ると推定されているものでEGFR変異などが属する。EGFR変異があればEGFR-TKIの奏効率は70~80%と高いし、変異検出感度の高い手法を用いれば変異なし群での奏効率はかぎりなく0に近くなる。第3群は研究段階のものでほとんどvalidationされていない。遺伝子や蛋白の発現プロファイル (signature) などはその展望と思われる。

III. 薬理遺伝子的手法を用いたprognostic factor, predictive factor

prognostic factorとは、手術後の生存期間など疾患のnatural historyを規定する患者および腫瘍側因子であり、治療との関連しないものをいう。一方predictive factorとは、化学療法や分子標的治療による奏効率や生存期間に対する治療効果を規定する患者および腫瘍側因子である。gene signatureやプロテオミクスの研究成果はこれらが肺がんや乳がんの予後因子になると示しているが、治療効果予測因子になることが明確に証明された報告はない。ERCC1は、プラチナによるDNA傷害からの修復に関係するnucleotide excision repair (NER) enzymeとして知られている。肺がんの研究分野では、ERCC1が注目され多くの研究が行われている。Simonは、ERCC1の発現が切除非小細胞がんの予後因子になっていてERCC1高発現症例の生存期間は低発現症例より良好であると報告した。一方Lordらは、IV期非小細胞がんではgemcitabine+cisplatin投与を受けた症例ではERCC1低発現のほうが奏効率が高く予後が良好であると報告

している。すなわち、ERCC1はプラチナを含む化学療法効果の予測因子であることを示している。これを最も明確に示したのがIALT studyにおけるERCC1 protein expressionと補助化学療法効果の関係である。この解析によると、ERCC1（－）の腫瘍では補助化学療法効果が有意に認められるが、ERCC1（＋）の腫瘍ではむしろ化学療法群の生存期間のほうが短い傾向を示した。さらに無治療群の比較では、ERCC1（＋）群の生存期間はERCC1（－）群より長かった。この成績によって、ERCC1は欧米では確立されたバイオマーカーになりつつある。RPM1はnucleoside metabolismに関与しておりgemcitabineの分子標的となっている。RPM1も早期肺がんのpositive prognostic factorと示されている。また、RPM1レベルが高い場合、gemcitabine+cisplatin療法は効果が低く進行肺がんのpredictive factorともなっている。この関係はERCC1の場合と同様である。BRCA1はcisplatinによるアポトーシスに対する耐性に関与している。BRCA1レベルが高いと切除非小細胞がんの生存期間は短いことが知られている。KRASの変異は補助化学療法による生存期間延長のpredictive factorになっていると報告されている。最近の成績によると、KRAS変異のあるがんに対してはcetuximabの効果がないという興味ある成績が得られている。

IV. 臨床試験の基盤整備

臨床試験の基盤整備は韓国などに比べ完全に遅れているが、最近ようやくその重要性が注目されはじめている。JCOGのような官製の臨床試験グループ以外に、WJOGなどのNPOも活躍している。以前はほとんどなかったCROも増えてきた。新薬の製造承認をめざした治験のインフラ整備はかなり整ってきた。しかし研究者主導の臨床試験はまだ始まったばかりであり、その育成が日本の研究活動を左右するものと思われる。研究者側からみると人材の育成が最も重要な課題でmedical oncologist（臨床薬理学者を含む）をはじめ、CRC、biostatisticianの育成に力を注ぐ必要がある。まず国の指導者が、日本が治療開発をリードするためにはどのようなインフラが必須か理解すべきと思われる。

V. がん薬物療法専門医の養成

わが国に臨床腫瘍学はなく、予防と早期切除だけ

をやっていればよいという状況は改善されつつある。ようやく臨床腫瘍医，がん薬物療法専門医の養成に力を注ぐべきとする認識が始まってきた。NPO 法人日本臨床腫瘍学会が社会の注目を集めながら2002年に600名の会員でスタートしたが，すでに6回の年次学術集会，13回の教育セミナー，4回のBest of ASCOを終え，7,300名以上の学会へと成長した。

がん薬物療法専門医も205名と増加しつつあるとともに広告可能となっている。毎年100～150名の新しい専門医を認定できれば，必要な数は10年以内にそろうことになる。レベルの高いがん薬物療法専門医の増加によって，がんの实地医療のレベルの向上と世界に通じる臨床試験の実施が可能になるものと思われる。



バイオマーカー研究と分子標的治療

近畿大学医学部・ゲノム生物学教室

西尾 和人

はじめに

がん治療におけるバイオマーカーの重要性は、がん分子標的薬の登場により高まっている。バイオマーカー研究は、治療効果予測因子を同定することにより個別化治療に直結するとともに、新たな治療標的の探索にも活用される。バイオマーカーの候補は多種にわたる。それぞれの薬理学的作用に応じたバイオマーカーの選択、対象となる腫瘍の生物学的特性、また周囲の正常組織、血管などの因子などを考えていく必要があり、探索にはオミックステクノロジーを用いたhypothesis freeのアプローチも実施されている。

1. がん治療とバイオマーカー

通常の抗がん剤は、がん細胞の細胞増殖抑制効果を指標に開発される。分子標的治療薬は、標的分子を指標に開発される。したがって、通常の抗がん剤に対応する分子標的治療薬という対立構造においては、薬剤作用メカニズムあるいは強く想定されるメカニズムが薬剤出現と同時に明らかになっているかどうかという一点において両者は峻別される。

バイオマーカーの定義は“Biomarkers are a characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biologic processes, pathogenic processes, or pharmacologic response to a therapeutic intervention”（正常な生物学的過程、発病の過程、もしくは治療介入による薬理学的反応を反映する測定および評価可能な特性）と定義される¹⁾。

現在がん化学療法領域において、分子標的治療薬の重要性はますます高まってきている。モノクローナル抗体、チロシンキナーゼ阻害薬をはじめ様々な分子標的治療薬の臨床試験が進行し、臨床の場に登場している。また10年前と比べると、各がん種の標準的治療のなかに取り入れられていることから、が

ん治療のなかで分子標的治療が確固たる役割を果たしていることがわかる。

さらに、血管新生阻害薬のように原理的に「正常細胞」を標的とする薬剤も出現している。分子標的薬の耐性の問題も浮き上がってきた。しかしながら、実際の臨床現場に分子標的治療薬が次々届いているにもかかわらず、臨床で有用かつ使用可能なバイオマーカーは一部を除いて特定されていない。恐らく、その分子標的薬のバイオマーカーは標的分子そのものか、その周辺分子か、標的分子の特徴が変わっているか、想定標的分子が間違っているかなどだろう。分子標的治療薬のバイオマーカー研究は理論的である。分子標的治療薬とバイオマーカー研究は両輪と考えて、われわれは臨床試験早期から取り組む必要がある。

具体的な例としては、①病態関連の遺伝子についての研究、②遺伝子多型と薬剤に対する反応性を結び付ける研究、③遺伝子検査による薬剤反応性を予測する研究などが実施されている。②、③の項目についてはがん治療に直接的にかかわる問題であり、それぞれ重篤な毒性の回避と、レスポnderとノンレスポnderの選別に活用できるアプローチと考えられる。一般的には、ゲノムあるいは遺伝子、遺伝子産物をマーカーとして治療選択することなどが考えられるが、それらのマーカーはバイオマーカーと呼ばれる。

標的が明確な分子標的薬におけるバイオマーカーの例を考えてみよう。標的分子のがん組織における過剰発現（これには免疫組織学的染色などが用いられることが多い）、標的遺伝子の遺伝子増幅（これにはFISH、CISHなどが用いられることが多い）、がん組織におけるsomatic mutation、その他などがあげられる。cytotoxic drugのバイオマーカーの例としては、DNA修復酵素であるERCC1などの遺伝子発現量と治療効果との関係についての知見が最近のト

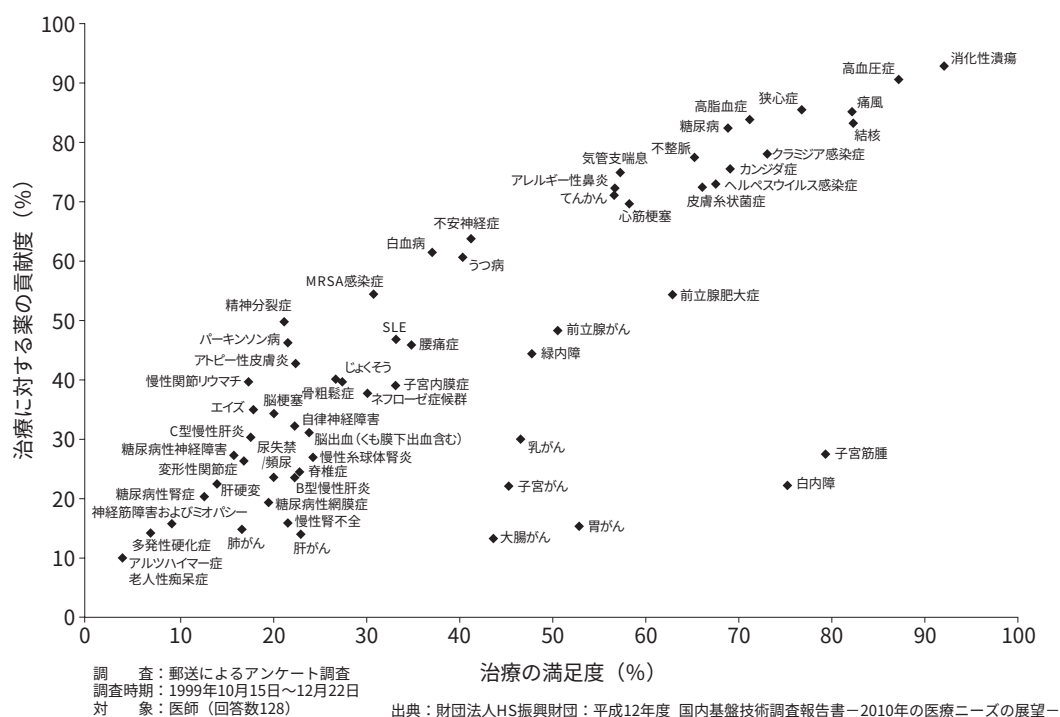


図1 未解決な医療ニーズの存在－治療満足度と薬剤の治療に対する貢献度の相関－

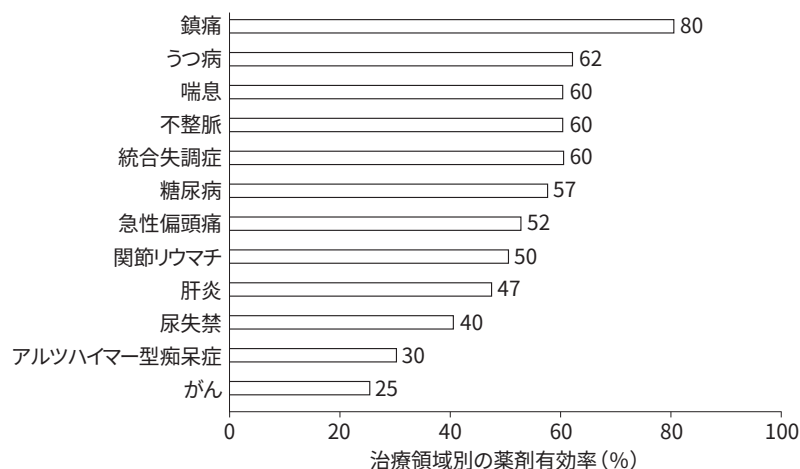


図2 医療ニーズの高い疾患（米国）

ピックスである²⁾。

前述のsomatic mutationについては、肺がん治療分野では2004年より大いに盛り上がった、EGFR遺伝子変異によるEGFR特異的チロシンキナーゼ阻害剤の例があげられる。

また、現在あるいは近未来に進められる分子標的薬の臨床試験において使用される新しいバイオマーカーの探索が求められている。特に血管新生阻害剤や抗体療法などに対するバイオマーカーの開発が肺がん治療分野においても必要とされと考えている。

このようなバイオマーカーを用いた臨床試験がオンコロジー領域において盛んに進められる背景には、抗悪性腫瘍薬の奏効率の低さがあると思われる。がんに対する治療薬の平均的な奏効率は20～30%であり、他疾患領域と比べて格段に低い。そのため、がん患者の治療の満足度、薬物治療に対する満足度ともに低い（図1, 2）。これを向上させる方法として、バイオマーカーによる治療対象患者（サブpopulation）の選定が考えられる。

一方、ファーマコゲノミクスデータが薬物の添付文書に盛り込まれる事例は、最近急速に増加してい

る。今後このような傾向は顕著になると思われ、ファーマコゲノミクスデータの提出に対する企業向け指針が米国の規制当局（U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologic Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH)）からだされて、製薬企業も積極的に取り込みは始めている。研究者（investigator）にとってはどのような点に注意を払うべきか。まず、治療選択にかかわるファーマコゲノミクスインフォメーションは三つに分けられているということである。①test required, ②test recommended, ③information only である。①の例としては乳がんに対するトラスツズマブ（ハーセプチン®）があげられ、ハーセプチンが治療選択の必須条件となっている。一方、③の代表として、EGFR特異的チロシンキナーゼ阻害剤があげられており、たとえばEGFRの免疫染色、遺伝子変異、FISH検査などはインフォメーションのみという分類になっている。この原因や歴史的な過程については本稿では述べないが、今後の方向性としては、バイオマーカーを適切に用いて個別化治療を行う方向性は変わらないと思われ、できるかぎり“test required”が望ましいと考えられる。もう一つ注意したい点は、ファーマコゲノミクス研究は現在まで主に副作用の評価、予測に主点がおかれていたということである。薬物代謝酵素P450（CYP）やグルクロン酸抱合酵素の遺伝子多型と副作用の程度予測は添付文書にも反映され、重篤な副作用が予測されるサブポピュレーションの選択がある程度可能になった。しかし、レスポnderとノンレスポnderを区別するバイオマーカーの応用についての事例は多くない。個別化医療などを考える場合、後者のバイオマーカーの研究のさらなる発展も望まれる。

前述のように世界的にファーマコゲノミクスの推進が叫ばれてきたが、FDAが提示したdrug-diagnostic co-development（診断薬と治療薬の同時開発）というコンセプトである。診断と治療の融合というのは、臨床の場においてどのようなアプローチになるのだろうか。①レスポnderとノンレスポnderを区別するようなバイオマーカー臨床試験、②毒性を回避するような研究、③POC（原理の証明）、レスポ

スをモニターするような研究などがあげられる。選択すべきサブポピュレーションとしては用量設定のためのものあるいは効果を示すサブポピュレーションの選択である。このような臨床試験においては、従来の臨床試験デザインと比べてより柔軟なアプローチが要求されるであろう。randomized phase II study, randomized discontinuation studyなどの積極導入なども視野に入れなければならないのではない。また、治療決定により直接的に関与するバイオマーカーの選択は、今までと比べきっちりとした検証研究が必要となる。以下に、最近の分子標的薬のトピックスである抗体医薬と血管新生阻害剤について概説したい。

II．抗体薬におけるバイオマーカー

小分子化合物と並んで分子標的薬の一翼を担っているのが大分子化合物、抗体薬である。先に述べたように、ヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブは、HER2の発現により患者を選別することで奏効率が10%から50%へ上昇し、さらに開発コストの削減、開発期間の短縮に成功したことはよく知られている。このようにバイオマーカー研究は、開発側の製薬企業はもちろん、治療を受ける患者側からは薬剤価格の負担軽減、国の医療費としては薬剤価格の抑制など多くのメリットを生むことが理解されてきている。抗EGFR抗体であるセツキシマブは、K-rasに遺伝子変異がある症例に無効であるという研究結果が示されている。これは、K-ras遺伝子変異があればがん細胞はK-rasの活性型シグナル依存性になり、上流のEGFRを阻害しても効果がないという理由である。CRYSTAL試験は、EGFRを発現している転移性大腸がん患者に対してFOLFIRI＋セツキシマブを比較した第III相試験であるが、K-rasの変異でレトロスペクティブな解析を行っている。K-rasが野生型の患者群では無増悪生存期間中央値がFOLFIRI＋セツキシマブ群で9.9か月、FOLFIRI群で8.7か月であったのに対し、K-rasに変異がある患者群ではそれぞれ7.6か月、8.1か月であった。奏効率では、K-ras野生型群においてFOLFIRI＋セツキシマブ群で59%、FOLFIRI群で43%であったのに対し、K-rasに変異がある患者群ではそれぞれ36%、40%であった。K-rasの遺伝子変異は転移性大腸がんの約40%の症例にみられ、適応患者の選択という点に

表1 VEGFRチロシンキナーゼ阻害剤の開発状況
様々なVEGFRチロシンキナーゼ阻害剤が開発されており，臨床試験が進行している。

Molecular targets, IC ₅₀ and phase of clinical development									
Agent	Molecular target	IC ₅₀ (μM)							Development
		VEGFR-1 (Flt-1)	VEGFR-2 (Flk/KDR)	VEGFR-3 (Flt-4)	PDGFR- β	c-Kit	Raf	Flt-3	
Vatalanib (PTK/ZK)	VEGFR-1, -2, and -3; PDGFR-β; c-Kit	0.077	0.037	0.66	0.58	0.73	—	—	Phase III
Semaxanib (SU5416)	VEGFR-1 and -2	0.008	0.20	—	0.68	0.47	—	—	Stopped
Sunitinib (SU11248)	VEGFR-1 and -2, PDGFR, c-Kit, Flt-3	0.002	0.009	0.017	0.002	0.022	—	0.25	Phase III
Sorafenib (BAY 43- 9006)	VEGFR-2 and -3, Raf, PDGFR, c-Kit, RET	—	0.09	0.02	0.057	0.068	0.006	—	Phase III
ZD6474	VEGFR-2, EGFR, FGFR-1, RET	1.6	0.04	0.11	1.1	>20	—	—	Phase II
SU6668	VEGFR-2, PDGFR- β, FGFR-1, c-Kit	—	2.1	—	0.008	0.1	—	—	Stopped
AG-013736	VEGFR-1, -2, and -3; PDGFR-β; c-Kit	0.0012	0.00025	0.00029	0.0025	0.0020	—	—	Phase I / II
AZD2171	VEGFR-1, -2, and -3; PDGFR-β; c-Kit	0.005	<0.001	<0.003	0.005	0.002	—	>1	Phase I
AEE788	VEGFR-1 and -2, EGFR	0.059	0.077	0.33	0.32	0.79	2.8	0.73	Phase I

Oncologist 11 (7) : 753-764, 2006.

おいてたいへん興味深い結果である。恒常的活性化を来す遺伝子変異は，バイオマーカーにおいて最も有力なものの一つである。遺伝子変異は定性的マーカーであり，普遍性があり，症例の層別化を考える場合，最も望ましいパラメータであると考えられる。ここで問題となるのが，いかに遺伝子変異を正確に検出できるかということである。臓器によっては低侵襲な手技で腫瘍組織を得ることが難しい場合もある。そこでわれわれの研究室は遺伝子変異の検出において，腫瘍代替サンプル（主に患者血漿サンプル）を用いて検討を行ってきた。EGFRの遺伝子変異の検出においては，高感度に検出できるScorpion ARMS法をこれまでに報告した³⁾が，同様の方法を用いてK-rasの遺伝子変異においても検討を行っている。感度など今後の検討の余地はあるが，腫瘍代替サンプルを用いた検討は今後とも必要と考えられる。

抗体薬はトラスツマブで知られているように，シグナル伝達による抗腫瘍活性以外に免疫を介した抗体依存性細胞傷害活性（antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC）がある。リツキシマブにおいては，FcγRIIIa receptor 158FのSNP症例はリツキシマブに低感受性となるという報告がある⁴⁾。すなわち，SNPによりFCGR結合面の蛋白立体構造

が変化することにより抗体との親和性に影響を与え，感受性が変化するというものである。このように，抗体薬はキナーゼ阻害剤と異なる作用をもつことによりバイオマーカー研究においても多方面からのアプローチが必要と考えられる。

III. 血管新生阻害薬におけるバイオマーカー

腫瘍径が2 mm³を超えると拡散による酸素や栄養供給に限界が訪れ，血管新生が必要になることが1970年代にFolkmanにより報告され，腫瘍増殖における血管新生の概念および血管新生はがん薬物治療の標的となり得るという考えが示された⁵⁾。現在，血管新生阻害薬はがん薬物療法において重要な位置を占めるようになり，多くの血管新生阻害薬の臨床試験が進行している（表1）。しかし，現段階では有用な血管新生阻害効果を定量的に評価するためのバイオマーカーおよび薬力学的効果，薬剤効果，毒性を予測するバイオマーカーは特定されていない。現時点で最も有力視されているものの一つにcirculating endothelial cells (CEC) あるいはcirculating endothelial progenitors (CEP) がある。CECとCEPの違いは，前者は血管損傷や血管の炎症などで末梢血に入った局所の細胞が多いのに対して，後者は骨髄由来であること，また増殖能の有無，分化能の有無が異なる。

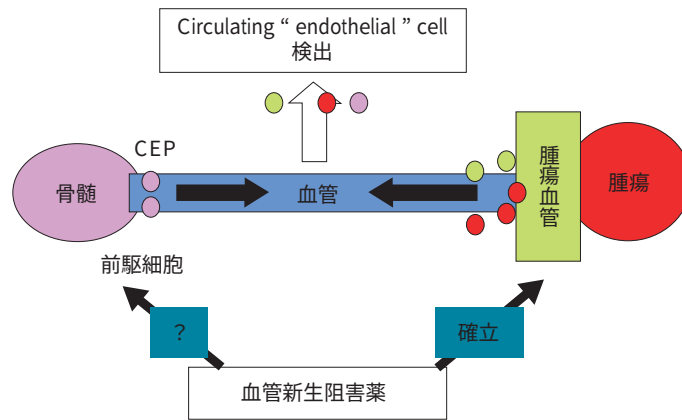


図3 CECとCEPの違い
CEC, CEPは血管新生阻害薬のバイオマーカーとして注目されている。

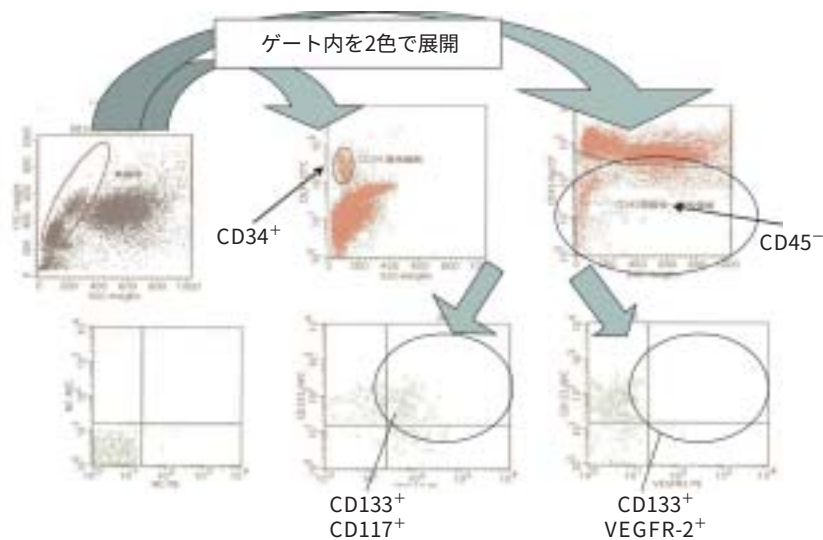


図4 CEP測定の実際
われわれの研究室では、CD45⁻, CD34⁺, CD133⁺で選択し、さらにCD117⁺, VEGFR-2⁺で展開し解析している。

CEPが骨髄からの動員および局所へ遊走し、成熟血管内皮細胞として分化定着する誘導因子はVEGF, angiopoietin, stromal cell derived factor- α (SDF1- α) などが知られている (図3)。この他にも関連する因子はG-CSF, FGF, PDGF, erythropoietin, estrogen, NO, 運動などが知られている。臨床試験におけるCEC, CEP研究については近年報告されるようになり, Fürstenbergerらは乳がん患者に対し化学療法前後でCEC, CEP数を検討し, CECはがん患者で上昇し化学療法で減少すること, 一方CEPは化学療法で数の上昇が観察されたことを明らかにしている⁶⁾。また, MancusoらはCECと化学療法の予後予測に対して非常に興味深い報告を行った。乳がん患者のCEC数のベースライン値では予後を予測することは

できなかったが, 2か月後のCEC数が多い患者は有意に予後が良好であった。さらに, 化学療法によるclinical benefitがなかった患者では有意に2か月後のCEC数が少ないことを明らかにしている⁷⁾。CEC, CEPのバイオマーカーとしての有用性は証明されつつあるが, さらに大規模な臨床試験で有用性を検討する必要があると思われる。しかし, CEC, CEPは単一で定義されるマーカーは現在のところなく, それぞれの研究者が数種類のマーカーを用いて定義している。われわれの研究室においても臨床試験にてCEC, CEPの測定を行い, バイオマーカーとしての有用性を検討しており, 有望な結果を得ている。測定方法の一部を紹介する (図4)。CECはCD45⁻, CD146⁺, CD105⁺で定義し, マグネットビーズ法

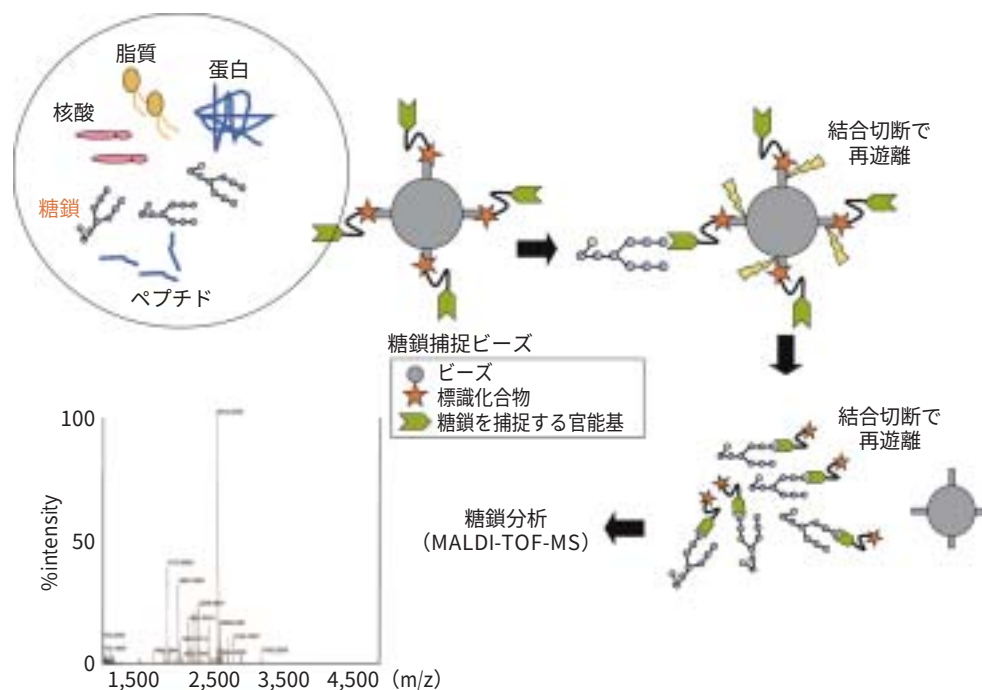


図5 血漿糖鎖解析の実際
われわれの研究室では、N型糖鎖を選択的に捕捉するビーズを用いて血漿中のN型糖鎖を精製し、MALDI-TOF-MSにより解析を行っている。

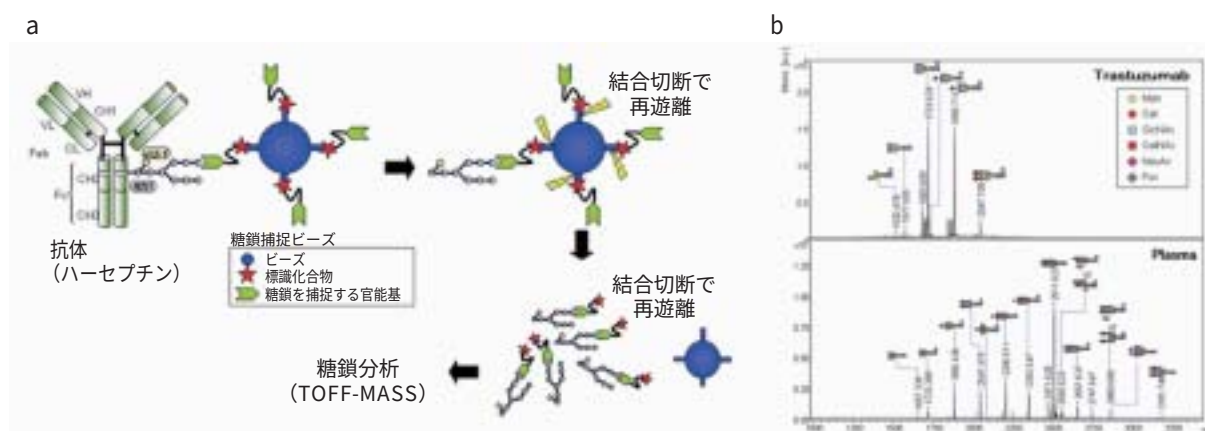


図6 抗体に修飾されている糖鎖バイオマーカーの探索研究の例
a: 抗体のN型糖鎖を酵素処理にて遊離し、糖鎖捕捉ビーズを用いて糖鎖を選択的に捕捉し、同時に還元末端をラベル化する。その後、ビーズより糖鎖を再遊離しMALDI-TOF-MSにて解析した。
b: トラスツマブと患者血漿の糖鎖解析の結果。いずれの糖鎖もトラスツマブの主要な糖鎖と一致しており、大半がフコース修飾されている。

で測定している。CEPはflow cytometryで測定している。まずCD45⁻, CD34⁺, CD133⁺で選択し、さらにCD117⁺, VEGFR-2⁺で展開し解析している。この他にも、患者血漿サンプルに対してmultiplex ELISAを用いて12種類の血管新生関連増殖因子あるいはサイトカインの血中濃度測定を行っているが、本測定方法は測定方法が簡便であり、定量性にも優れていることより血管新生のバイオマーカーとしての有用性が期待される。

1. 糖鎖修飾とバイオマーカー

現在、ゲノム解析、蛋白質解析と並んで注目されているのが翻訳後修飾である。翻訳後修飾の重要なものの一つである糖鎖修飾が、がんの生物学的機能にかかわっていることが示されており、糖鎖修飾にかかわる糖転移酵素や糖鎖構造の研究が行われている。われわれの研究室においても、乳がんや膵臓がんの血漿サンプルを用いてがんの診断、治療効果予測、予後予測などに関連する糖鎖の解析を行い、い

くつかの有望な糖鎖を特定している (図5, 6)。

おわりに

バイオマーカー研究を活用することにより治療効果予測や有害事象予測ができれば、適応症例の選択など選択的治療が可能となり個別化医療への応用が期待される。近年はマイクロアレイやプロテオミクスなどの網羅的な解析により新規バイオマーカー研究が盛んに行われているが、その有用性についての検証が重要視されている。これらを踏まえて、われわれは臨床試験早期からバイオマーカー研究に取り組む必要がある。

キーワード

バイオマーカー：バイオマーカーは正常な生物学的過程、発病の過程、もしくは治療介入による薬理学的反応を反映する測定および評価可能な特性と定義される。

血管新生阻害剤：がんの増殖は腫瘍血管に依存しているというFolkman博士の提唱により始まったアプローチ。抗VEGF抗体の臨床の有効性の証明により、現在もがん分子標的薬の中心的なアプローチの一つとなっている。

CEC, CEP：循環血管内皮細胞および骨髓由来の血管内皮前駆細胞であり、虚血性心疾患、膠原病、悪性腫瘍などの末梢循環血液中に証明されている。これらと病態との関連性が示されるとともに、血管新生阻害剤のバイオマーカーとして注目されている。

文 献

1) Atkinson, A.J., Colburn, W.A., De Gruttola, V.G., et

al.: Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* **69** (3): 89-95, 2001.

2) Olausson, K.A., Dunant, A., Fouret, P., et al.: DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* **355** (10): 983-991, 2006.

3) Kimura, H., Kasahara, K., Kawaishi, M., et al.: Detection of epidermal growth factor receptor mutations in serum as a predictor of the response to gefitinib in patients with non-small-cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* **12** (13): 3915-3921, 2006.

4) Cartron, G., Dacheux, L., Salles, G., et al.: Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene. *Blood* **99** (3): 754-758, 2002.

5) Folkman, J.: Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N. Engl. J. Med.* **285** (21): 1182-1186, 1971.

6) Fürstenberger, G., von Moos, R., Lucas, R., et al.: Circulating endothelial cells and angiogenic serum factors during neoadjuvant chemotherapy of primary breast cancer. *Br. J. Cancer* **94** (4): 524-531, 2006.

7) Mancuso, P., Colleoni, M., Calleri, A., et al.: Circulating endothelial-cell kinetics and viability predict survival in breast cancer patients receiving metronomic chemotherapy. *Blood* **108** (2): 452-459, 2006.

EGFR遺伝子変異と肺がんの治療

愛知県がんセンター中央病院・胸部外科

光富 徹哉

はじめに

2006年のわが国における肺がん死亡者数は63,234人であり、日本人のがん死亡原因の第1位であり続けている。90年代に新規の化学療法剤が臨床に導入されたが、化学療法による治療成績の改善はプラトーに達した感がある。現在のⅢB/Ⅳ期の標準的な治療成績は奏効率30～40%、中間生存期間10～12か月程度にとどまっている。治療成績の飛躍的な向上のために、がん細胞に特有な生物学的異常を標的とする分子標的薬剤に期待が集まっている。上皮成長因子受容体（EGFR）のチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）であるゲフィチニブやエルロチニブはこのような分子標的薬の一つであり、アジア人、女性、腺がん、非喫煙者といった肺がんとしてはやや特異な患者集団を中心にしばしば劇的な腫瘍縮小効果をもたらす。

2004年春、上記のような背景をもつ肺がん症例を中心にEGFR遺伝子の活性型突然変異があることが発見され、このような症例でEGFR-TKIの劇的な奏効が期待できることが明らかにされ、肺がんや分子標的治療の研究者に強い衝撃を与えた^{1,2)}。本稿では、その後の研究を紹介しながらEGFR変異の肺がん診療における意義について現状を整理し、今後の方向性を考察したい。

I. EGFR変異と臨床的因子との関連

これまでに報告された2,880例を対象とした13の研究におけるEGFR遺伝子変異の頻度は、東洋人（32%）、非東洋人（7%）、男性（10%）、女性（38%）、非喫煙者（47%）、喫煙者（7%）、腺がん（30%）、非腺がん（2%）など臨床背景に強く関連していることがわかる。特に、EGFR遺伝子変異頻度に喫煙が逆相関しているのは非常に興味深い³⁾。

II. EGFR変異の種類（図1）

EGFR遺伝子変異は細胞内のチロシンキナーゼドメインに集中しており、チロシンキナーゼの活性上重要な、P-loop、 α C helix、A-loopといわれる部位に多い。変異は、大きくエクソン18の点突然変異、エクソン19の欠失変異、エクソン20の挿入変異、エクソン21の点突然変異の4種に大別できる。これまでに報告された569のEGFR変異でみると、特に頻度が高いものはエクソン19のコドン746～750を中心とする部位の欠失変異（48%）と、エクソン21のコドン858においてTからGへのtransversionが起こった結果、ロイシンからアルギニンに変化する（L858R）点突然変異（43%）で、この二つで90%以上を占める。エクソン19の変異はコドン747～750の4アミノ酸（LREA）の欠失を中心としている³⁾。エクソン19の欠失には、点突然変異を伴うものや挿入変異を伴うものなどいろいろなバリエーションがあり、少なくとも20種類以上ある。興味深いことは、先にあげた4種類は重複することがほとんどないということである。

III. EGFR-TKIの感受性とEGFR変異

EGFR突然変異の発見が大きな注目を集めたのは、EGFR変異がある肺がんではEGFR-TKIの感受性が高いという報告であった。EGFR変異と奏効に関連する1,335例の報告をまとめてみると、EGFRに変異を有する肺がん526例中377例（72%）にTKIが奏効する一方、変異がない肺がん809例中では80例（10%）に奏効するのにすぎないが、17%の症例は遺伝子変異の有無と奏効が解離している（図2）³⁾。

変異の種類の明らかにされた327例で調べてみると、エクソン19の欠失変異の奏効率は153/188（81%）であるのに対して、L858Rは87/123（71%）であり、G719Xは5/9（56%）である。エクソン20

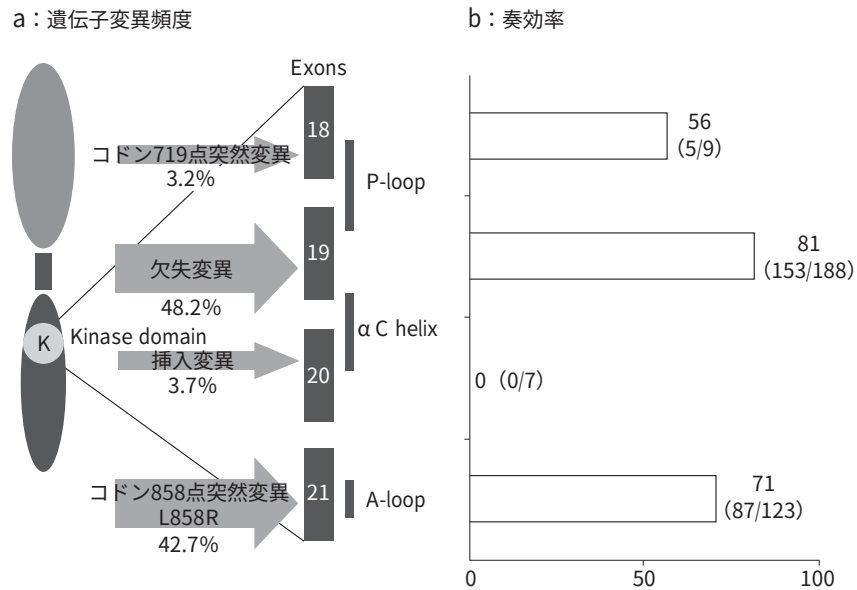


図1 EGFR突然変異の分布とその頻度 (a) および変異別のEGFR-TKIの奏効率 (b)
 これまでの論文に記載された488の突然変異がどの部位に存在するかを示す。
 エクソン19の欠失変異とエクソン21のL858Rで90%近くを占める。bでは変異別の奏効率を文献報告を集計して求めた。感受性の高い順にエクソン19欠損>L858R>G719Xであり、エクソン20挿入変異には奏効例がない。

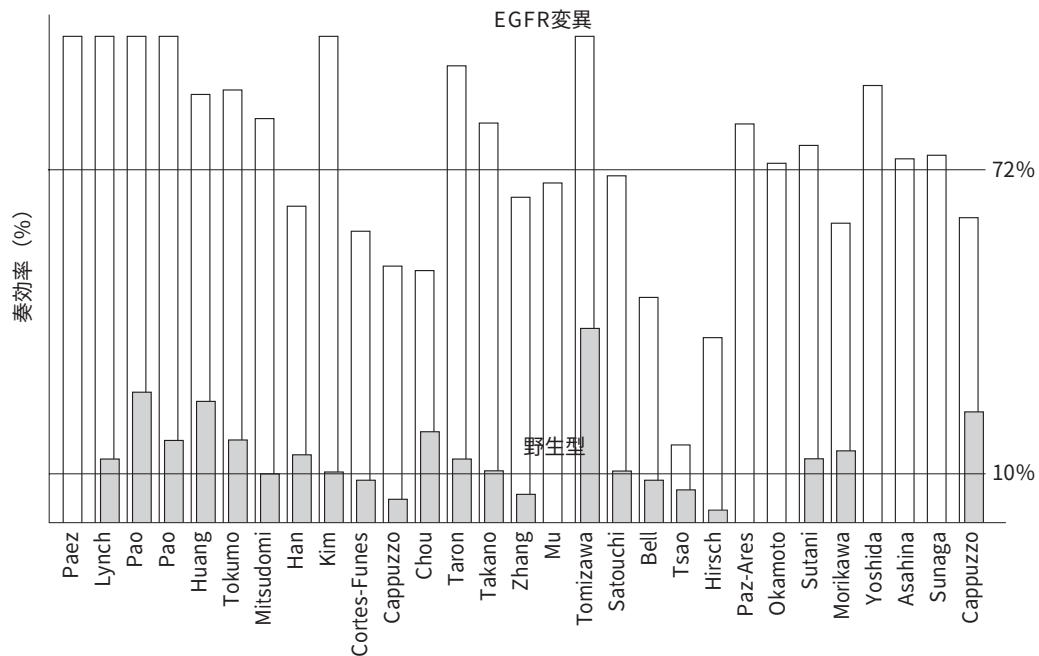


図2 EGFR-TKIとEGFR変異の関連
 これまでの1,335報告例による³⁾。

の挿入変異に対するゲフィチニブの臨床的効果の報告は少ないが、文献上の8例には奏効例はなく、この変異に限ってはnegativeな予測因子としての意義が注目される (図1)³⁾。

IV. EGFR遺伝子増幅

Cappuzzoらコロラド大学グループは、EGFR変異

よりもfluorescent in situ hybridization (FISH) によって検索されたEGFR遺伝子増幅のほうがゲフィチニブの有効性の予測により有効であるということを報告した (全生存期間に対するp値は変異で0.09に対して増幅は0.03であった)⁴⁾。しかし、われわれの検体をコロラドグループと共同で変異と増幅の両方を検討した結果では、やはり奏効率、生存期間ともに

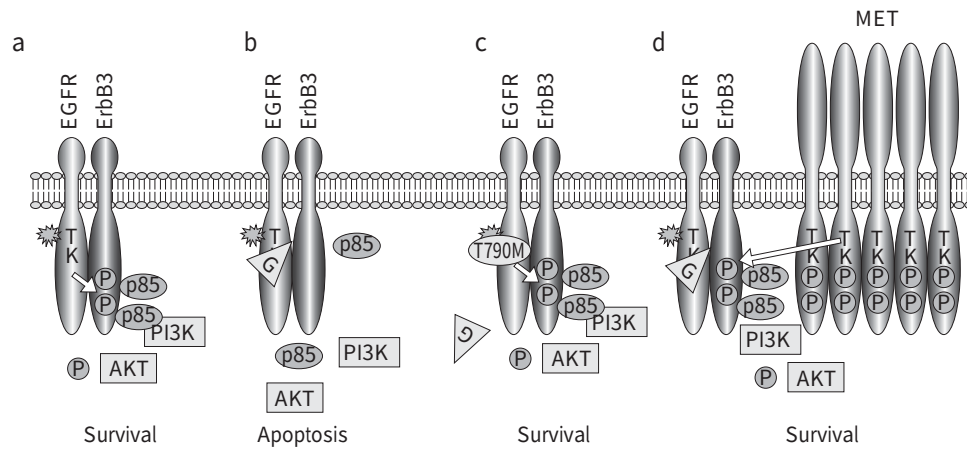


図3 EGFR-TKIの耐性メカニズム

- a: *EGFR*遺伝子変異があるとリガンド刺激なしに自己リン酸化が活性化している。
 b: これにEGFR-TKI（ここではゲフィチニブ：G）が投与されるとリン酸化がブロックされ、アポトーシスが誘導される。
 c: T790M二次変異が起こるとEGFRのATPに対する親和性が相対的にEGFR-TKIより高くなり、TKIが結合できなくなる。
 d: MET遺伝子増幅が獲得性に起こると、このキナーゼが側方から直接ERBB3をリン酸化することで、PI3K-AKTがEGFR-TKI存在下でも活性化される。この場合はEGFRとMETの経路の双方を阻害する必要がある。

変異のほうが有意な因子であった。少なくともアジア人では変異のほうが重要であるといえよう（Varella-Garciaら、投稿中）。

V. *EGFR*遺伝子の二次変異

ゲフィチニブやエルロチニブの臨床使用上の大きな問題として、ほとんどすべての症例において初期は奏効していても、その後平均10か月程度で耐性となってしまうことがあげられる。その第一の機序として、*EGFR*遺伝子の二次的変異がある。エクソン20のコドン790において、スレオニンからメチオニンへの変異（T790M）が二次的に加わると、感受性を示す活性変異が変わらず存在していても薬剤耐性を示すというものである^{5,6)}。T790Mが加わるとATPとEGFRの親和性がTKIとEGFRの親和性と比して高まるため、耐性が誘導され则认为られている。一旦奏効し耐性となった14例の臨床検体を用いたわれわれの解析では、全例にエクソン19またはエクソン21の活性化変異が存在し、このうち7例で活性変異に加えT790Mの二次的変異を認めた⁷⁾。

T790Mがゲフィチニブ治療前の症例にもまれながら存在する（0.5%）⁸⁾。また、肺がんの多発家系において、T790Mの胚細胞変異が見いだされたという報告があり⁹⁾、T790Mそのものも単に耐性を誘導するのではなく何らかのadvantageをがん細胞に与えてい

るものと考えられる。第二世代のチロシンキナーゼ阻害剤として開発されている不可逆性の阻害剤は、*EGFR*の二次的変異をもつ細胞にも効果があることが示されている¹⁰⁾。現在臨床試験に入っている薬剤もあり、耐性出現後の治療戦略の一つとなり得ると期待される。

VI. *MET*増幅

T790Mではおよそ半数の獲得耐性のメカニズムは説明できるが、残りの症例における耐性メカニズムは不明である。最近、Engelmanらは*MET*遺伝子増幅が別のメカニズムであることを報告した¹¹⁾。*MET*はHGFの受容体であり、これまで遺伝性の腎がんでの変異や種々の固形がんでの増幅、過剰発現が報告されていた。エクソン19の欠失変異を有する肺がん細胞HCC827を低濃度から少しずつゲフィチニブ濃度を増加させて、1,000倍程度の耐性株HCC827GRを樹立した。T790M変異の存在を否定した後、リン酸化受容体チロシンキナーゼアレイを用いて、42種のRTKを調べたところ、ゲフィチニブ存在下でも*MET*、ErbB3、EGFRのリン酸化が亢進していた。またSNPアレイによる検討で、*MET*遺伝子が存在する7q31.1～33.3領域の増幅が起こっていることが明らかとなった。HCC827GRでは、その結果*MET*によってErbB3がリン酸化されることでErbB3/PI3K/

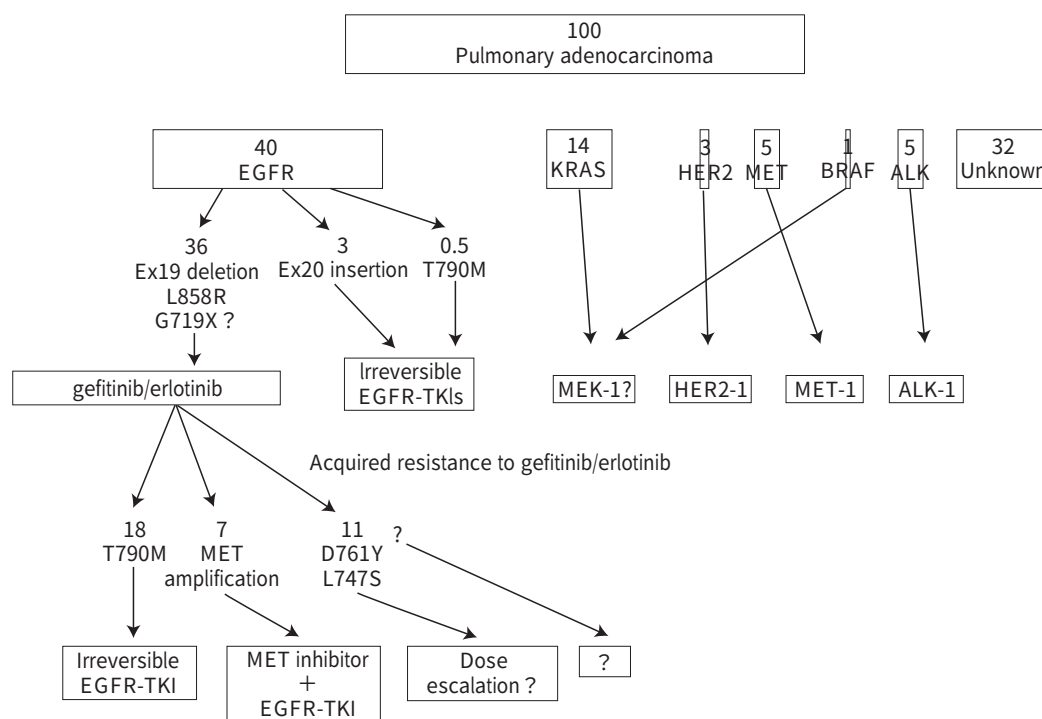


図4 日本人の肺腺癌100例における遺伝子変異の頻度とそれに基づく治療戦略

Akt経路の活性が維持されており、これによって耐性がもたらされていると考えられた（図3d）。この細胞ではMET阻害剤であるPHA-665, 752とゲフィチニブの同時投与によって、MET、ErbB3、Aktなどのリン酸化と増殖が阻害された。また臨床的にEGFR-TKI耐性が観察された18症例中4例においてもMET遺伝子増幅が観察されたが、一部の症例ではT790Mと同時に起こっていた。MET増幅のある症例においては無効であり、MET阻害剤の併用による戦略が有効であることを示した点でこの研究の意義は大きい¹¹⁾。

さらに、最近同様の戦略でEGFR遺伝子増幅はあるが変異を有せずゲフィチニブ感受性なA431細胞において耐性株を樹立した。この場合の耐性のメカニズムはinsulin-like growth factor (IGF) 結合蛋白の発現低下であった。これによって、IGFがupregulateされることでIGF1受容体リン酸化からIRS-Iを介しErbB3経路が活性化されるわけである¹²⁾。

おわりに

EGFR-TKIという分子標的薬剤の臨床応用、それに引き続くEGFR遺伝子変異の発見を契機として肺がんの生物学的理解は飛躍的に深まったといえる。一方で、EGFR変異のない肺腺がんについての分子機構については十分明らかでない。

われわれはEGFR遺伝子変異とKRAS遺伝子変異が排他的な関係にあり、両者を同時に有する肺がんはないことなどを世界に先がけて発表した¹³⁾。その後の研究によって日本人の肺腺がんでは、図4に示すように、EGFR、KRAS、HER2、BRAF、MET、ALKのいずれかの変異を有する症例が2/3あることが明らかとなった。それぞれの変異が重複することではなく、生物学的に等価な効果をもたらしていると思像される。今後は、それぞれについての特異的な阻害剤による治療が可能となることが期待される。

一方、残りの1/3の肺腺がんにおいては分子標的が明らかでなく、これらの分子機序の解明が期待されている。このような肺がんの分子異常を明らかにする戦略として、①受容体型チロシンキナーゼのリン酸化特異抗体のアレイを用いる新規の活性化受容体の検索、②siRNAアレイを用いて網羅的系統的に受容体型チロシンキナーゼやその他のシグナル伝達分子をロックアウトによる活性化経路の探索などが考えられる。

文 献

- 1) Lynch, T.J., Bell, D.W., Sordella, R., *et al.*: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.* **350**:

- 2129-2139, 2004.
- 2) Paez, J.G., Jänne, P.A., Lee, J.C., *et al.*: *EGFR* mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* **304**: 1497-1500, 2004.
 - 3) Mitsudomi, T. and Yatabe, Y.: Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci.* **98**: 1817-1824, 2007.
 - 4) Cappuzzo, F., Hirsch, F.R., Rossi, E., *et al.*: Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **97**: 643-655, 2005.
 - 5) Kobayashi, S., Boggon, T.J., Dayaram, T., *et al.*: *EGFR* mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.* **352**: 786-792, 2005.
 - 6) Pao, W., Miller, V.A., Politi, K.A., *et al.*: Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the *EGFR* kinase domain. *PLoS Med.* **2**: e73, 2005.
 - 7) Kosaka, T., Yatabe, Y., Endoh, H., *et al.*: Analysis of *epidermal growth factor receptor* gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. *Clin. Cancer Res.* **12**: 5764-5769, 2006.
 - 8) Toyooka, S., Kiura, K. and Mitsudomi, T.: *EGFR* mutation and response of lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.* **352**: 2136; author reply 2136, 2005.
 - 9) Bell, D.W., Gore, I., Okimoto, R.A., *et al.*: Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in *EGFR*. *Nat. Genet.* **37**: 1315-1316, 2005.
 - 10) Sharma, S.V., Bell, D.W., Settleman, J., *et al.*: Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat. Rev. Cancer* **7**: 169-181, 2007.
 - 11) Engelman, J.A., Zejnullahu, K., Mitsudomi, T., *et al.*: *MET* amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating *ERBB3* signaling. *Science* **316**: 1039-1043, 2007.
 - 12) Guix, M., Faber, A.C., Wang, S.E., *et al.*: Acquired resistance to *EGFR* tyrosine kinase inhibitors in cancer cells is mediated by loss of *IGF*-binding proteins. *J. Clin. Invest.* **118**: 2609-2619, 2008.
 - 13) Kosaka, T., Yatabe, Y., Endoh, H., *et al.*: Mutations of the *epidermal growth factor receptor* gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res.* **64**: 8919-8923, 2004.
-

第1回研究助成の研究結果報告（要旨）

先駆的研究助成・臨床

氏 名： 宮本 敏浩
所属機関： 九州大学病院・遺伝子細胞療法部
研究課題： 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
研究結果： 急性骨髄性白血病の白血病幹細胞分画には、抗アポトーシス蛋白MCL-1が高発現している。これは、MCL-1の発現によって幹細胞分画の生存を強化させることにより新たな遺伝子異常が蓄積され、分化の停止と自己複製能の獲得を経て白血病幹細胞へと進展することが想定される。

先駆的研究助成・臨床

氏 名： 永野 浩昭
所属機関： 大阪大学大学院医学系研究科・外科学講座・消化器外科学
研究課題： 進行肝臓癌に対するIFN併用化学療法の抗腫瘍効果とその機序
研究結果： 本研究は、欧米では治療の対象とさえならない、いわゆる治療抵抗性難治性進行肝細胞癌に対する予後向上がその主目的ではあるが、さらに最終的には肝細胞癌の根治療法の確立までをも視野のなかに入れている。というのは、肝細胞癌進展過程における終末段階である難治性進行肝臓癌の治療を確立すれば、飛躍的に肝臓癌治療成績は向上する。IFN併用化学療法は、現在までの基礎的検討により肝臓癌特異的なシグナル伝達経路を介して抗腫瘍効果をもたらしている可能性が高い。さらには、その取捨選択が今後の肝細胞癌治療においては極めて重要なbevacizumab (anti-VEGF monoclonal antibody), erlotinib (FR specific tyrosine kinase inhibitor) などの分子標的治療についても、本研究においてはトランスクリプトーム解析に基づくkey-moleculeについて検索することで、その応用と選択の可能性についても併せて検討し得る。以上の点から、本研究は肝臓癌の特性に合致した治療法の抗腫瘍効果の作用機序を体系的に解明し発展させることが可能であり、このことは肝細胞癌治療の新たな分野への突入ともいえる。

先駆的研究助成・基礎

氏 名： 藤田 直也
所属機関： 財団法人癌研究会癌化学療法センター・基礎研究部
研究課題： 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
研究結果： <i>Pim-1</i>遺伝子は、モロニーマウス白血病ウイルス感染によってもたらされるT細胞リンパ腫において活性化されるがん遺伝子として同定され、セリンスレオニンキナーゼ活性を有する蛋白質をコードしている。これまでの臨床上の知見から、<i>Pim-1</i>発現亢進が血球系のがんにおいて認められている。これら血球系のがん細胞において<i>Pim-1</i>をノックダウンすると細胞の増殖能が低下すること、また<i>Pim</i>ノックアウトマウスの個体の大きさは野生型に比べて著しく低下することから、<i>Pim-1</i>遺伝子は細胞の増殖を正に制御していると考えられている。しかし、<i>Pim</i>がどのような因子を介して細胞増殖を促進しているのかについては未だ不明な点が多い。 われわれは、<i>Pim</i>がp27と細胞内において相互作用しており、p27が<i>Pim</i>の新規な基質であることを見いだした。また、<i>Pim</i>はキナーゼ活性依存的にp27の157番目および198番目のスレオニン残基をリン酸化することを見いだした。<i>Pim</i>によるリン酸化依存的にp27の核外移行、それに続くユビキチン化を伴った分解促進が確認された。さらに、<i>Pim</i>によるp27遺伝子の転写制御の可能性も検討した。p27遺伝子の転写活性化にかかわるフォークヘッドファミリー転写因子 (Foxo1a, Foxo3a) のリン酸化の有無を検討した結果、<i>Pim</i>はキナーゼ活性依存的にFoxo1aの24番目および256番目のセリン残基、あるいはFoxo3aの32番目および253番目のセリン残基をリン酸化することを見いだした。フォークヘッドファミリー転写因子のセリン残基がリン酸化されることにより、フォークヘッドファミリー転写因子の核外移行・分解促進が確認されており、<i>Pim</i>はフォークヘッドファミリー転写因子を介した転写活性を抑制することによりp27の蛋白質量を低下さ

せていることが明らかになった。p27は細胞周期を負に制御する因子であることから、Pimはp27蛋白質量を低下させることで、細胞周期進行に寄与している可能性が示唆された。この結果を受け、Pimの発現・活性を抑制する薬剤・刺激をスクリーニングし、慢性骨髄性白血病治療薬であるグリベックにPim発現抑制効果があることを見いだした。また、がん患者に高頻度に認められるp27の発現減少とPim発現が逆相関していたことから、Pimはp27の発現を負に制御することにより、細胞増殖を促進していること、さらにがん化を促進することが示唆され、Pimは抗がん剤開発の際の重要な標的分子となる可能性が明らかとなった。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：八代 正和

所属機関：大阪市立大学大学院医学研究科・腫瘍外科学講座

研究課題：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

研究結果：スキルス胃癌の病態と、その病態に基づいた新しい分子標的治療の有用性を検討した。スキルス胃癌は、チロシンキナーゼ型fibroblast growth factor receptor 2 (FGF-R2) と相同性のある*K-samII*遺伝子が増幅し増殖に関与している。また、TGF- β /TGF- β receptorはスキルス胃癌細胞の浸潤転移に関与している。そこで、これらFGF-R2/*K-samII*およびTGF- β receptorに対する阻害剤を用いた分子標的治療の有用性を検討した。【材料と方法】 FGF-R2/*K-samII*阻害剤の検討：FGF-R2/*K-samII*リン酸化阻害剤Ki23057を用い、胃癌細胞の増殖抑制効果やFGF-R2, ERK, Aktリン酸化阻害を検討した。胃癌腹膜転移モデルを作製し、Ki23057経口投与による転移抑制効果を検討した。TGF- β receptor阻害剤の検討：TGF- β receptor阻害剤A-77を用いた。胃癌リンパ節転移モデルを作製後、A-77投与群、S-1投与群、A-77・S-1併用群間の腫瘍径と転移リンパ節数を検討した。【結果】 Ki23057は、スキルス胃癌細胞の発現するFGF-R2, MAPK, PI3Kリン酸化を阻害し、癌細胞増殖を抑制した。Ki23057投与により、腹膜播種転移マウスの生存率を有意に延長した。TGF- β receptor阻害剤A-77は非投与群に比し、A-77投与群、S-1投与群、併用群において胃腫瘍径およびリンパ節転移が有意に抑制された。【結論】 FGF-R2/*K-samII*阻害剤 (Ki23057) およびTGF- β receptor阻害剤 (A-77) は、スキルス胃癌転移に対する分子標的治療に有用であることが示唆された。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：木村 晋也

所属機関：京都大学医学部附属病院・輸血細胞治療部

研究課題：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

研究結果：本研究によって、移植された白血病細胞が造骨細胞や破骨細胞の豊富な領域から生着していくこと、またこのような領域が低酸素状態であることが明らかとなった。また、2日間の高圧酸素療法 (2.8気圧, 40%酸素, 2時間) が、正常造血幹細胞の末梢血誘導に有用であることが明らかとなり、正常造血幹細胞と同様なニッチを共有すると考えられる白血病幹細胞の骨髓腔内への誘導に高圧酸素療法が有効であることが示唆された。さらに、ニッチ構成成分の一つと考えられる破骨細胞をリベロマイシンAで阻害すると、白血病細胞の生着・増殖が阻害された。これらの結果から、ニッチの破壊あるいは改変を目的とした治療法の併用が白血病の予後を改善する可能性が示された。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：古賀 浩徳

所属機関：久留米大学医学部・内科学講座・消化器内科部門

研究課題：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

研究結果：単に様々な抗癌剤（5-FU, irinotecan, cisplatinなど）とジェムシタビン（GEM）を組み合わせるだけでは、GEM単独の効果を凌駕することはできないことが多くの臨床試験で明らかになった。今回われわれは、膵癌に対する化学療法の一つとして、PPAR γ 活性化剤とGEMの組み合わせを考案した。PPAR γ 活性化剤（pioglitazone（Pio）とrosiglitazone（Rosi））は、すでにインスリン抵抗性改善剤として糖尿病患者に広く使用されている薬剤で、NF- κ Bを不活化する作用を示す。本研究では、PPAR γ 活性化剤を介したNF- κ Bの不活化が、GEMのアポトーシス誘導作用の増強に寄与することを明らかにした。HDAC inhibitorであるvalproic acid（Val）を添加するとさらにPPAR γ の作用が増強され、*in vitro*で最も効率よく膵癌細胞にアポトーシスを誘導した。膵癌xenograftモデルでは、GEM単独投与群に比べGEM+Pio群で有意に腫瘍の増大が抑制されたが、GEM+PioとGEM+Pio+Valとの間には有意差はなかった。また、3剤併用群では体重減少が顕著であった。本研究から、GEMとPioの併用による膵癌治療戦略が臨床的に可能であることが示唆された。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：新井 文用

所属機関：慶應義塾大学医学部・発生・分化生物学

研究課題：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

研究結果：生体の組織・臓器には幹細胞が存在し、常に新しく細胞を供給することにより恒常性の維持および組織修復が行われている。また、がん組織においても幹細胞の性質をもつ細胞が存在し、この細胞を起源としてがんの発生、あるいは再発が起こることが示唆され、がん幹細胞が治療のターゲットとして注目されている。一方、組織幹細胞の制御には、幹細胞固有のプログラムに加え周囲の微小環境「ニッチ」との相互作用が大きく影響していることが明らかとなり、がん幹細胞もニッチからの制御により維持されている可能性が考えられる。本研究では、白血病幹細胞のニッチ制御について正常造血幹細胞におけるニッチ制御を参考に幹細胞とニッチの相互作用を阻害し、幹細胞をニッチから離脱させる系について検討している。

これまでに、5-FU投与による骨髄抑制処理後、一過性に造血幹細胞内にROSの蓄積が生じ、その後N-cadherinの発現が低下することにより、細胞周期の活性化、幹細胞のニッチからの離脱が起こることを見いだした。そこで本研究では、N-cadherinを介した接着の抑制が幹細胞のニッチからの離脱を誘導できるか、N-cadherinに対するshRNAおよび変異型N-cadherinを造血幹細胞に導入し、幹細胞機能を検討した。その結果、N-cadherinを介した接着の抑制により造血幹細胞のニッチへの定着が抑制され、造血幹細胞の骨髄再構築能が抑制されることがわかった。

また、骨芽細胞ニッチにおいて、造血幹細胞の静止期維持に働くMpl/thrombopoietin（THPO）シグナルをMpl受容体に対する中和抗体で抑制し、さらに5-FUを投与すると骨髄非抑制条件下での骨髄移植が成立する。しかし、現状では骨髄移植の効率が非常に低いため、より効果的なニッチ制御の抑制法の確立が必要であると考えられた。そこで、Mpl/THPOシグナルに加え、c-Kit/SCFシグナルを抑制して活性化幹細胞を減少させると骨髄移植の効率が向上する傾向が得られた。

これらの結果から、接着分子やサイトカインシグナルなどのニッチ分子の機能抑制および活性化幹細胞の機能を抑制することが、幹細胞のニッチからの離脱および造血幹細胞-ニッチ間の相互作用の阻害に重要であると考えられた。今後は、白血病幹細胞とニッチの相互作用の阻害と既存の薬物療法を組み合わせたがん治療法の確立に白血病幹細胞のニッチ制御を応用したい。そのために、白血病を発症する遺伝子改変マウスを用いて白血病幹細胞分画を同定し、さらにその局在を解析することにより、白血病幹細胞ニッチおよびそのニッチ制御機構を明らかにしたい。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：黒田 純也

所属機関：京都府立医科大学・内科学・血液・腫瘍内科部門

研究課題：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

研究結果：慢性骨髄性白血病（CML）はBcr-Abl融合蛋白質の恒常的チロシンキナーゼ（TK）活性によって発症するとされ、その特異的分子標的薬剤、グリベック（IM）が現在の第一選択薬である。われわれは、マウス白血病移植モデルの骨髄内において、CML細胞は酸素濃度1%以下の低酸素環境に適応していることを見いだした。継続培養により低酸素環境に適応したCML細胞株（CML/HA（hypoxia-adapted））では親株に比べてBcr-Abl TK活性が低下、Bcr-Abl TKへの依存性も減弱しているにもかかわらず、細胞増殖シグナル活性は保たれていること、重要なことにCML/HA細胞はIMや、より強力な第二世代Bcr-Abl TK阻害剤に対して抵抗性を獲得していることを見いだした。一方、CML/HA細胞におけるATP産生はより酸素非依存性の解糖系に依存しており、解糖系毒性の解毒酵素であるglyoxalase-I（GLO-I）が高発現していること、GLO-I阻害剤はCML/HA細胞に対してより強力な細胞死誘導効果を破棄することが明らかになった。CML治癒をめざす骨髄微小残存病変の駆逐戦略において、GLO-Iなど解糖系酵素の制御が分子標的として重要である。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：和泉 弘人

所属機関：産業医科大学医学部・分子生物学

研究課題：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

研究結果：がん化学療法はがんを克服するために開発しなければならない重要な領域である。本来、多くの生物には24時間周期で変動する生理現象を有しているが、これらは蛋白発現に基づくものであり、概日リズムの重要な制御因子として転写因子Clock/BMAL1が注目されている。異物の代謝・解毒の機能にも24時間周期で変動する可能性があり、これらを明らかにすることは、がん薬物療法の最適化において必須である。本研究では、Clockが制御する遺伝子としてATF4およびTip60を同定した。これら二つの遺伝子は転写因子あるいはヒストンアセチル基転移酵素として働き、抗がん剤感受性・耐性に関与する様々な遺伝子の発現を制御することを見いだした。これらの研究成果はがん薬物療法に時間治療が有効である可能性を提示するものであり、今後はがん細胞自体に概日リズムが存在するかどうか、がん細胞の概日リズムが個体のなかで機能しているのかを明らかにすることで薬物療法の最適化に貢献していきたい。

先駆的研究助成・臨床

氏 名：松阪 諭

所属機関：癌研究会有明病院・化学療法科

研究課題：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

研究結果：【はじめに】転移性大腸癌に対する化学療法中の患者における末梢循環大腸癌細胞（circulating tumor cell, CTC）、末梢循環血管内皮細胞（circulating endothelial cell, CEC）を検出、癌転移関連遺伝子の定量および生体内での血管新生を再現するバイオイメージングシステムにより、化学療法効果判定予測因子および予後予測を解析する。【対象と方法】大腸癌化学療法施行中で文書による同意が得られた患者を対象とした。治療前、治療直後、2コース投与前、効果判定時に採血しVeridexが開発した新しい検査システムであるCell search systemを用いてCTCおよびCECを測定した。さらに、CTCおよびCECと化学療法による最良治療効果との関係および無増悪生存期間との関係を検討した。【結果】FOLFOX症例、FOLFIRI症例、bevacizumab投与症例を対象とし、CTCおよびCECを、バイオマーカーとして検討した。CTC、CECへのcut-offの効果をみるため、CTCについては3.0より大きいかな否か、CECについてはそれぞれの中央値より大きいかな小さいかによるフラグを立て、CTC数cut-offを3として無増悪生存期間に有意差が認められた。【結語】CTCおよびCECが大腸癌化学療法におけるバイオマーカーとして有用であると考えられた。

先駆的研究助成・臨床

氏 名：豊田 実

所属機関：札幌医科大学・内科学第一講座

研究課題：消化器癌におけるDNAメチル化依存性ストレス応答異常とその制御

研究結果：DNAメチル化は遺伝子サイレンシングの機構として重要である。本研究では、消化器癌においてDNAメチル化により不活化されている遺伝子のストレス応答における役割について解析し、癌治療の分子標的探索のための基礎的研究を行うことを目的とする。インシリコ解析により、異常メチル化により不活化される遺伝子の多くが、p53の標的遺伝子であることを明らかにした。メチル化阻害剤5-aza-dCで細胞を処理することにより遺伝子発現は誘導されるが、5-aza-dCで癌細胞を処理し脱メチル化後、p53アデノウイルスベクターによる発現誘導を行うと、遺伝子発現がさらに誘導されることを見いだした。また、Rasシグナルを負に制御するRASSFファミリー遺伝子（RASSF1-RASSF6）のエピジェネティックな異常について解析したところ、RASSF2の異常メチル化を高率に認めた。RASSF2が細胞増殖抑制やアポトーシス誘導に関与する癌抑制機能を有すること、RASSF2がNF- κ Bの活性を抑制することが示された。

先駆的研究助成・臨床

氏 名：南 博信

所属機関：神戸大学大学院医学研究科・内科学講座・腫瘍内科学

研究課題：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

研究結果：実地医療でドセタキセルを使用した200名の各種がん患者において、ドセタキセル投与当日から翌日にかけて血清中のドセタキセル濃度を測定し、母集団薬物動態解析を行った。アルブミンと体表面積はドセタキセルのクリアランスと有意の正の、 α_1 -酸性糖蛋白は負の相関が認められた。肝機能もクリアランスに影響を与えたが、様々な検討を行った結果、ALPが上昇し、かつASTまたはALTが正常上限の2.5～5倍に上昇している時は22%、ALPが上昇し、かつASTまたはALTが正常上限の5倍以上に上昇している時は38%ドセタキセルのクリアランスが低下していることが判明した。一方、年齢は有意な相関を示さず、各種併用薬もドセタキセルのクリアランスに有意な影響を与えなかった。

第2期（平成19年度）事業報告

（平成19年7月1日～平成20年6月30日）

有限責任中間法人小林がん学術振興会

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（定款第2条第1号）

助成対象者を全国のがん研究機関から公募したところ基礎4名、臨床3名の応募者があり、慎重審議のうえ優秀な基礎1名、臨床1名に研究費を助成した。

公募時期 平成19年10月1日～平成20年2月28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

助成決定 選考委員会及び理事会で審議決定

助成対象者 2名（平成19年度研究助成金受領者一覧参照）

助成金額 1名300万円 総額600万円

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（定款第2条第2号）

助成対象者を全国のがん研究機関から公募したところ基礎50名、臨床27名の応募者があり、慎重審議のうえ優秀な基礎6名、臨床4名に研究費を助成した。

公募時期 平成19年10月1日～平成20年2月28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

助成決定 選考委員会及び理事会で審議決定

助成対象者 10名（平成19年度研究助成金受領者一覧参照）

助成金額 1名100万円 総額1,000万円

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（定款第2条第3号）

会誌『展望』No.1を創刊し、がんに関する最新の学術情報を掲載し無償で配布、医療関係者等の閲覧に供した。

刊行時期 平成19年12月

刊行部数 1,000部

配布対象 医学系・歯学系大学及びがん診療連携拠点病院並びにがん主要学会評議員

4. その他当法人の目的を達成するために必要な事業（定款第2条第4号）

会誌『展望』No.1を創刊し、当法人に関する最新の学術情報を掲載し無償で配布、医療関係者等の閲覧に供した。

第2期（平成19年度）貸借対照表

単位：円

区 分	金 額	区 分	金 額
（資産の部）		（負債の部）	
流動資産		流動負債	
普通預金	14,007,505	未払費用	4,688,678
流動資産合計	14,007,505	未払法人税等	2,889,600
		流動負債合計	7,578,278
		負債合計	7,578,278
		（純資産の部）	
		株主資本	
		基金	3,000,000
		損失填補準備金	171,462
		次期繰越利益	3,257,765
		株主資本合計	6,429,227
		純資産合計	6,429,227
資産合計	14,007,505	負債純資産合計	14,007,505

第2回（平成19年度）研究助成金受領者一覧

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（革新的研究）

	研究者氏名	所属機関名・役職・研究課題名
基礎	西尾 和人	近畿大学医学部・ゲノム生物学教室・教授 難治性固形癌患者の血液サンプルの糖鎖定量解析によるがん薬物療法のバイオマーカーと新規標的分子の探索
臨床	光富 徹哉	愛知県がんセンター中央病院・胸部外科・副院長/胸部外科部長 レセプターチロシンキナーゼアレイおよびsiRNAアレイを用いた、肺癌分子標的の網羅的解析

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（先駆的研究）

	研究者氏名	所属機関名・役職・研究課題名
基礎	有馬 隆博	東北大学大学院医学系研究科・婦人科・准教授 難治性進行卵巣癌治療剤の抗腫瘍効果と作用機序に関する研究
	中山 俊憲	千葉大学大学院医学研究院・免疫発生学・教授 NKT細胞免疫系を標的にした新規免疫細胞療法の開発研究
	黒川 峰夫	東京大学医学部附属病院・血液・腫瘍内科・教授 転写因子の機能調節による白血病幹細胞を標的とした新規治療法の開発
	井本 逸勢	東京医科歯科大学難治疾患研究所・ゲノム応用医学研究部門・分子細胞遺伝・准教授 癌細胞のゲノム・エピゲノム異常と癌遺伝子・癌抑制遺伝子依存性を指標とした分子標的治療の候補遺伝子の効率的探索
	芦原 英司	京都大学医学部附属病院・輸血細胞治療部・助教 RNA干渉とビスホスホネートを用いた悪性中皮腫に対する新規分子標的療法の開発
	中村英二郎	京都大学大学院医学研究科・器官外科学・泌尿器病態学講座・講師 腎細胞癌の腫瘍血管微細構造に着目した抗血管新生療法感受性に関する研究
臨床	山本 博幸	札幌医科大学医学部・内科学第一講座・講師 増殖因子シグナルを標的とした消化器癌治療の実用的トランスレーショナル研究
	湯浅 健	秋田大学医学部・生殖発達医学講座・泌尿器科学分野・講師 膀胱癌に対する核酸医薬を用いたあたらしい治療法の開発—Oncogenic microRNAの網羅的探索から—
	清谷 一馬	理化学研究所ゲノム医科学研究センター・遺伝情報解析チーム・研究員 Gene-wide haplotype tagging approachによる乳癌術後ホルモン療法の効果に関連する遺伝子多型の網羅的探索
	粕谷 英樹	名古屋大学大学院医学系研究科・消化器外科学/国際交流室・講師/医学部長補佐 長期間持続的効果の確認された腫瘍溶解性ウイルスを用いた癌臨床試験

有限責任中間法人小林がん学術振興会 第2回 研究助成金贈呈式



平成20年6月28日 於：経団連会館



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）

当本法人の公告は、<http://kficc.or.jp/>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<http://kficc.or.jp/>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23条（剰余金）

当法人は、剰余金の分配を行わないものとする。

第7章 解 散

第24条（残余財産の処分）

当法人が解散、清算、合併等により消滅する際に有する残余財産は、社員総会の議決を得て、次の各号に掲げる者に贈与するものとする。

(1) 国又は地方公共団体

- (2) 公益社団法人又は公益財団法人
- (3) 公益社団法人及び公益財団法人の認定等に関する法律第5条第17号イからトまでに掲げる法人

第8章 附 則

第25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26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27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

平成20年9月4日改正施行

平成20年9月11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 社会福祉法人恩賜財団母子愛育会 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
監 事	前川 博義	大鵬薬品工業株式会社 専務取締役
監 事	森山 泰寿	大鵬薬品工業株式会社 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 幹事

(平成20年6月30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	西條 長宏	国立がんセンター東病院 副院長
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	杉山 雄一	東京大学大学院薬学系研究科・薬学部 科長・部長 同・分子薬物動態学教室 教授 同・医薬品評価科学講座 教授
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 名古屋市病院局 局長
選考委員	門田 守人	大阪大学 理事・副学長
選考委員	桑野 信彦	九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点・ 先端がん診断・創薬グループ 特任教授

(平成20年6月30日現在)

＜平成20年度＞

小林がん学術振興会 研究助成 応募要項

（交付の趣旨）

当法人は、がん薬物療法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に設立されました。よって、この目的に貢献すると判断される研究者に研究助成を行います。

（応募の概要） 詳細は下記のURLをご覧ください。

平成20年度（第3回）有限責任中間法人 小林がん学術振興会の研究助成金は、主にがん薬物療法分野の研究者個人を対象に、以下のような研究助成を行います。

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 【革新的研究】

金 額：1件 300万円（基礎と臨床各1件、合計2件）
年 齢 制 限：なし

2) がん薬物療法分野における先駆的研究者の発掘及び奨学研究助成 【先駆的研究】

金 額：1件 100万円（基礎と臨床、合計10件）
年 齢 制 限：50歳以下（1958年4月1日以降生誕者対象）

応 募 期 間：平成20年11月1日～平成21年2月27日

応 募 締 切：平成21年2月27日（金）必着 当法人事務局宛

選 考 方 法：選考委員会において選考し、理事会で決定します

選 考 結 果：平成21年5月末頃、申請者宛に通知します

助 成 総 額：1,600万円

助成金の交付時期：平成21年6月

研究助成金贈呈式：平成21年6月27日（土）予定

研究結果提出期限：平成22年5月31日

（申請書提出先および問い合わせ先）有限責任中間法人 小林がん学術振興会 事務局

〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27 黎明ビル別館 3F

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

展望

Promising Vistas in Cancer Research

No.2 2008

平成20年10月31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
