

展望

Promising Vistas in Cancer Research

No. **3** 2009



目 次

ごあいさつ	松本 忠昌 ...	1
現状と展望		
S-1 (TS-1) の創薬からさらなる進化へ —Patient-Friendly Cancer Chemotherapy—	白坂 哲彦 ...	2
がん専門薬剤師の現状と展望	伊賀 立二 ...	8
がん看護の現状と展望	小島 操子 ...	10
がん看護専門看護師の現状と課題—外来化学療法看護において—	川地香奈子 ...	13
革新的創薬技術の開発：トランスポーターによる薬物組織移行性の 定量的予測を基盤として	杉山 雄一 ...	16
新しいがん治療の現状と展望（臨床）	門田 守人 ...	20
研究助成		
分子標的薬創薬に有用な Cancer Cell Informatics の構築と応用	矢守 隆夫 ...	22
難治性腫瘍に対するナノパーティクル抗原デリバリーシステムCHPと 癌精巢抗原蛋白質の複合体癌ワクチンの開発	珠玖 洋 ...	31
固形癌の癌幹細胞の研究	森 正樹 ...	40
第2回研究助成の研究結果報告（要旨）		43
法人情報		
平成20年度事業報告及び平成21年度事業経過報告		49
貸借対照表の要旨		49
第3回研究助成金贈呈式写真		50
最新がん薬物療法に関するシンポジウムの開催及び刊行物を通じた 普及啓発活動に対する助成 助成対象者一覧		50
第3回研究助成金受領者一覧		51
定款		52
評議員及び役員等名簿		60
選考委員名簿		61
第4回小林がん学術振興会研究助成応募要項		62

〈表紙の解説〉

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

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

ごあいさつ

代表理事 松本 忠昌

一般財団法人「小林がん学術振興会」会誌『展望』第3号の発刊に当たり、当財団を代表してご挨拶申し上げます。

我が国のがん死亡率は昭和56年から死亡原因の第1位であり、平成18年のがん死亡者数は約33万人、罹患者数は約60万人と報告され、その増加が緊急の課題となっています。我が国では、平成18年6月のがん対策基本三法が成立し、がん対策推進基本計画の策定、がんプロフェッショナル養成プラン等が開始されました。がん患者を含めた国民の視点に立った対策が期待されているのが現状です。現在、がん薬物療法の治療成績において大きな進歩が得られつつありますが、残念ながら十分に満足が得られる状況とはなっておりません。

当法人はがん治療におけるがん薬物療法分野において、患者本人やご家族が安心し、納得できる薬物療法の発展と、がん薬物療法に携わる専門家に対する研究助成と人材育成の支援を行うことにより、がん薬物療法の治療成績の向上の一助となる目的で設立されました。

本年度で3年目を迎えて、研究助成については広く知れ渡るようになり、本年はがん薬物療法に関する革新的研究14件、先駆的研究108件の応募がありました。そしてこれまでに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6件、若手研究者を対象とし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32件を実施してまいりました。これらの研究ががん薬物療法の治療成績向上に寄与されることを願っております。

当法人は昨年の公益法人に関する法律の施行に伴い、一般財団法人を立ち上げ、本年6月に旧来の一般社団法人の業務を吸収合併致しました。更なる公益目的の事業を拡充すべく、本年同月に公益財団法人の申請を致しました。

本年度の事業として、研究助成事業に加え、がん専門薬剤師及びがん看護専門看護師等の資質向上を目的とした継続教育の支援の助成を開始致しました。

これらの助成事業により、我が国におけるがん薬物療法の治療成績の向上の一助となり、当法人の使命を果たしたいと存じます。

今後とも当法人に対する皆様方の温かいご理解と力強いご支援ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

平成21年9月吉日

S-1 (TS-1) の創薬からさらなる進化へ —Patient-Friendly Cancer Chemotherapy—

北里大学・北里生命科学研究所

白坂 哲彦

はじめに

桃栗3年，抗がん剤20年—これが抗がん剤S-1 (TS-1) が1999年に承認された時の実感でした。そして，S-1が最初に胃がんに対して承認されてから約10年がたちました。2007年までに，胃，頭頸部，大腸，肺，乳，膵，胆道の七つのがん腫に対して順次承認されました。それぞれのがん腫に対しS-1単剤での効果と副作用のバランスが，従来の抗がん剤より優れていたものと思われます。

しかしながら，S-1開発の端緒は厳しいものでした。顧みると，大鵬薬品工業（株）飯能創薬センター（当時）内の初回報告会で，S-1の3剤配合剤に対する反応は最悪でした。賛同する声は非常に少なく，様々な否定的な意見がありましたが，いちばん多かったのは「5-FUは時代遅れ」，「5-FUなんてもう古い」という声でした。もう一つの声は「3剤配合剤なんていう漫画みたいなものを厚生省（当時）が承認するはずがない」，「3剤配合剤では安全性などの前臨床試験で手間と時間がかかり経費が膨大になる」でした。このような声は社内から始まり日本癌学会および日本癌治療学会にまで広がっていったことは確かでした。しかし，このような嫌な流れをすべて払拭してくれたのが，小林幸雄社長（当時）の大号令「プロジェクトを立ち上げましょう」，「UFTをつぶすぐらいの気持ちで！！！」でした。おかげさまで，「S-1プロジェクト」がすぐに動きだしました。逆風のなか，山あり谷ありでしたが，スムーズに前臨床から臨床へと進みました。

わが国の経口抗がん剤の歴史は，5-フルオロウラシル（5-FU）の誘導体であるフトラフル（FT）から始まり，UFT（FT+ウラシル，2剤配合剤），そしてS-1（FT+ギメラシル+オテラシルカリウム，

3剤配合剤）へ進化しています。ここまで到達するのに約30年が費やされました。S-1は効果増強と副作用軽減の両作用を同時に併せもつ抗がん剤であり，この薬剤コンセプトは3剤を配合剤にすることによって初めて達成できたと確信しています。FT，UFTおよびS-1はすべてFTを基剤として，FTからS-1に至るまでの進化は，臨床でのFTの1日総投与量で比較すると，図1に示すように，1967年のFTから1999年のS-1まで30余年の間に1,200 mg/dayから120 mg/dayと1/10量に減らすことができたことからもうかがえると思います。

患者に優しいがん化学療法「Patient-Friendly Cancer Chemotherapy (PFCC)」のスタートラインにあるS-1の現状を顧みて，さらに進化させるために，斯界のためにもあえて最近のトピックスも加えて述べさせていただきます。

I. がん治療は進化している？

最近，がん患者が長生きしている話はよく聞きます。がん治療は，外科治療，放射線治療，そして化学療法の三つに大別されます。ここ50年間，がん治療には目覚ましい進化がみられます。外科治療は拡大手術，縮小手術，内視鏡治療，腹空鏡下手術と患者にとってストレスの少ない低侵襲治療へと流れています。また，放射線治療も，X線， γ 線（コバルト60），電子線，粒子線などによるリニアック（ライナック）治療から，照射範囲を三次元的にがんに集中させ，X線を使った画像撮影装置と放射線照射装置を一体化したトモセラピーやノバリス治療など身体への負担が極めて少なく，患者に優しい治療法へと進化しています。

一方，がん化学療法は，毒ガスのイペリットから

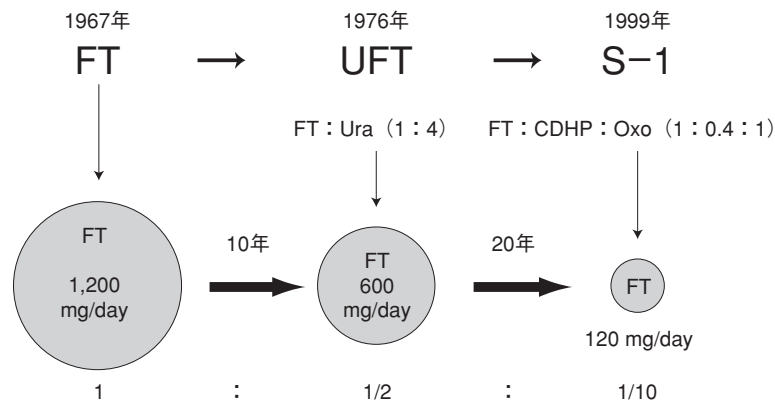


図1 FTの1日総投与量の変遷（FT，UFTからS-1まで）—patient-friendly formulations—

ナイトロジェンマスタードへと主に血液がんである白血病の治療から始まりました。これは生体への毒性（白血球減少，口内炎，脱毛など）を利用して抗がん作用をねらったものであります。生体にはなるべく被害を及ぼさない腫瘍選択毒性を前提とするがん化学療法の立場からすると，主客転倒「ボタンの掛け違い」といわざるを得ません。それから，5-FU，マイトマイシン，シスプラチン（CDDP）をはじめ多くの抗がん剤が治療の舞台に登場しましたが，いまだに固形がんに対しては満足できるものではなく，その副作用で多くの患者が苦しんでいるのが現状です。副作用に苦しんで治療するのであれば辛抱するかいがありますが，苦しんで長生きするのはいろいろな問題が残るのではないのでしょうか。

Ⅱ. がん化学療法の課題

がん化学療法の進化にはいくつかの落とし穴が潜んでいたように思われます。

固形がんに対しても血液がんと同じような，total cell killing（すべてのがん細胞を殺す）を目標に，主にがん組織を縮小させることだけを追いかけてきた感があります。そのため，患者の副作用については二の次で，臨床試験のほとんどは，患者が我慢できる最大限の投与量で検討されてきました。

ここで，本トピックスを正確にご理解いただくために，副作用について少し詳しく述べさせていただきます。副作用を重症度別に表す段階には，グレード1（G1）からグレード5（G5）までの5段階があり，世界共通の規約になっています。それは，G1：軽度の副作用，G2：中等度の副作用，G3：高度の副作用，G4：生命を脅かすまたは活動不能とする副作用，G5：副作用による死亡からなります。

ここ20年前までの抗がん剤に関する世界の臨床試験の論文を調べてみますと，がん組織を縮小させる効果のほうに優先され，副作用に関してはG3，G4の血液毒性と消化器毒性の記載が主でした。非血液毒性（自覚的副作用：食欲不振，悪心・嘔吐，下痢，全身倦怠感，脱毛）のG1，G2の副作用はほとんど記載されていませんでした。

経口抗がん剤であるS-1の開発に関しては，効果を上げると同時に，消化器毒性を減らすことを第一と考え，当初からS-1にはオテラシルカリウム（消化器毒性軽減剤）を配合することを考えると同時に，非血液毒性をさらに減らすことが最大の課題でした。胃がんで承認されてから10年がたち，ようやく多くの臨床試験から効果と副作用に関して正確な成績が報告されてきました。

今回，非血液毒性のなかでも，多くの患者にとって最も辛く継続して服薬が困難な副作用である「食欲不振」について分析してみました。食欲不振のグレードは以下のようになっています。G1：食習慣の変化を伴わない食欲低下，G2：摂食量の変化，経口栄養剤による補充を要する，G3：顕著な体重減少または栄養失調を伴う，静脈内輸液/経腸輸液/TPNを要する。図2に示すように，四つのS-1の大規模試験について，各グレード別の食欲不振の発現率についてまとめてみました。S-1単剤の三つの試験，①後期第Ⅱ相試験（各がん腫の承認をとるための試験），②SPIRITS試験（S-1単独群とS-1＋CDDP併用群との比較試験）および③ACTS-GC試験（胃切除後の補助化学療法としてS-1を用いた群と手術単独群との比較試験）では，それぞれG1とG2の合計は37.2%（23.8＋13.4），30.7%（22.0＋8.7）および55.1%（41.2＋13.9）であり，胃切除症例で

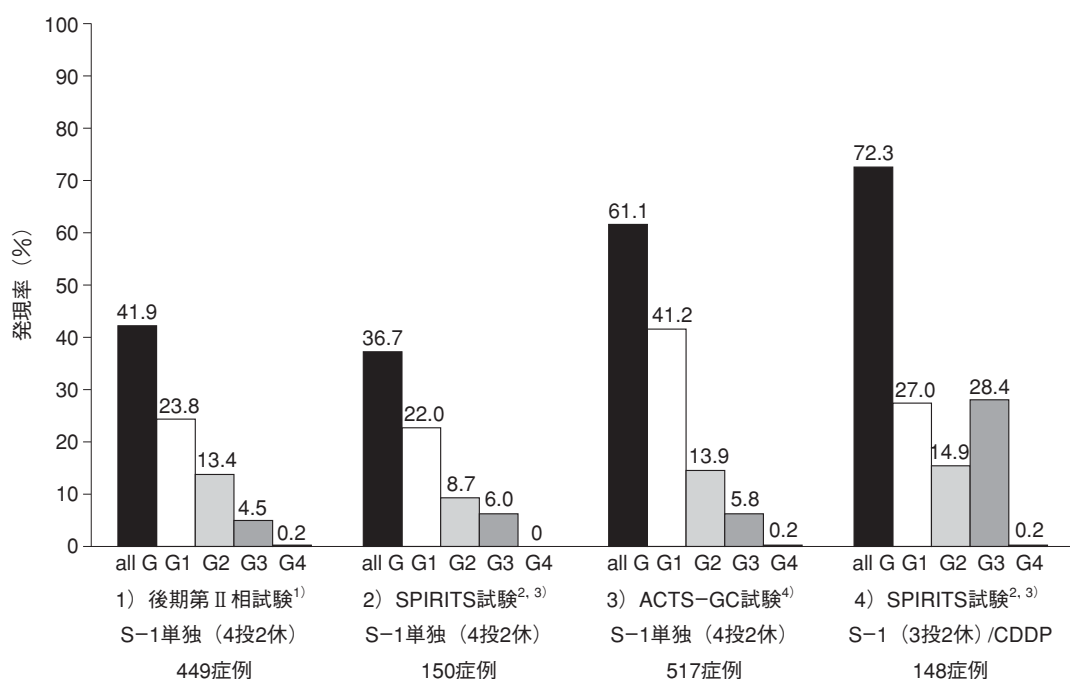


図2 S-1単独およびCDDP併用療法における食欲不振の発現率（各グレード）

1) : 大鵬薬品工業株式会社安全性情報（2009. 05）.

2) : Koizumi, W., *et al.*: *Lancet Oncol.* **9**: 215–221, 2008.

3) : Hara, *et al.*: *EJC* **5**: 264. #3516 (Abstr.), 2007.

4) : Sakuramoto, S., *et al.*: *N. Engl. J. Med.* **357**: 1810–1820, 2007.

は高くなっています。S-1とCDDPとの併用試験④ SPIRITS試験の症例では、41.9%（27.0+14.9）と他の試験とほとんど差のないようにみえますが、G1、G2の症例がG3にスライドしたためG3が28.4%と他の試験の4倍以上高くなっています。all Gではそれぞれ、41.9、36.7、61.1%および72.3%であり多くの患者が苦しんでいます。実際に、外来化学療法でS-1を継続服用している患者に、G1の食欲不振や悪心・嘔吐（1日1回程度の嘔吐）が現れたらS-1の内服が困難になり、食事することに恐怖感をもち、食欲が低下し、外出がおっくうになり、入院を希望する場合も多々あります。S-1の治療を長期継続し、さらに「PFCC」の治療法として患者に福音をもたらすためには、まず患者の不快軽減が必須の課題であり、このハードルを越さないかぎり、今後S-1と他の抗がん剤や分子標的治療薬との併用療法も望み薄です。

Ⅲ. がん化学療法の展望

1. がんの治癒より制御を

ロバート ゲイテンビー（Gatenby, R.A.）が、世界で最も権威のあるイギリスの学術雑誌*Nature*の最近号（5月28日号, 459: 508–509, 2009.）に非常に興味

あるエッセイを記述しています。図3に示すように、「がん戦略への変革」と題して、患者は「治癒」というゴールを心待ちにしているが、がんの病態を「制御」しようとする試みは、「治癒」しようとする努力よりもよいプランではないだろうかと述べています。すなわち、ノーベル賞受賞のポール エールリッヒが1908年に「魔法の弾丸」（Magic Bullets）のコンセプトを提唱してから50年後に、抗生物質は大成功を収めました。100年後の今日、腫瘍は抗がん剤に対して高感受性のがん細胞と抵抗性のがん細胞から形成されており、その形態はヘテロジニアス（多種多様）です。抗生物質の場合と同じように高濃度の抗がん剤で感受性の高いがん細胞を急激に殺し除去すると、感受性の低い耐性細胞が自発的に増殖できる環境になります。すなわち、感受性の高いがん細胞が耐性細胞の増殖を抑制しているのであって、もしこの力関係が崩れ耐性細胞が増殖してくると、高用量の抗がん剤でも制御が効かなくなり再燃してくる場合があります。このような状況にさせないように、不変（stable disease, SD）の状態で長期継続治療を可能にすることが極めて重要であり、そうすることによって、延命効果につながるという考え方です。最近の固形がんに対する臨床試験の報告



Gatenby, R.A.: *Nature* **459**: 508–509, 2009. (Moffitt Cancer Center, Tampa, Florida, USA.)

図3 がん戦略への変革 (A change of strategy in the war on cancer)

で、奏効率（腫瘍の縮小効果）が高い割に延命効果につながっていない成績が散見されることから、この考え方が受け入れられるでしょう。

2. S-1の隔日投与の理論と実際

現在、ほとんどの固形がんに対するS-1の基準用法用量は40 mg/m²を1日2回、朝・夕食後に、4週間毎日服用した後、2週間休薬する6週間を1コース（4投2休）として繰り返す方法です。しかし、先にも述べましたように、all Gの食欲不振が30～40%現れると、悪心や嘔吐も加わって約半数の患者は服用できなくなります。このような患者が継続して飲めるようなS-1の投与方法が望まれます。

約15年前に、正常細胞（骨髄細胞、消化管粘膜細胞など）とがん細胞との間には生物学的な大きな違いがあることが報告されている論文に出会い、この違いを利用してS-1の隔日投与方法を提案しました。すなわち、正常細胞の細胞周期は約半日であり、S-1を1日休薬すると、約半数の消化管粘膜細胞や骨髄細胞は5-FUに曝露されませんから、隔日投与を繰り返せばこれらの正常細胞は分裂を繰り返すことができます。一方、がん細胞の細胞周期は3～5日であり、1日おきに繰り返しS-1を投与すると、がん細胞に対する薬剤の殺細胞効果は減弱しないと考えました。最近までに、隔日投与の基礎および臨床での理論的根拠が明らかになってきました（自治医科大学消化器一般外科 荒井 渉，細谷好則ら）。S-

1の総投与量を同じ（140 mg/kg）にして、連日投与と隔日投与との制がん実験の効果は同等である成績が得られました。そして、図4はヌードマウスの制がん実験と同じ条件下での消化管毒性に関する成績です。小腸粘膜は連日投与の場合はかなりの障害が認められますが、隔日投与ではその障害はほとんど認められませんでした。この時の病理所見が日本癌治療学会誌（英文版）の2008年12月号の表紙に採用されました。最近、小腸粘膜細胞が生体のほとんどの免疫網を担っているともいわれているため、このように消化管障害の少ないS-1隔日投与方法の日常診療での有用性が期待できます。次に、臨床試験での投与方法はS-1の基準用法用量の40 mg/m²を1日2回、朝・夕食後に投与し次の日は休薬する。これを繰り返す方法です。S-1隔日投与の臨床試験の成績により、胃がんの患者92例にS-1の連日投与（4投2休）で開始したところ、72例の患者にG1、G2の自覚的副作用が現れ、継続服用が困難になったため約1週間の休薬後、隔日投与に変更することにより、G1、G2の自覚的副作用で苦しんでいた患者が継続服用できるようになりました。その理由として、図5に示しますように、G1、G2の食欲不振が15.2%から0%と著しく減少したことがあげられます。すべての隔日投与症例では、投与量を減少させる必要はありませんでした。S-1の連日投与で開始した群の平均投与期間は47日に対して、隔日投与に変更した

制がん実験
MKN28 (ヌードマウス)
S-1: FT, 10 mg/kg/day
総投与量: 140 mg/kg

S-1連日投与, 14日間

S-1隔日投与, 28日間

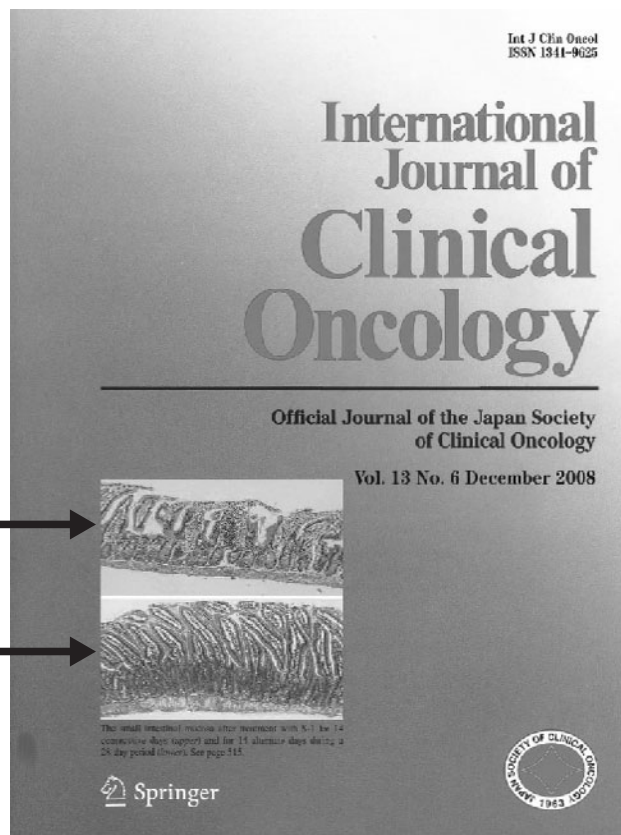


図4 S-1連日投与図(上)と隔日投与図(下)の消化管(小腸)障害

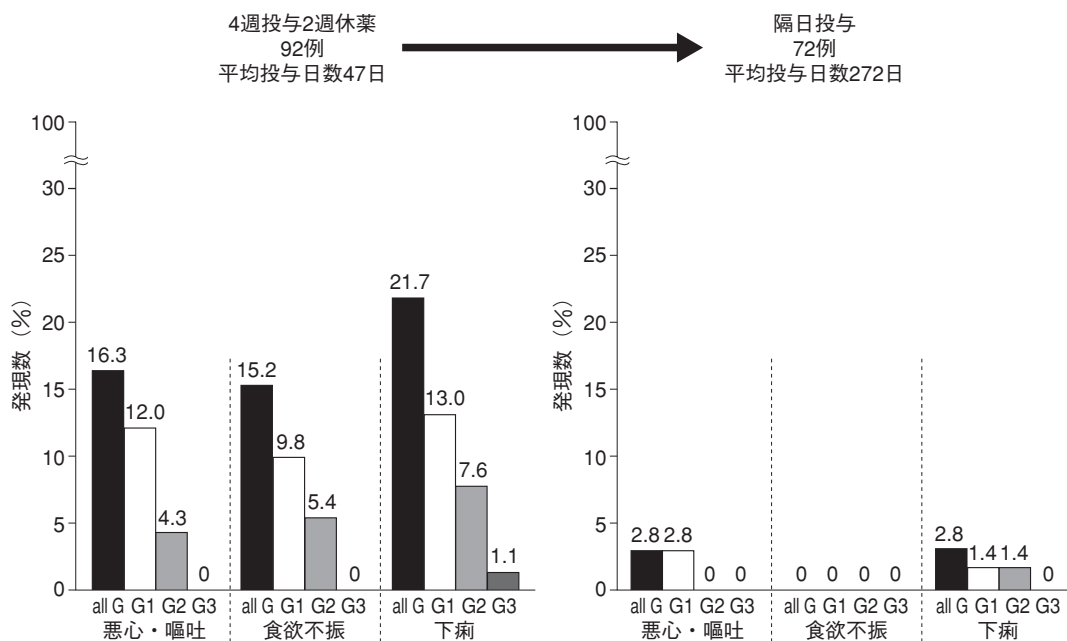


図5 同一症例におけるS-1投与法の違いによる自覚的副作用の発現率の差
(連日投与で副作用が発現した症例を隔日投与に変更後の副作用の発現率)
Arai, W., et al.: *Int. J. Clin. Oncol.* **9**: 143-148, 2004.

群の平均投与期間は272日と著しく延長しており長期継続治療が期待できます。なお、S-1の隔日投与での臨床効果に関しては、切除不能・再発胃癌

例74例に対する生存期間の中央値(MST)は11か月であり、S-1単剤での他の大規模試験の成績と同等でした。今後、多施設間での比較臨床試験の検証を

望むところであり，現在，数グループの臨床試験が開始されています。

おわりに

以上述べてきましたが，今後がん化学療法の流れは，米国臨床腫瘍学会（ASCO）のスローガンにも

ある「People Living With Cancer」のように，「治癒」より「がん細胞の増殖・転移の制御」および「奏効率」より「延命」に結び付く治療法が患者に望まれています。anti cancerからwith cancerへの概念をもつ治療法「PFCC」が，がん患者に福音をもたらすものと確信しています。

がん専門薬剤師の現状と展望

昭和薬科大学

伊賀 立二

はじめに

医療の高度化、複雑化に伴うチーム医療の進展のなかで、薬剤師の病棟業務に対してもジェネラリストとしての専門性に加えより高い薬物療法に関する専門的知識が求められることとなった。2003年（平成15年）に有識者会議から「院内感染対策を専門とする薬剤師の育成についての提言」がだされた。さらに2004年（平成16年）には、第3次対がん10か年総合戦略が始まり、全国どこでもがんの標準的な専門医療を受けられるよう医療技術などの格差の是正を図ることが必要とされ、特にがんを専門とする医療職種の育成とがん拠点病院への適正な配置が必要とされた。このような動きを受けて日本病院薬剤師会（以下、日病薬）では2004年に専門薬剤師認定制度特別委員会を設置し、まず、がん薬物療法、感染制御・管理、栄養療法の三分野での専門薬剤師認定制度を、小委員会を設置して検討を開始した。

I. がん専門薬剤師の誕生へ向けて

2005年（平成17年）の「がん医療水準均てん化の推進に関する検討会」報告書では、「国立がんセンターなど国は、都道府県がん診療拠点病院（仮称）等がん専門医療機関の薬剤師を対象とした研究コースを設置するとともに、長期間にわたる系統的な研修により、抗がん剤調製やがん薬物療法、緩和医療など高度な技能と知識を持つ専門薬剤師を育成すること」と国ががん専門薬剤師を養成することを提言している。この提言と時を同じく、日病薬では厚生労働省科学研究費補助金を受けて「薬剤師の質の向上と充実した薬学教育に関する研究」の分担研究として「がん専門病院における薬剤師養成のあり方に関する調査研究（北条班）」を行い、具体的な専門薬剤師の養成方法が検討された。この報告を基盤として、日病薬を受け入れ団体とした厚生労働省の補

助事業「がん専門薬剤師研修事業」が年間300名の研修を目標として2006年（平成18年）9月に開始された。2007年（平成19年）4月にはがん対策基本法が施行され、6月には国のがん対策推進基本計画が策定されてがん専門薬剤師へ大きな期待が寄せられることとなった。

II. がん専門薬剤師とがん薬物療法認定薬剤師

当初、がん専門薬剤師研修においてはレベルの高い専門薬剤師を養成するために研修対象となる薬剤師を5年以上の実務経験を有し、抗がん剤調製やがん患者への薬剤管理指導業務経験がある、地域がん診療拠点病院や特定機能病院の薬剤師とした。しかし、当然のことであるが、スタート時には研修生を受け入れられる施設は極めて限られ、また、指導できる専門薬剤師不足も問題となった。このため、暫定措置として専門薬剤師の認定要件から一部を除いた認定薬剤師制度を設定し、認定薬剤師がいる施設を研修施設として認めることとした。

このような経緯で専門薬剤師と認定薬剤師の二本立てで養成がスタートしたが、その後、他の領域の専門薬剤師を含めた認定制度全体の見直しが行われ、2008年（平成20年）6月の理事会で専門薬剤師・認定薬剤師の規程が承認され、定義や認定制度の目的が明記された。がん専門薬剤師は「がん専門薬剤師の認定審査に合格し、がん領域における薬物療法等についての十分な知識と技術を用いて医療機関において質の高い業務を実践するとともに、他の薬剤師に対する指導的役割を果たし、研究活動等についても行う能力を有することが認められた者」をいい、がん薬物療法認定薬剤師は「がん薬物療法認定薬剤師の認定審査に合格し、がん領域における薬物療法等について十分な知識と技術を用いて、医療機関において質の高い業務を実践していることが認められる者」と定義されている。現在、日病薬認定

がん専門薬剤師は164名、がん薬物療法認定薬剤師は424名となっている。

Ⅲ. 認定の取得と更新

がん薬物療法認定薬剤師の申請資格は、①薬剤師としての優れた見識、②実務経験5年以上、日病薬あるいは日本薬剤師会の会員かつ別に定める学会のいずれかの会員、③日病薬などの認定薬剤師、④日病薬認定の研修施設でのがん領域の3か月以上の研修の履修または研修施設での3年以上のがん薬物療法への従事、⑤日病薬や学会が認定するがん領域の講習会受講（10時間、5単位以上）、⑥がん患者への薬剤管理指導実績が50症例以上、⑦病院長などの推薦、⑧認定試験の合格のすべてを満たしている。一方、がん専門薬剤師認定申請資格は、①がん薬物療法認定薬剤師であり、日本癌学会などのがん領域の学会員であること、②国際的、全国レベルの学会においてがん領域の発表が3回以上（うち、少なくとも1回は発表者）、複数審査制のある国際的、全国的学会誌にがん領域に関する学術論文が2編以上（うち、少なくとも1編は筆頭著者）、③病院長などの推薦、④認定試験の合格のすべてを満たしている者となっている。

がん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師のいずれも認定期間は5年間となっている。認定薬剤師の更新に必要な条件は、①認定期間中、継続して日病薬あるいは日本薬剤師会の会員、②認定期間中、継続して日病薬などの認定薬剤師、③申請時に、日本医療薬学会などの会員でかつ日本癌学会や日本緩和医療学会などのいずれかの会員、④認定期間中、病院などでがん薬物療法に関する専門的業務に従事していた証明、⑤5年間に日病薬が定めるがん治療に関する講習50単位以上（毎年5単位以上、日病薬主催のがん専門薬剤師に関する講習会12単位以上）、⑥5年間にがん患者への薬剤管理指導実績が50症例以上、⑦5年間に国際的、全国レベルの学会においてがん領域の発表が1回以上（発表者）または複数審査制のある国際的、全国的学会誌にがん領域に関する学術論文が1編以上（筆頭著者）となっている。

がん専門薬剤師の更新に必要な条件は、①～③、⑤についてはがん薬物療法認定薬剤師と同様である。④認定期間中、病院などでがん薬物療法に関す

る専門的業務に従事していた証明の他、病院内外、学会などで指導的役割を果たしていたことの証明、⑥5年間に国際的、全国レベルの学会においてがん領域の発表が2回以上（共同発表可）かつ複数審査制のある国際的、全国的学会誌にがん領域に関する学術論文が1編以上（共同著者可）となっている。

Ⅳ. がん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師の将来

がん専門薬剤師の養成は2007年度（平成19年度）からスタートした医師、薬剤師、看護師、放射線技師を対象とした、がんの集学的医療、特に横断的な化学療法と放射線治療の指導的人材の養成をめざす文部科学省の「がんプロフェッショナル養成プラン」による大学院レベルでのがん専門薬剤師の養成も現在進んでいる。

将来の展望として、がん治療は多職種によるチーム医療が最も必要とされており、薬剤師に対しても、レジメンの登録管理・監査、抗がん剤調製、がん患者への服薬説明、副作用対策、支持療法の提言など多くの取り組みが期待されている。がん医療水準を均てん化するためのがん診療連携拠点病院の指定要件として、「専任の化学療法に携わる専門的な知識及び技能を有する常勤の薬剤師を1人以上配置すること」とされている。日病薬ではがん診療連携拠点病院には少なくとも一人のがん専門薬剤師に加え、複数のがん薬物療法認定薬剤師が配置されることをめざしている。また、外来化学療法を行っているすべての病院には少なくとも一人のがん薬物療法認定薬剤師が配置されることによって、より安全で質の高い化学療法が行われることが期待される。さらに、がん治療においてQOLの観点からも特に重要視されている緩和ケアにおいてもがん化学療法や支持療法に精通した専門薬剤師あるいは認定薬剤師の活躍が望まれる。

今後、より多くの臨床研究能力をもった若手薬剤師ががん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師をめざすことを期待するとともに、小林がん学術振興会からの助成を活用して一人でも多くの薬剤師が海外でのがん薬物療法における最先端の医療機関で研鑽されることを願っている。

がん看護の現状と展望

聖隷クリストファー大学

小島 操子

はじめに

わが国におけるがんは、1981年以降日本人の死亡原因の第1位を占め、様々な対策がとられてきたが、2007年4月にがん対策基本法が施行され、がんの罹患率・死亡率の減少、また、がん患者・家族の苦痛の軽減、療養生活の質の向上に向けた対策がますます充実して総合的計画的に進められている。

近年のがんの革新的な予防・診断・治療法の開発に伴うがん医療の高度化、複雑化は、がん患者の高齢化や生存期間の延長、また治療法や療養の場の選択および療養生活の質の向上などにかかわる意識の高まりをもたらしている。これらのことはがん看護の高度・複雑化、多様化を促し、がん看護の役割や場の拡大を促進している。がん看護の現状をがんやがん医療、がん患者の特殊性を踏まえて述べ、がん看護の課題と展望について現在のがん対策や看護界の動きから述べる。

I. がん患者の特殊性

がん罹患した人は、がんの特殊性からがんの診断期、治療期、がんとの共生の時期、そして人生最後の段階を生きる時期において、病名告知や治療法の選択、治療方法への適応、副作用との戦い、ストレスの自己管理、症状の緩和、死後への気遣いなど様々な課題に取り組まなければならない。これらの課題は、乗り越えていくことで生きる意欲や生活の質が高まるものである。

一方、がん患者はこれらの疾病の諸段階で次々と押し寄せてくる様々な喪失の脅威や喪失体験によって不安・恐怖、悲しみ、苦痛にさいなまれ、危機に陥ったり、全人的苦痛に悩まされたりする。がん患者が体験する喪失には、健康の喪失、形態・機能の喪失、自立・自律の喪失、役割の喪失、愛する人々の喪失、生きがいの喪失、自己の喪失などがある。

II. がん患者・家族の看護

がん患者・家族の看護として、がん患者・家族が疾病の諸段階で取り組まなければならない課題や喪失の脅威・体験などを踏まえて以下のような援助が行われている。

- ①がんの予防・早期発見における活動
- ②がん治療に伴う看護
- ③治療や療養の場の選択・決定を支える援助
- ④喪失に対する心理・社会・霊的援助
- ⑤がんとの共生を支える援助
- ⑥平安な死への援助
- ⑦家族への援助

これらのうち、がん看護として特にユニークで比較的新しい③、④、⑤について概要を述べる。

1. 治療や療養の場の選択・決定を支える援助

がん患者にとって選択・決定は治療、処置のみならず、日常生活行動の取り方、1日の過ごし方など、また残りの人生の過ごし方、人生最後の時を迎える場所や迎え方など、その人らしさを表すあらゆることについて行われる。その人らしさは、その人が生まれ育つ過程で様々な人との出会いや経験などをおして培ってきた生き方や価値観などで表わされ、その人の自律性、自由さの表れである。

医療の場において自己決定を尊重するということは、患者の自律性を尊重することであり、患者の選択・決定が患者にとってよい結果をもたらすか否かにかかわらず、その人自身の選択肢が大切にされるということである。患者の自己決定の能力は、年齢、過去の経験、情緒的成熟度、病気・苦痛の有無や程度、精神状態、社会的立場、文化的背景、家族・重要他者の支援などによって影響される。したがって、患者の自己決定に際してはこれらを十分に考慮して、患者が適切に自己決定できるように情報を提供したり、メリット・デメリットをとともに考えたり、

温かい誠実な支援・援助を行う。そして、患者の自己決定を最良のものとして大切に、それが円滑に遂行できるように環境条件を最大限整え、心理的に支援し、励まし、患者がこの決定でよかったと思えるようにすることである。

2. 喪失に対する心理・社会・霊的援助

1) 危機への援助

病名告知や治療による形態・機能の急激な喪失、また愛する人との別離の脅威などによって混乱し、危機状態にある場合、危機のプロセスに沿った援助が重要になる。危機のプロセスは、最初の衝撃の段階、自らを守る防御的退行の段階、危機の現実と直面する承認の段階、積極的に状況に対処する適応の段階の4段階で表わされる。援助として最初の衝撃と防御的退行の段階は、患者を温かく誠実な態度でそっと見守り、適応のエネルギーの回復を待つ。そして承認と適応の段階は、積極的な心理・社会的支援を行い、患者が危機を乗り越えて自分の現在おかれている状況を受け入れ、前へ進めるようにする。

2) 心理・社会的支援

患者と何でも話せるゆったりした雰囲気を作り、誠実に思いやりをもって患者の言葉に耳を傾け、患者が喪失の脅威や体験に対する不安・恐怖、悲しみなどの感情を吐露できるようにする。また、患者に理解を示し、慰めや支持、励まし、保証などを与えたり、その人に役立つソーシャルサポートを強化したりなど積極的に支援する。

3) 意味の探索の支援

役割や生きがい、生きる意味などの喪失感に対して、霊的支援として、生きることや存在していることの意味、また現在経験していることの意味などを探らせる。家族や重要他者との温かい人間的交流の下で、肯定的な意味が見いだせるように支援する。

3. がんとの共生を支える援助

1) セルフケア教育

健康の状態や生活上の問題に自分自身で対応できるようにセルフケア・セルフコントロールの方法を退院までに、あるいは外来で計画的に教育する。それらには、生活の調整、症状・徴候の早期発見、検診の日常化、副作用の緩和、ストレスマネジメントなどがあげられる。

2) 相談支援

外来相談室などにおけるがん看護スペシャリスト

による継続的なかわりや、電話相談、情報提供など、がん患者・家族がいつでも適切な支援が得られるようにする。

3) サポートプログラムによる支援

がんとの共生を支える援助として、がん患者（時に家族も含めて）を対象に、「がんと共に歩む会」、「がんと共にゆったり生きる会」などのサポートプログラムが行われだして10年以上になる。そして、その方法や成果が日本がん看護学会などで発表され、がん患者・家族にとって様々な支えや助けになっている。しかし、いまだに看護師のボランティア活動に頼っているのが実情である。今後、サポートプログラムはがんサバイバーたちのQOL向上の観点から、がん医療・看護の公的活動として積極的に活発に行われることを期待している。

Ⅲ. がん看護の課題と展望

日本のがん看護の現状は、看護基礎教育におけるがん看護の位置付けにばらつきがあり、教育と実践が必ずしも結び付いておらず、また実践に役立つ手引書のようなものがなく、がん看護の内容、方法、質やレベルなどが地域や施設、個人によって異なっている。

がん看護の進展にとって、がん対策基本法が制定され、がん患者や医療従事者などが一体となって同じ目標に向かって、総合的、計画的、具体的にがん対策が進められていることは、大きな励みである。

がん看護におけるスペシャリスト教育は日本看護協会および日本看護系大学協議会でスタートして10年以上経過している。しかし、がん診療連携拠点病院の各施設に専門看護師（CNS）や認定看護師（CN）を配置するにはまだまだ不足している。2009年6月現在、がん看護専門看護師は128名で、がん看護関連の認定看護師は緩和ケア754名、がん性疼痛395名、がん化学療法416名、乳がん看護106名である。これらのスペシャリスト教育は、最近加速しており、放射線療法看護認定看護師も2010年には誕生予定である。がん看護CNSの役割であるがん看護の実践、相談、教育、調整、倫理調整、研究の活動やCNの実践、相談、指導の働きによって、今後がん看護実践の質がますます高まり、チーム医療が推進され、また患者の権利が擁護されるなど、がん患者・家族のQOLは大いに向上するだろう。

日本がん看護学会ではがん看護の均てん化に向けて、アメリカがん看護学会のがん看護コアカリキュラムおよびがん化学療法・バイオセラピー看護実践ガイドラインを会員の力を結集して翻訳するとともに、日本の国民性、文化、医療などに即した日本版作成に努力している。日本がん看護学会の会員は、2008年12月現在3,521名で、学術集会での演題発表

や教育研究活動委員会企画のセミナー、交流集会なども非常に活発で、熱気を帯びて頼もしいかぎりである。

今後、これら熱心で情熱的ながん看護師のなかから多くのがん看護CNSやがん看護関連CNが誕生し、手を取り合ってがん看護・医療の発展に大いに寄与することが期待できるだろう。

がん看護専門看護師の現状と課題 —外来化学療法看護において—

癌研有明病院

川地香奈子

はじめに

悪性腫瘍がわが国の死因第1位となって以降、「対がん10カ年総合戦略（1983～1993年度）」、「がん克服新10カ年戦略（1994～2003年度）」により、遺伝子レベルでの病態の理解が進みがんの本態解明、早期発見法や標準的治療法の確立などががんの診断、治療は飛躍的に進歩、発展してきた。2004年度からの「第3次対がん10カ年総合戦略」では、全国どこでも質の高いがん医療を受けることができるようがん医療の「均てん化」を図ることが戦略目標となっている。また、2007年4月から「がん対策基本法」が施行され、基本的施策として「がんの予防及び早期発見の推進」、「がん医療の均てん化の促進等」、「研究の推進等」が掲げられ、各都道府県でがん対策推進計画が策定されて、医療機関で具体的な実践として適用される段階となった。そのなかで、がん化学療法を実施する体制の整備は大きな柱の一つであり、多くの医療機関で外来化学療法部門の整備が進んできた。がん患者がどの地域に住んでいても標準的化学療法が受けられる体制の整備には、当然のことながら化学療法を受けるがん患者への看護ケアの均てん化が要請されていることを意味する。

I. 専門看護師制度とがん看護専門看護師

わが国では日本看護協会資格認定制度発足により、1996年から専門看護師の認定が行われている。専門看護師教育は大学院修士課程で行われ、大学院修了後の実践時間、過去の臨床経験などいくつかの条件を満たした者が認定試験を受けることができる。2009年7月現在、全10分野（がん看護、精神看護、地域看護、老人看護、小児看護、母性看護、慢性疾患看護、急性・重症患者看護、感染症看護、家

族支援）、302名の専門看護師が医療機関、教育機関などで活動している。そのうち、がん看護専門看護師は128名で、多くの者が医療機関に所属し、複雑で解決困難な問題を抱えるがん患者や家族への直接ケア、がん医療に携わる人々へのコンサルテーション、教育などにかかわり活動している。

II. 外来でのがん化学療法

外来化学療法の円滑な運用のためには、スペースや物品など外来化学療法室設置のための物理的リソースの確保、安全に化学療法が行われることを保証するために必要十分な人員の確保、オーダーリングシステム、レジメン登録システムの構築などが求められる。患者が日常生活の質を保ちながら安心して治療を継続するためには、それらのハード面に加え、外来化学療法にかかわる看護師の担う役割も重視される。在院日数短縮に伴い外来看護は複雑化しており、看護師は多くのことを求められている現状がある。

外来化学療法加算やDPCの導入など医療経済システムの影響から、過去数年の間で急速に外来化学療法が普及してきた。外来での治療により、日常生活を送りながら治療を受けることができるという点でがん患者のQOL向上を期待できるが、一方では課題も多い。治療後自宅で副作用を体験し患者・家族自身が対処しなくてはならないことや、入院治療と比較してタイムリーに適切なサポートを得にくい状況で治療を継続すること、他にも通院に時間がかかることや待ち時間の問題などもある。

外来では医療者数に対して患者数が多く、人的資源や時間の制約が大きいことは否めず、入院時とは異なる環境でもケアの質を保つため、外来独自のケア提供システム整備が求められる。

Ⅲ. がん化学療法看護

外来で化学療法にかかわる看護師が所属する部署は、外来化学療法センターと外来診療部門に大別でき、それぞれ場で看護師や独自の役割をもっている。筆者はがん専門病院の外来に所属するがん看護専門看護師で、約半年前まで外来治療センターに所属、現在は外来（消化器センター・化学療法科・血液腫瘍科）の所属で、患者へのケアを行いながらスタッフマネジメントにも携わっている。ジェネラルスタッフが患者ケア上「対応が難しい」、「どうかかわってよいかわからない」と感じている場合、スタッフをサポートしながら一緒にアセスメントの実施やケアを計画し、専門看護師が実践モデルとなり患者・家族へのケアを行っている。

1. 外来化学療法看護ケア提供システムの整備・構築

前述のとおり、外来化学療法看護の現場は非常に複雑化し、看護スタッフは多忙な業務を担っている。多忙であっても、看護ケアが効率よく患者のニーズに則して提供されるようなシステムを整備したり、業務整理・調整によって必要なケアを行う時間やマンパワーを捻出したりすることは可能である。また、患者との短時間のかかわりのなかでも、看護スタッフは患者が抱える問題に気付く力をもてるよう教育することも重要である。

2. 治療継続支援

患者自身が副作用や心身の状態をセルフモニタリングし、適切なタイミングで医療者に報告するには、教育的な支援が欠かせない。がんやその治療に伴い、患者はライフスタイルの変更を余儀なくされたり、社会的役割やそれまでの人間関係にも影響を受けたりすることが多い。これまでの対処様式では対応しきれない問題に直面することも増え、「なんとかやっていくことができる」と思えるように支えるには、情緒的な支援のみならず治療や病気に関する適切な情報をもつことが必要である。がん患者が主体的に治療に参加することを支え、患者のニーズに即したケアを行うには、看護師が治療計画を理解し、病態などの医学的知識を基盤にアセスメントを行うことが重要である。ここ数年、新規抗がん剤の承認が続いており、カペシタビンが適応拡大され、ソラフェニブ、スニチニブといった分子標的療法など内

服薬で治療を受ける患者も増えている。大腸がん標準治療としてFOLFOXは2005年から実施、普及してきたが、2009年9月にはXELOXが承認された。新薬のみでなく新たな治療様式が開発され、その動向や知識を看護スタッフが学ぶこと、またチーム医療を推進することも専門看護師の重要な役割である。

3. 療養の場の移行時の支援

化学療法を受けるがん患者の意思決定には、治療経過のなかで病状の進行や治療の変更に応じて複数の場面がある。特に、①がんであることと病状と治療方針の説明を受けた後、治療法を選択する場面、②受けている化学療法の効果がなく病状が悪化した場合の治療方針変更や再発・転移のために治療を再開する場面、③抗悪性腫瘍治療から緩和医療中心の治療に移行する場面では、患者にとって生き方を再構築する非常に重要な意思決定をすることが求められる。これらの意思決定が求められる場面では、個人にとって受け入れ難く厳しい現実と直面することが共通しており、またがんであることが最初にわかった直後に行われる初期治療としての化学療法を決める時よりも、その後の再発転移や病状悪化時の意思決定ではより細やかな配慮と十分な心理的サポートが必要である。

抗悪性腫瘍治療の継続が難しくなり緩和ケア中心の治療方針となる際、療養の場の移行調整も外来で行われることが多くなってきている。現在受けている抗悪性腫瘍治療の効果が期待できなくなってきたこと、がんの進行を止めるための治療ではなく、がんの進展に伴う苦痛緩和が中心の治療へと治療方針を変えるほうが望ましいことなどについて患者・家族は外来で説明を受け、自宅へと帰っていく。入院中であれば、医師からの病状説明や治療方針変更の説明の直後から、患者や家族の反応をみながらある程度時間をかけて療養の場を調整することも可能だが、現在はこのプロセスが入院よりも時間が限られ、医療従事者と患者・家族が点でのかかわりとなる外来で行われるようになってきている。今後緩和ケアへの移行が必要な患者とその家族への支援を外来で行う場合、特に外来では抗悪性腫瘍治療を受けている時期から治療効果や病状の進行を予測し、予測を基に治療方針や療養の場が変わっていくことを踏まえ、タイムリーに様々な調整や支援がより重要になる。物理的な療養の場の移行の準備とともに心理的

な“移行”も含まれ、それに必要な「時間」を見越して時機を逃さずに準備を始める必要がある。患者・家族にとってシームレスな移行であることを大切に考えると、治療方針や療養の場の変更が必要になる以前から、その時期がくることを考慮する。治療継続の支援を行いながら、同時に抗悪性腫瘍治療後にどのように過ごしていきたいと考えているのかをアセスメントし、日ごろから患者や家族の思いを引きだしながらかかわることでよりよい支援体制整備につながる。

おわりに

化学療法を受ける患者の多くは、いずれ「悪性腫瘍の増殖・進展を抑える治療」から「悪性腫瘍による苦痛症状を緩和する治療」へと治療方針を変えて

いく。それまでにいかに主体的に治療に参加してきたか、その姿勢は化学療法が難しくなった後の療養の方向性を決める際に影響を及ぼす。患者のセルフケア能力を高めていくことができるよう、そのことを考慮して化学療法中の患者教育を行っているが、専門看護師のかかわりが患者の治療継続をいかに支えるか、日々のケアの成果を形にして他職種にもみえるようにしていく必要があるだろう。本稿では、がん看護専門看護師が看護ケアの質を高めるためにどのようにかかわることができるかを中心に述べたが、患者アウトカム向上のために他職種との連携を強化し、チーム医療を推進していく上で他職種にも「何をする人か」がわかるようなアピールを続けていかなければならない。

革新的創薬技術の開発：トランスポーターによる 薬物組織移行性の定量的予測を基盤として

東京大学大学院薬学系研究科・分子薬物動態学

杉山 雄一

I. トランスポーターとドラッグデリバリー

薬物の標的組織に対するデリバリーは、その組織細胞膜における輸送特性に着目することが重要である。生体内では多様な輸送担体（トランスポーター、TP）が様々な組織に発現し、巧妙に生体に必要な物質を積極的に取り込み、異物を積極的に排泄する機能を担っている（図1）。TPは生体に投与された薬物も認識し、薬物の消化管吸収、組織への分布、排泄過程に関与し、薬物動態に重要な役割を果たしている。TPの分子認識に基づいた創薬を行うことにより、薬効を維持したまま副作用に関連する組織、細胞への移行を抑える理想的な動態特性をもつ薬の開発も可能になると期待され、医薬品開発の面からもTP研究への関心が高まっている。

これまでの研究結果から、TPは薬物代謝酵素と同様に、多様性、遺伝子多型、臓器特異性、発現誘導、広範な基質認識性という特性をもつことがわかってきた。今後も、TPも含め薬物の体内動態にかかわる情報量は増大することが予想されるが、医薬品開発においては、臨床で当該医薬品の体内動態特性を支配する要因が何であるかを判断することが重要であり、創薬においては新たなテクノロジー、評価系を取り入れ、開発早期の段階で体内動態特性の最適化を行うことが、効率よい医薬品開発や臨床において使いやすい薬の開発につながる。そのために、各組織でのTPの寄与率の評価法の確立、*in vitro*から*in vivo*への外挿法などを確立していくことで、医薬品開発過程での遺伝子発現系の利用、薬物間相互作用の評価、遺伝子多型による個人間変動の解析などTP研究を実用段階へと進めていく必要がある。現代のドラッグデザインの手法、膨大な化合物ライブラリー、ハイスループットスクリーニング手法、イン

シリコ予測法の発展を考えると、筆者は低分子医薬品においては、TP、代謝酵素に対する認識性、物理化学的特性（溶解度など）を予測し、動態特性（吸収性、標的指向性、適切な代謝・排泄能力）の優れた化合物を創製することが容易にできる時代になるものと思う。早ければ5年以内、遅くとも10年以内には可能になるであろう。このドラッグデザインそのものがDDSの考え方を含む総合科学の結集された成果であり、低分子化合物においては、もはやDDSということ声を高に主張する必要もないほどドラッグデリバリーの特性が考慮された医薬品の上市されることが当たり前の時代がくるに違いない。

II. マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発

21世紀に入り、新たに承認される医薬品の数は日米欧ともに年々減少している。その最大の原因は、臨床試験の成功確率の低さにある。この状況を打開するため、2008年、わが国でもマイクロドーズ（MD）臨床試験の実施が認められた。MD臨床試験とは、本格的な臨床試験の開始前に、臨床投与量の1/100以下という極めて微量の候補化合物をヒトに投与し、その体内動態を検証することによって成功確率の高い候補化合物を選択するという新たな創薬手法である。極めて微量の投与であるため、動物を用いる毒性試験も極めて少ない量でヒトへの投与が可能となる長所があり、phase 0試験やスクリーニングphase I試験と呼ばれるゆえんである。微量投与であるため、抗がん剤であっても健常人への投与が可能であり、PETラベルの合成が可能である場合には患者でがん組織への薬物候補品の集積を確認することが可能となる。このように、組織移行性も含めた薬物動態特性をあらかじめヒト試験で調べる

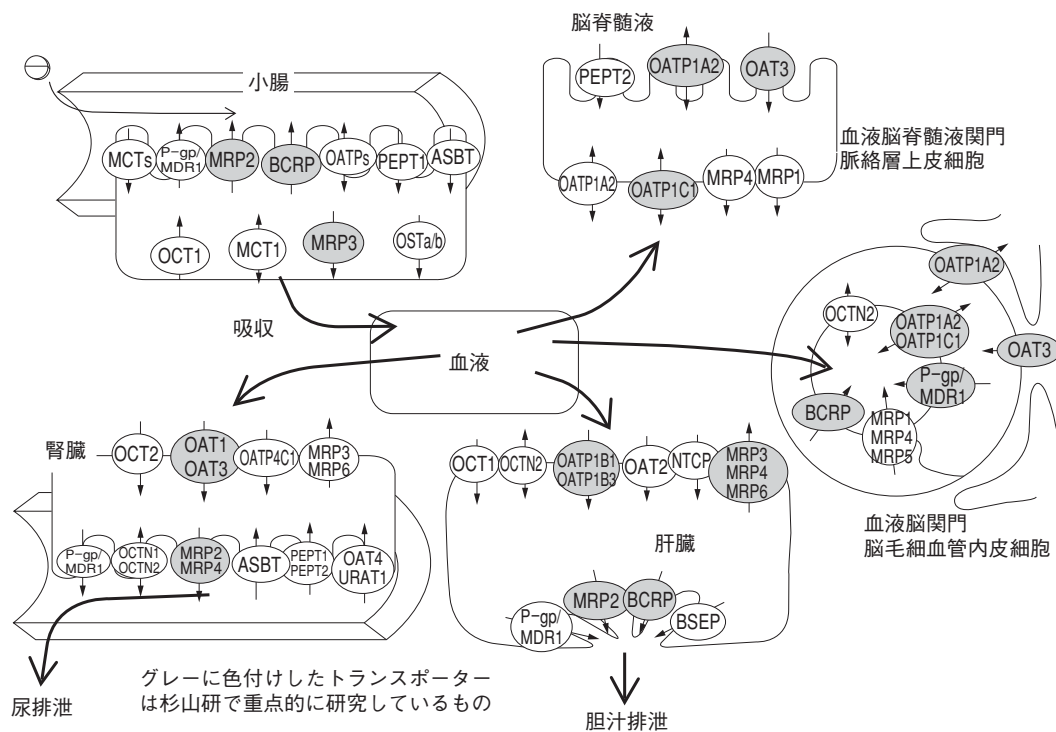
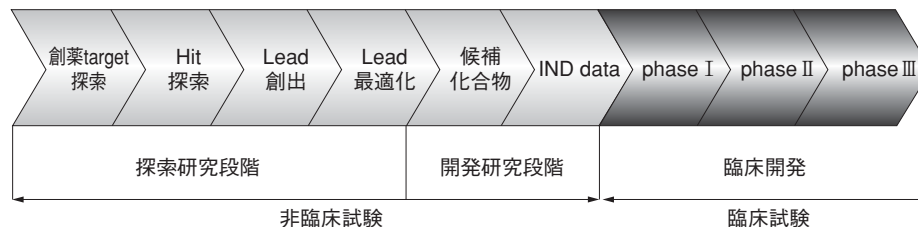


図1 肝、腎、小腸、脳に発現している主な薬物トランスポーター

従来型の医薬品開発プロセス



現代型の医薬品開発プロセス

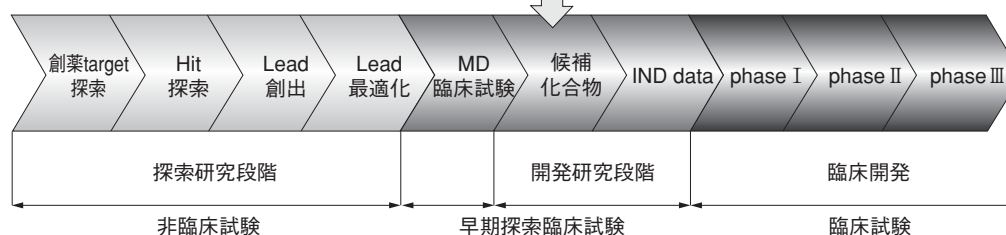


図2 早期探索臨床試験の導入による医薬品開発プロセスの迅速化と成功確率増大

ことができる (図2)。2008年10月にNEDO橋渡しプロジェクト“マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発：薬物動態・薬効の定量的予測技術を基盤として”が採択された (図3)。本プロジェクトでは、われわれによって過去30年をかけて構築された薬物動態に関する定量的予測法、すなわち実験動物およびヒト組織を用いた代謝、輸送、結合実験データを基に数理モデルを用いて、ヒトでの

血中および組織中濃度推移を予測する技術と、すでに文部科学省などの大型プロジェクトとして動いているPETを用いた分子イメージング技術を駆使し、以下のことをめざすものである。①MD臨床試験の結果から臨床投与量における薬物動態を高精度に予測し、さらに、②組織移行性の解析によって有効性、安全性の評価を可能にするための革新的な技術開発を行う。すなわち、実験動物でのマイクロPET試験

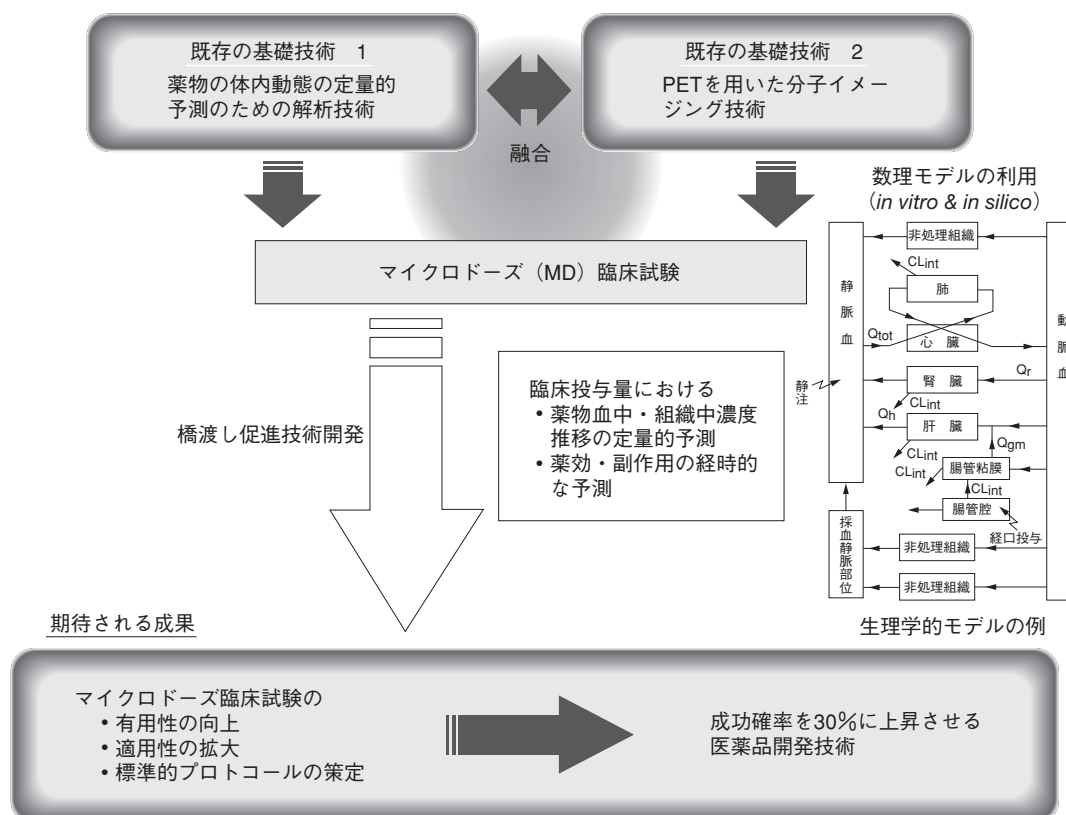


図3 NEDO研究開発テーマ：マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発：
薬物動態・薬効の定量的予測技術を基盤として

を行い、投与量の増大とともに変化する血液脳関門透過性、がん細胞への透過性の変化、受容体占有率の変化の結果、さらにはヒト組織、実験動物組織を用いた*in vitro*試験（代謝、輸送、受容体結合）の結果を基に適切な数学モデル解析を行うことにより、ヒトにおいて投与量とともに血中および組織中の暴露量、さらには受容体の占有率がどのように変化していくかについても予測可能となり、効果的に臨床投与量を予測することができるものと考えている。その成果は「MD臨床試験を最大限に活用した成功確率の高い医薬品開発実現のためのパッケージツール」として、本プロジェクトの複数の協力会社と連携しながら実際の新薬開発への応用展開を図ろうとするものである。本研究は、新薬開発の戦略に大きな変革をもたらし、日本、さらには世界の製薬産業の発展に大きく貢献するものと確信する。

本プロジェクトは筆者の研究生生活においても極めて大きな意味をもつ。約35年ほど前の大学院時代に、当時、東京大学薬学部製剤学教室の助教授をされていた栗津莊司先生（東京薬科大学名誉教授）による、米国の化学工学領域より発信された“生理学的薬物

速度論モデル”の大学院講義を受けてたいへんな感銘を受けた。その講義は、薬物の生体内動態が酵素と薬物、輸送蛋白と薬物、あるいは結合蛋白と薬物の相互作用という生化学的反応に由来するパラメータと、血流や細胞・組織の生体内での空間的配置という生理・解剖学的パラメータに基づき数理モデルにより記述でき、さらにはコンピュータの発展に伴い、試験管内で取得した種々のパラメータを基に予測できるようになることを示唆するたいへんに夢のあるものであった。以来、この夢の実現に向かって35年間研究を続けてきた。すでに実験動物を用いた研究においては、試験管内のデータ（代謝、輸送、結合）から血中や組織中濃度の予測が可能になるという多くの実例を示してきた。また、ヒト血中濃度推移の予測においてもいくつかの成功例を示してきた。脳、腫瘍、肝臓などの標的組織中濃度推移についてもヒトにおいて予測できる基盤はできていたが、ヒト組織中薬物濃度が測定された実例はほとんどなく、これまで確立してきた予測法の妥当性を示すことができなかった。本NEDOプロジェクトでは、PETイメージングの手法により既存医薬品での組織

中濃度推移の測定がなされ、筆者の方法論の是非が試されることになる。ワクワクしながら研究に取り組む2009年となる。

参考文献

- ▷ Giacomini, K.M. and Sugiyama, Y.: Membrane transporters and drug response. In Goodman & Gliman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (edited by Brunton, L., Lazo, J. and Parker, K.), 11th Ed, McGraw-Hill Professional, New York, 2005, pp.41-70.
- ▷ Maeda, K. and Sugiyama, Y.: In vitro-in vivo scale-up of drug transport activities. In Drug Transporters (edited by You, G. and Morris, M.E.), Wiley Interscience, 2007, pp.557-588.
- ▷ 遺伝子医学MOOK 最新創薬学2007—薬物動態学特性の解析は創薬のキーワード— (杉山雄一・編), Vol.7, メディカルドゥ, 大阪, 2007.
- ▷ 杉山雄一: 創薬における動態研究の重要性. 分子薬物動態学 (杉山雄一, 楠原洋之・編), 南山堂, 東京, 2008, pp.2-26.
- ▷ 遺伝子医学MOOK 創薬研究者必見! 最新トランスporter研究2009 (杉山雄一, 金井好克・編), Vol.12, メディカルドゥ, 大阪, 2009.
- ▷ マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイドンス: 薬食審査発第0603001号, 2008年6月3日.
- ▷ マイクロドーズ臨床試験 理論と実践—新たな創薬開発ツールの活用に向けて— (杉山雄一, 栗原千絵子・編), じほう, 東京, 2007.
- ▷ 杉山雄一: マイクロドーズ臨床試験; 革新的創薬技術の開発. ファルマシア 45 (10): 995-1000, 2009.

新しいがん治療の現状と展望（臨床）

大阪大学

門田 守人

がん（悪性新生物）は1981年以降連続して死因の第1位を占め、その数は年々増加し、2006年には32.9万人（総死亡数の30.4%）ががんで亡くなっており、わが国の大きな課題である。しかし、この死亡数の増加はわが国における高齢化の結果を反映したもので、年齢調整罹患率は横ばい状態であり、かつ年齢調整死亡率（人口の高齢化の影響を除いた死亡率）は、1995年以降男女ともに低下しているのである。このような現象は医療現場において、がん診療が着実に進歩している証左といえるのではないだろうか。

さて、最近のがん診療の進歩に目を向けると、医療の周辺のテクノロジーの急速な進歩・発展と相まって、画像診断技術、外科技術、新しい抗がん剤開発などが著しく進歩してきている。特に近年、外科治療においては拡大手術から縮小・機能温存手術、内視鏡外科手術、内視鏡の治療など、また内科治療においては、分子標的薬や抗体などの新しい抗がん剤の開発とそれらの多種多様な併用療法、その他にも放射線治療、免疫治療など、がん医療における治療選択肢が非常に多様化している。

最近では、新しい治療法の開発にはevidence based medicine（EBM）の観点より、無作為化比較試験（randomized controlled trial, RCT）を正しく行うことが必須で、その手法によって初めてその治療法の有効性が証明されるのである。がんの外科治療領域においても同様で、従来であれば有名な先生が自分の術式についての優位性を自分の経験に基づいて主張されていたものが、今ではそのような方法では不十分で、たとえ外科手術といえども正式な比較試験で初めて証明されるという考え方が定着してきた。たとえば、欧米で始まった乳がん手術における乳房温存手術の妥当性の証明がそうである。わが国においても、日本のお家芸ともいえる胃がん手術の拡大手術の優位性が否定される結果が最近報告された¹⁾。

この試験ではわが国の24の病院が参加し、合計523人の患者がエントリーされ、通常のリンパ節郭清（D2）群とそれに加え傍大動脈周囲リンパ節郭清を追加した群とで生存率を比較した試験である。その結果、拡大手術を行ったことの優位性は認められなかったのである。このようにわが国でもようやく大規模RCT試験は緒に就いた観がある。

このEBMの観点から大規模比較試験の手法を用いた多くの臨床試験が行われ、次々と新しい薬物、特に分子標的薬の開発が進んでいる。ここでは詳細については避けるが、大規模比較試験の現状と今後の取り組むべき課題について述べたい。

たとえば、転移性大腸がんについてIFL（イリノテカン、5-FU、ロイコボリン）治療に対するアバスチン（bevacizumab）の上乗せ効果が検討された結果が2004年に報告されているが²⁾、中間生存期間がIFL群の15.6か月に対して併用群で20.3か月と顕著な生存期間の延長が観察されている。同時に、奏効率についても34.8%に対して44.8%と有意に高い値が示された。このように、次々と新しい薬剤が開発され、今後がんの治療成績が飛躍的に向上することが期待されていることは患者あるいは国民にとって福音である。しかし、これを医療費の面からみると抗がん剤の開発に大きな課題があることがわかる。最近の米国からの報告によると³⁾、1990年代に開発された44種の抗がん剤の1か月の薬価平均が約1,900ドルであったものが、2000年以降に開発された33種の薬価平均は約5,500ドルになり、これを2005年以降に限ると15種で約6,800ドルと報告されており、抗がん剤に莫大な費用を要することになっている。

また、最近開発されている抗がん剤の副作用の発生は比較的高いことが報告されており、前述のIFLとアバスチンを併用した場合、グレード3、4の全副作用の発症率は85%であり、高血圧症の出現率に関しては、IFL群の2.3%に対して併用群では11%と5

倍近い発症率である。もう一つの例として、最近進行肝細胞がんに対するソラフェニブの有効性が示された⁴⁾。この試験では、プラセボ群との比較で中間生存期間が7.9か月から10.7か月へと有意に延長することが示された。ところが、中間無症候期間は統計学的有意差はないものの、4.9か月から4.1か月とソラフェニブ群で短縮していることが報告されている。この理由は、治療効果はあるものの、ソラフェニブ群で手足症候群や下痢などの副作用の発生頻度が高いことによるようである。したがって、このような副作用のでやすい薬剤投与に当たっては、前もって予知することが必要となってくる。

副作用の問題にしても医療費の問題にしても、各々の薬剤が確実に効果を発揮できる患者、また副作用がでない患者であることを正しく予知することができれば、少々高価な薬剤といえども容認できるのである。したがって、今後はこのことを可能にする個別化医療開発のための取り組みが重要な課題であろう⁵⁾。

文 献

- 1) Sasako, M., Sano, T., Yamamoto, S., *et al.*: D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* **359**: 453–462, 2008.
- 2) Hurwitz, H., Fehrenbacher, L., Novotny, W., *et al.*: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* **350**: 2335–2342, 2004.
- 3) Bach, P.B.: Limits on Medicare's ability to control rising spending on cancer drugs. *N. Engl. J. Med.* **360**: 626–633, 2009.
- 4) Llovet, J.M., Ricci, S., Mazzaferro, V., *et al.*: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **359**: 378–390, 2008.
- 5) Giacomini, K.M., Krauss, R.M., Roden, D.M., *et al.*: When good drugs go bad. *Nature* **446**: 975–977, 2007.

分子標的薬創薬に有用なCancer Cell Informaticsの構築と応用

財団法人癌研究会癌化学療法センター・分子薬理部

矢守 隆夫

はじめに

抗がん剤創薬といえば分子標的薬の創薬を指す時代となった。低分子の分子標的薬を開発する場合、最初に特定の標的を設定し、ケミカルライブラリーからその標的を阻害する化合物をハイスループットに探索する、これがゲノム創薬の基本的コンセプトである。このような標的ベースのスクリーニングは極めて合理的な創薬戦略にみえ、従来の細胞ベースの抗がん物質探索は隅に追いやられた観がある。しかしながら、合成化学や天然物有機化学の成果として、新規合成化合物、新規天然物など貴重な化合物ソースはたくさんある。これらを標的ベースのハイスループットスクリーニングのための単なるケミカルライブラリーのソースと考えるのではなく、むしろ個々の化合物を主役ととらえ、“それらの標的をスクリーニングする”ことはできないだろうか。つまり、はじめに化合物ありきという設定から出発し、その化合物を創薬において生かす道はないかを求め、何らかの標的に作用する可能性を探索できる方法論があればおもしろいではなかろうか。これはいわば「化合物ベースの標的スクリーニング」の提案であり（図1）、標的ベースの化合物スクリーニングの裏返しといえよう。これをある程度可能にするのが本稿で紹介するCancer Cell Informaticsである。

1. がん細胞パネルの開発

われわれは、39種のヒトがん細胞株からなるがん細胞パネル（JFCR39）を樹立し（図2）、これをベースにCancer Cell Informaticsを開発した。まずここではJFCR39の手本となったがん細胞パネルNCI60について述べる。1989年、NCI60は米国国立がん研究所（NCI）における抗がん剤スクリーニングの歴史のなかで生まれた。それまで行われていたマウス白血病動物モデルによる抗がん剤スクリーニングに代

わって、細胞ベースのスクリーニングを一挙に60種類のがん細胞株（NCI60）を用いて行う化合物スクリーニング法が開発された。NCI60は種々の臓器がん由来の細胞株からなるので、当初これはdisease-oriented screening（DOS）と呼ばれた¹⁻³。このスクリーニングは膨大な薬剤感受性データを生み出すが、これを解析するツールとして、PaullらはCOMPAREプログラムを考案した²。COMPAREプログラムによってNCI60は単なる大規模な細胞ベースのスクリーニングであるにとどまらず、インフォーマティクスによって被験化合物の標的や作用メカニズムを予測できるという、これまでにないユニークな特徴をもつ化合物評価系となった。NCI60の膨大なデータベースは現在では広く利用され、バイオインフォーマティクスやケモインフォーマティクスの研究のデータソースとして様々な活用されている⁴。

II. Cancer Cell Informatics：「細胞ベース」から「標的同定」への架け橋として

1. Cancer Cell Informaticsとは？

標的ベースのスクリーニングは、「はじめに標的ありき」でヒット化合物を探索する。しかしながら、化合物の側からみれば、当該標的には作用しなくても他の未知の標的には作用するかもしれない。ここに、「はじめに化合物ありき」でヒット標的を探索する意義がある。標的ベースのスクリーニングでヒットしなかった化合物に活路が得られるかもしれない。Cancer Cell Informaticsは、細胞ベースの化合物スクリーニングでありながら、化合物の標的情報を探り出すポテンシャルをもっている。

われわれは、JFCR39を樹立し、その構成メンバーのがん細胞株に関する薬剤感受性情報、遺伝子発現情報などをデータベース化するとともに、上記PaullらのCOMPAREプログラムに基づく情報解析手法を取り入れることによって、JFCR39データベー

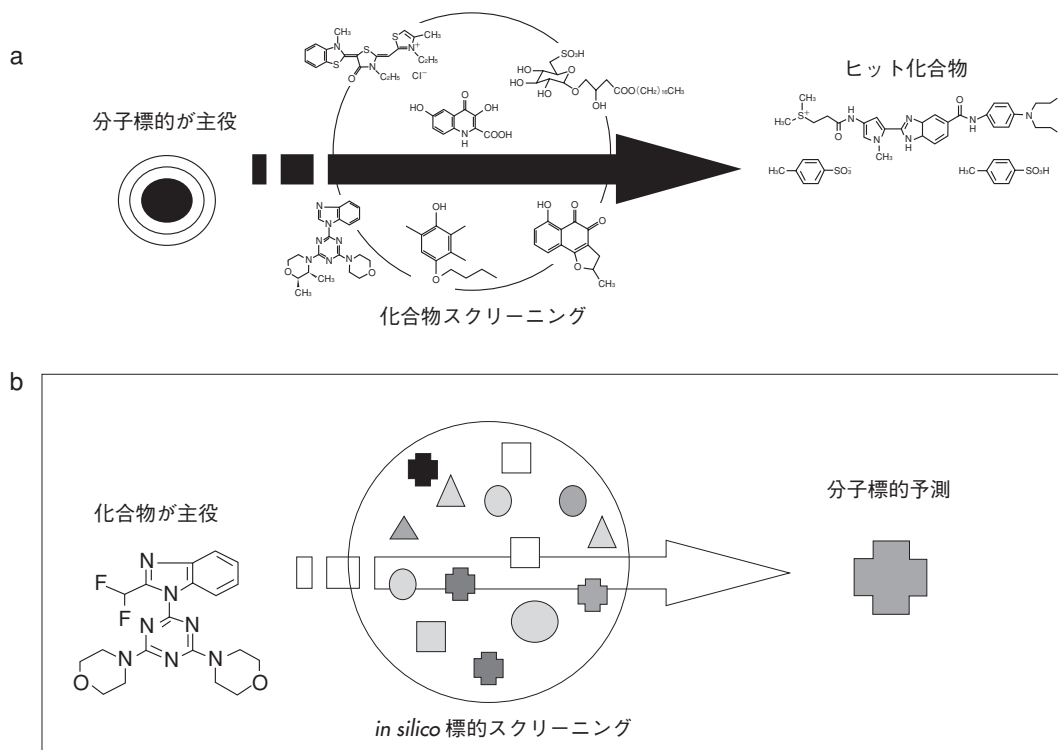


図1 化合物ベースの標的スクリーニング (JFCR39)

標的ベースの化合物スクリーニング (a) に対し、はじめに化合物ありきという設定から出発し、その化合物を創薬において生かす道はないかを求め、何らかの標的に作用する可能性を探索する方法論として「化合物ベースの標的スクリーニング」を提案する (b)。これは、標的ベースの化合物スクリーニングの裏返しである。Cancer Cell Informaticsは、これをある程度可能にするものである。

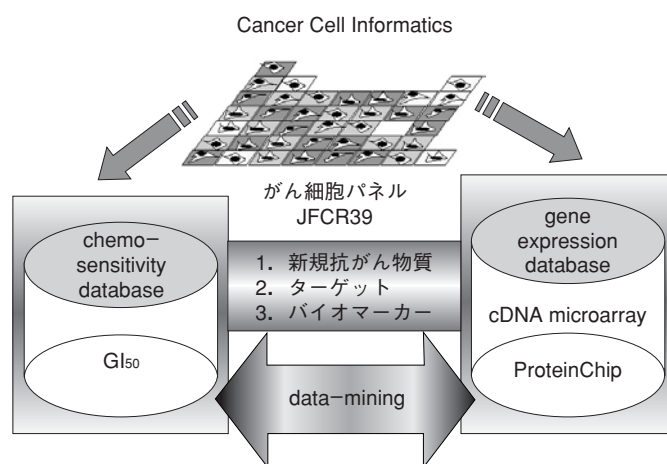


図2 Cancer Cell Informatics

JFCR39について薬剤感受性情報、ゲノム情報をデータベース化し、データマイニングによって新規抗がん剤、新規標的、バイオマーカーに関する情報を得る。

スが化合物の標的予測に有用であることを証明した⁵⁻⁷⁾。われわれは、JFCR39を用いたデータベース構築と情報解析にすでに15年以上かかわってきた。そして、本システムが実際に化合物の標的を予測できることを体験し、研究を深めるほどにその不思議なパワーに魅力を感じている。そこで、ウェットな

実験とコンピュータ解析を行き来するこのシステム全体を「Cancer Cell Informatics」と名付け、抗がん剤の分子薬理研究を強力に支援するシステムとして、またその他の種々の研究にも役立つプラットフォームとしてこれをよりインフォーマティブなものにバージョンアップしたいと考えている (図2)。標

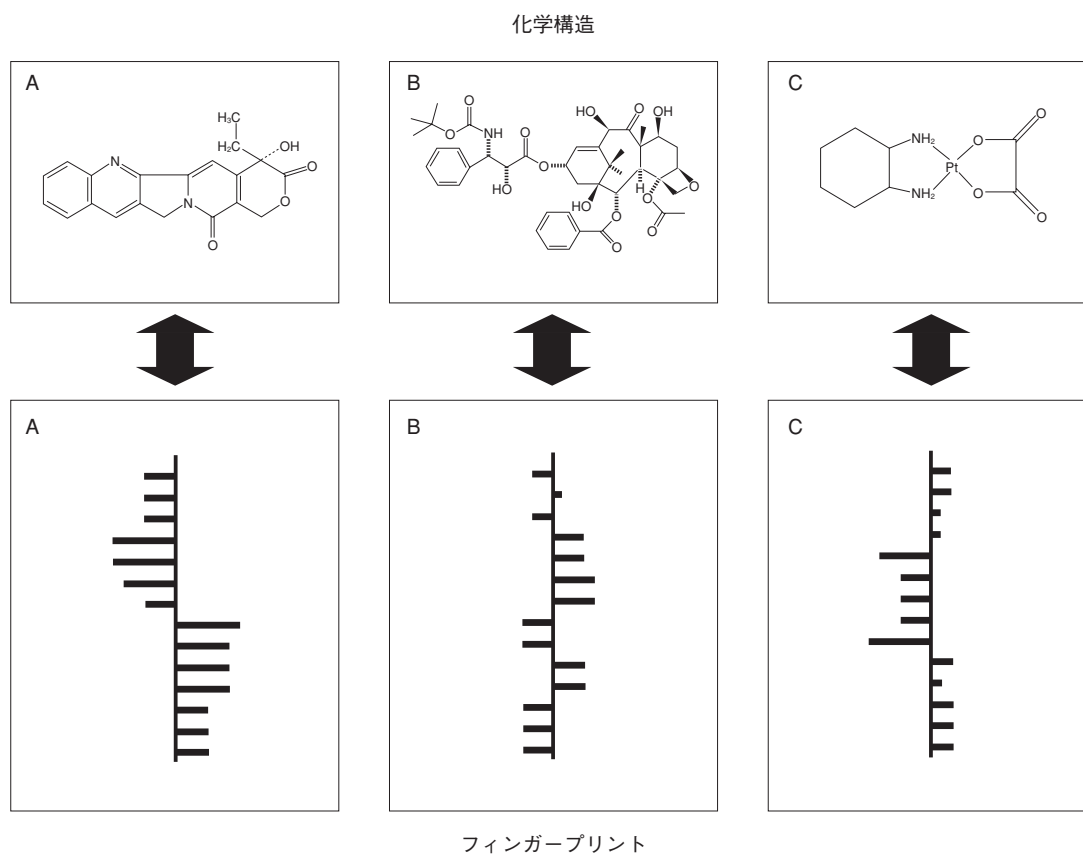


図3 フィンガープリント
フィンガープリントは各薬剤のJFCR39に対する50%増殖阻害濃度（GI₅₀）に基づき描かれる。構造式に代わる化合物の表記法といえる。

的未知の新規化合物の標的特定への架け橋として Cancer Cell Informaticsという不思議なシステムについて、実用例をあげながら紹介したい。

2. Cancer Cell Informaticsの実際：標準化合物フィンガープリントのデータベース化

JFCR39細胞パネルが化合物評価系として機能するには、①データベースの構築と、②プログラム「COMPARE」が必須である。まず、標準化合物（抗がん剤および種々の阻害剤）の「フィンガープリント」（後述）をデータベース化する。JFCR39細胞パネルに関して抗がん剤約70種の増殖阻害効果（主にGI₅₀値：増殖阻害を50%阻害する濃度）をデータベース化した。GI₅₀値の求め方は、文献^{3), 5)}を参照されたい。たとえばある薬剤Aについて考えると、薬剤AのGI₅₀値はがん細胞株ごとに異なり、GI₅₀値をがん細胞パネル全体で眺めると薬剤Aに固有のパターンとなる（図3）。薬剤をBに換えると、薬剤Bに固有のパターンとなる。薬剤固有のパターンになるので、このGI₅₀値パターンを「フィンガープリント」と呼ぶ。薬剤（化合物）は、通常、化学構造

式で表現されるが、「フィンガープリント」は新たな化合物のプロフィール表現法であり、薬剤どうしを比較する指標となる。われわれは、抗がん剤約70種に加え、種々の阻害剤（現状で約700種）などの標準化合物についてフィンガープリントを調べ、データベース化した。これが標準物質フィンガープリントデータベースである。

次に、このデータベースを活用するにはCOMPAREプログラムが必須である（図4）。これはフィンガープリントを比較するツールであり、われわれはPaullらの方法²⁾に基づきCOMPAREプログラムを作成しカスタマイズした⁵⁾。標準物質のフィンガープリントをCOMPAREによって相互に比較した結果、「薬剤のフィンガープリントによる分類は作用機作による分類とよく一致する」ことが判明した（図5）。つまり、フィンガープリントは作用メカニズムを示唆するということである。これが以下の化合物評価に役立つ重要なポイントとなる。

3. 分子標的薬剤の探索・評価への応用

Cancer Cell Informaticsによる化合物評価の第一

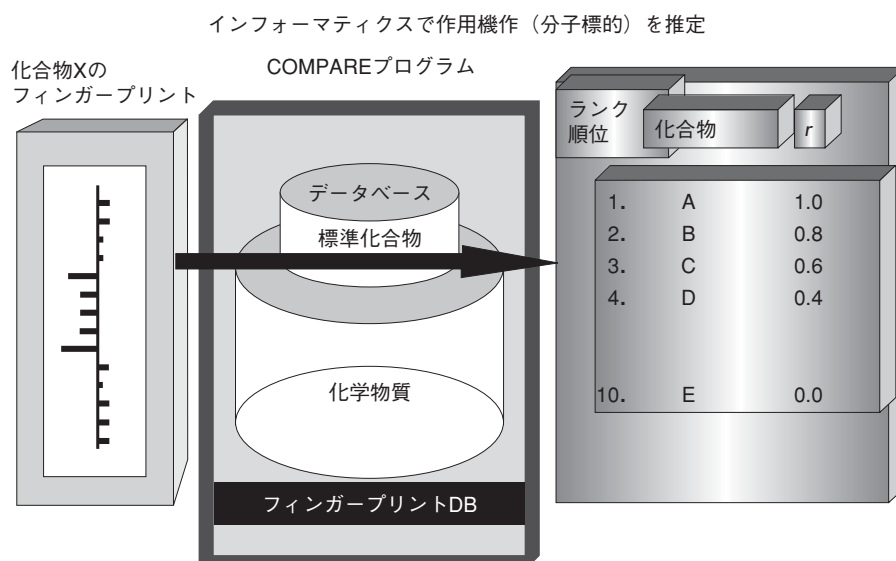


図4 COMPAREプログラム
被験化合物のフィンガープリントを標準化合物（種々の標的既知の抗がん剤や阻害剤）のフィンガープリントと比較し、類似性の高い標準化合物を検索するプログラム。

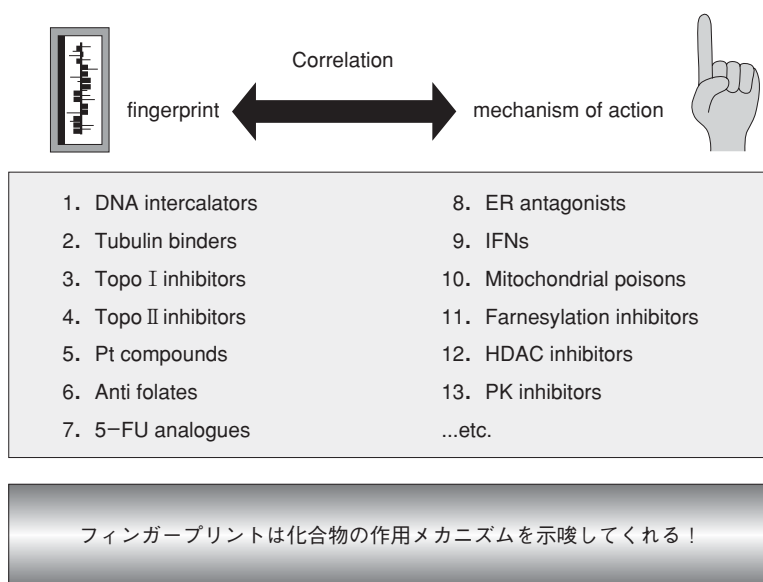


図5 化合物フィンガープリントはそのメカニズムを示す
フィンガープリントにより化合物を分類（フィンガープリントの似ているものどうしを集める）すると、できあがった分類は作用メカニズムによる分類とよく一致する。

段階は、被験化合物をJFCR39細胞パネルによる感受性試験にかけそのフィンガープリントを得ること、第二段階はCOMPAREによる評価である。COMPAREの機能は、二つのフィンガープリントの類似性の検定である。状況により以下の例のように使い分けができる。

例1：新規化合物Xを合成した（あるいは天然か

ら単離した）が、薬理作用はまったくわからない。この時化合物Xの分子標的、作用機作を推定したい。

化合物Xのフィンガープリントを標準抗がん剤のフィンガープリントと比較する（図4）。もしXが標準薬剤Aと同一のフィンガープリント（相関係数 $r=1$ ）を示せば、XはAと同一の分子標的、作用機作をもつとみて間違いない。逆に、Xのフィンガープリ

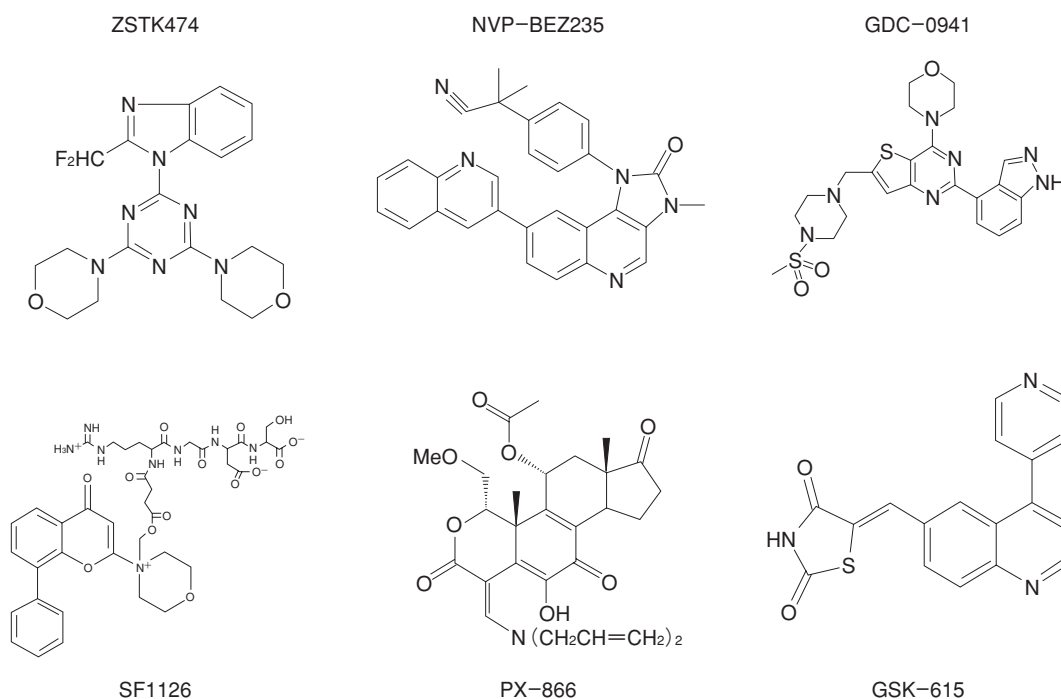


図6 現在開発されている新規PI3K阻害剤の構造
いずれも動物試験で強力な抗がん活性を示し、臨床試験あるいは前臨床試験が進められている。PI3Kには4種のアイソフォーム (α , β , δ , γ) があるが、本図のPI3K阻害剤はいずれもpan-PI3K isoform阻害剤 (すべてのアイソフォームを阻害する) である。

ントが標準薬剤のいずれともまったく似ていない ($r=0$) 場合、Xはデータベース中のいずれの標準薬剤とも異なるユニークな分子標的、作用機作をもつと期待される。実際は、化合物Xがどの標準薬剤とどの程度似ているか相関係数を基に評価し、その分子標的、作用機作を予測し、おもしろいものをピックアップする。次には再びウェットな実験により、実際の分子標的、作用機作や抗がん活性を調べることになる。

最初の成功例は、新規化合物MS-247の標的予測が的中したことである⁵⁾。MS-247のフィンガープリントは、既知のトポイソメラーゼ I 阻害剤のフィンガープリントおよびトポイソメラーゼ II 阻害剤のフィンガープリントの両方に似ていたもので、トポイソメラーゼ I と II を標的とすることが予測され、リコンビナント酵素を用いた実験によってそれが証明された。さらにMS-247は、非臨床がんモデルで強力な抗がん効果を発揮した。しかし、物性の問題で残念ながら臨床試験までは至らなかった。

これまでの最も印象的な例は、新規抗がん物質ZSTK474 (図6) である⁷⁾。ZSTK474は、がん細胞増殖をよく抑えるが、その分子標的はわからなかった。そこで、ZSTK474のフィンガープリントをとり

COMPARE解析したところ、既知のPI3K阻害剤LY294002およびウォルトマニン (図6) のフィンガープリントと非常によく似ていた。したがって、ZSTK474の標的はPI3Kではないだろうかと予測された (図7)。そこでPI3K酵素に対する阻害実験を行った結果、LY294002をしのぐPI3K阻害活性が確認された (図8)。そして、*in vivo*の抗がん効果も強力であることがわかった (図9)。コンピュータによるドッキングスタディから、ZSTK474はPI3K触媒サブユニットのATP結合部位に結合してその阻害作用を発揮すると考えられた (図8)。その後、われわれはそれも実験的に証明した⁸⁾。2005年当時、PI3Kはがん治療の有力ながん分子標的と考えられていたが、*in vivo*で抗がん効果をもつPI3K阻害剤の開発は遅れていたため、ZSTK474はCancer Cell Informaticsによって一躍有望なPI3K阻害分子標的薬候補に躍りでた⁷⁾。しかしながら、新しいPI3K阻害剤 (図6) が欧米で相次いで開発され、今や激しい開発競争が展開されている⁹⁾。このように、Cancer Cell Informaticsが抗がん剤探索に役立つことが実証されている。

例2：ある分子標的をヒットする化合物Yにそれ以外の作用があるかどうかを知りたい (分子標的薬剤の再評価)

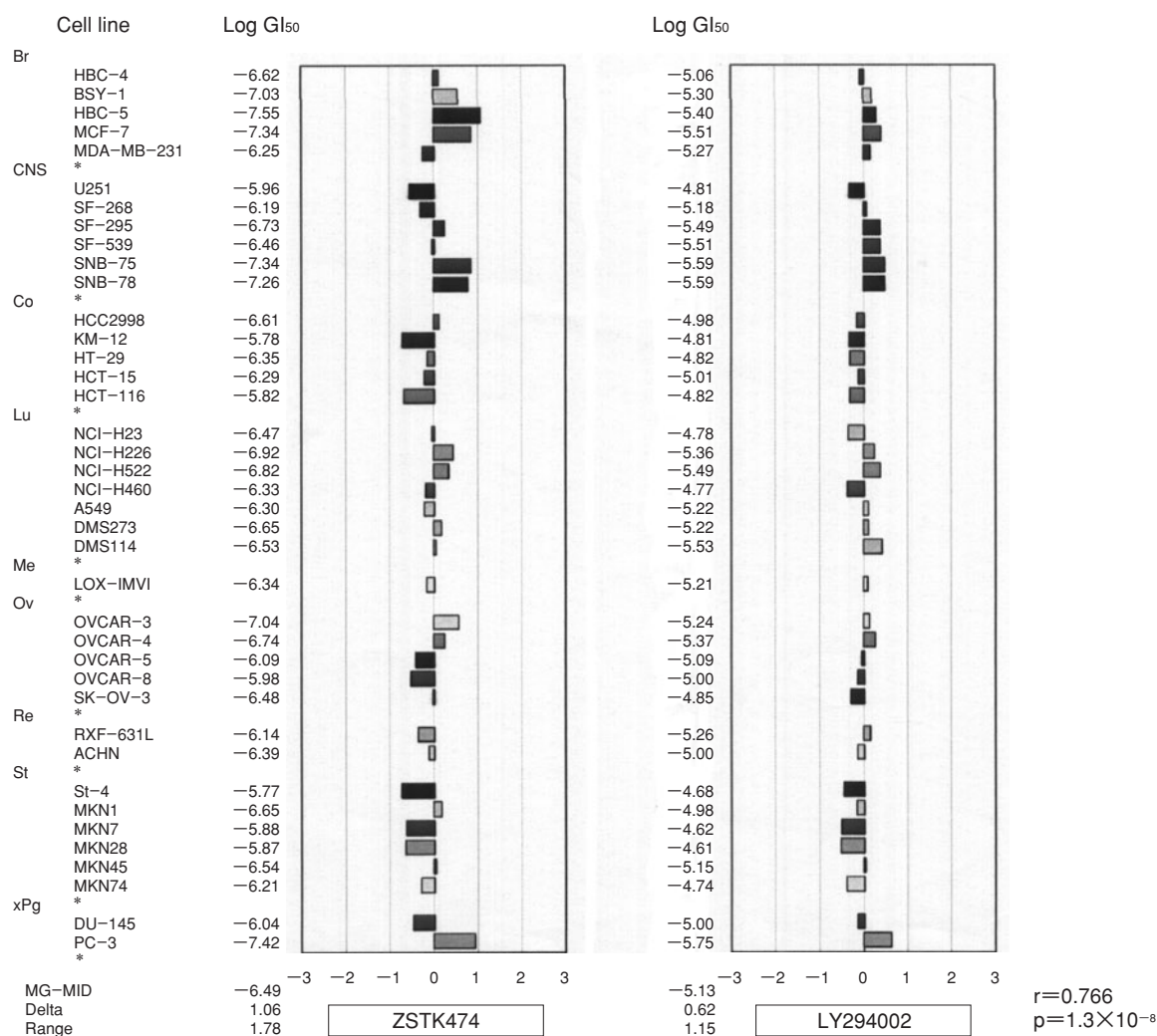


図7 ZSTK474のフィンガープリントとLY294002のフィンガープリントの比較
ZSTK474とLY294002は非常によく似たフィンガープリントを示した ($r=0.766$)。このことから、ZSTK474はLY294002と同じ標的、すなわちPI3Kに作用することが予測された。

標的特異的に開発された化合物に他の標的への作用、他の作用機作があるかどうかをチェックしたい場合にもCancer Cell Informaticsは役に立つ。この場合も例1と同じことをすればよい。実例をあげると、昭和大学の中谷と国立感染症研究所の上原は、VEGF受容体キナーゼ (FLT-1) 阻害物質のスクリーニングでヒット化合物 β -hydroxyisovalerylshikoninを見いだした⁶⁾。この化合物は、COMPARE解析ではチューブリン阻害剤との類似性が示唆された。実際、長崎大学の河野によりチューブリン阻害活性が証明された⁶⁾。よって、VEGF受容体キナーゼ阻害剤として見つかった化合物が別の顔としてチューブリン阻害剤でもあることが判明した。このように、分子標的薬の開発途上でその薬剤を広い視野で見直すことは重要で、この場合Cancer Cell Informaticsはたいへん便利で強力な方法である。

例3：リード化合物Zからの合成展開

化合物Zをリードにより望ましい合成展開する際に、その作用機作を変えずにより低濃度で有効な化合物、あるいは薬理的動態を改善した化合物を得たいという場合は、新たに合成した化合物のフィンガープリントをモニターすることにより、リード化合物Zのフィンガープリントと変わらないことを指標に化合物選別を行えばよい。また、Zから作用機作を積極的に変えたものを合成したい場合もフィンガープリントをモニターして、今度はリード化合物と比べその変化があることを指標に化合物選別を行えばよい。これ以外にもCancer Cell Informaticsには、多様な応用の可能性がある。たとえば、リード化合物よりもさらに強い活性をもつ化合物候補を*in silico*で選別し、さらに実験で二次選別するという使い方もある。この場合、化学構造式ではなくフィン

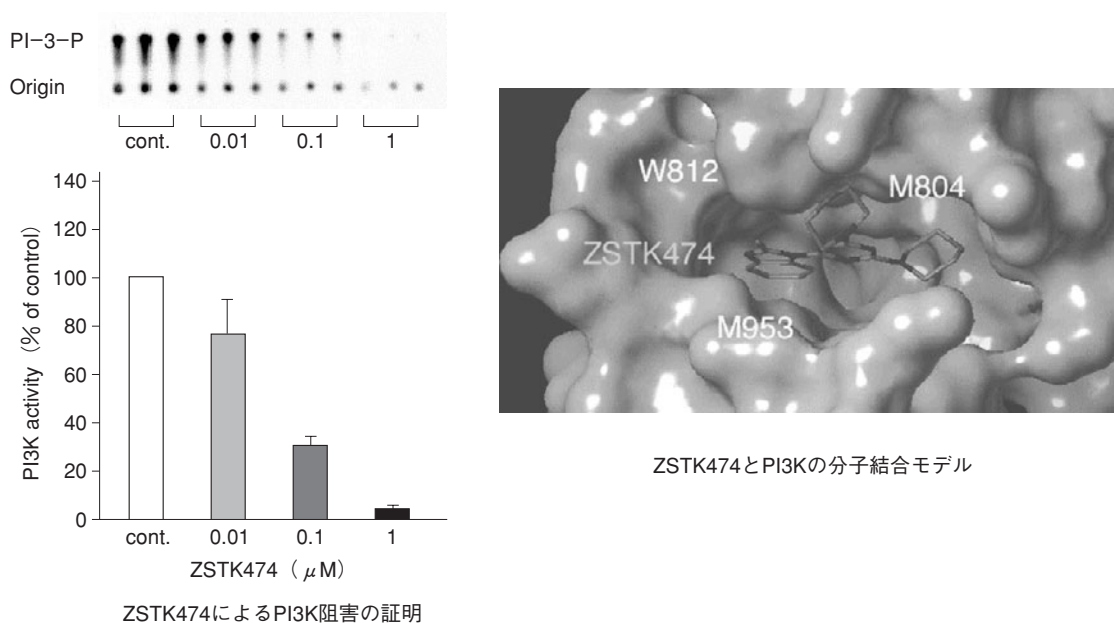


図8 ZSTK474によるPI3K阻害
ZSTK474は、生化学的実験により実際にPI3Kを阻害することが証明された。また、コンピュータによる分子モデリングによって、ZSTK474はPI3Kの触媒サブユニットp110のATP結合部位に結合することが示唆された。

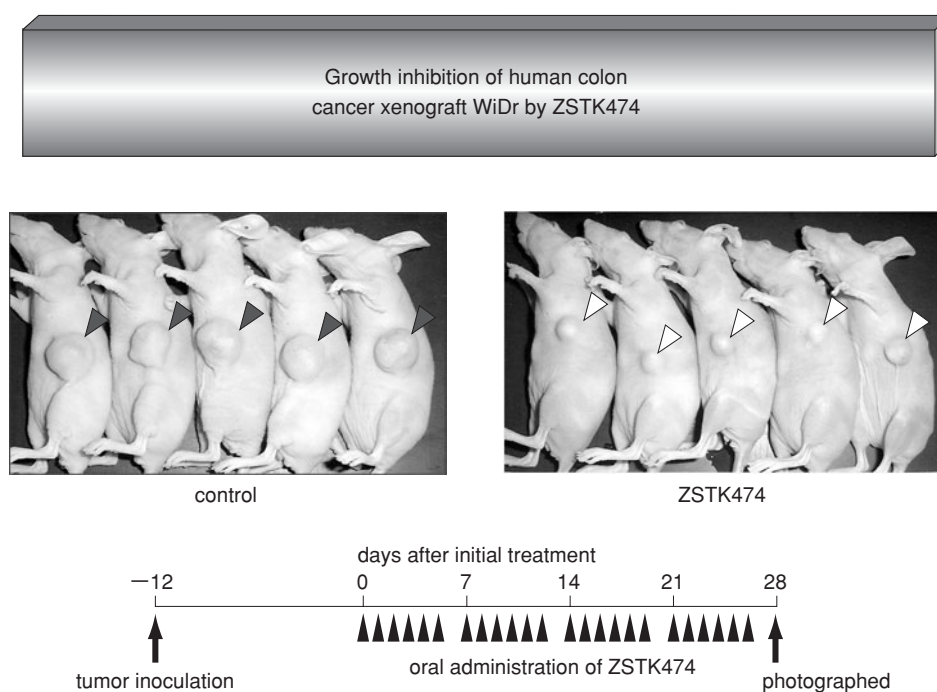


図9 ZSTK474による抗がん効果
ZSTK474は、経口投与で連日投与することによってヒト大腸がんWiDrのヌードマウス皮下での増殖を強力に阻止した。この際、顕著な毒性は認められなかった。ZSTK474は、優れた抗がん効果をもつPI3K阻害分子標的薬の候補として有望である。

ガープリント（＝作用機作）に注目した選別になるので、母格構造がまったく異なるものが得られることがある。一次選別は*in silico*なので、はじめは実験の必要がないのも利点である。われわれはこの方法で、弱いテロメラーゼ阻害活性をもつベルベリン

をリードに、強力なテロメラーゼ阻害物質FJ-5002を見いだした¹⁰⁾。なお、紙面の都合で割愛するが、Cancer Cell Informaticsは他のスクリーニング系との連携によって、より強力な化合物の薬理評価系となり得る (<http://gantoku-shien.jfcr.or.jp/>)。さらに、そ

の他の応用として、遺伝子発現情報と合わせることで、抗がん剤の新たな標的の予測、バイオマーカーの探索などにも応用可能である¹¹⁻¹⁵⁾。

おわりに

Cancer Cell Informaticsの最もユニークな特徴は、本来ランダムスクリーニングである細胞ベーススクリーニングによって化合物の標的予測ができる点にあるといえるだろう。抗がん剤創薬において、現在は標的ベースのスクリーニングが重要視されている。しかしながら一方で、新規化合物を出発点とし、その化合物の標的を明らかにし、薬として育て上げという方向は重要である。特に、天然物やユニークな合成化合物の有効利用の見地からCancer Cell Informaticsは役に立つと考えられる。Cancer Cell Informaticsは、化合物とその標的を結び付けるツールとして様々な形で創薬研究に貢献することが期待される。

文 献

- 1) Boyd, M.R.: Status of the National Cancer Institute preclinical antitumor drug discovery screen: implications for selection of new agents for clinical trial. In *Cancer: Principles and Practice of Oncology Update* (edited by Devita, V.T.Jr., Hellman, S. and Rosenberg, S.A.), Vol. 3, Lippincott, Philadelphia, 1989, pp.1-12.
- 2) Paull, K.D., Shoemaker, R.H., Hodes, L., *et al.*: Display and analysis of patterns of differential activity of drugs against human tumor cell lines: development of mean graph and COMPARE algorithm. *J. Natl. Cancer Inst.* **81** (14): 1088-1092, 1989.
- 3) Monks, A., Scudiero, D., Skehan, P., *et al.*: Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. *J. Natl. Cancer Inst.* **83** (11): 757-766, 1991.
- 4) Shoemaker, R.H.: The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nat. Rev. Cancer* **6** (10): 813-823, 2006.
- 5) Yamori, T., Matsunaga, A., Sato, S., *et al.*: Potent antitumor activity of MS-247, a novel DNA minor groove binder, evaluated by an *in vitro* and *in vivo* human cancer cell line panel. *Cancer Res.* **59** (16): 4042-4049, 1999.
- 6) Yamori, T.: Panel of human cancer cell lines provides valuable database for drug discovery and bioinformatics. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **52** (Suppl. 1): 74-79, 2003.
- 7) Yaguchi, S., Fukui, Y., Koshimizu, I., *et al.*: Antitumor activity of ZSTK474, a new phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor. *J. Natl. Cancer Inst.* **98** (8): 545-556, 2006.
- 8) Kong, D. and Yamori, T.: ZSTK474 is an ATP-competitive inhibitor of class I phosphatidylinositol 3 kinase isoforms. *Cancer Sci.* **98** (10): 1638-1642, 2007.
- 9) Kong, D. and Yamori, T.: Advances in development of phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors. *Curr. Med. Chem.* **16** (22): 2839-2854, 2009.
- 10) Naasani, I., Seimiya, H., Yamori, T., *et al.*: FJ5002: a potent telomerase inhibitor identified by exploiting the disease-oriented screening program with COMPARE analysis. *Cancer Res.* **59** (16): 4004-4011, 1999.
- 11) Dan, S., Tsunoda, T., Kitahara, O., *et al.*: An integrated database of chemosensitivity to 55 anticancer drugs and gene expression profiles of 39 human cancer cell lines. *Cancer Res.* **62** (4): 1139-1147, 2002.
- 12) Nakatsu, N., Yoshida, Y., Yamazaki, K., *et al.*: Chemosensitivity profile of cancer cell lines and identification of genes determining chemosensitivity by an integrated bioinformatical approach using cDNA arrays. *Mol. Cancer Ther.* **4** (3): 399-412, 2005.
- 13) Mashima, T., Oh-hara, T., Sato, S., *et al.*: p53-defective tumors with a functional apoptosome-mediated pathway: a new therapeutic target. *J. Natl. Cancer Inst.* **97** (10): 765-777, 2005.
- 14) Shiwa, M., Nishimura, Y., Wakatabe, R., *et al.*: Rapid discovery and identification of a tissue-specific tumor biomarker from 39 human cancer cell lines using the SELDI ProteinChip platform. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **309** (1): 18-25,

- 2003.
- 15) Akashi, T., Nishimura, Y., Wakatabe, R., *et al.*:
Proteomics-based identification of biomarkers for
predicting sensitivity to a PI3-kinase inhibitor in
cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **352**
(2): 514–521, 2007.
-

難治性腫瘍に対するナノパーティクル抗原デリバリーシステムCHPと 癌精巣抗原蛋白質の複合体癌ワクチンの開発

三重大学大学院医学系研究科・がんワクチン治療学/遺伝子・免疫細胞治療学

珠玖 洋

I. 抗腫瘍性免疫力は癌の発生から癌の治癒までの トータルプロセスに重要な役割をもつ

20世紀半ばから今日までに、癌の発生に対する生体の免疫応答の極めて大きな役割が明らかにされてきた。すなわち悪性化細胞集団としての癌の成立に対する、宿主免疫応答の強い抑制的効果による癌成立の成否決定である。免疫応答の多様な特異性と多彩な機能性の集約、そしてそれに対する癌細胞の対応の総和として、癌が発生するプロセスが明らかとなってきた。当初宿主側の免疫の存在は「免疫監視機構」として提起され、最近、宿主免疫応答に対応する癌細胞側の抗原性の変化などを含めたコンセプトが「イムノエディティング」として提唱されている。さらに最近の臨床側からの重要なメッセージの一つは、癌の発生過程における宿主免疫のインパクトのみならず、成立した癌に対する各種の治療法が、最終的には生体と癌との生物学的バランスを保ったり、さらには癌細胞を実質的には駆逐して治癒してしまうことの決定における、免疫応答の重要性である。外科的治療や各種抗癌剤による治療後の再発または治癒への岐路の決定とそれに伴う予後決定、放射線治療の最終的な成否決定、あるいは造血幹細胞移植の成否決定についてもまた、宿主の抗腫瘍性免疫応答の重要性が繰り返し指摘されてきている。

II. 癌免疫療法の開発

半世紀以上にわたる癌に対する免疫応答の基盤的研究は、これら臨床からの重要なメッセージを強く受け止めて、現在、癌に対する様々な免疫療法の開発研究を大きく進めている。90年代の癌抗原の分子同定を大きなはずみとして開始された癌に対する特異的免疫療法の開発研究は、その臨床的有用性へのエビデンスを着実に築きつつある。事実、一部の癌

ワクチンはロシア、スイスなどでここ1~2年間で承認を受け、また米国において承認が間近いものも存在している。現在国際的には、様々な癌を対象として開発後期に入った癌ワクチンも多く、引き続き癌に対する新しい治療法としての位置を着実に築いていくことが期待されている。

近年の癌に対する免疫応答の研究の結果、有効な免疫的治療には癌細胞を直接破壊するCD8⁺キラーT細胞に加え、それをヘルプするCD4⁺ヘルパーT細胞の重要性が明らかとなった。また、両T細胞をリンパ節内で抗原特異的に活性化するに当たっての、樹状細胞が果たす役割の大きさも明らかとなった。とりわけ、キラーT細胞の増殖、活性化、長期にわたる機能維持などにヘルパーT細胞の存在が不可欠であることが示されている（図1）。

こうした免疫学上の最近の知見に基づき、われわれは以下の点を基軸としてオリジナルな癌ワクチンをデザインしてきた。

①キラーT細胞とヘルパーT細胞の同時活性化を達成するため、両T細胞が認識する抗原ペプチドを多数含む優れた抗原蛋白質を利用する。

②免疫応答局所である所属リンパ節内の抗原提示細胞に高効率で抗原蛋白質を送り込む。

③抗原蛋白質が抗原提示細胞に取り込まれた後に、抗原特異的キラーT細胞およびヘルパーT細胞の「両方」を活性化できる。

現在、われわれが開発を進めているcholesteryl-hydrophobized-pullulan (CHP) 蛋白複合体は、これらの課題を併せて解決する癌ワクチンである。すなわち、本剤では上記①を考慮して腫瘍特異性と免疫誘導能（免疫原性）に優れた癌抗原（たとえば、癌/精巣抗原「NY-ESO-1」）全長蛋白質をワクチン抗原として採用し、また上記②、③を考慮して機能性抗原デリバリーシステム「CHP」を組み合わせた製

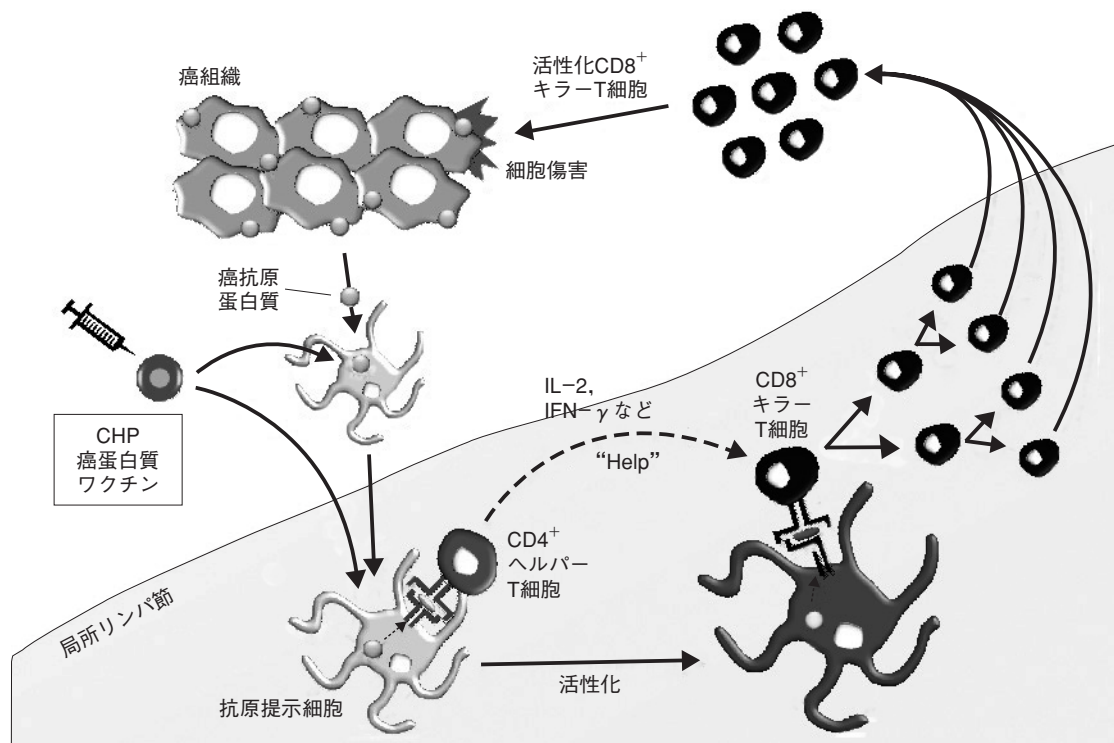


図1 有効な抗腫瘍免疫にはキラーT細胞、ヘルパーT細胞、抗原提示細胞が重要
 癌細胞が特異的に発現している抗原蛋白質（癌抗原蛋白質）は抗原提示細胞に取り込まれた後、免疫応答の場である所属リンパ節に運び込まれる。所属リンパ節内において抗原提示細胞は、まずCD4⁺ヘルパーT細胞を抗原特異的に刺激する。刺激されたヘルパーT細胞は抗原提示細胞のさらなる活性化を促す。活性化された抗原提示細胞は、次に抗原特異的にCD8⁺キラーT細胞を活性化させる。その時、先の活性化ヘルパーT細胞がIL-2やIFN-γの産生などを介して、キラーT細胞の活性化、増殖、長期維持を助ける（“Help”）働きをする。このヘルパーT細胞による“Help”がなければ、キラーT細胞の活性化は非常に限定されたものとなり、十分な細胞傷害活性、すなわち抗腫瘍効果に至らない。

剤としている（図2）。

Ⅲ. 高機能抗原デリバリーシステムCHP

CHPとは天然多糖類のプルランをコレステロール基で修飾して疎水化した高分子ポリマーで、水溶液中ではナノパーティクルを自己形成し、そのなかに抗原蛋白質を包含できる¹⁻⁴⁾。CHPは抗原蛋白質のデリバリーシステムとして以下のような非常にユニークな機能を有している。

1. 免疫にとって重要な「免疫局所リンパ節」への抗原蛋白質の選択的輸送機能

ワクチンとして投与された抗原は、免疫局所の所属リンパ節内で抗原提示細胞により提示されリンパ球の活性化が進行する。原田らの研究により、CHPが抗原蛋白質をリンパ管を経由して所属リンパ節内の抗原提示細胞へ選択的かつ高効率で送達することが示された（図3）。この現象は、CHPにより癌蛋白質ワクチンが高効率で抗原提示され、その結果、抗原特異的リンパ球の強い活性化を誘導するメカニズ

ムの一つと考えられる。

2. CD8⁺キラーT細胞へのクロスプレゼンテーション促進機能

ワクチンとして投与された抗原蛋白質は、一般的には外来性抗原として抗原提示細胞に取り込まれた後、MHCクラスⅡ経路を経てCD4⁺ヘルパーT細胞に提示されるが、MHCクラスⅠ経路に依存するCD8⁺キラーT細胞には提示されにくい。しかし免疫応答の状況によっては、外来性抗原であっても抗原提示細胞内でMHCクラスⅠ経路に移行し、CD8⁺キラーT細胞に提示される。これを「クロスプレゼンテーション（またはクロスプライミング）」と呼ぶ。CHPナノパーティクルとの複合体として投与された抗原蛋白質はクロスプレゼンテーションされやすくなるという現象がマウスおよびヒト培養細胞系にて見いだされた^{5,6)}。その結果、CHPとの複合体として投与された抗原蛋白質は抗原特異的キラーT細胞およびヘルパーT細胞の両者を効率よく活性化させることができ、これも癌蛋白質ワクチンの効果を高め

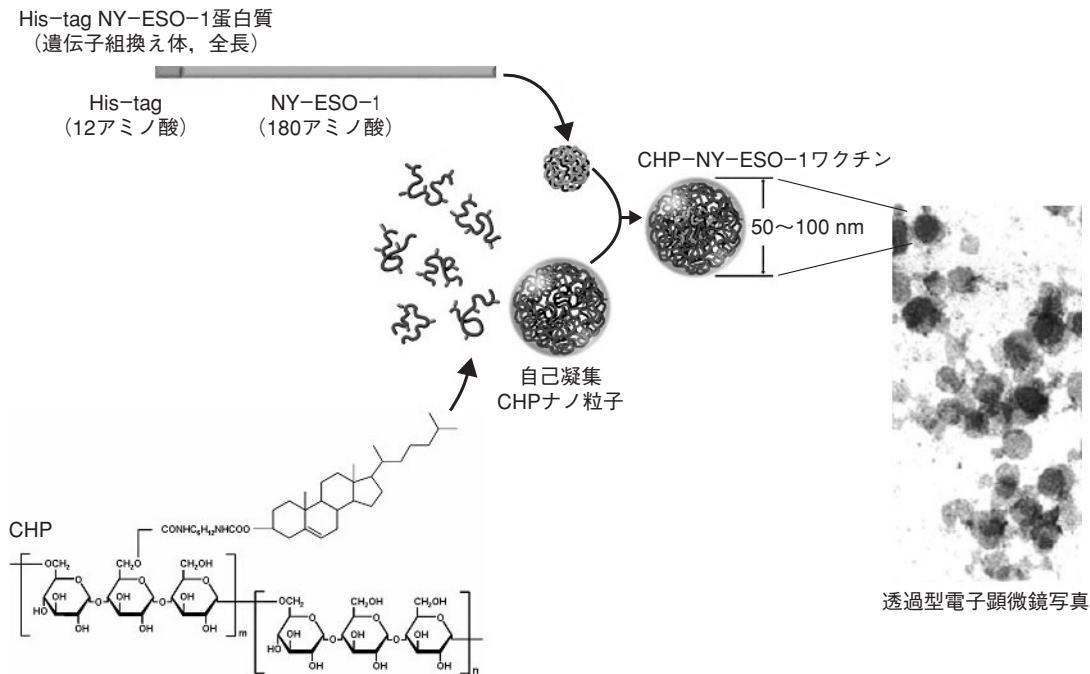


図2 治療用癌蛋白質ワクチンCHP-NY-ESO-1の構造

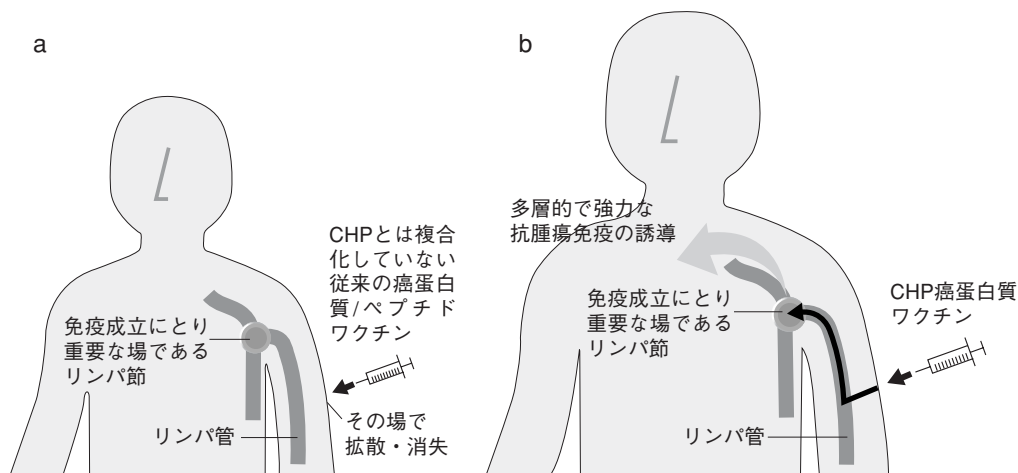


図3 CHPは抗原蛋白質の免疫局所リンパ節抗原提示細胞への送達効率を上昇させる皮下に投与された蛋白質は通常、血流への漏出やプロテアーゼによる分解などによって消失しやすく、抗原提示反応に進みにくい (a)。一方、CHPとの複合体として皮下投与された蛋白質は、抗原提示反応の主要な場である所属リンパ節に選択的に送達され、樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞に効率よく取り込まれる (b)。この機能によりCHPは、抗原蛋白質が抗原提示反応に進行するのを促進し、結果として抗原蛋白質に対する免疫反応を増強すると考えられる。

るCHPの重要な作用の一つと考えられる (図4)。

IV. CHP蛋白複合体ワクチン

上述の経緯により、抗原蛋白質とCHPを組み合わせることで有効性が高い新規癌蛋白質ワクチンが創出できると期待され、われわれはCHPとHER2^{7,8)}、NY-ESO-1⁹⁻¹²⁾、MAGE-A4などの各種抗原蛋白との複合体を作製し、基礎的検討および臨床研究を進めている。そのうちのひとつCHP-NY-ESO-1ワク

チンが、文部科学省がんトランスレーショナル・リサーチ事業 (2004~2008年度, 研究代表者: 珠玖洋) のなかで岡山大学中山教授および大阪大学和田先生らの研究グループによる臨床研究で評価された。この臨床研究では食道癌, 前立腺癌, メラノーマ患者を対象に, 主要評価として本剤の安全性と本剤が誘導する免疫応答について, また副次的評価として腫瘍反応について検討され, 以下の成果が得られた⁹⁻¹²⁾。

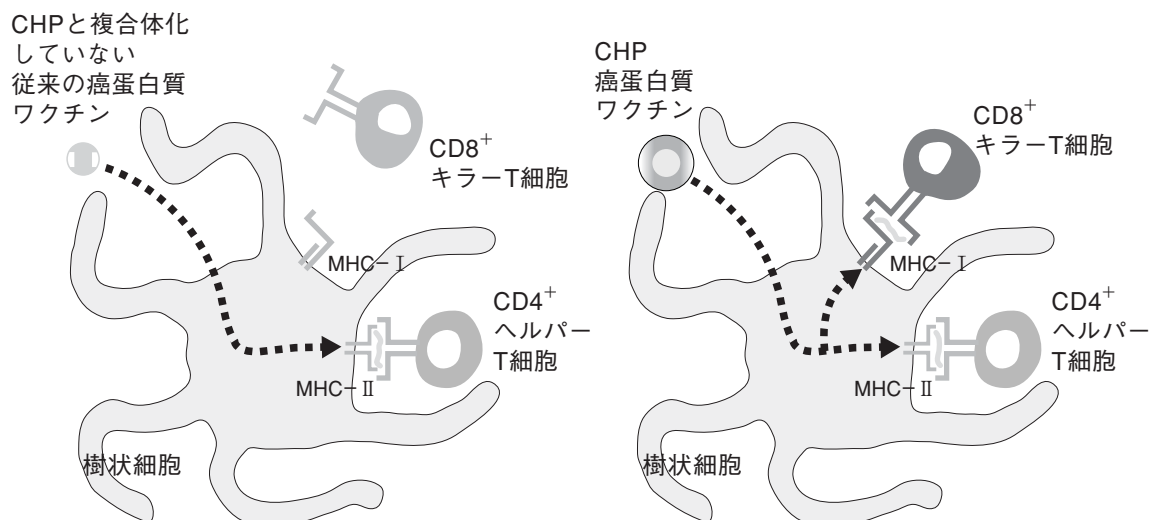


図4 CHPはCD8⁺キラーT細胞への抗原提示を促進する
CHPは抗原蛋白質のクロスプレゼンテーションを促進する作用を有し、
CD8⁺キラーT細胞とCD4⁺ヘルパーT細胞の両者を活性化することで抗原
蛋白質に対する免疫反応を増強する効果を示す。

表1 POC検証：CHP-NY-ESO-1第Ⅰ相臨床試験での安全性

症例	疾患	年齢	性別	発症時治療	登録時病変（治療反応性）
1	食道癌	54	男性	切除不能、放射線・化学療法	原発巣、縦隔リンパ節転移巣（初回治療不応）
2	食道癌	51	女性	術前化学療法後切除	縦隔リンパ節転移巣、肝転移（再発治療不応）
3	食道癌	64	男性	切除術	頸部リンパ節転移（二次再発治療不応）
4	食道癌	57	男性	切除術	頸部、腋窩リンパ節転移（二次再発治療不応）
5	前立腺癌	63	男性	放射線治療・内分泌治療	PSA高値（内分泌治療不応）
6	前立腺癌	65	男性	内分泌治療	PSA高値（内分泌治療不応）
7	前立腺癌	79	男性	内分泌治療	PSA高値（内分泌治療不応）
8	前立腺癌	71	男性	内分泌治療	PSA高値（内分泌治療不応）
9	メラノーマ	50	男性	切除不能	肺、肝、皮膚、縦隔リンパ節転移（化学療法拒否）

PSA：前立腺特異抗原

症例	1回投与量(μg)	投与回数	有害事象
1	100	31	注射部位発赤（グレード1）
2	100	7	注射部位発赤（グレード1）
3	100	12	注射部位発赤（グレード1）
4	100	5	注射部位発赤（グレード1）
5	100	4	注射部位発赤（グレード1）
6	100	10	注射部位発赤（グレード1）
7	100	13	注射部位発赤（グレード1）
8	100	13	注射部位発赤（グレード1）
9	100	4	注射部位発赤（グレード1）

（文献10）、11）より）

V. CHP-NY-ESO-1ワクチン（表1）

組換えNY-ESO-1蛋白質と疎水化多糖類との複合体（CHP-NY-ESO-1）をGMP準拠下で作製し、

試験薬として用いた。本試験は第Ⅰ相臨床試験であり、CHP-NY-ESO-1の安全性と免疫反応能をエンドポイントとした。NY-ESO-1蛋白100μgに相当するCHP-NY-ESO-1を2週間隔で3回皮下投与し、

表2 POC検証：CHP-NY-ESO-1第Ⅰ相臨床試験のNY-ESO-1抗原特異的免疫反応
抗体反応

症例	NY-ESO-1抗原特異的抗体反応	
	投与前	投与後
1	陰性	陽性
2	陽性	陽性（抗体価上昇）
3	陰性	陽性
4	陰性	陽性
5	陰性	陽性
6	陰性	陽性
7	陽性	陽性（抗体価上昇）
8	陰性	陽性
9	陰性	陽性

細胞性反応

症例	抗原特異的CD8 ⁺ T細胞反応		抗原特異的CD4 ⁺ T細胞反応	
	投与前	投与後	投与前	投与後
1	陰性	陽性	陰性	陽性
2	陽性	陽性	陽性	陽性
3	陰性	陽性	陰性	陰性
4	陰性	陰性	陰性	陽性
5	陰性	陽性	陰性	陰性
6	陰性	陽性	陰性	陽性
7	陽性	陽性	陽性	陽性
8	陰性	陽性	陰性	陽性
9	陰性	陰性	陰性	陽性

（文献10）～12）より）

被験者の希望によりワクチン投与を継続するものである。

表1に示すように登録例の内訳は、食道癌4例、前立腺癌4例、メラノーマ1例であった。男性8例、女性1例、年齢（登録時）は50～79歳（中央値63歳）であった。全例再発時治療抵抗性ないしは初回治療抵抗性病態を示していた。登録時病変は食道癌4例、メラノーマ1例では治療効果判定のための標的病変を有していた。前立腺癌4例においては腫瘍マーカーPSA（前立腺特異抗原）の上昇をみたが、画像評価病変は有していなかった。投与前数は4～31回（中央値10回）であり、有害事象は9例全症例において、初回投与前時から最終投与前時まで皮下注射部位の発赤が観察された。注射後およそ4～6時間後に出現し、12～24時間を最大6 cmとする軽度の癢疹を伴う発赤斑であり、48時間後に自然消失するものであった。本事象によって投与前継続に支障を来す例はなかった。

Ⅵ. NY-ESO-1抗原特異的T細胞免疫反応誘導（表2）

CHP-NY-ESO-1複合体ワクチン臨床試験登録症例9例でのT細胞免疫反応は、末梢血より分離したCD8⁺T細胞とCD4⁺T細胞を用い、投与前と投与後（各投与）でフローサイトメトリー法あるいはELISPOT法（酵素抗体法）にて評価した。

症例2（食道癌例）と症例7（前立腺癌）は、CHP-NY-ESO-1複合体ワクチン投与前のNY-ESO-1抗原に対する細胞性免疫反応がCD8⁺T細胞、CD4⁺T細胞ともに陽性であった。他の7例は投与前のT細胞反応は検出されなかった。投与前陰性7例中全例で抗原特異的T細胞免疫反応が検出されるようになった。CD8⁺T細胞反応が5例、CD4⁺T細胞反応が5例で陽性となり、3例はCD8⁺T細胞、CD4⁺T細胞反応ともに陽性となった。

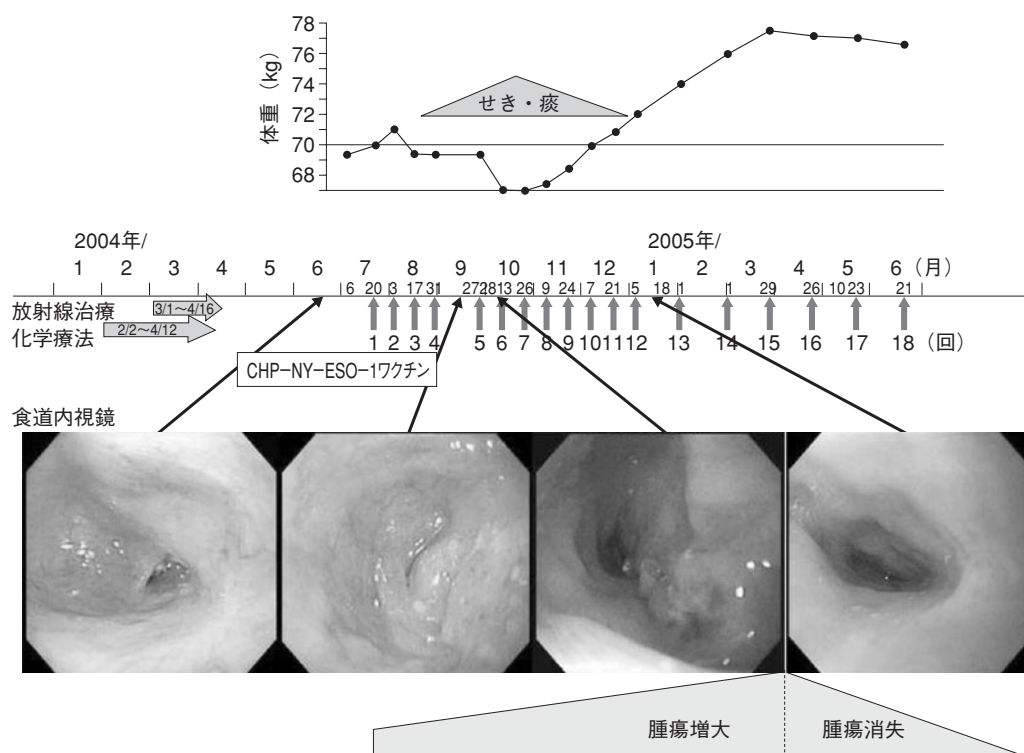


図5 先行臨床研究の成績：食道癌患者例1（文献10）、11）より）

VII. 腫瘍反応と臨床経過

CHP-NY-ESO-1複合体ワクチン4回投与2週後に標的病変の画像診断を行って登録時との比較を行い、New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors (RECIST) に従い腫瘍反応を判定した。食道癌例（症例1～4）、メラノーマ例（症例9）の5例が評価可能であった。進行（progressive disease）が4例、安定（stable disease）が1例であった。前立腺癌（症例5～8）は腫瘍径測定可能な標的病変が存在せず評価不能であった。無進行期間は食道癌で5～33週、前立腺癌で28～44週であり、メラノーマは試験開始直後に進行した。2006年10月現在で、生存3例、死亡6例で、死因は全例原病悪化によるものであった。生存期間は1.5～26か月で、中央値16か月である。

VIII. 食道癌例における観察情報

食道癌2例において特記すべき臨床情報が観察された。症例1は、2003年12月発症の切除不能（T4N1M0、ステージⅣ）扁平上皮食道癌で化学療法（FU剤、プラチナ剤、アンスラサイクリン剤）と放射線治療を行ったところ、混合反応（一部腫瘍無効）であったため、二次治療としてパクリタキセ

ルを投与した。しかし、縦隔リンパ節転移病変の進行がみられた。本臨床試験に2004年7月に登録し、CHP-NY-ESO-1複合体ワクチンの投与が開始された。投与開始1か月後より、せき、嗄声の増悪、体重減少がみられ、内視鏡上食道内腔への腫瘍浸潤を認め、CT検査でも縦隔リンパ節転移病変増大が観察された。本人希望により、その後も本剤投与を継続した。投与4か月ごろより、せき、痰症状の軽快がみられ、試験開始6か月後の内視鏡検査で食道浸潤像消失が観察された。また体重増加もみられた（図5）。同時期のCT検査では縦隔リンパ節転移病変の縮小が観察、7か月目CT検査ではすべての病変は瘢痕様となった（図6）。投与開始18か月後になり、せきなどを訴えるようになったのでCT検査を行ったところ、縦隔リンパ節病変の増大が観察された。以降、病変は進行となった。

症例2は、2004年7月発症の扁平上皮食道癌（T3N2M0、ステージⅢ）で化学療法（FU剤、プラチナ剤、アンスラサイクリン剤）後、同年10月に食道癌根治切除術を行った。2005年2月のCT検査にて縦隔リンパ節転移が観察された。二次化学療法（経口フッ化ピリミジン剤とパクリタキセル）を開始するも無効で、肝転移巣も出現した。同年5月試験参加した。CHP-NY-ESO-1複合体ワクチン投与1か

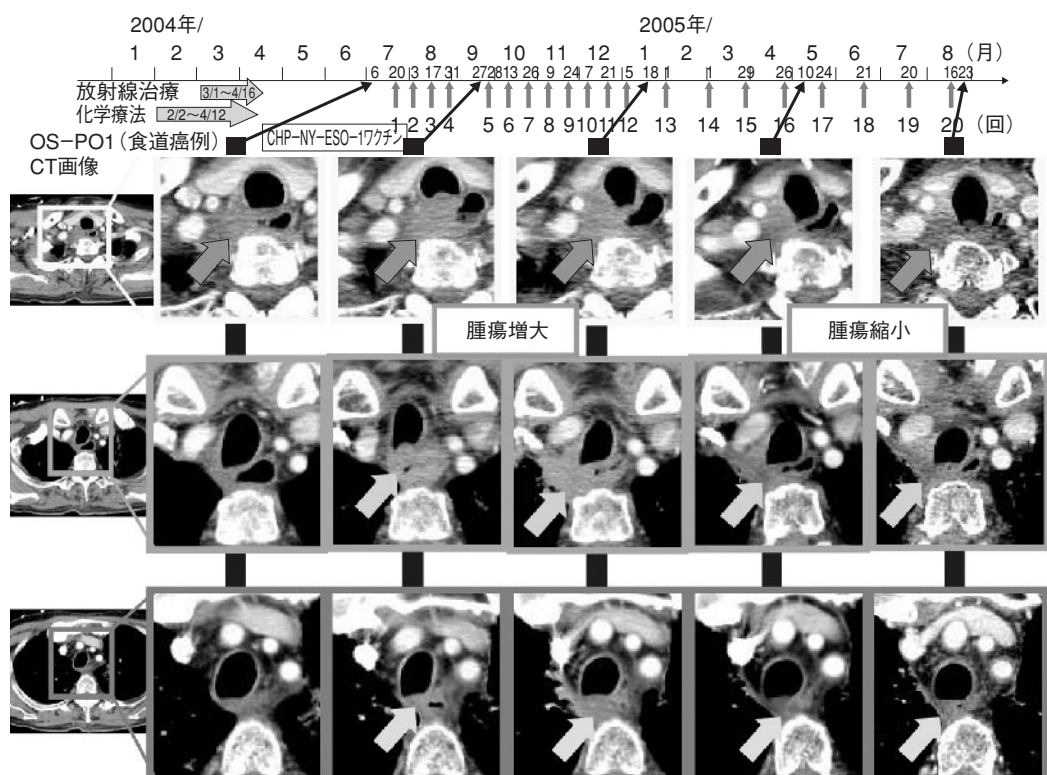


図6 先行臨床研究の成績：食道癌患者例1（文献10）、11）より）

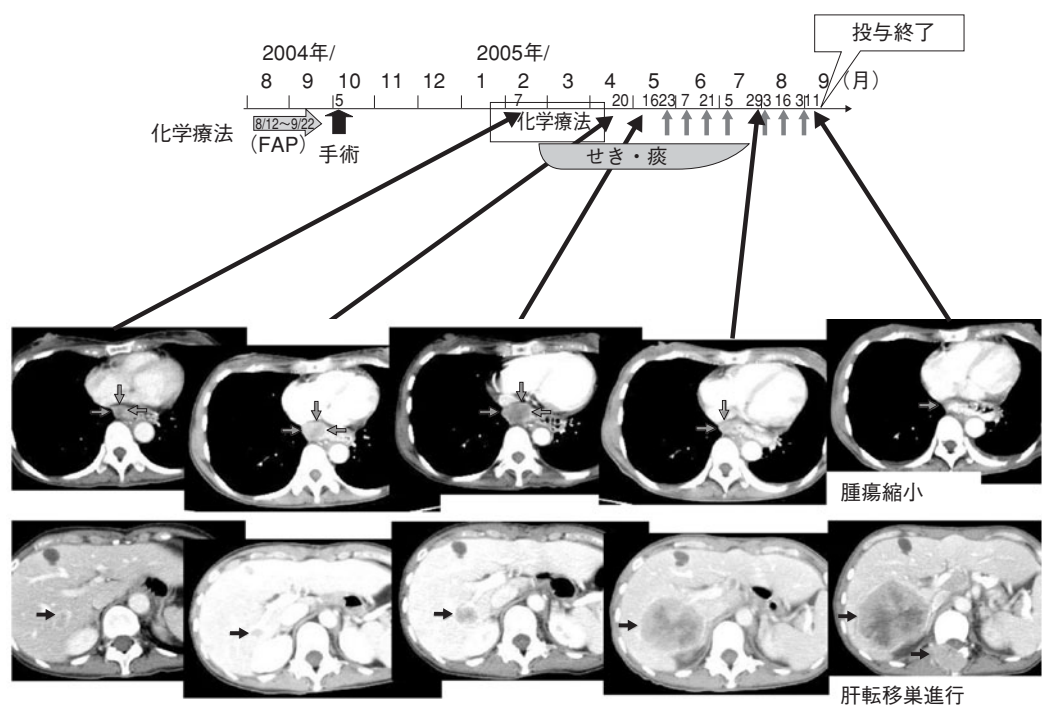


図7 先行臨床研究の成績：食道癌患者例2（文献10）、11）より）

月後より、せき、食欲などの改善がみられ、2か月後CT検査で縦隔転移病変は縮小したが、肝転移巣は増大した（図7）。投与継続したが3か月後腰椎転移が認められた。

Ⅸ. CHP-NY-ESO-1癌ワクチン臨床試験のまとめと実用化への取り組み

CHP-NY-ESO-1癌ワクチンの第Ⅰ相臨床試験は次のようにまとめられる。

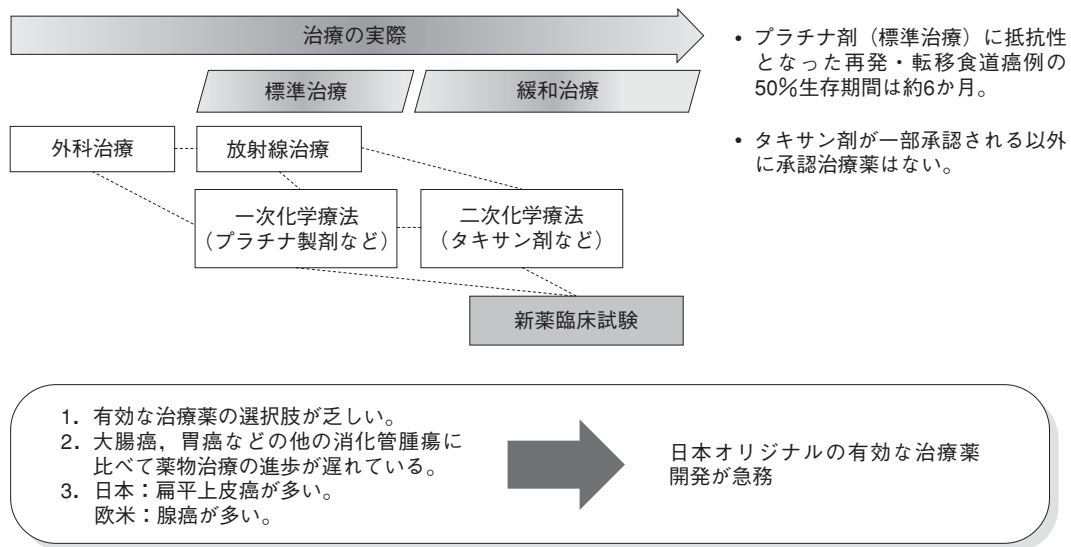


図8 日本における再発・転移食道癌の現状と治療ニーズ



図9 本事業成果の発展計画—医薬基盤研究所 実用化研究支援事業—

安全性：主たる変化は注射部位反応のみで、それ以外にはワクチン投与にかかわると考えられる臨床所見および臨床検査値の変化は特に認められなかった。

免疫応答：投与全例でNY-ESO-1特異的抗体の陽性化または抗体価上昇を観察。すべての症例でNY-ESO-1特異的CD8⁺キラーT細胞および/または

CD4⁺ヘルパーT細胞の活性化が認められた。

腫瘍反応：一部の患者でワクチン投与に関連すると考えられる変化を認めた。食道癌の1例で腫瘍の退縮（partial response）が認められ、他の食道癌1例では縦隔転移病変が縮小した（ただし肝転移巣は増大）。また、前立腺癌患者およびメラノーマ患者においても本剤投与に関連すると考えられる臨床反応

が認められた。

CHP-NY-ESO-1癌ワクチンにおける難治性食道癌に対する臨床試験の結果を基に、現在われわれは実用化をめざした事業を進めている。図8に示すごとく、現在治療抵抗性の食道癌に対する標準的治療法は存在せず、新たな治療法の開発が強く望まれている。われわれは、文部科学省がんトランスレーショナル・リサーチ事業の取り組みをより効率よく進めるために、三重大学発ベンチャー、株式会社イミュノフロンティアを2004年に設立した。2004～2008年度にわたるがんトランスレーショナル・リサーチ事業の成果を受け継いで、株式会社イミュノフロンティアは独立行政法人医薬基盤研究所の「医薬品・医療機器実用化支援事業」（2008～2010年度）を受け、2009年11月からの治験開始に取り組んでいる（図9）。

文 献

- 1) Kang, E.C., Akiyoshi, K. and Sunamoto, J.: Partition of polysaccharide-coated liposomes in aqueous two-phase systems. *Int. J. Biol. Macromol.* **16** (6): 348–353, 1994.
- 2) Akiyoshi, K., Kobayashi, S., Shichibe, S., *et al.*: Self-assembled hydrogel nanoparticle of cholesterol-bearing pullulan as a carrier of protein drugs: complexation and stabilization of insulin. *J. Control. Release* **54** (3): 313–320, 1998.
- 3) Akiyoshi, K., Sasaki, Y. and Sunamoto, J.: Molecular chaperone-like activity of hydrogel nanoparticles of hydrophobized pullulan: thermal stabilization with refolding of carbonic anhydrase B. *Bioconjug. Chem.* **10** (3): 321–324, 1999.
- 4) Nomura, Y., Ikeda, M., Yamaguchi, N., *et al.*: Protein refolding assisted by self-assembled nanogels as novel artificial molecular chaperone. *FEBS Lett.* **553** (3): 271–276, 2003.
- 5) Gu, X.G., Schmitt, M., Hiasa, A., *et al.*: A novel hydrophobized polysaccharide/oncoprotein complex vaccine induces *in vitro* and *in vivo* cellular and humoral immune responses against HER2-expressing murine sarcomas. *Cancer Res.* **58** (15): 3385–3390, 1998.
- 6) Ikuta, Y., Katayama, N., Wang, L., *et al.*: Presentation of a major histocompatibility complex class 1-binding peptide by monocyte-derived dendritic cells incorporating hydrophobized polysaccharide-truncated HER2 protein complex: implications for a polyvalent immuno-cell therapy. *Blood* **99** (10): 3717–3724, 2002.
- 7) Kitano, S., Kageyama, S., Nagata, Y., *et al.*: HER2-specific T-cell immune responses in patients vaccinated with truncated HER2 protein complexed with nanogels of cholesteryl pullulan. *Clin. Cancer Res.* **12** (24): 7397–7405, 2006.
- 8) Kageyama, S., Kitano, S., Hirayama, M., *et al.*: Humoral immune response in patients vaccinated with 1–146 HER2 protein complexed with cholesteryl pullulan nanogel. *Cancer Sci.* **99** (3): 601–607, 2008.
- 9) Kawabata, R., Wada, H., Isobe, M., *et al.*: Antibody response against NY-ESO-1 in CHP-NY-ESO-1 vaccinated patients. *Int. J. Cancer* **120** (10): 2178–2184, 2007.
- 10) Uenaka, A., Wada, H., Isobe, M., *et al.*: T cell immunomonitoring and tumor responses in patients immunized with a complex of cholesterol-bearing hydrophobized pullulan (CHP) and NY-ESO-1 protein. *Cancer Immun.* **7**: 9, 2007.
- 11) Wada, H., Sato, E., Uenaka, A., *et al.*: Analysis of peripheral and local anti-tumor immune response in esophageal cancer patients after NY-ESO-1 protein vaccination. *Int. J. Cancer* **123** (10): 2362–2369, 2008.
- 12) Tsuji, K., Hamada, T., Uenaka, A., *et al.*: Induction of immune response against NY-ESO-1 by CHP-NY-ESO-1 vaccination and immune regulation in a melanoma patient. *Cancer Immunol. Immunother.* **57** (10): 1429–1437, 2008.

固形癌の癌幹細胞の研究

大阪大学大学院医学系研究科・消化器外科

森 正樹 石井 秀始

はじめに

国民の2～3人に1人は癌で死亡し、その大半は固形癌である。固形癌のうち消化器癌は半数を占めており、癌の制圧はわが国を含む先進諸国の高齢化社会における喫緊の課題である。癌の生物学的特性を研究し、その本質を理解することは医療に結び付けるために必須である。癌に潜む本質としての“癌幹細胞”。その発見は癌研究に強烈なインパクトと転機をもたらしたといえよう。この癌幹細胞仮説はすでに1960年代に提唱されており¹⁾、そのコンセプトは腫瘍の多様性を考える上で受け入れやすいものであったが、それを実験的に証明することが困難であった。1994年にDickらは白血病の癌幹細胞を報告し²⁾、2006年にわれわれの研究室は消化器癌の癌幹細胞を初めて報告した³⁾。このように癌幹細胞研究に長い時間を要した背景には、①フローサイトメトリによる高精度の細胞分離技術の開発、②組織体性幹細胞の発見、③免疫不全マウスの開発などが必要であったことがあげられる。癌幹細胞は癌の発生や進展のメカニズム解明に重要な鍵を握るだけでなく、固形癌の外科的根治術後もしくは抗癌剤など術後補助療法後でも再発・転移を来す原因として、癌幹細胞の残存が深く関係していると考えられ、癌治療の真の標的細胞として注目されるようになった。

I. 癌幹細胞とは

どのような細胞を癌幹細胞と考えるかについてはいくつかの見解がある。癌幹細胞の研究は造血器腫瘍が先行しており、そこから得られた知見から学んで固形癌の癌幹細胞の理解に応用することが多い。白血病幹細胞で先駆的な仕事をしたDick, J.E., Weissman, I.L.らが参加したAACR Workshop on cancer stem cells (2006年)やこれまでの議論を総合すると、①造腫瘍性 (cancerをinitiatingする能力)

があることがまず重要である。この性質は患者由来の腫瘍を動物モデルに移植して再現できる。また、恐らくは組織幹細胞研究からの発想であろうが、②自己複製能があることも特徴として受け入れられている。自己複製能があるがゆえに腫瘍は宿主を越えて半永久的に増殖し得る。自己複製能をもった細胞は、自分自身と同じものとともに、自分自身とは少し相違した娘細胞を生み出すことができると考えられ、非対称性分裂を基盤としていられる。それに関連して、③‘多分化能’に類似して、癌幹細胞から造腫瘍性が低い非癌幹細胞ができるという特徴もある。この性質は細胞系譜の一方向性を生み出すことから、ヒエラルヒー (階層性) を構成することに対応すると考えられるが、癌に分化を当てはめて‘多分化能’と呼ぶかどうかは異論の多いところである。また、④薬剤耐性も指摘されている。多くの古典的な抗癌剤が細胞分裂期やDNA合成期に作用することに関連して、⑤細胞周期G₀期にいる、またはゆっくりと分裂しているために抗癌剤耐性となっていることが指摘されている。細胞周期回転とG₀期の制御の異常は、癌幹細胞研究の重要な課題である。

ただし、動物モデルに移植する実験では免疫不全マウスを使用することから解釈には注意を要する。免疫不全マウスには複数あり、免疫不全のより重篤なマウスのほうが異種移植での拒絶が弱いと考えられることから、ヒト腫瘍の臨床的な状況を忠実に反映しているかどうか吟味が必要である。たとえば、最初の白血病幹細胞の報告では1%以下のまれな細胞とされたが¹⁾、その後免疫不全度の高いマウスの開発が進み、2008年に高度免疫不全マウス (NOD/SCID IL-2受容体欠損) にメラノーマを移植した実験では37%前後に癌幹細胞様の細胞が認められた⁴⁾。この免疫不全マウスでの実験には今後の展開が期待されるが、①癌幹細胞に従来には知られていなかった

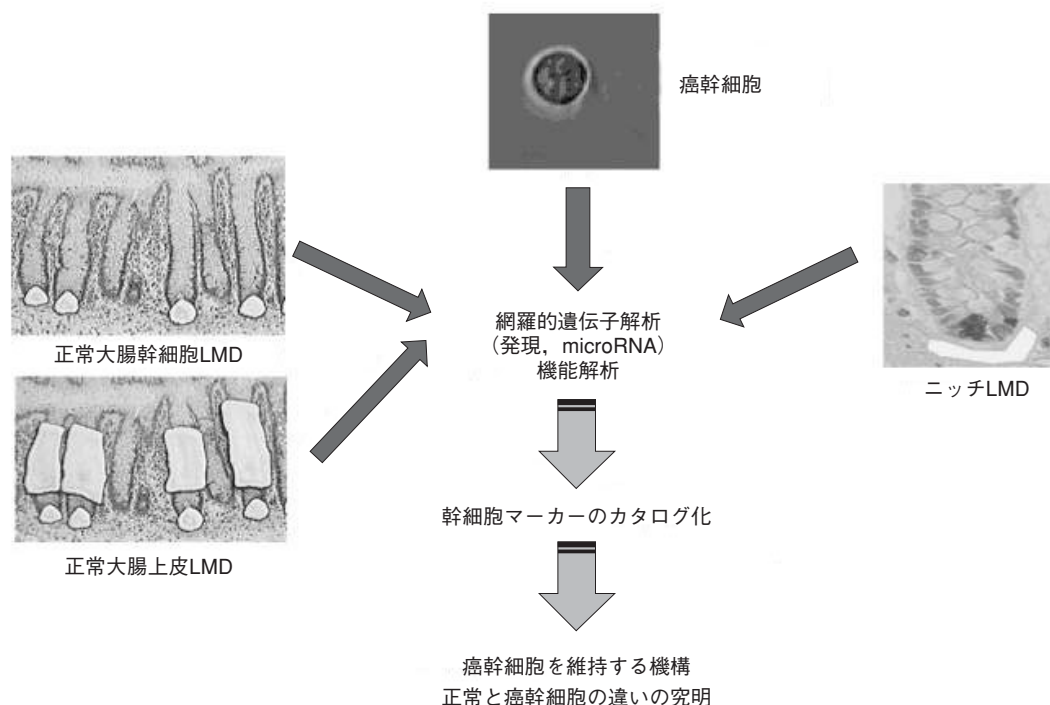


図1 正常と癌幹細胞を特徴付ける分子の探索

た新たな機能・集団があるのではないかと、②癌幹細胞の数的な問題よりも自己複製異常に関する病態解析、③癌細胞と正常細胞の相違（自験例を図1に示す）、④癌細胞のニッチによる守られ方という課題の解決が重要であり、臨床応用にも鍵を握ると考えられる。

Ⅱ. 正常幹細胞と癌幹細胞

癌幹細胞仮説に基づけば、癌の発生、進展は癌幹細胞の発生から始まることになる。現時点で癌幹細胞の起源は明らかになっていないが、癌幹細胞と正常組織幹細胞の性質には自己複製能や‘多分化能’など共通点が多いことより、癌が発生する組織の組織幹細胞もしくは前駆細胞から発生するという考え方が有力視されている。

大腸癌では、正常大腸粘膜上皮から腺腫を経て癌に至るadenoma carcinoma sequenceが多段階発癌のモデルとしてよく知られている。大腸の正常幹細胞は陰窩の基底膜直上に存在し、分化した細胞は消化管クリプトに沿って上方へ移動し約2～5日でアポトーシスを起こして消化管内に脱落する。このような短時間に段階的な遺伝子異常の蓄積が起こる確率は低いと考えられる。よって、腸管上皮に長い期間存在する正常幹細胞もしくは前駆細胞に遺伝子変化が蓄積され、通常は厳密にコントロールされている細胞

周期がこの遺伝子変化によって破綻することで癌化するという考え方には矛盾がないと思われる。実際に造血系幹細胞における研究では加齢に伴い癌化につながる遺伝子変異が正常幹細胞に蓄積されており、消化器癌でも幹細胞の存在は癌の発生に深く関与していると考えられている。

最近のマウスを用いた動物実験でも同様のことが強く示唆された⁵⁾。癌抑制遺伝子Apcが変異した腸管壁の底部に位置するLgr5陽性細胞から腫瘍細胞が発生すること、そのような癌幹細胞と考えられる癌細胞からはカテニン陽性の‘分化した’娘細胞ができて腫瘍を構成することが示された。この実験は、癌幹細胞は遺伝子変異によって、少なくとも幹細胞様の性質をもつ正常細胞集団から発生してきてヒエラルヒー（階層性）を形成する可能性を示している。

Ⅲ. 癌幹細胞研究の動向

フローサイトメトリーを用いた細胞膜上に存在する表面蛋白マーカーの解析で、CD133 (prominin-1) は造血系および神経系の幹細胞/前駆細胞だけでなく、白血病、脳腫瘍、肝臓癌、前立腺癌など様々な癌腫における幹細胞マーカーとして知られている。他にも複数の表面マーカーが癌幹細胞の同定、正常との差異の解明に有用とされ探求されている。この他、side population (SP) 分離法、浮遊細胞塊

(sphere)を用いる方法が癌幹細胞の同定法として用いられている。SP分離法は組織幹細胞濃縮方法の一つで、Hoechst33342という色素を細胞内に取り込ませ、verapamilなどABCトランスポーター阻害剤を用いて薬剤の排出能力をフローサイトメトリーで解析する方法である。SP細胞は抗癌剤抵抗性をもち腫瘍形成能が高く、癌幹細胞様の特徴をもっていることが明らかになっている。sphereは細胞を特殊条件下で培養することで得られる球形の細胞集団であり、幹細胞様の性質をもつ細胞を濃縮することが報告されている。大腸癌では、ヒト大腸癌切除組織よりフローサイトメトリーを用いて分離したCD133⁺細胞が、EGFおよびFGF2を添加した無血清培養条件下でsphereを形成し、NOD/SCIDマウスにおいて造腫瘍能が高いことが報告され、CD133⁺細胞が大腸癌の前駆細胞を発生させている可能性が示唆された。

Ⅳ. 今後の展望

固形腫瘍の発癌研究では19世紀ドイツのVirchowや、20世紀前半の山極勝三郎博士らに源流を求める長い歴史がある。どこから癌が発生するのか、組織幹細胞とどのような関係があるのか、多段階発癌とどう関連するのか、数多くの癌遺伝子・癌抑制遺伝子と癌幹細胞との関連性、低酸素でのニッチ環境と細胞の生存、遺伝子変異との関連性など、固形腫瘍ではcancer initiationという現象を総合的に理解することが求められる。国民の死亡原因の主因が癌であり、その半数が消化器癌であることから、この癌の克服は喫緊の課題である。最近では万能幹 (iPS)

細胞の作製には癌遺伝子であるc-mycが使用され、皮膚線維芽細胞の他、肝臓、胃上皮のiPS細胞が報告された。c-myc遺伝子を入れると頻度が高く未分化幹細胞の作製が可能であることが示されたことから、癌研究と再生医学との接点に関しても新たな局面を迎えた。そこでは、体性幹細胞の誘導過程と癌化はどう区別できるのか、癌と正常の相違を本質的に理解することが大切である。

文 献

- 1) Bruce, W.R. and van der Gaag, H.: A quantitative assay for the number of murine lymphoma cells capable of proliferation *in vivo*. *Nature* 199: 79–80, 1963.
- 2) Lapidot, T., Sirard, C., Vormoor, J., *et al.*: A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* 367: 645–648, 1994.
- 3) Haraguchi, N., Utsunomiya, T., Inoue, H., *et al.*: Characterization of a side population of cancer cells from human gastrointestinal system. *Stem Cells* 24: 506–513, 2006.
- 4) Quintana, E., Shackleton, M., Sabel, M.S., *et al.*: Efficient tumour formation by single human melanoma cells. *Nature* 456: 593–598, 2008.
- 5) Barker, N., Ridgway, R.A., van Es, J.H., *et al.*: Crypt stem cells as the cells-of-origin of intestinal cancer. *Nature* 457: 608–611, 2009.

第2回 研究助成の研究結果報告（要旨）

革新的研究助成・基礎

氏 名：西尾 和人

所属機関：近畿大学医学部・ゲノム生物学教室

研究課題：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

研究結果：新しいグライコミクス技術（高感度糖鎖ビーズ法）を用いた血漿中のN型糖鎖解析の臨床応用の実施として、膵癌患者の血中診断マーカーの探索研究を実施し、膵癌の診断に有用な2糖鎖を特定した。54例の膵癌患者および24例の良性肝胆道疾患患者の血漿から高感度糖鎖ビーズ法を用いて全N型糖鎖を抽出・精製し、MALDI-TOF-MSで測定した。得られた糖鎖ピークは外部標準糖鎖で補正して半定量的に解析した。74種類のN型糖鎖を解析対象とし、各ピークのN型糖鎖構造を決定し、最も診断に有用な糖鎖として3,031 m/zと2,362 m/zのN型糖鎖を特定した。この2糖鎖を用いた診断は、70%以上の精度で膵癌と良性膵疾患を判別することが可能であり、感度、特異度はそれぞれ0.772, 0.667であった。

この結果は一般的な腫瘍マーカーのCA19-9やDUPANなどで鑑別困難と考えられている良性膵疾患との鑑別でありながら、それらの腫瘍マーカーと同程度以上の診断率を示した。今回の高感度糖鎖ビーズ法を用いた血漿中のN型糖鎖解析は、採血による膵癌の診断に有用であることを示した。

革新的研究助成・臨床

氏 名：光富 徹哉

所属機関：愛知県がんセンター中央病院・胸部外科

研究課題：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

研究結果：われわれは以前より、Candidate gene approachによる肺癌（特に肺腺癌）の遺伝子異常の解析を行っており、日本人非小細胞肺癌における上皮成長因子受容体（EGFR）、KRAS、ERBB2、MET、LKB1遺伝子変異やMET遺伝子増幅を解析・報告してきた。これらの遺伝子変異や遺伝子増幅は、近年大きな注目を集めている分子標的治療の標的分子として実地臨床においても重要な意義をもつが、肺腺癌の1/3についてはこのような遺伝子異常は同定されていない。

平成20年度からは、従来からのCandidate gene approachの継続としてMEK1、AKT、ERBB4の遺伝子変異解析を継続する一方、より網羅的なアプローチとして受容体型チロシンキナーゼ（receptor tyrosine kinase, RTK）-アレイを用いた解析を開始した。これはEGFR、ERBB2-4、FGFR1-4、IGF-IR、MET、VEGFR1-3、RET、EphA1-7、EphB1-6など42種類のRTKに対する抗体がスポットされたニトロセルロース膜で、これに細胞や組織より抽出したlysateを反応させることでこれらRTKのチロシンリン酸化を迅速かつ高感度にスクリーニングできるものである。RTK-アレイを用いた解析により、非小細胞肺癌ではERBBファミリーとMETの活性化が中心であり、その他のRTK活性化の頻度・程度は小さいこと、既知の変異のない細胞株でもEGFRは活性化していること、KRAS遺伝子変異を有する細胞株ではIGF-IRの活性化の頻度が有意に高いことなどを見いだした。一方、EGFR遺伝子変異を有しEGFRのチロシンキナーゼ阻害剤に感受性の高い細胞株を低濃度の阻害剤の存在下に培養して作製した耐性細胞株の解析も行っているが、現在までのところ耐性に関与する新たなRTKは同定できていない。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：有馬 隆博 所属機関：東北大学未来医工学治療開発センター 研究課題：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
研究結果：癌の標準治療は、手術＋化学療法（カルボプラチン＋タキサン製剤）であり、化学療法に感受性が高い疾患であり、治療成績の向上は化学療法の進歩によるといえるが、進行卵巣癌（Ⅲ，Ⅳ期）の5年生存率は約20%でしかなく、依然として予後不良である。したがって、今後さらにより高い抗腫瘍効果が得られ、延命効果に寄与する薬物療法の開発が強く求められている。以前より、エピゲノム変異をターゲットとする治療の試みは行われている。また副作用による細胞毒性や癌増殖抑制濃度の問題点から慎重に行われ、標準治療との併用療法も報告されている。そのうち、ヒストン脱アセチル化酵素（HDACs）阻害効果をもつ抗癌剤のうちbevacizumabは、大腸癌、非小細胞性肺癌については米国など、世界各国で承認されている。本研究では、まず卵巣癌のエピジェネティックな修飾異常を示した。次に、難治性上皮性卵巣癌にbevacizumab単独および併用療法を用い、標的遺伝子としてインプリント遺伝子に着目し、エピジェネティックな修飾異常について、その発現の回復と修飾を改善する薬剤の有効性について基礎的検討を行った。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：中山 俊憲 所属機関：千葉大学大学院医学研究院・免疫発生学 研究課題：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
研究結果：NKT細胞のもつ強力な抗腫瘍効果の臨床応用をめざすNKT細胞免疫療法の臨床研究を施行している。現在までに、 <i>in vivo</i> でのNKT細胞活性化を目的とした α -ガラクトシルセラミド（ α -GalCer）パルス樹状細胞（DC）療法を施行し、末梢血での定量的免疫モニタリングによりNKT細胞免疫系の活性化ならびに全生存期間の延長を認めている。NKT細胞免疫系のもつ抗腫瘍効果メカニズムのさらなる解析のために、肺癌での切除標本を用いて腫瘍局所におけるNKT細胞免疫系の解析を施行した。その結果、 α -GalCerパルスDC投与により、活性化したNKT細胞の腫瘍への浸潤が明らかに増強していることが判明し、抗腫瘍効果に貢献している可能性が示唆された。さらにNKT細胞免疫療法により免疫反応を惹起でき、長期生存が得られた症例の末梢血リンパ球における遺伝子発現解析をcDNA microarrayにて行った。その結果、免疫反応の増強が認められた症例に特異的な複数の遺伝子発現変化を認め、NKT細胞免疫治療の効果判定につながるバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：黒川 峰夫 所属機関：東京大学医学部附属病院・血液・腫瘍内科 研究課題：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
研究結果：本研究では、白血病関連転写因子AML1ならびにEvi-1に着目し、それらを起点とした転写ネットワークの解明および新規治療標的の同定を行った。まず、AML1欠失造血幹細胞と正常造血幹細胞の遺伝子発現プロファイルを比較し、AML1欠失細胞でNF- κ Bシグナルが活性化されていることを見いだした。NF- κ Bシグナルは様々なAML1関連白血病モデルでも活性化されており、また、これらの白血病細胞はNF- κ B阻害剤に強い感受性を示した。次に、条件的Evi-1欠失マウスを用いてゲノムワイドな遺伝子発現解析を行い、Evi-1を活性化する上流遺伝子としてMLL転座型標的遺伝子、Evi-1の下流標的遺伝子としてPbx1を同定した。またEvi-1の転写制御機構について研究を進め、Evi-1が複数のヒストン

メチル化酵素 (SUV39H1, G9a) と結合, 協調して, 転写制御や白血病発症に関与していることを明らかにした。さらに, Pbx1やヒストンメチル化酵素の発現抑制によりEvi-1の造腫瘍活性が低下することを, Evi-1高発現白血病モデルを用いて示した。これらの結果は, 難治性白血病に対する新規分子標的療法開発のための基盤となる貴重な成果と考えられる。

先駆的研究助成・基礎

氏 名: 井本 逸勢

所属機関: 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

研究課題: 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

研究結果: 本課題では, われわれがこれまで進めてきた自作BACアレイを用いたゲノムコピー数あるいはメチル化異常領域を指標にした新規癌遺伝子・癌抑制遺伝子の同定の過程で未同定の標的分子を, 増幅領域内遺伝子候補の発現解析とノックダウンによる癌細胞の増殖などの悪性形質への‘依存性 (oncogene addiction)’を評価することにより同定する新規アプローチに関し, 食道扁平上皮癌 (ESCC) と口腔扁平上皮癌 (OSCC) の二つの腫瘍型における2増幅領域をモデルにして検討した。その結果, ESCCの1q32-41.1増幅領域内の23遺伝子ならびにOSCCの19q13.12-q13.2増幅領域内の49遺伝子から, 増幅に伴い高発現すると同時に正常組織に比較して癌細胞や臨床検体において高頻度に発現亢進し, siRNAによる遺伝子のノックダウンにより発現量依存的に増殖抑制効果を認め, さらに臨床検体での高発現が術後生存における予後と相関する新規癌遺伝子候補として, SMYD2とPAK4をそれぞれ同定した。これらの結果は, 本アプローチが, これまでに蓄積した癌のゲノム・エピゲノム異常の情報を基盤に, トランスレーショナルリサーチ推進のためのシーズとなり得る新規診断マーカー・治療標的遺伝子の効率よい同定に寄与する可能性を示している。

先駆的研究助成・基礎

氏 名: 芦原 英司

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: 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

研究結果: 悪性中皮腫は, アスベスト吸入による発症がわが国においても社会問題となっており, かつ有効な治療法がいまだ確立されてない。本研究は, 悪性中皮腫に対する新規治療法の開発がその目的である。今後, 新規治療法として開発が進むであろうRNA干渉療法と, われわれが以前よりその抗がん作用に注目してきたビスホスホネート製剤 (BPs) を用いて, 悪性中皮腫に対する抗腫瘍効果を検討した。

1) 悪性中皮腫に対するPLK-1 siRNAを用いた抗腫瘍効果の検討

中皮腫へのターゲットとしてPolo-like kinase-1 (PLK-1) を選び, そのsiRNAを作製し*in vitro*において, 抗腫瘍効果を確認した。容量依存性に悪性中皮腫細胞の増殖を抑制し, アポトーシスによる細胞死を誘導することを明らかにした。

2) 第三世代BPsであるゾレドロン酸 (ZOL) の抗腫瘍効果

次に, 中皮腫細胞に対するZOLの抗腫瘍効果を検討した。容量依存性に細胞増殖を抑制し, アポトーシスを誘導することを明らかにした。また, その作用機序として, Ras関連蛋白のプレニル化を抑制することで増殖シグナルを途絶させることを明らかにした。さらに, PLK-1 siRNAとの併用投与においては, 低容量では相乗作用があることを明らかにした。

3) 中皮腫担がんモデルによる検討

正所性中皮腫モデルを用いて, *in vivo*における治療効果を検討した。しかし, アテロコラーゲンをDDS

として用いた場合は十分なノックダウン効果は認めず、またLIC-101を用いて行った場合はLIC単独においても増殖抑制を示し、現在のところ有意な結果はでていない。今後他のDDSを用いて検討予定である。

4) 総括

悪性中皮腫に対してPLK-1 siRNAは増殖抑制効果を有し、またZOLとの併用効果を有することが明らかとなった。現時点までの*in vitro*の結果を投稿予定であり、現在執筆中である。

先駆的研究助成・基礎

氏名：中村英二郎

所属機関：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

研究課題：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

研究結果：進行性腎細胞癌に対するVEGF標的治療は20～40%に抗腫瘍効果を認めるが、事前に効果を予測するマーカーの同定が望まれる。われわれは、マウスの正常および腫瘍モデル血管の形態学的検討においてVEGF依存性に増殖・維持される血管の内皮細胞には多数のfenestrationが発現していることを報告しており、RCCの腫瘍血管においても同様の形態学的特徴がVEGF標的治療の効果を予測するバイオマーカーとなり得るか検討を行った。淡明型腎細胞癌（CC-RCC）の手術検体ならびにxenograft modelを用いて電子顕微鏡下にfenestrationを同定・定量化し、*VHL*変異の有無との相関を調べるとともにVEGF抗体（bevacizumab）による抗腫瘍効果との相関を検討した。*VHL*変異を有するRCC検体は野生型に比べendothelial fenestrationの発現が多く認められ、この結果はxenograft腫瘍血管微細構造においても再現可能であり、bevacizumab投与により*VHL*^{-/-} xenograftのみ有意に腫瘍増殖が抑制され、腫瘍血管密度およびEF発現量が減少した。この結果から、*VHL*変異を有するCC-RCCはVEGF依存性腫瘍血管が多く存在し、VEGF標的治療に対する効果が高い可能性が示唆された。*HIF2α*発現*VHL*^{+/+} RCC細胞株の検討により、HIF・VEGFを介さないpVHLの機能がVEGF依存性血管の増殖・維持に関与していると推察されることから、VEGF標的治療の対象症例を選択する上でendothelial fenestrationは形態学的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：山本 博幸

所属機関：札幌医科大学医学部・内科学第一講座

研究課題：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

研究結果：インスリン様増殖因子（insulin-like growth factor, IGF）-同受容体（IGF-IR）は、消化器癌の発癌・進展において重要な役割を担っていることを明らかにしてきた。われわれはこれまでdominant negative（dn）として働くIGF-IR（IGF-IR/dn）が、消化器癌細胞に対して癌化抑制・腫瘍退縮をもたらすことを報告してきた。本研究では、実用化に重点をおき、IGF-IRに対する新規チロシンキナーゼ阻害剤（tyrosine kinase inhibitor）であるNPV-AEW541（以下、TKI）およびsiRNAなどの消化器癌細胞に対する効果について検討した。IGF-IRに対する阻害作用によりいずれも消化器癌細胞の増殖は抑制された。IGF-IR阻害は、ストレス（熱、飢餓など）刺激や抗癌剤によるアポトーシス誘導能を有意に増強した。下流シグナルでは、主としてAkt-1を介したシグナルを抑制した。IGF-IR阻害はマウス皮下腫瘍の発育を抑制し、5-FUとの併用療法は、単独療法より著明な抗腫瘍効果を発揮した。TKIはインスリンシグナルへの影響を示さなかった。IGF-IRは消化器癌の実用的な分子標的療法の標的として有望であることが示された。

先駆的研究助成・臨床

氏 名：湯浅 健

所属機関：癌研有明病院・化学療法科，癌研究会・臨床研究部

研究課題：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—

研究結果：申請者の研究目標は、『泌尿器科癌における発癌の解明とそれに基づいたあたらしいバイオマーカーの発見および分子標的治療法の開発』である。今回の研究では、1) オーダーメイド医療をめざした宿主の遺伝子因子の解析からは、抗癌剤治療の副作用に関与する遺伝子の解明、2) 骨代謝に関しては、前立腺癌患者の内分泌治療と骨密度の関係について、骨転移および微小転移の解明からはオステオプロテゲリン遺伝子と前立腺癌の進行について、3) あたらしい免疫療法の開発研究では $\gamma\delta$ T細胞を用いた細胞治療について、4) 臨床データの解析からは、前立腺癌の再生検時の基準・危険因子などを報告した。現在、新規膀胱内注入療法の開発に関しても正所性膀胱癌マウスモデルを用いて研究を継続している。

先駆的研究助成・臨床

氏 名：清谷 一馬

所属機関：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

研究課題：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

研究結果：エストロゲン受容体陽性乳癌患者の手術後の癌再発予防に、現在ではタモキシフェンおよびアロマターゼ阻害薬が広く用いられている。しかしながら、これらの薬はすべての患者にとって有効ではなく、補助ホルモン療法を受けている患者の4~5人に1人は再発してしまう。本研究では、タモキシフェンおよびアロマターゼ阻害薬の治療効果および副作用に影響を及ぼす遺伝子多型を同定することを目的とした。タモキシフェン単剤による術後補助療法を受けている227人の乳癌患者のCYP2D6の遺伝子型（*4, *5, *6, *10, *14, *18, *21, *36, *41およびコピー数）をTaqMan法およびInvader法により判定した。日本人で頻度の高いCYP2D6 *10をホモ接合体で有する患者群（CYP2D6 *10/*10）では、CYP2D6 *1/*1の患者群およびCYP2D6 *1/*1+*1/*10の患者群と比較して有意に無再発生存期間が短かった（logrank $p=0.00019$ および $p=0.013$ ）。また、Cox比例ハザードモデルを用いた多変量解析の結果、CYP2D6遺伝子型は独立した無再発期間規定因子であることが明らかとなった（ $p=0.0005$ ；調整ハザード比，7.41；95%信頼区間，2.39-22.97）。以上の結果より、CYP2D6 *10がタモキシフェンによる乳癌の術後補助療法の治療効果に影響を及ぼすことが明らかとなった。

氏 名：粕谷 英樹

所属機関：名古屋大学大学院医学系研究科・機能構築医学専攻・国際交流室/消化器外科

研究課題：腫瘍溶解性ウイルスを用いた癌臨床試験

研究結果：臨床試験の患者数を蓄積し、より正確な臨床試験データの解析が可能となった。6例の膵癌症例へのHF10投与を施行し当施設でのHF10投与例は頭頸部癌3例、乳癌6例、膵癌6例の合計15例となった。今後は投与方法を変えて術後3日間のHF10連続投与後に1週間ごとの内視鏡下でのHF10投与を追加する方法でさらに膵癌症例3例を予定している。

本研究では、HF10を癌細胞に局注し、癌細胞の体積や安全性などを評価した。2003年より15例（耳鼻咽喉科頭頸部癌3例を含む）を対象にHF10の接種量を増量するphase I studyを施行したが、ウイルスに起因するような副作用は確認されず、phase I studyとしての安全性の面では施行最高dose $1 \times 10^6 \times 3$ 回でも安全性の面では問題は認められなかった。

膵癌症例6例ではCA19-9の上昇がみられた5例中3例で腫瘍マーカーの低下を認めた。また、以下のよう

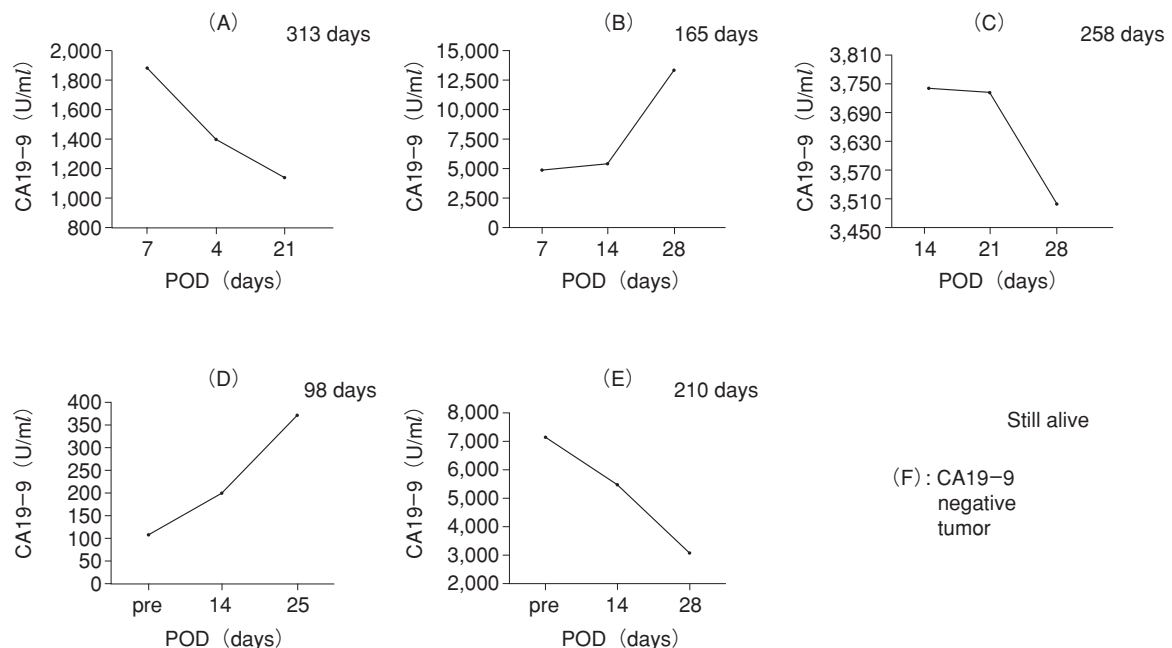


図1 Tumor marker CA19-9 movement after virus-injection

平成20年度事業報告及び平成21年度事業経過報告

(平成20年7月1日～平成21年6月30日)

平成21年6月10日、当法人（一般財団法人小林がん学術振興会）は一般社団法人（旧有限責任中間法人）小林がん学術振興会を吸収合併し、全ての事業を承継した。

そこで、本誌の事業報告を前年発行『展望』No. 2の事業報告を引き継いだ内容とするために、当法人と一般社団法人小林がん学術振興会の実施内容を合算した経過報告とした。

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（定款第5条第1号）

全国の癌研究機関から下記の要領で公募を実施し、助成対象となる研究を決定した。

公募時期 平成20年11月1日～平成21年2月27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

応募結果 基礎10件、臨床4件、合計14件

選考委員会において審査及び選定後、理事会にて決定した。

助成対象 基礎1件、臨床2件、合計3件

助成金額 1件300万円 総額900万円

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（定款第5条第3号）

全国の癌研究機関から下記の要領で公募を実施し、助成対象となる研究を決定した。

公募時期 平成20年11月1日～平成21年2月27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

応募結果 基礎69件、臨床39件、合計108件

選考委員会において審査及び選定後、理事会にて決定した。

助成対象 基礎6件、臨床4件、合計10件

助成金額 1件100万円 総額1,000万円

3. 最新がん薬物療法に関するシンポジウムの開催及び刊行物を通じた普及啓発活動に対する助成

(定款第5条第4号)

1) がん薬物療法に精通した薬剤師に対して、最新がん薬物療法分野に関する助成事業として日本病院薬剤師会の協力を頂き、第1回がん専門薬剤師海外派遣事業を開始した。

米国がん専門病院（Memorial Sloan-Kettering Cancer Center）での実地研修ならびに国際シンポジウムThe Chemotherapy Foundation Symposium; New York Cityへの参加

公募時期 平成21年6月10日～平成21年7月15日

公募方法 当法人及び日本病院薬剤師会のホームページ

2) がんの専門看護に精通した看護師に対して、最新がん薬物療法に関する助成事業

日本がん看護学会が実施するがん化学療法看護における国際教育セミナーの企画・開催に関する事業に対して助成を実施する。

4. その他当法人の目的を達成するに必要な事業（定款第5条第5号）

研究助成事業に関する内容を掲載するとともに、最新がん薬物療法の現状と展望並びに当法人に関する情報等を掲載した会誌『展望』No. 2を刊行して無償で配布し、医療関係者の閲覧を依頼した。

刊行時期 平成20年11月1日

刊行部数 4,000部

配布対象 医学系・歯学系・薬学系大学及びがん診療連携拠点病院の図書室等

日本癌学会・日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会評議員等

貸借対照表の要旨（平成21年3月31日現在）

科 目		金額（円）
資産の部	流動資産	3,575,677
	合 計	3,575,677
負債及び正味財産の部	流動負債	36,800
	一般正味財産	3,538,877
	合 計	3,575,677

一般財団法人小林がん学術振興会 第3回 研究助成金贈呈式



平成21年6月27日 於：経団連会館 ルビールーム

最新がん薬物療法に関するシンポジウムの開催及び刊行物を通じた
普及啓発活動に対する助成 助成対象者一覧

第1回 がん専門薬剤師海外派遣の助成

(五十音順)

	氏 名	所属施設名・部門名
団 長	大石 了三	九州大学病院・薬剤部
研 修 者	神林 祐子	京都府立医科大学附属病院・薬剤部
研 修 者	村上 通康	松山赤十字病院・薬剤部
研 修 者	渡邊 裕之	九州大学病院・薬剤部

第3回 研究助成金受領者一覧

がん薬物療法に関する革新的治療法に対する研究助成及び表彰（革新的研究）

	研究者氏名	所属機関名・研究課題名
基礎	矢守 隆夫	財団法人癌研究会癌化学療法センター・分子薬理部 がん分子標的薬創薬のための革新的がん細胞情報システムの開発と応用
臨床	珠玖 洋	三重大学大学院医学系研究科・がんワクチン治療学講座/遺伝子・免疫細胞治療学講座 難治性腫瘍に対するナノパーティクル抗原デリバリーシステムCHPとがん精巢抗原蛋白質の複合体がんワクチンの開発
	森 正樹	大阪大学大学院・消化器外科学 新時代を切り拓く消化器癌幹細胞の標的化プロジェクト

がん薬物療法に関する先駆的治療法に対する研究助成（先駆的研究）

	研究者氏名	所属機関名・研究課題名
基礎	千葉 滋	筑波大学大学院人間総合科学研究科・血液病態制御医学分野（血液内科） Notchシグナルを分子標的とする抗白血病治療薬の開発研究
	清宮 啓之	財団法人癌研究会癌化学療法センター・分子生物治療研究部 固形がんにおけるテロメア動態の個性を指標とした新規がん薬物療法の開発
	青木 一教	国立がんセンター研究所・がん宿主免疫研究室 固形がんの免疫寛容を打破する造血幹細胞移植と、インターフェロン遺伝子治療の複合療法の開発
	幸谷 愛	東京大学医科学研究所先端医療研究センター・分子療法分野/血液腫瘍科 イマチニブ耐性を克服するためのgeneticアプローチ
	山本 雅裕	大阪大学大学院医学系研究科・免疫制御学 ガン関連ユビキチン関連分子の動態解析を通じた人為的制御基盤の構築
	片桐 豊雅	徳島大学疾患ゲノム研究センター・ゲノム制御分野 遺伝子発現情報解析に基づいたトリプルネガティブ乳癌治療標的分子の探索と発症機構の解明
臨床	鈴木 拓	札幌医科大学・内科学第一講座 消化器がんにおけるエピジェネティックな遺伝子サイレンシング制御による治療法の開発
	矢野 聖二	金沢大学がん研究所・腫瘍内科研究分野 肝細胞増殖因子を標的とした上皮成長因子受容体阻害薬耐性の克服に向けた橋渡し研究
	石井 秀始	九州大学生体防御医学研究所・細胞機能制御学部門・分子腫瘍学分野 消化器癌幹細胞のモデルの開発
	馬場 秀夫	熊本大学大学院医学薬学研究部・先端生命医療科学部門・生育再建・移植医学講座・消化器外科分野 血清中のmicroRNA発現による消化器癌の化学療法の治療効果判定法の開発と臨床応用

一般財団法人 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、一般財団法人小林がん学術振興会（英文名称：Kobayashi Foundation for Cancer Research）と称する。

第 2 条 (事務所)

当法人は、主たる事務所を東京都千代田区に置く。

第 3 条 (規律)

当法人は、別に定める自主行動基準の理念と規範に則り、事業を公正かつ適正に運営し、第 4 条に掲げる公益目的の達成と社会的信用の維持・向上に努めるものとする。

第 2 章 目的及び事業

第 4 条 (目的)

当法人は、がん薬物療法に関する革新的研究に対する助成及び表彰並びに先駆的研究に対する助成、がん治療分野における優れた社会活動に対する表彰及び最新の学術情報の普及啓発を通じた人材育成活動に対する助成を行うことにより、当該分野の学術及び科学技術の振興を図り、もってがん治療成績の向上及び進展に寄与することを目的とする。

第 5 条 (事業)

当法人は、前条の目的を達成するため、次の事業を行う。

- (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
 - (2) がん治療分野におけるめざましい社会的貢献に対する表彰
 - (3) がん薬物療法に関する先駆的治療法に対する研究助成
 - (4) 最新がん薬物療法に関するシンポジウムの開催及び刊行物を通じた普及啓発活動に対する助成
 - (5) その他当法人の目的を達成するに必要な事業
- 2 前項第1号及び第3号の事業は、日本全国に

において、また、前項第2号、第4号及び第5号の事業は、本邦及び海外において、行うものとする。

第 6 条 (公告の方法)

当法人の公告は、官報に掲載する方法による。

第 3 章 資産及び会計

第 7 条 (財産の拠出)

設立者は、別紙に掲げる財産目録に記載された財産を、当法人のために拠出する。

第 8 条 (事業年度)

当法人の事業年度は、毎年4月1日から翌年3月31日までの年1期とする。

第 9 条 (事業計画及び収支予算)

当法人の事業計画書、収支予算書、資金調達及び設備投資の見込みを記載した書類については、毎事業年度開始の日の前日までに、代表理事が作成し、理事会の決議を経て、評議員会へ報告するものとする。これを変更する場合も、同様とする。

- 2 前項の書類については、主たる事務所に、当該事業年度が終了するまでの間備え置くものとする。

第10条 (事業報告及び決算)

当法人の事業報告及び決算については、毎事業年度終了後、代表理事が次の書類を作成し、監事の監査を受けた上で、理事会の承認を受けなければならない。

- (1) 事業報告
 - (2) 事業報告の附属明細書
 - (3) 貸借対照表
 - (4) 損益計算書（正味財産増減計算書）
 - (5) 貸借対照表及び損益計算書（正味財産増減計算書）の附属明細書
 - (6) 財産目録
- 2 前項の承認を受けた書類のうち、第1号、第3号、第4号及び第6号の書類については、定時評議員会に提出し、第1号の書類についてはその内容を報告し、その他の書類については承認を受けなければならない。

- 3 第1項の書類のほか、次の書類を主たる事務所に5年間備え置き、一般の閲覧に供するとともに、定款を主たる事務所に備え置き、一般の閲覧に供するものとする。

- (1) 監査報告
- (2) 理事及び監事並びに評議員の名簿
- (3) 理事及び監事並びに評議員の報酬等の支給の基準を記載した書類
- (4) 運営組織及び事業活動の状況の概要及びこれらに関する数値のうち重要なものを記載した書類

第11条（剰余金の処理）

当法人は、剰余金の分配を行わないものとする。

第4章 評議員

第12条（種類及び定数）

当法人に評議員3名以上10名以内を置く。

第13条（評議員の選任及び解任）

評議員の選任及び解任は、一般社団法人及び一般財団法人に関する法律（以下「一般社団・財団法人法」という。）の規定に従い、評議員会の決議により行う。

- 2 評議員を選任する場合には、次の各号の要件をいずれも満たさなければならない。

- (1) 各評議員について、次のイからへに該当する評議員の合計数が評議員の総数の3分の1を超えないものであること

- イ 当該評議員及びその配偶者又は3親等内の親族
- ロ 当該評議員と婚姻の届出をしていないが事実上婚姻関係と同様の事情にある者
- ハ 当該評議員の使用人
- ニ ロ又はハに掲げる者以外の者であって、当該評議員から受ける金銭その他財産によって生計を維持しているもの
- ホ ハ又はニに掲げる者の配偶者
- ヘ ロからニまでに掲げる者の3親等内の親族であって、これらの者と生計を一にするもの

- (2) 他の同一の団体（公益法人を除く。）の次のイからニに該当する評議員の合計数が評議員の総数の3分の1を超えないものであること

- イ 理事
- ロ 使用人
- ハ 当該他の同一の団体の理事以外の役員（法人でない団体で代表者又は管理人の定めのあるものにあつては、その代表者又は管理人）又は業務を執行する社員である者

- ニ 次に掲げる団体においてその職員（国會議員及び地方公共団体の議会の議員を除く。）である者

- ①国の機関
- ②地方公共団体
- ③独立行政法人通則法第2条第1項に規定する独立行政法人
- ④国立大学法人法第2条第1項に規定する国立大学法人又は同条第3項に規定する大学共同利用機関法人
- ⑤地方独立行政法人法第2条第1項に規定する地方独立行政法人
- ⑥特殊法人（特別の法律により特別の設立行為をもって設立された法人であつて、総務省設置法第4条第15号の規定の適用を受けるものをいう。）又は認可法人（特別の法律により設立され、かつ、その設立に関し行政官庁の認可を要する法人をいう。）

- (3) 評議員には、監事及びその親族その他特殊の関係がある者が含まれてはならない。

第14条（任期）

評議員の任期は、選任後4年以内に終了する事業年度のうち最終のものに関する定時評議員会の終結の時までとし、再任を妨げない。

- 2 任期の満了前に退任した評議員の補欠として選任された評議員の任期は、退任した評議員の任期の満了する時までとし、再任を妨げない。
- 3 評議員は、第12条に定める定数に足りなくなるときは、任期の満了又は辞任により退任した後も、新たに選任された者が就任するまで、なお評議員として権利義務を有する。

第15条（評議員に対する報酬等）

評議員は無報酬とする。

- 2 評議員に対して、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。

第16条（責任の免除）

当法人は、評議員の一般社団・財団法人法第198条において準用される第111条第1項の賠償責任について、総評議員の同意によって、免除することができる。

第5章 評議員会

第17条（構成と種類）

評議員会は、すべての評議員をもって構成する。

- 2 評議員のうち、1名を評議員会議長とする。

第18条（評議員会議長）

評議員会議長は、評議員会において選定及び解職される。

- 2 評議員会議長は、評議員会の議長を行う。
- 3 評議員会議長が欠けたとき又は評議員会議長に事故があるときは、出席した評議員の中から議長を選定する。

第19条（権限）

評議員会は、次の事項について決議する。

- (1) 理事及び監事の選任及び解任
 - (2) 理事及び監事の報酬等の総額及び支給の基準
 - (3) 貸借対照表及び正味財産増減計算書並びにこれらの附属明細書の承認
 - (4) 定款の変更
 - (5) 残余財産の処分
 - (6) 合併契約の承認、事業の全部又は一部の譲渡及び公益目的事業の全部廃止
 - (7) 理事会において評議員会に付議した事項
 - (8) その他評議員会で決議するものとして法令又はこの定款で定められた事項
- 2 前項にかかわらず、個々の評議員会においては第23条第1項の書面又は同条第2項の電磁的方法に記載した目的である事項以外の事項は、決議することができない。

第20条（理事の選任権限と第三者が関与できる範囲）

評議員会において理事を選任する場合には、設立者の意見を参考にすることができる。

第21条（種類及び開催）

評議員会は、定時評議員会及び臨時評議員会の2種とする。

- 2 定時評議員会は、毎事業年度終了後3ヶ月以内に開催する。

- 3 臨時評議員会は、必要に応じて開催することができる。

第22条（招集）

評議員会は、法令に別段の定めがある場合を除き、理事会の決議に基づき代表理事が招集する。

- 2 評議員は、代表理事に対し、評議員会の目的である事項及び招集の理由を示して、評議員会の招集を請求することができる。
- 3 前項による請求があったときは、代表理事は遅滞なく評議員会を招集しなければならない。

第23条（招集の通知）

代表理事は、評議員会の開催日の1週間前までに、評議員に対して、会議の日時、場所、目的及び審議事項を記載した書面をもって通知を発しなければならない。

- 2 代表理事は、前項の書面による通知に代えて、法令で定めるところにより、あらかじめ、評議員に対し、その用いる電磁的方法の種類及び内容を示し、書面又は電磁的方法の承諾を得ることによって、電磁的方法により通知を発することができる。
- 3 第1項の規定にかかわらず、評議員会は、評議員全員の同意があるときは、招集の手続を経ることなく開催することができる。

第24条（定足数）

評議員会は、評議員の過半数以上の出席がなければ会議を開くことができない。

第25条（決議）

評議員会の決議は、法令又はこの定款に別段の定めがある場合を除き、決議について特別の利害関係を有する評議員を除く評議員の過半数が出席し、その過半数をもって行う。

- 2 前項の規定にかかわらず、次の決議は、決議について特別の利害関係を有する評議員を除く評議員の3分の2以上に当たる多数をもって行わなければならない。
- (1) 監事の解任
 - (2) 定款の変更（ただし、この定款の第4条又は第13条を変更する場合を除く。）
 - (3) 吸収合併及び新設合併

(4) その他法令で定められた事項

- 3 理事又は監事を選任する議案を決議するに際しては、候補者ごとに第1項の決議を行わなければならない。理事又は監事の候補者の合計数が第28条に定める定数を上回る場合には、過半数の賛成を得た候補者の中から得票数の多い順に定数の枠に達するまでの者を選任することとする。

第26条（決議の省略）

理事が、評議員会の決議の目的である事項について提案した場合において、その提案について、議決に加わることのできる評議員の全員が書面又は電磁的記録により同意の意思表示をしたときは、その提案を可決する旨の評議員会の議決があったものとみなすものとする。

第27条（議事録）

評議員会の議事については、法令で定めるところにより、議事録を作成する。

- 2 出席した評議員会議長及び理事は、前項の議事録に署名又は記名押印する。

第6章 役員等

第28条（役員の種類及び定数）

当法人に、次の役員を置く。

- (1) 理事 3名以上8名以内
- (2) 監事 3名以内
- 2 理事のうち1名を代表理事とする。
- 3 代表理事以外の理事のうち、1名を常任理事とすることができる。
- 4 前項の常任理事をもって一般社団・財団法人法第197条で準用する第91条第1項第2号の業務執行理事とする。

第29条（役員の選任）

理事及び監事は、評議員会の決議によって選任する。

- 2 代表理事及び常任理事は、理事会の決議によって理事の中から選定する。

第30条（理事の職務及び権限）

理事は、理事会を構成し、法令及びこの定款で定めるところにより、職務を執行する。

- 2 代表理事は、法令及びこの定款で定めるところにより、当法人を代表し、その業務を執行し、常任理事は、理事会において別に

定める職務権限規程により、当法人の業務を分担執行する。

- 3 代表理事及び常任理事は、毎事業年度毎に4ヶ月を超える間隔で2回以上、自己の職務の執行の状況を理事会に報告しなければならない。

第31条（監事の職務及び権限）

監事は、次に掲げる職務を行う。

- (1) 理事の職務の執行を監査し、法令で定めるところにより、監査報告を作成すること
- (2) 評議員会及び理事会に出席し、必要あると認めるときは意見を述べること
- (3) 理事が不正の行為をし、若しくはその行為をするおそれがあると認めるとき、又は法令若しくは定款に違反する事実若しくは著しく不当な事実があると認めるときは、これを評議員会及び理事会に報告すること
- (4) 前号の報告をするため必要があるときは、代表理事に理事会の招集を請求すること
ただし、その請求の日から5日以内に、2週間以内の日を理事会とする招集通知が発せられない場合は、直接理事会を招集すること
- (5) 理事が評議員会に提出しようとする議案、書類その他法令で定めるものを調査し、法令若しくは定款に違反し、又は著しく不当な事項があると認めるときは、その調査の結果を評議員会に報告すること
- (6) 理事が当法人の目的の範囲外の行為その他法令若しくは定款に違反する行為をし、又はその行為をするおそれがある場合において、その行為によって当法人に著しい損害が生ずるおそれがあるときは、その理事に対し、その行為をやめることを請求すること
- (7) その他監事に認められた法令上の権限を行使すること

第32条（役員の任期）

理事の任期は、選任後2年以内に終了する事業年度のうち最終のものに関する定時評議員会の終結の時までとし、再任を妨げない。

- 2 監事の任期は、選任後4年以内に終了する事業年度のうち最終のものに関する定時評議

- 員会の終結の時までとし、再任を妨げない。
- 3 補欠又は増員により選任された理事の任期は、前任者又は現任者の残任期間とする。
 - 4 補欠により選任された監事の任期は、前任者の残任期間とする。
 - 5 理事又は監事は、第28条に定める定数に足りなくなるときは、任期の満了又は辞任により退任した後も、新たに選任された者が就任するまで、なお理事又は監事としての権利義務を有する。

第33条（役員の解任）

理事又は監事が、次のいずれかに該当するときは、評議員会の決議によって解任することができる。

- (1) 職務上の義務に違反し、又は職務を怠ったとき
- (2) 心身の故障のため、職務の執行に支障があり、又はこれに堪えないとき

第34条（報酬等）

理事及び監事は、無報酬とする。ただし、常勤の理事に対しては、評議員会において別に定める総額の範囲内で、評議員会において別に定める報酬等の支給の基準に従って算定した額を報酬等として支給することができる。

第35条（役員等のうち親族等の数）

当法人の理事のうちには、理事のいずれか1人及びその親族その他特殊の関係がある者の合計数が、理事総数（現在数）の3分の1を超えて含まれることにはならない。

- 2 当法人の監事には、当法人の理事（親族その他特殊の関係がある者を含む。）及び評議員（親族その他特殊の関係がある者を含む。）並びに当法人の使用人が含まれてはならない。また、各監事は、相互に親族その他特殊の関係があってはならない。
- 3 本条及び13条2項3号において「特殊の関係がある者」とは、次に掲げる者とする。
 - (1) 当該親族関係を有する役員等と婚姻の届出をしていないが事実上婚姻関係と同様の事情がある者
 - (2) 当該親族関係を有する役員等の使用人及び使用人以外の者で当該役員等から受ける金銭その他の財産によって維持しているもの

- (3) 前二号に掲げる者の親族でこれらの者と生計を一にしているもの
- (4) 当該親族関係を有する役員等及び前三号に掲げる者のほか、次に掲げる法人の法人税法第2条第15号に規定する役員（イにおいて「会社役員」という。）又は使用人である者
 - イ) 当該親族関係を有する役員等が会社役員となっている他の法人
 - ロ) 当該親族関係を有する役員等及び前三号に掲げる者並びにこれらの者と法人税法第2条第10号に規定する政令で定める特殊の関係のある法人を判定の基礎にした場合に同号に規定する同族会社に該当する他の法人

第36条（取引の制限）

理事が次に掲げる取引をしようとする場合は、その取引について重要な事実を開示し、理事会の承認を得なければならない。

- (1) 自己又は第三者のためにする当法人の事業の部類に属する取引
 - (2) 自己又は第三者のためにする当法人との取引
 - (3) 当法人がその理事の債務を保証することその他理事以外の者との間における当法人とその理事との利益が相反する取引
- 2 前項の取引をした理事は、その取引の重要な事実を遅滞なく、理事会に報告しなければならない。

第37条（責任の免除）

当法人は、役員的一般社団・財団法人法第198条において準用される第111条第1項の賠償責任について、法令に定める要件に該当する場合には、評議員会の決議によって、賠償責任額から法令に定める最低責任限度額を控除して得た額を限度として、免除することができる。

第38条（会長及び顧問）

当法人に、会長1名及び顧問3名以内を置くことができる。

- 2 会長及び顧問の選任及び解任は、理事会において決議する。
- 3 会長及び顧問は、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。

第39条（会長及び顧問の職務）

顧問は、代表理事の諮問に応え、代表理事に対し、意見を述べることができる。

- 2 会長は、代表理事の委嘱に応え、第5条第1項に定める研究助成及び表彰の贈呈者となることができる。

第7章 理事会

第40条（構成）

理事会は、すべての理事をもって構成する。

第41条（権限等）

理事会は、次の職務を行う。

- (1) 当法人の業務執行の決定
- (2) 理事の職務の執行の監督
- (3) 代表理事及び常任理事の選定及び解職

第42条（開催）

理事会は、毎事業年度2回以上開催する。

- 2 理事会は、次の各号の一に該当する場合に開催する。
 - (1) 代表理事が必要と認めたとき
 - (2) 代表理事以外の理事から会議の目的である事項を記載した書面をもって代表理事に招集の請求があったとき
 - (3) 前号の請求があった日から5日以内に、その日から2週間以内の日を理事会の日とする理事会の招集の通知が発せられない場合に、その請求をした理事が招集したとき
 - (4) 第31条第1項第4号の規定により、監事から代表理事に招集の請求があったとき、又は監事が直接招集したとき

第43条（招集及び通知）

理事会は、代表理事が招集する。ただし、前条第2項第3号により理事が招集する場合及び前条第2項第4号後段により監事が招集する場合を除く。

- 2 代表理事が欠けたとき又は代表理事に事故があるときは、各理事が理事会を招集する。
- 3 代表理事は、前条第2項第2号又は第4号前段に該当する場合は、その日から2週間以内に臨時理事会を招集しなければならない。
- 4 理事会を招集するときは、会議の日時、場所、目的及び審議事項を記載した書面を

もって、開催日の1週間前までに、各理事及び各監事に対して通知しなければならない。

- 5 前項の規定にかかわらず、理事会は、理事及び監事の全員の同意があるときは、招集の手続を経ることなく開催することができる。

第44条（議長）

理事会の議長は、代表理事がこれに当たる。

第45条（定足数）

理事会は、理事の過半数以上の出席がなければ会議を開くことができない。

第46条（決議）

理事会の決議は、決議について特別の利害関係を有する理事を除く理事の過半数が出席し、その過半数をもって行う。

- 2 前項の規定にかかわらず、理事が理事会の決議の目的である事項について提案をした場合において、当該提案につき理事（当該事項について議決に加わることができるものに限る。）の全員が書面又は電磁的記録により同意の意思表示をしたときは、当該提案を可決する旨の理事会の決議があったものとみなす。ただし、監事が異議を述べたときは、その限りではない。

第47条（議事録）

理事会の議事については、法令で定めるところにより、議事録を作成する。

- 2 出席した代表理事及び監事は、前項の議事録に署名又は記名押印する。

第8章 定款の変更、合併及び解散

第48条（定款の変更）

この定款は、評議員会において、議決に加わることのできる評議員の議決権の3分の2以上の議決を得て変更することができる。ただし、第4条に規定する目的並びに第13条第1項に規定する評議員の選任並びに解任の方法及び第51条に規定する公益目的取得財産残額の贈与を除く。

- 2 前項にかかわらず、評議員会において、議決に加わることのできる評議員の議決権の4分の3以上の議決を得て、第4条に規定する目的並びに第13条第1項に規定する評議

員の選任及び解任の方法について、変更することができる。

- 3 前2項の変更を行った場合は、遅滞なく行政庁に届け出なければならない。

第49条（合併等）

当法人は、評議員会において、決議について特別の利害関係を有する評議員を除く評議員の3分の2以上に当たる多数の議決により、他の一般社団・財団法人法上の法人との合併、事業の全部又は一部の譲渡及び公益目的事業の全部の廃止をすることができる。

- 2 前項の行為をしようとするときは、あらかじめその旨を行政庁に届け出なければならない。

第50条（解散）

当法人は、一般社団・財団法人法第202条第1項第2号を除く各号、第2項及び第3項に規定する事由により解散する。

第51条（公益認定の取消し等に伴う贈与）

当法人が公益認定の取消しの処分を受けた場合又は合併により法人が消滅する場合（その権利義務を承継する法人が公益法人であるときを除く。）には、評議員会の決議を経て、公益目的取得財産残額に相当する額の財産を、当該公益認定の取消しの日又は当該合併の日から1箇月以内に、公益社団法人及び財団法人の認定等に関する法律第5条第17号に掲げる法人又は国若しくは地方公共団体に贈与するものとする。

第52条（残余財産の帰属）

当法人が清算する場合において有する残余財産は、評議員会の決議を経て、国若しくは地方公共団体又は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号に掲げる法人であって租税特別措置法第40条第1項に規定する公益法人等に該当する法人に贈与するものとする。

第53条（贈与又は遺贈をする者、役員又は親族）

この法人は、この法人に財産の贈与若しくは遺贈をする者、この法人の役員又はこれらの者の親族等（租税特別措置法施行令第25条の17第6項第1号規定する親族等）に対し、施設の利用、金銭の貸付け、資産の譲渡、給与の支給、役員等の選任その他財産の運用及び事業の運営に関

して特別の利益を与えないものとする。

第9章 委員会

第54条（選考委員会）

当法人の事業を推進するために必要あるときは、理事会はその議決により、選考委員会を設置することができる。

- 2 選考委員会の委員は、理事会が選任及び解任する。
- 3 選考委員会の任務、構成並びに運営に関し必要な事項は、理事会の議決により選考委員会規程に定める。

第10章 事務局

第55条（設置等）

当法人の事務を処理するため、事務局を設置する。

- 2 事務局には、所要の職員を置くことができる。
- 3 重要な職員は、代表理事が理事会の承認を得て任免する。
- 4 事務局の組織及び運営に関し必要な事項は、代表理事が別に定める。

第11章 情報公開及び個人情報の保護

第56条（情報公開）

当法人は、公正で開かれた活動を推進するため、その活動状況、運営内容、財務資料等を適正に公開するものとする。

- 2 情報公開に関する必要な事項は、理事会の議決により別に定める情報公開規程による。

第57条（個人情報の保護）

当法人は、業務上知り得た個人情報の保護に万全を期すものとする。

- 2 個人情報の保護に関する必要な事項は、理事会の議決を得て、別に定める。

第12章 補 則

第58条（委任）

この定款に定めるもののほか、当法人の運営に必要な事項は、理事会の議決により別に定める。

附 則

- 1 この定款は、一般社団・財団法人法第163条に定める設立の登記の日から施行する。
- 2 当法人の設立時評議員、同理事及び同監事は、第13条第1項及び第30条第1項の規定にかかわらず、設立者の定める次項に掲げる者とする。その任期は第14条第1項並びに第32条第1項及び第2項の規定に定めるそれぞれの任期と同様とする。
- 3 当法人の設立時評議員は、次に掲げる者とする。

設立時評議員 小林幸雄

℥ 評議員 田口鐵男

℥ 評議員 坪井栄孝

℥ 評議員 大沼尚夫

℥ 評議員 古川貞二郎

- 4 当法人の設立時理事及び同監事は、次に掲げる者とする。

設立時理事 松本忠昌

℥ 理事 垣添忠生

℥ 理事 伊賀立二

℥ 監事 高橋嗣雄

- 5 当法人の設立初年度の事業年度は第8条の規定にかかわらず、一般社団・財団法人法第302条第1項に定める日から平成21年3月31日までとする。
- 6 設立者の名称及び住所は、次のとおりである。

住所 東京都千代田区神田錦町1丁目27番地

名称 大鵬薬品工業株式会社

代表取締役社長 宇佐美 通

平成20年12月1日

(改正履歴)

平成20年12月1日作成

平成20年12月1日認証

平成20年12月9日施行（法人成立日）

平成21年5月12日改正施行

平成21年9月18日改正施行

一般財団法人小林がん学術振興会 評議員名簿

職 名	氏 名	所属/役職
評 議 員	小林 幸雄	大塚ホールディングス株式会社 取締役 大鵬薬品工業株式会社 前代表取締役会長
評 議 員	田口 鐵男	財団法人大阪癌研究会 理事長 大阪大学 名誉教授
評 議 員	古川貞二郎	社会福祉法人恩賜財団母子愛育会 理事長 内閣官房 元副長官
評 議 員	坪井 栄孝	財団法人慈山会医学研究所 理事長 日本医師会 元会長
評 議 員	大沼 尚夫	Division of Hematology and Oncology, Mount Sinai School of Medicine, Professor of Medicine
評 議 員	白坂 哲彦	北里大学 北里生命科学研究所 客員教授

(平成21年7月17日現在)

一般財団法人小林がん学術振興会 役員等名簿

職 名	氏 名	所属/役職
代表理事	松本 忠昌	大鵬薬品工業株式会社 代表取締役副社長
理 事	垣添 忠生	財団法人日本対がん協会 会長 国立がんセンター 名誉総長
理 事	伊賀 立二	昭和薬科大学 学長 日本病院薬剤師会 前会長
理 事	小島 操子	聖隷クリストファー大学 学長 日本がん看護学会 前理事長
監 事	高橋 嗣雄	公認会計士 新日本監査法人 元代表社員
顧 問	杉村 隆	日本学士院 幹事 国立がんセンター 名誉総長

(平成21年7月17日現在)

一般財団法人小林がん学術振興会 選考委員名簿 <事業1及び事業3>

(五十音順)

職 名	氏 名	所属/役職
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 名古屋市病院局 局長
選 考 委 員 長	垣添 忠生	財団法人日本対がん協会 会長 国立がんセンター 名誉総長
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
選 考 委 員	西條 長宏	近畿大学医学部・腫瘍内科 特任教授
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	清木 元治	東京大学医科学研究所 所長 同癌・細胞増殖部門・腫瘍細胞社会学分野 教授
選 考 委 員	門田 守人	大阪大学 理事・副学長

(平成21年4月27日現在)

一般財団法人小林がん学術振興会 選考委員名簿 <事業4-1>

(五十音順)

職 名	氏 名	所属/役職
選 考 委 員	井上 忠夫	国際医療福祉大学大学院薬科学研究科 教授 国際医療福祉大学三田病院 薬剤部長
選 考 委 員	内野 克喜	学校法人 東京薬科大学 理事 同・薬学部 教授
選 考 委 員 長	遠藤 一司	国立がんセンター東病院 薬剤部長
選考副委員長	松原 和夫	国立大学法人 旭川医科大学医学部 教授 同・旭川医科大学病院 薬剤部長
選 考 委 員	山本 弘史	国立がんセンター中央病院 薬剤部長

(平成21年9月10日現在)

一般財団法人小林がん学術振興会 選考委員名簿 <事業4-2>

(五十音順)

職 名	氏 名	所属/役職
選 考 委 員	小島 操子	聖隷クリストファー大学 学長 同・大学看護学部，大学院看護学研究科 教授
選 考 委 員	小松 浩子	聖路加看護大学 教授
選 考 委 員	佐藤 禮子	兵庫医療大学 副学長 同・看護学部・看護学科 教授
選 考 委 員	丸口ミサエ	国立がんセンター中央病院 看護部長

(平成21年9月1日現在)

<第4回>

小林がん学術振興会 研究助成 応募要項

(交付の趣旨)

当法人は、がん薬物療法に関する革新的研究に対する助成及び表彰並びに先駆的研究に対する助成、がん治療分野における優れた社会活動に対する表彰及び最新の学術情報の普及啓発を通じた人材育成活動に対する助成を行うことにより、当該分野の学術及び科学技術の振興を図り、もってがん治療成績の向上及び進展に寄与することを目的とします。よって、この目的に貢献すると判断される研究者に研究助成を行います。

(応募の概要) 詳細は下記のURLをご覧ください。

一般財団法人小林がん学術振興会の研究助成金は、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) がん薬物療法に関する革新的治療法に対する研究助成 及び表彰【革新的研究】

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) がん薬物療法に関する先駆的治療法に対する研究助成 【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（1959年4月1日以降生誕者対象）

応 募 期 間：平成21年11月1日～平成22年2月26日

応 募 締 切：平成22年2月26日（金）17：00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

選 考 結 果：平成22年5月末頃，申請者宛に通知

助 成 総 額：1,600万円

助成金の交付時期：平成22年6月

研究助成金贈呈式：平成22年6月26日（土）

研究結果提出期限：平成23年5月31日

(申請書提出先および問い合わせ先) 一般財団法人小林がん学術振興会 事務局

〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1丁目27番地

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

展 望

Promising Vistas in Cancer Research **No.3** 2009

平成21年10月31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
一般財団法人小林がん学術振興会
代表理事 松本忠昌
TEL：03-3293-2125 FAX：03-3293-2231
URL：<http://kficc.or.jp/>

印 刷 株式会社 東京IDT
