展望

Promising Vistas in Cancer Research

No.4 2010

公益財団法人 小林がん学術振興会

目　次

ごあいさつ …… 松本　忠昌 … 1

現状と展望

公益財団法人認定と公益財団法人制度の展望 …… 古川貞二郎 … 2

がん治療における薬薬連携の現状と展望 …… 遠藤　一司 … 5

がん看護コアカリキュラムの現状と展望 …… 佐藤　禮子 … 7

新しいがん治療の現状と展望（がん免疫療法）…… 上田　龍三 … 10

表彰及び助成の報告

抗 Wnt5a 抗体を用いた新規癌治療法の開発 …… 菊池　　章 … 13

新規シグナル阻害薬の開発 …… 直江　知樹 … 19

第3回研究助成の結果報告（要旨）…… 23

第1回がん専門薬剤師海外派遣事業報告（要旨）…… 28

第1回がん専門看護師助成報告（要旨）…… 32

法人情報

平成21年及び平成22年度事業経過報告 …… 33

第4回研究助成金受領者一覧 …… 35

第4回研究助成金贈呈式写真 …… 36

第2回がん専門薬剤師海外派遣助成者一覧 …… 36

第1・2回がん看護継続教育助成者一覧 …… 36

評議員，役員等及び選考委員名簿 …… 37

第5回小林がん学術振興会研究助成公募概要 …… 39

〈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→嵒→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　松本　忠昌

公益財団法人「小林がん学術振興会」会誌「展望」第4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。

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。

当法人は昨年11月20日に公益財団法人と認定され，公益財団法人として新たな第一歩を踏みだしました。

当法人の研究助成事業も本年で4年目を迎えて，広くがん薬物療法分野の研究者に認知され，本年度はがん薬物療法分野における革新的治療法に対する研究12件，先駆的治療法に対する研究114件，計126件の応募がございました。厳正な選考の結果を受け，革新的研究2件の研究助成及び表彰，先駆的研究10件の研究助成を実施致しました。これらの研究成果が，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。

2008年の世界のがん死亡者数は757万人であります。そのなかでアジア地域の死亡者数は407万人と全世界の半数を超える状況であります。本年度からアジア地域におけるがん薬物療法分野の発展を期待して，当該分野における治療成績に著しく貢献した治療法に関する研究を対象に，アジアの研究者を表彰する事業を開始致しました。

これらの助成事業により，我が国およびアジア地域のがん薬物療法分野の治療成績向上の一助となりますように，当法人の使命を果たしたいと存じます。引き続き，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22年8月吉日

【現状と展望】

公益財団法人認定と公益法人制度の展望

社会福祉法人恩賜財団母子愛育会　理事長
元内閣官房副長官
古川貞二郎

Ⅰ．はじめに

平成21年11月20日は，小林がん学術振興会にとりまして誠に記念すべき日となりました。大鵬薬品工業株式会社が創立45周年事業と位置付けてがん薬物療法に関する事業を推進してきた本振興会が，公益財団法人と認定され，新たな第一歩を踏みだしたからです。

認定までの経緯を簡単に振り返ってみますと，道程は必ずしも平坦なものではありませんでした。それは本振興会サイドの事情というよりも，国の公益法人制度改革の大事業にぶつかり，その最中にあって公益財団法人化の道を進めるという状況があったからです。結果的には，この大改革の流れにうまく乗ることができて，かえってよかったと思っています。

たくさんの法人が公益認定を希望するなかで，本振興会は極めて短時日の間に認定を受けることができました。それには，二つの理由が考えられます。一つは，本振興会の目的とするがん薬物治療に関する事業が極めて公益性が高いこと。二つは，小林幸雄会長の強い熱意を受けて，関係者が一丸となって取り組んできたことです。とりわけ松本忠昌現代表理事の指揮の下，事務局の皆さんが日夜たいへんな努力を重ねてまいりました。こうした熱意と努力の成果は，本振興会の今後の事業展開の上で大切な財産になるものと信じます。

この機会に公益財団法人の認定に至るまでの経過と，これからの公益法人制度の展望について申し述べてみたいと思います。

Ⅱ．公益認定の経過

まず，がん薬物治療に関する公益事業実施のために，平成18年9月22日，有限責任中間法人小林がん学術振興会を設立，研究助成事業を開始しました。実績を積み重ねて公益財団法人の認定をめざすことにしたのです。ところが公益法人関連法の施行によって，平成20年12月1日，一般社団法人小林がん学術振興会に名称を変更しました。同月9日には，一般財団法人小林がん学術振興会を設立，翌21年6月10日には，先の一般社団法人を吸収合併し，直後の6月23日に公益認定の申請を行い，11月20日に公益財団法人小林がん学術振興会として内閣府から正式に認定を受けたわけであります。こうしたややこしい手続きは，前述したように国の公益法人改革の流れを受けたものであり，内閣府の担当部署ともよく相談をしながら進めてきたものであります。

Ⅲ．本事業の内容

本振興会の公益目的事業は，①国内の研究者を対象としたがん薬物療法に関する革新的な治療法に対する研究助成及び表彰と先駆的治療法に関する研究助成，②アジア地域の研究者を対象としたがん治療分野のがん薬物療法における目覚しい社会的貢献に対する表彰，それに，③がんの専門的な知識・技能を有する薬剤師・看護師を対象とした最新のがん薬物療法分野における継続教育に関する助成であります。①と③の事業はすでに実績を上げており，②の事業につきましても，平成22年度実施に向けて準備をしているところであります。いずれにしても，先般の公益認定によって今後益々事業内容が充実していくことが期待されます。

Ⅳ．公益法人制度の沿革と制度改革の意義

公益法人制度は，明治29年（1896年）に民法の公布によって創設されたものであります。その趣旨とするところは，社会のニーズに対し，いろいろ志や思いを持った人々が集まり，あるいは資金を集めたものを民間の公益活動を担う主体とし，つまり公益法人とし，広くそのニーズに応えていくというもの

です。

公益法人制度が創設されてから100年以上が経過しており，この間，公益法人は歴史的に大きな役割を果たしてまいりました。一方，その間に社会は大きく変化し，明治29年当時の「公益」の概念で作られた法律は，今日の多様化する社会のニーズを十分満たすことができなくなってきました。

旧民法34条に基づいて設立された従来の公益法人（社団法人・財団法人）の数は，国の所管で約7,000，都道府県の所管が約18,000あり，それぞれ役割を果たしてまいりましたが，長い年月の間に，公益法人制度を巡りいろいろ問題が生じてきました。具体的にいえば，従来の公益法人制度は主務官庁制になっており，省庁が縦割りになっているため，省庁の枠を越えるような自由な幅広い活動が制限されてきました。また，設立の許可も非常に複雑な手続きを必要としていました。公益性の判断も明確な基準がなく，国や都道府県の当局つまり役所の裁量によって違ってくるという面が否定できませんでした。また，公益法人の名に値しないような公益法人の名称を持った法人もでてきました。

さらに一方では，公益法人活動をもっと盛んにするために，公益法人に対して寄附をしやすくすることが求められてまいりました。寄附をしやすくする仕組みを設けるとすれば，当然のことながらその法人がちゃんとした公益目的にかなった事業を展開していることが要請されます。厳密に「公益目的事業」とは，何かという問題もでてきます。

そこで時代に合わなくなった制度の問題点を解決し，社会が求める多様な公益活動を民間の非営利部門が自発的に行えるよう再構築しようとしたのが今回の公益法人改革であります。

Ⅴ．新制度の内容

新しい制度では，第一は主務官庁を廃止し，省庁の枠を越えた自由な事業を展開することが可能となりました。

第二は，公益性の判断について役所の裁量によらないで済むように明確な基準を決定し，民間有識者からなる合議制の機関の意見に基づいて行政庁が公益性を認定することにされました。

第三は，寄附受入れの実績がないと認定しないというような過去の実績にとらわれたやり方ではなく，予算や今後の事業計画をベースにした審査を行い，前向きで未来志向の公益認定を行うことにされました。その代わり，問題があるような場合，事後にチェックをして対応するという事後チェックを重視した仕組みをとっております。したがって新しい制度では，公益法人は事業計画書や財産目録などを公表することが法律で義務付けられております。これに基づき，マスメディアや国民は，各公益法人の運営状況を知り，チェックすることができます。仮に本来の目的から逸脱するような活動をしていたり，問題を抱えている公益法人があれば，それは公益法人の自らのガバナンスによって解決することが求められると同時に，社会からしっかりウォッチされることになります。

第四は，公益法人に対し寄附をしやすくし，公益目的事業活動の財政基盤の強化を図っています。所得の50％を下限とするみなし寄附など公益活動の資金に対する税制の優遇措置を拡大することとしております。

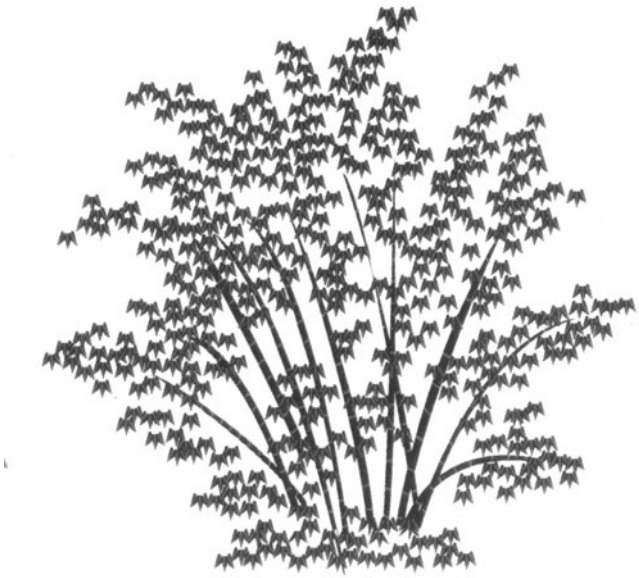
Ⅵ．今後の展開

このたびの制度改革は，公益目的事業であることを厳格にするとともに，その事業が社会のために大いに役立つようにしております。その趣旨から，個々の公益法人には，自らの活動実績や予定を，広くインターネットなどを活用し，わかりやすく興味を引く情報を積極的に提供するとともに，税制優遇措置の説明と併せて共通の思いを持つ方々に寄附などの支援を呼びかけることを期待しています。そうしたことを通じ，多くの人々が活動への共感を深め，さらに支援をしていくことで公益の分野が発展し，「公益の輪（環）」ができていくことを強く望んでいます。

今後の展開としては，総括しますと，①個人も企業も社会の構成員として「新しい公共」の考え方で積極的に社会のために参加し役立つことが求められていること，②公益目的事業の遂行に当たっては，自ら高い倫理観が求められるし，社会の事後チェックの機能が働くこと，③公益法人の目的などを広く社会に呼びかけ寄附やボランティアという形で支援していく公益の輪（環）を広げていくこと，などであります。

公益財団法人小林がん学術振興会が以上の趣旨を

踏まえ，これからいっそう意義ある活動を展開し，日本はもとより，アジアや世界のがん薬物療法に関する研究・教育の進展や人材育成に多大の貢献をしていくことを強く期待しております。



【現状と展望】

がん治療における薬薬連携の現状と展望

明治薬科大学・医薬品安全管理学　教授
遠藤　一司

はじめに

2005年の「がん医療水準均てん化の推進に関する検討会」が，がん医療を支えるコメディカルスタッフの育成方策として，がん専門病院の薬剤師を対象とした研修コースの設置や，長期間にわたる系統的な研修により高度な技能と知識を持つ薬剤師を養成するよう提言して5年を経過しようとしている。この間，厚生労働省の補助金による日本病院薬剤師会（以下，日病薬）が実施している「がん専門薬剤師研修」において95の研修病院において866人が研修を受講し，日病薬認定のがん専門薬剤師が222名，がん薬物療法認定薬剤師が741名の約1,000名のがん医療に精通した薬剤師が誕生している。また，国立がん研究センターの3年間の薬剤師レジデント制度では，61名の薬剤師を採用し，すでに研修を修了した21名ががん医療の現場で活躍している。このようにこの5年間に多くのがん医療に携わる専門的な薬剤師が育成されている。また，これらの専門薬剤師を対象に小林がん学術振興会が海外研修に派遣してくれていることに深く感謝している。

Ⅰ．外来化学療法

最近の化学療法は，副作用の少ない抗がん薬や新たな治療法の開発，副作用対策の充実により外来においても化学療法が行われるようになってきている。しかし，外来化学療法は，自宅へ戻ってから発生する副作用への対応が問題となる。患者の自宅で発生する副作用には，患者や家族だけで対応しなければならない。一応医療者から事前に話を聞いていても，患者や家族は不安のためか対応がうまくいかない場合もある。そのため，薬剤師が関与することが望ましい業務について述べる。

Ⅱ．化学療法における薬剤師の役割

国立がん研究センター東病院では，外来化学療法を行う通院治療センターに各診療科医師，薬剤師，看護師，ソーシャルワーカー，治験コーディネーターなどでワーキンググループを結成し，治療内容や緊急入院などのデータを集積し，次の治療に活かしている。また，月に2回のミーティングを行い，外来化学療法における問題の改善に向けて協議を行い，できるだけ早期の解決を図っている。このチームにおける薬剤師の役割は，化学療法を安全に実施することにある。副作用の発生を防止すること，発生した副作用に適切に対応することである。化学療法を行う上で薬剤師として行う必要のある業務について述べてみる。一つ目は，その病院で行われる化学療法のレジメン（抗がん薬，輸液，併用薬剤などが時系列的に記載された計画書）を院内で登録し，管理することである。そうすることで処方する際の誤りを少なくすることができる。投与薬剤，投与量，投与間隔などをあらかじめ登録することで，医師，薬剤師，看護師などで情報を共有し相互にチェックすることができる。また，院内登録することで，化学療法の根拠や抗がん薬投与量の上限，支持療法の確認なども行うことができる。このレジメンを登録，管理する業務の中心は薬剤師が担うことになる。薬剤師は，化学療法の根拠や輸液量やインターバル，他の薬剤との相互作用などの確認を行う。二つ目は，登録レジメンを患者に使用する際の投与量や投与間隔などの確認を投与ごとに行う必要がある。投与歴や減量基準を参考に患者の検査値などによる投与量のチェックがとても重要である。三つ目は，正確な抗がん薬の調製である。現在は，抗がん薬による暴露を防止するため，安全キャビネットを使用し，さらにファシール®などの閉鎖系接続器具を使用することで，調製者はもちろんのこと，患者や看護師な

どへの抗がん薬の暴露の防止を図っている。四つ目は，患者への説明・指導である。患者へ実施される化学療法の効果や投与スケジュールとともに発生する抗がん薬による副作用への十分な説明である。発生が予想される副作用，発生する時期，その副作用への対処方法などについて患者の理解を正しく得られるよう，やさしく，患者に不安を与えないように行うことが重要である。そのためには，適切なパンフレットなどを用意することも必要である。説明内容については，医師などとの事前の確認が必要である。医師と薬剤師の患者への説明に齟齬があってはならない。五つ目として，副作用対策や疼痛緩和を含めた支持療法への関与である。自宅での副作用発生時に服用するための予防セットを提案することが必要である。発熱，悪心・嘔吐，痛みなどに対する解熱薬，抗菌薬，制吐薬，医療用麻薬の投与にも関与し，処方内容や処方忘れの防止などにも十分配慮する必要がある。

Ⅲ．化学療法ホットラインなどの新たな試み

国立がん研究センター東病院では，前項に記載した業務の他に，外来化学療法を安全に実施するため様々な試みを行っている。新たに発売される抗がん薬，特に分子標的薬に医師，看護師などとチームを結成し，発売2～3か月前からレジメン作成や副作用対策を検討する。発売後は，有効かつ安全に化学療法が行われるようそれぞれが役割を果たし，データを集積し，定期的に副作用対策などを見直している。チーム内では薬剤師は主に副作用対策を担当する。外来化学療法を行った患者に発生する副作用の対応について，事前に詳しく指導・説明を行うが，患者は帰宅後に不安になることが多いため，病院へ連絡をしてくることになる。多くの病院では担当医が対応することになるが，国立がん研究センター東病院では，通院治療センターで治療を受けた患者に名刺サイズの外来化学ホットラインのお知らせカードを渡し，副作用などで困った場合にはホットラインに連絡してもらうようにしている。ホットラインは薬剤師（8時30分～15時）や看護師（15時～17時15分）が電話交換を通さず直接，患者の話を聞き対応している。医師に問い合わせや転送することもあるが，多くは薬剤師などで対応している。その他，一部の診療科では，薬剤師が医師の診療に同席し，診療中の医師への助言や処方提案，医師による治療の概要説明後に別室で詳細な説明・解説などを行っている。患者にも好評であり，診療時間の短縮につながり医師の負担軽減にもなっている。さらに外来診察ブースに薬剤師外来を設けて医師の診察前に薬剤師が患者に面談し，副作用のマネジメントや医療用麻薬などの処方提案を行っている。

Ⅳ．薬薬連携

最近，S−1をはじめとして経口抗がん薬による治療が増加している。経口抗がん薬は，注射薬と同等の治療効果があり，副作用にも十分に配慮する必要がある。経口抗がん薬は院外処方せんで処方されることが多く，薬局では，処方せんの情報だけでは十分な説明・指導は難しい。経口抗がん薬は，癌腫や治療方法によって投与量や投与期間が異なり，さらには注射薬との併用もみられる。そのため初回時に病院内の薬局窓口で，薬剤師が患者に経口抗がん薬による治療内容や副作用，その対応について説明し，その説明書の写しと薬剤情報提供書（治療内容を記載している）を処方せんと一緒に薬局へ提出するよう伝えている。そうすることで，薬局の薬剤師は治療内容が把握でき，患者への説明内容についても病院と共通した認識で患者指導や副作用のモニタリングを行うことができる。また，情報を共有するために定期的に地域の薬局薬剤師を対象に勉強会を開催し，抗がん薬治療や緩和ケアなどについて知識の共有化を図っている。

おわりに

外来化学療法では，十分な副作用対策を行うことが重要である。薬剤師が患者への説明や支持療法に責任をもち実践していくことで，副作用で中断せず，当初の目標の治療を完遂することが，化学療法の成績の向上につながるものと考える。

【現状と展望】

がん看護コアカリキュラムの現状と展望

兵庫医療大学　副学長
佐藤　禮子

はじめに

わが国のがん看護を担っている看護職者は，がんに罹患して入院治療を受けていたり，外来で継続的に治療を受けていたりする，患者と呼ばれる人々にかかわるすべての看護師である。このうち，日本がん看護学会（1987年設立）の会員登録者は，4,027名（2010年8月現在）であるが，臨床でがん看護を専門的に取り組む気概あふれる看護師の絶対数の多さが，この学会を特徴付けるものとなっている。1996年にはいち早く，日本学術会議学術研究団体として登録され，わが国のがん看護学の進歩発展に寄与すると同時に，がん患者・家族への看護の質を向上させることを第一義として現在に至っている。がん看護コアカリキュラムの必要性は，多くのがん看護に心を込める看護師達の長年の思いであり要望であった。現在ようやく第一歩を踏みだすところにまでこぎ着けられた。本稿では，わが国のがん医療を取り巻く現況からがん看護コアカリキュラムについて述べる。

Ⅰ．がん対策基本法から読み取るがん看護の責務

2006年に成立したがん対策基本法は理念法であるが，非常に価値の高い実力ある法律であることに一読して気付かされた。この法律は，日本のすみずみまでに息を吹き込み，すべてのがん対策に事実上の力を発揮させる威力を持ち合わせていると確信させ期待させる。

わが国のがん対策は，1981年悪性新生物が死因第1位となって以来，1984年の対がん10カ年総合戦略の策定を皮切りに，本格的に10年ごとの対がん戦略を繰りだし，現在，2004年策定の第3次対がん10カ年総合戦略の終盤戦に突入している段階にある。筆者をがんという不可思議な病気の重大さに気付かせてくれたのは，最愛の母の思わぬ壮絶な死を看取った体験であった。出産した長女を育てるため同居してくれることになった実母は，自ら検診に精をだし，胃腸透視も異常なしと喜んでいたが，その後排便なし，経口摂取後嘔吐が続き，緊急入院し，万策尽きて開腹手術した。その結果は，腹膜のがん性播種と判明，その後3週間で急逝した。友人に預けた長女のところへ朝夕2回授乳に通い，後はおろおろしながら母に付き添う毎日で，母の死は「私の人生半分終わった」と実感するものであった。死後の病理診断で，「胆嚢から1個の未分化がんが腹腔に落ちて…」，私のイメージであるが。最愛の母を死に至らしめ，私から奪い去った憎っくきがん細胞への関心よりも，ただただ悲しみにくれる毎日であった。この体験で私が知ったことは，病名告知，正確には予後告知の問題であり，いかに困難であるかであった。病者本人へは知らせない（母本人は術直後，自分の病状から直ぐに察知していたが）のは当然として，残される家族への知らせには，いろいろな思いが忖度されて非常に難しかった。しかし，私自身の思いが整理されてからは，病名告知は患者と医療者の双方のために必要と，嘘の病名で固めない世界を築きたい一心で奔走したが，診療報酬加算の決定で一気に解決した。多くの課題を残しつつも。がん医療の質は，何とかしなければと努力する医療者の働きによって改善されてきたが，がん対策基本法の制定は，がん医療の歴史を一転させる働きを持つと考えている。理念法は，予算を伴うがん対策推進基本計画の推進によって現実的に変化を起こさせる機能が発揮されるが，重要であるのは人々の意識，国民の意思が同じ方向に向かって歩めるかである。筆者は，がん対策基本法が患者と家族にもたらす恩恵と課題について，特に国民の権利を健康増進法第2条国民の責務の観点から10項目[1]にまとめた。項目のみ列挙するが，①検診の励行，②早期診断と早期治療の開始，③病名や病状のわかりやすい説明，④セカン

ドオピニオンの勧め，⑤どこでもスタンダード（標準）治療と看護の提供，⑥治験・臨床試験の参画の促進，⑦がん治療と生き方の自己選択・自己責任，⑧生活の一部となる外来通院治療，⑨診断とともに始まる緩和ケア，⑩在宅療養の勧め―自律と介護負担の調和，である。これらの項目は，まずはがん患者と家族にかかわるすべての看護師が日々の実践に生かす必要があり，がん看護の責務として肝に銘じる事柄であると考えている。

Ⅱ．がん看護の均てん化に備えるがん看護コアカリキュラム

筆者は，21世紀のがん看護実践に特化した看護専門職者像[2]として，①がん患者とその家族と苦悩を分かち合える心とパワーを持っている看護職者，②最新の専門的知識に裏付けられた判断に基づいて，個別のがん看護を提供する看護職者，③患者のがん治療とがん療養への自律的自己決定と患者の人権尊重に対する意識が明確あり，常に患者を擁護する立場に立つことができる看護職者，④がん医療にかかわる他職種の人々との連携・協働を円滑に進めるコミュニケーション能力と，連携のための企画力を備えている看護職者，⑤自らをがん看護の向上に役立てるチェンジエージェンシー（変化作用者）となるよう動機付けられている看護職者，⑥自己の死生観と向き合い，他者のそれと適切に対峙できる知性と感性を有している看護職者，⑦あらゆる倫理的ジレンマの克服および倫理的問題の調整に取り組める看護職者を示してきたが，実質的な進歩はめざましい。しかし，がん看護の均てん化となると問題は山積しており，がん看護のコアカリキュラム作成を急務として学会が着手した。

がん看護の均てん化とは，がん患者を含む人々が，誰でも日本全国どこにいようとも，水準の高い標準的な看護を平等に受けることができるようにすることである。わが国の医療・看護は，国民皆保険制度に守られ，よくも悪くも風土・風習とともに安定していたが，今，さらなる前進のための改革・改善・発展がめざされた。がん看護コアカリキュラムは，2段階方式で，わが国に導入することにした。まず，①米国のがん看護協会（Oncology Nursing Society, ONS）が作成し活用している「Core Curriculum for Oncology Nursing」の日本語版を作成し普及する。続いて，②日本版がん看護コアカリキュラムを作成し，全国導入を図る，というものである。

1.「がん看護コアカリキュラム」ONS版の翻訳と普及

「がん看護コアカリキュラム」[3]は，日本がん看護学会会員の総意による本学会20周年記念事業として，「Core Curriculum for Oncology Nursing, 4th Edition」を全訳したものである。この翻訳書の特徴は，多くの会員による努力の結晶である点にある。2004年に開始したがん看護コアカリキュラム作成事業は，本学会教育研究活動委員会の活動計画に基づき，がん看護専門看護師を中心とした小委員会が文献検討・諸外国状況調査を実施するなかで本原書に注目が集まり，まずは既存のコアカリキュラム活用が決定された。学会事業の決定は総会の議を経て開始され，学会員のみを翻訳者として公募し，1年後の次総会において刊行を発表するという究極の翻訳・製作・刊行事業は，会員の絶対的熱意（訳・協力122名）は当然のことながら，全面的に協力支援を約束してくれた医学書院の力なくしてはなし得なかった。本原書の序では，がん看護実践の最新事情をさらに反映した内容で，ジェネラリストレベルの看護師のがん看護実践を支える知識基盤が確立されたと述べられている。第Ⅰ部クオリティ・オブ・ライフに始まり，第Ⅷ部専門的な働きに至る全770頁は，原書を忠実に翻訳したもので米国のがん看護実践の今日を示すものである。わが国のがん看護実践への導入メリットは，本書によってがん患者の問題解決の全貌をつかむことができ，効果的・効率的に一定水準のがん看護ケアを提供するのに役立つ，手元に置いてその都度読んでみる，自分の患者や看護の現状と照らして最善の看護実践を工夫することができるという点である。がん看護ジェネラリストの育成には,本書の普及と活用を進める教育[4]によって始められている。

2. 日本版がん看護コアカリキュラム

2007年より原案作成に取りかかった日本版がん看護コアカリキュラムは，以下の段階を経た。第1段階：がん看護専門看護師が所属している8施設（がん専門病院3，一般病院5）のがん看護に関する臨床プログラム，10大学（国立3，公立5，私立2）の基礎教育に含まれるがん看護の教授内容，がん看護書籍など12冊を分析し，がん看護に必要なコアを抽出

してカリキュラム原案を作成。第2段階：がん看護専門看護師，がん看護専門看護師教育課程修了生を対象にコアカリキュラム原案の適切性についてのグループインタビューと理事の意見聴取を行い，修正案を作成。第3段階：第23回日本がん看護学会学術集会交流集会において修正案の公表と紙面による意見聴取を行い，コアカリキュラムを洗練化。以上を経て，日本がん看護学会が質の高いがん看護実践者の育成を支援するために提案する日本版がん看護コアカリキュラムPart Ⅰ（がん看護のコアの抽出とカリキュラム作成）ができあがった。基本的な考え方として, 標準的ながん看護実践者の育成を目的とし，教育目標として7項目掲げる。カリキュラム内容は，21のコアを3領域（A．がんの理解に必要な基礎知識，B．がん看護実践の基盤となる考え方，C．がん看護実践の基本）に区分し，コアとする意義および一般目標，到達目標を各々に示している。コア“21”は量的に多い感はあるが，継続的な改善作業を必須としている。さらに次期委員会では，がん治療や疾患，症状マネジメントに伴う病態や最新の知識や技術，特定領域の看護実践に関する内容を検討し，Part Ⅱとしての提示を予定しており，実のある展望が期待できる。

文　献

1) 佐藤禮子: がん対策基本法が患者および家族に与える影響. 家族看護 **6** (2) : 12−130, 2008.
2) 佐藤禮子: がん罹患に対するがん看護の問題と将来展望. 日がん看会誌 **16** (2) : 89−97, 2002.
3) 小島操子・佐藤禮子・監訳: がん看護コアカリキュラム. Core Curriculum for Oncology Nursing, 4th Edition（ed by Joanne K. Itano and Karen N. Taoka）, 医学書院, 東京. 2007.
4) 小島操子: ジェネラリスト育成における『がん看護コアカリキュラム』の意義・活用方法. 日がん看会誌 **22** (2) : 81−88, 2008.

【現状と展望】

新しいがん治療の現状と展望（がん免疫療法）

名古屋市立大学大学院医学研究科　特任教授
名古屋市病院局　局長
上田　龍三

2010年7月22日，23日，気温35℃を超す異常な酷暑のなか，熊本大学大学院生命科学研究部・免疫識別学 西村泰治総会会長の下，開催された「第14回日本がん免疫学会総会」に参加してきた。会場は熊本城の天守閣が窓越しに正面に観えるKKRホテル熊本であったが，会場は熱気にあふれ，閉会まで席を中座する参加者はほとんどいなかったほどの盛況ぶりであった。その理由として無論，学会長を中心に企画されたプログラムのよさが第一義にあげられる。

特別講演としては東京大学医科学研究所・ヒトゲノム解析センター長で，この4月より国立がん研究センター研究所・所長に就任された中村祐輔博士が“がんペプチドワクチン療法のTRネットワーク；がん難民の希望の光と科学的評価の両立を求めて”と題して講演された。中村先生は独自に3万種以上の遺伝子の発現解析をデータベース化し，約50種類のがん胎児抗原やがん精巣抗原などのがん特異的蛋白を同定し，さらに高力価の細胞障害性T細胞CTL誘導能を示す約60種類のペプチドワクチンの同定に成功された。現在，国内約60の医療機関との連携によるがんペプチドワクチン臨床研究ネットワーク（Captivation Network）を展開し，すでに1,000例以上の患者に投与されていることが紹介された。自らの遺伝子発現データベースから新規抗原蛋白ワクチンを開発し，患者一人一人に最適ながん免疫療法をめざす本プロジェクトの展開は力強く，頼もしく，今後の発展の期待感にあふれていた。同時に究極の個別化治療ともいえるこのようなアプローチがいかにして臨床実地で科学的な評価を重ねながら効率的に導入されていくかが，われわれ参加者の関心の的ともなっていた。

もう1題の特別講演の演者は長らくヒトパピローマウイルス（HPV）と婦人科がんの研究に携わっておられるオランダLeiden大学のCornelis J. M. Melief教授であった。同先生の発表は蛋白ワクチンのCTL効果誘導を狙う場合にこれまで一般に用いられてきた短鎖ペプチドではなく，長鎖ペプチド（synthetic long peptide）の有用性を提唱する“Successful immunotherapy of established lesions induced by high risk HPV”と題するもので，近未来におけるワクチン療法と化学療法などの集学的治療法の方向性を示す素晴らしい講演であった。

シンポジウム1としては「がん免疫における橋渡し研究の進歩2010」と題し，現在日本で先進的に進められているTh1細胞療法（北海道大学遺伝子病制御研究所），CHP−抗原蛋白がんワクチン療法（三重大学大学院医学系研究科・遺伝子・免疫細胞治療学），NY−ESO−1がんワクチン療法（大阪大学大学院医学系研究科・外科学，岡山大学・免疫学），テーラーメイドペプチドワクチン療法（久留米大先端癌治療研究センター），WT−1ペプチドワクチン療法（大阪大学大学院医学系研究科・癌ワクチン療法学），免疫療法中における抗原特異的液性免疫応答の解析（大阪大学免疫学フロンティア研究センター），CCR4抗体療法の評価システム（名古屋市立大学医学研究科・腫瘍・免疫内科）など，その進捗状況とこれからの課題が提示された。

2日目にはシンポジウム2として「次世代がん免疫療法の開発に向けた基礎・応用研究」として現在のペプチド療法，抗体療法のバリアーを越えるための新展開として樹状細胞と腫瘍浸潤マクロファージのアジュバント応答（北海道大学大学院医学研究科・免疫学），cancer initiating cellを標的とした免疫療法の基礎（札幌医科大学医学部・第一病理），iPS細胞を用いた免疫細胞療法（熊本大学大学院生命科学研究部・免疫識別学），がん免疫逃避機構とその制御（慶應義塾大学医学部先端医科学研究所・細胞情報

研究部門），消化器がんに対する新規抗体療法（札幌医科大学・第一内科），生体内の腫瘍細胞を利用したがん免疫療法の開発（東京大学医科学研究所先端医療研究センター・外科）などの基盤的研究成果が紹介され，参加者に新たな夢をもたらした。

一般演題73題は発表者全員が口頭発表するとともに2日間とおしてポスターを掲示しておきポスターディスカッションを行うという本学会の伝統的なスタイルが参加者のモチベーションをあげ，学会期間中をとおして活気と向学心を充溢させる一因となっていた。

本学会は1997年（平成9年）故橋本嘉幸先生がリーダーシップをとられ，高橋利忠，菊池浩吉，濱岡利之先生方の支援の下，当時の日本ではがん免疫療法はともすると民間療法と混同されかねない状態にあり，日本のがん免疫療法を基盤的がん免疫研究成果に基づいた科学的な学問体系に則した健全な形で進めていく必要性の下，「第1回基盤的がん免疫研究会」（会長 橋本嘉幸先生）が発足に至った嚆矢である。12年間の地道な研究会を重ね，昨年度の第13回からは研究者の裾野を広げることや院生の参加の便宜を図るなどの点から研究会から学会に昇格することになった。一般に日本では，研究会の時代には常に活気があり，学会になると3回目までくらいは何とか研究会時代の余波で活気が持続できるが，それ以後は学会運営そのものが仕事となり中身の活性化が失われていく傾向が強いことを個人的には常に懸念している。本学会は現在の国際的な新しい科学的がん免疫療法の推進を日本でも上手に組み入れ，そのようなことは杞憂であることを示して欲しいものである。

今回の本学会が非常に活気を呈した背景として，最近米国から発信された二つの情報が注目されている。その一つは本年4月米食品医薬品局（FDA）が，これまでで初めてがんワクチンを承認したことである。具体的には米国Dendren社の“Provenge（Sipuleucel−T）”であるが，これは患者の抗原提示細胞（APC）と同社が開発した細胞と共培養して得られる前立腺酸性ホスファターゼ（PAP）抗原を標的として活性化した免疫細胞製剤であり，正しくテーラーメイドのがんワクチンである。その開発臨床試験は512人の化学療法不応，具体的には転移性アンドロゲン非依存性前立腺癌（CRPC）患者を対象とした多施設共同研究であり，無作為化・二重盲検法によるプラセボ対照試験で行われた。その結果，プラセボ群の生存期間中央値が21.7か月に対して治療群は25.8か月と4.1か月延長しており，統計学的有意差が得られた。なお，3年生存率を比較すると31.7%，23.0%で本治療により38%の改善が認められ，死亡リスクでも22.5%の低下が得られたと報告されている。さらに特記すべき点はワクチン使用群での有害事象の軽減がみられ，安全性の面からも大いに推奨された。このことはがん免疫治療において初めて，前臨床試験での科学的有効性が臨床試験においても明確に証明されたこと（proof of concept）を示すもので最も大きな成果であったといえる。同時にこの成果は一般の固形がんへの免疫療法の扉を開いたものとして評価される。

とはいえ，この開発されたがんワクチン治療にもまだまだ問題が山積している。一つにはいかに有効期間の延長を導くかが今後の開発研究の第一義であり，そのためにいかに化学療法や放射線療法，外科療法との至適な集学的治療法を開発するかが喫緊の課題である。同時に今後の免疫療法の発展の観点からは，症例ごとの免疫，特に特異免疫に対する反応性の科学的解析が今後の重要な課題である。また，今回のがん免疫治療法に要する費用の問題があげられる。1クールに要する医療費は93,000ドルで約1,000万円近くもするという膨大な費用である。欧州からはコストの面から現状ではとても一般がん臨床には導入され得ないというコメントがすでにだされている。医療経済の観点を抜きにしては，現実のがん治療も成り立たなくなる恐れがある。

米国からの二つ目の情報として，昨年9月に米国FDAの生物製剤評価研究センター（CBER）からだされた，「がん治療ワクチンのための臨床学的見地からの考察」という産業界へ向けたガイダンス（Guidance for Industry Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines−Draft Guidance）である。このガイダンスでは，新規化学療法などの開発承認を目的として作成される従来の臨床試験申請書（Investigational New Drug application；IND）では，がんワクチン開発研究には馴染まないため，臨床試験をデザインする最初の時点から考え直さなければならないと提言している。詳細は別紙に譲るが，がんワクチン療法の場合，臨床効果の発現が非常に緩徐だった

り，遅効性である可能性などを認識し，ヒトでの臨床研究データの解釈やその評価法に従来の化学療法を中心とした評価法では十分でないことなどが明記されているとともに，免疫療法などから新しく提起される問題点などに関しては，CBERが研究者や企業と一緒になって創意工夫し開発を進めようという非常に前向きな取り組みが随所に見受けられる。このガイダンスが伏線になって今回の“Provenge（Sipuleucel−T）”の認可につながっているものと推察される。

日本の医薬品医療機器総合機構（PMDA）も国家をあげて欧米に追い付き，追い越せの勢いで頑張っていると聞いてはいるが，果たしてこのような新しい分野の審査に対する前向きな姿勢が自分達の責任の上に，新しいコンセプトを創出する大局観が見いだせるであろうか。学問の進歩に呼応した新しい開発研究の臨床応用は，PMDAそして研究者が一緒になって日本から開拓し，発信する土壌作りが必要であり，そうでなければ危惧を消し去ることはできないであろう。

熊本での素晴らしい熱気が一過性に終わることなく，折しも，岸本忠三会長の下，この夏，神戸で開催される第14回国際免疫学会（ICI）を契機に日本のがん免疫療法分野も飛躍的に国際化の仲間入りができることを期待するものである。

（平成22年7月吉日）

【研究助成】

抗Wnt5a抗体を用いた新規癌治療法の開発

大阪大学大学院医学系研究科医学部・分子病態生化学

菊池　章　山本　英樹　花木　英明

はじめに

Wntは分子量約4万の分泌性糖蛋白質で，ショウジョウバエから哺乳動物に至るまで生物種を越えて保存され，初期発生や形態形成，出生後の細胞の増殖・分化・運動などを制御する[1)]。Wntの名前はショウジョウバエの分節遺伝子*wingless*とマウス乳癌ウイルスが誘導する遺伝子*int-1*が類似していることに由来する。Wntシグナル伝達経路には，①β-カテニンを介して遺伝子発現を制御するβ-カテニン経路，②細胞の平面内極性を制御するplanar cell polarity（PCP）経路，③Ca^{2+}の細胞内動員を促進するCa^{2+}経路の少なくとも3種類がある[2, 3)]。PCP経路とCa^{2+}経路は併せてβ-カテニン非依存性経路とも呼ばれる[4, 5)]。大腸癌，皮膚癌，子宮癌，肝癌などのヒト癌で，β-カテニンやadenomatous polyposis coli（APC）の遺伝子変異に基づくβ-カテニンの細胞内過剰蓄積（β-カテニン経路の活性化）と発癌との関係が明らかになっている[6, 7)]が，β-カテニン非依存性経路と癌との関係については不明である。本稿では，β-カテニン非依存性経路を活性化する代表的リガンドであるWnt5aの発現と胃癌の悪性度との関係についてわれわれの知見を概説し，新規分子標的の可能性を有する蛋白質としてWnt5aを紹介したい。

Ⅰ．Wntシグナル伝達経路の概要

1．β-カテニン経路

分泌されたWntは細胞膜上の7回膜貫通型受容体frizzled（Fz）に結合する（**図1**）。さらに，β-カテニン経路の活性化にはFzに加えて1回膜貫通型受容体low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6（LRP5/6）も必要である[3)]。Wntはヒト，マウスゲノム上で19種類のメンバーが存在するが，Wnt1やWnt3a，Wnt7aは主としてβ-カテニン経路を活性化する。Wntの非存在下では，細胞質内β-カテニン量はプロテアソームで分解されるために通常低く保たれている。WntがFz/LRP5/6に結合すると，dishevelled（Dvl）を介してglycogen synthase kinase-3β（GSK-3β）によるβ-カテニンのリン酸化が抑制され，β-カテニンは安定化し蓄積する。安定化したβ-カテニンが核内に移行し，転写因子T-cell factor/lymphoid enhancer factor（Tcf/Lef）と複合体を形成して*c-myc*，*c-jun*，*cyclin D1*などの標的遺伝子の発現を促進する。その結果，細胞増殖や分化などを制御する[1, 3)]。

2．β-カテニン非依存性経路

19種類のWntファミリーのなかでWnt5aやWnt5b，Wnt11は主としてβ-カテニン非依存性経路を活性化すると考えられている（**図1**）。β-カテニン非依存性経路のうち，PCP経路では低分子量G蛋白質RacやRhoAを介しc-jun N-terminal kinase（JNK）やRhoキナーゼを活性化する[4, 5)]。Ca^{2+}経路では，三量体G蛋白質を介してプロテインキナーゼC（PKC）やCa^{2+}/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼⅡ（CamKⅡ）を活性化する[4)]。β-カテニン非依存性経路はショウジョウバエの遺伝学的解析や両生類の発生生物学的解析により見いだされた経緯があり，哺乳動物におけるその生理的意義は未だ判然としない。しかし，細胞の接着や運動および極性の制御に関与することが明らかになりつつある。

Ⅱ．Wnt/β-カテニン経路と癌

Wntと癌の関係で最初に報告されたのは，ウイルス性マウス乳癌において癌遺伝子として同定された*Wnt1*である。マウス乳癌ウイルス（MMTV）が感染すると，ウイルスゲノムがWnt1遺伝子に挿入され，Wnt1が過剰発現する結果，腫瘍が発生することが明らかになった[8)]。しかし，ヒト乳癌でWnt1が過剰発現することを示した報告はない。一方，β-

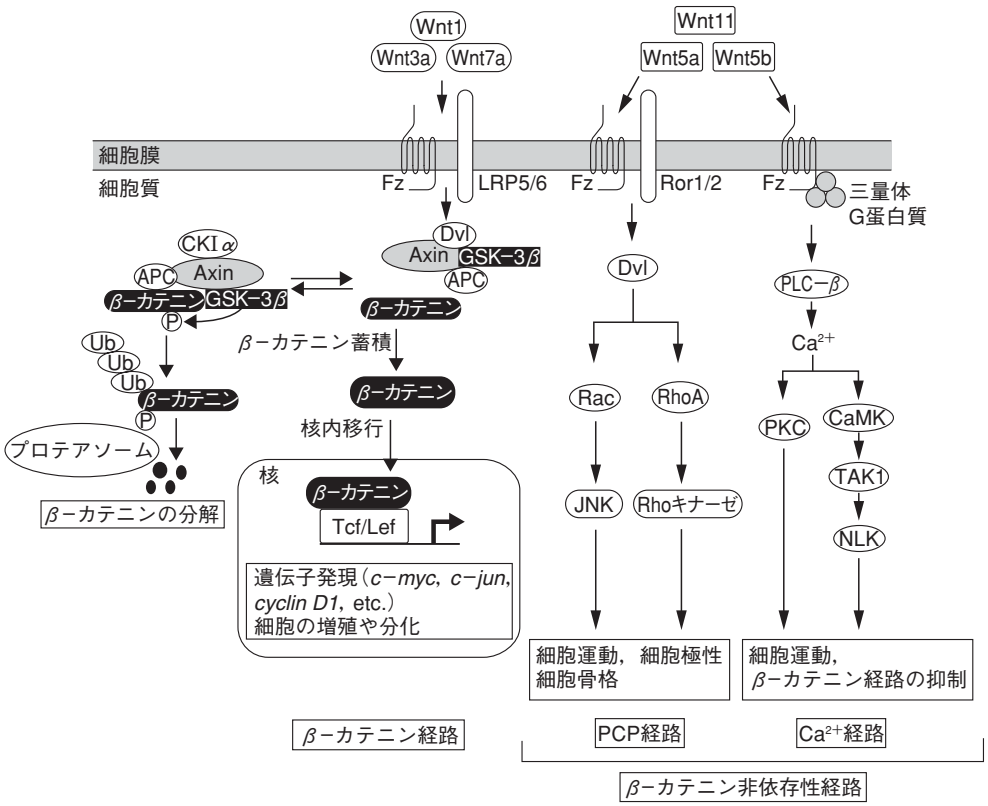


図1　Wntシグナル伝達経路の多様性
Wntシグナル経路においてβ−カテニン経路は主に遺伝子発現を介して細胞増殖や分化を制御する。β−カテニン非依存性経路は主に細胞運動や極性を制御する。
APC：adenomatous polyposis coli，CaMK：Ca^{2+}/calmodulin−dependent kinase，CKIα：casein kinase Iα，Fz：Frizzled，GSK−3β：glycogen synthase kinase−3β，JNK：c−jun N−terminal kinase，LRP5/6：low density lipoprotein receptor−related protein 5/6，NLK：nemo−like kinase，PKC：protein kinase C，TAK1：TGFβ−activated kinase 1，PLC−β：phspholipase C−β，Tcf/Lef：T−cell factor/lymphoid enhancer factor

カテニン経路を構成するβ−カテニンやAPC，Axinの遺伝子変異が種々の癌で高頻度に認められる[6, 7]。これらの癌細胞においては，β−カテニンが細胞質や核内に蓄積し，細胞増殖を促進するc−mycやcyclin D1が無秩序に発現する結果，細胞が癌化すると考えられている。

Wntファミリーは，マウス乳腺上皮細胞株C57MGに対する形質転換能の強度を基に分類され，Wnt1やWnt3a，Wnt7aは形質転換能の高い群に属し，Wnt5aやWnt4，Wnt6，Wnt11は形質転換能のない群に分類される[1]。一般に形質転換能の高いWntがβ−カテニン経路を活性化し，形質転換能のないWntはβ−カテニン非依存性経路を活性化すると考えられている。しかし，Wnt3aがRhoキナーゼを活性化（β−カテニン非依存性経路を活性化）したり[9]，Wnt5aがβ−カテニン経路を活性化する可能性も示唆されており[10]，一つのWntが一つの経路を活性化するという単純な図式ではないようである。

Ⅲ．Wnt5a /β−カテニン非依存性経路と癌

1．Wnt5aの過剰発現と胃癌の悪性化

胃癌手術症例の腫瘍部と非腫瘍部におけるWnt5a mRNA量の差異を比較したところ，Wnt5a mRNAは胃癌組織で有意に高かった（2.6倍，$p<0.05$）[11]。この知見に基づき，胃癌とWnt5aの発現との関係について臨床病理学的検討を行った。広島大学病院での胃癌手術症例237例を対象に，胃癌組織におけるWnt5aの発現を免疫組織化学的に検討すると，Wnt5aは71例（30.0％）で過剰発現しており，深達度およびリンパ節転移，pTNM病期との相関が認められた[11]。組織型では，悪性度の高いdiffuse−scattered 型でWnt5a陽性症例が有意に多かった。すなわち，Wnt5aは胃癌の進行度および悪性度に関連する新たなマーカーになると考えられる。

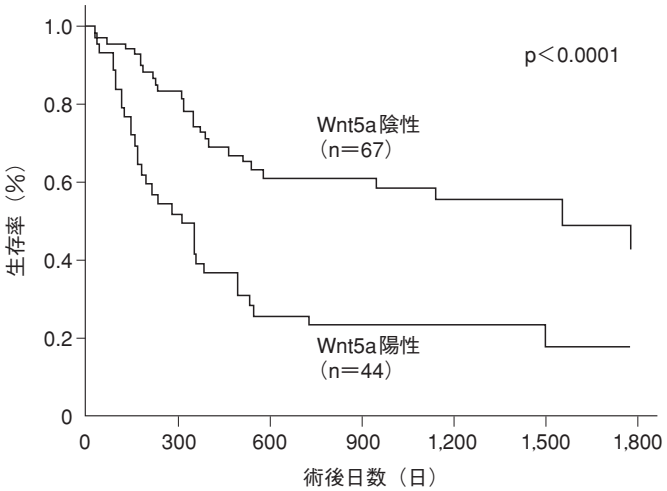


図2　Wnt5aの発現と胃癌の予後
広島大学病院における胃癌手術症例237例のうち進行胃癌111例の術後全生存率（Kaplan−Meier曲線）を示す。Wnt5a陽性進行胃癌症例の術後全生存率は陰性例に比べて有意に低かった。

進行胃癌111例を対象にWnt5a発現と術後生存率との関係について検討したところ，Wnt5a陽性例の術後５年生存率は約20％で，陰性例の約50％に比べ有意に低かった（p＜0.0001）（**図2**）[11]。組織型ではdiffuse−scattered型でも，intestinal型およびdiffuse−adherent型でも陽性例の術後5年生存率はともに有意に低かった（p＝0.0036，p＝0.0014）。したがって，Wnt5aの発現の有無は進行胃癌患者の予後に影響すると考えられた。胃癌の悪性度と関連する因子としてはepidermal growth factor receptor（EGFR），matrix metalloproteinase−10（MMP−10），melanoma inhibitory activity（MIA）などが提唱されているが，対象症例での検討では，これらの因子とWnt5aとの間に相関はなく，Wnt5aは進行胃癌の独立した予後因子と考えられる。以上の結果から，Wnt5aの発現が胃癌を悪性化することが明らかとなり，Wnt5aが胃癌細胞の運動・浸潤能を促進することが考えられた。

2. Wnt5aの過剰発現と他の癌

Wnt5aの発現異常が他の悪性腫瘍でも報告されているが，その作用は癌種によって様々である。たとえば，甲状腺癌[12]や大腸癌[13]では，Wnt5aの発現が細胞の増殖や運動，浸潤能を抑制する。一方，膵癌[14]や悪性黒色腫[15]では，Wnt5aの発現は細胞の運動や浸潤能を促進し，腫瘍の進展に関与する。非小細胞肺癌ではWnt5aの過剰発現と癌細胞増殖および間質における血管新生との間に正の相関があり[16]，前立腺癌ではWnt5aの過剰発現が悪性度と再発率に相関する[17]。

Ⅳ．Wnt5aによる胃癌細胞の運動・浸潤能促進の分子機構

個体レベルで，Wnt5aが浸潤・転移に関与するかを明らかにするために，ヌードマウスの脾臓にWnt5aが高発現しているヒト胃癌細胞株KKLS細胞を累種移植した。野生型KKLS細胞は肝臓への転移が認められたが，Wnt5aの発現を抑制したKKLS細胞では，肝臓への転移能が著しく減弱した[18]。したがって，Wnt5aは胃癌の浸潤，転移に関与する可能性が高いと考えられた。

細胞が運動を始める際にまずアクチン重合による細胞の前方への伸展が起こり，細胞の前方に新しいフォーカルコンプレックスが形成される。引き続き，すぐ後方の細胞接着斑が消失する。さらに細胞後方ではストレスファイバーの収縮が起こり，細胞が全体として前方に進行していく。この一連の経過には低分子量G蛋白質RacやRho，Cdc42が重要な役割を果たす[19]。Wnt5aはPKCを介して，細胞が運動する際に足場となる細胞接着斑の構成因子でチロシンキナーゼのfocal adhesion kinase（FAK）やRacを活性化し，細胞骨格を制御した[11]。胃癌細胞株MKN1細胞においてWnt5aの発現を抑制すると，細胞運動先端部におけるラッフリングが抑制され，細胞接着斑のダイナミクスが阻害された。また，細胞が運動する時に形成される先導端（リーディングエッジ）に

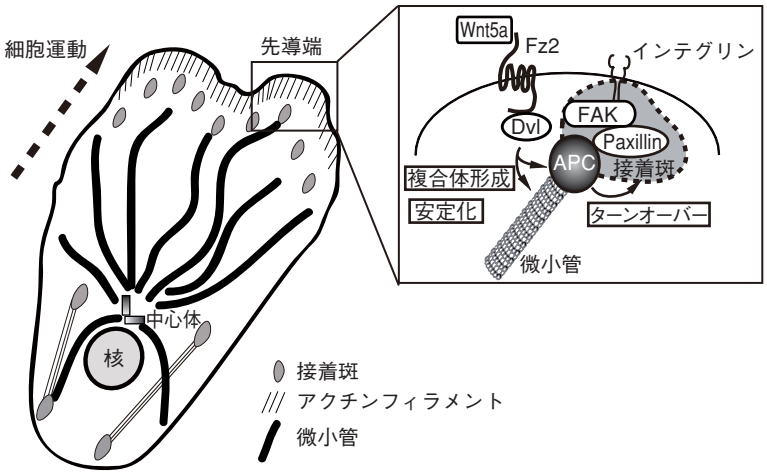


図3　Wnt5aによる細胞運動制御機構
Wnt5aは先導端においてFz2受容体と結合し，DvlとAPCの複合体形成を促進する。Dvl/APC複合体が先導端において微小管を安定化させ，さらにFAKやPaxillinと相互作用し，細胞接着斑のターンオーバーを促進することにより細胞運動を制御する。

Wnt5aとFz2が集積して，Fz2に結合したDvlが微小管伸長端集積因子であるAPCと複合体を形成することが明らかになった。さらに，DvlとAPCがPaxillinとFAKに結合して活性化する結果，接着斑のターンオーバーを制御する可能性も見いだされた[20]（**図3**）。

マイクロアレイ解析の結果から，Wnt5aが発現促進する遺伝子の候補としてラミニンγ2が同定された[18]。ラミニンγ2は基底膜蛋白質ラミニン5のサブユニットの一つであり，通常ラミニン5はα3，β3，γ2の三つのサブユニットから構成されている。ラミニンγ2単独が胃癌の浸潤先進部で高度に発現し，癌の浸潤・転移にもかかわる可能性が報告されている[21]。われわれは，胃癌細胞においてWnt5aはJNKを活性化して，JunDをラミニンγ2のプロモーターにリクルートすることにより，ラミニンγ2 mRNAの発現を誘導することを明らかにした（**図4**）。また，MKN1細胞においてラミニンγ2の発現を抑制させると，細胞運動・浸潤能は抑制された。さらに，diffuse−scattered型症例において，Wnt5aとラミニンγ2が同一細胞で発現する症例が有意に多かったが，他の組織型ではこのような相関は認められなかった。以上の結果から，少なくともdiffuse−scattered型の一部においては，Wnt5aによる胃癌の浸潤能促進の機構にラミニンγ2の関与が示唆され，これが，diffuse−scattered型の強い悪性度と関連する可能性が考えられた。

Ⅴ．分子標的としてのWnt5a

最後に，抗Wnt5a抗体が胃癌細胞の運動・浸潤能を抑制する可能性について検討した。Frizzled−related protein2（FRP2）は生体内に存在するWntシグナル阻害因子で，Wntと細胞外で結合することにより，そのシグナルを抑制する。精製したFRP2をMKN1細胞に作用させると，MKN1細胞の運動は抑制された。また，われわれが作製したラビットポリクローナル抗Wnt5a抗体を作用させると，MKN1細胞の運動がやはり阻害された。さらに，胃癌細胞の*in vitro*での浸潤能も抗Wnt5a抗体により阻害された。したがって，抗Wnt5a抗体はWnt5aの機能を阻害することにより，胃癌細胞の運動･浸潤能を抑制する可能性があり，Wnt5aは癌治療の分子標的になると考えられた。

おわりに

癌の制圧には癌の進展・転移を制御する因子の同定が必須で，そこから得られる分子情報の把握は癌の新たな診断・治療法の開発につながる重要事項である。Wnt5aはその一因子として，胃癌の生検材料を用いた悪性度診断の新規マーカーとなり，進行胃癌の予後因子になり得ると考えられた。また，Wnt5aは胃癌の浸潤・転移を抑制する効果をもつ治療薬開発に向けた新たな標的となることも期待される。現在，抗Wnt5aポリクローナル抗体により，個

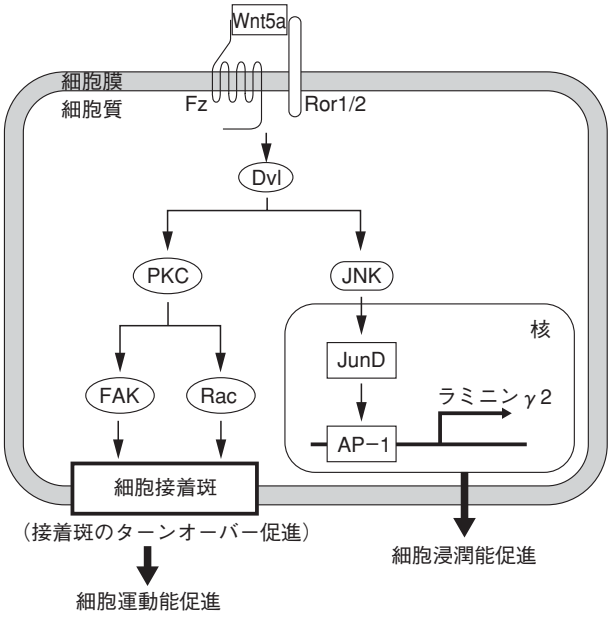


図4　Wnt5aによる胃癌細胞の浸潤，転移機構
胃癌細胞において，Wnt5aはPKCを介してFAKやRacを活性化し，細胞接着斑のターンオーバーを促進する。さらに，Wnt5aはJNKを活性化し，JunDをラミニンγ2のプロモーター（AP−1）にリクルートすることにより，ラミニンγ2の発現を誘導し，細胞浸潤能を促進する。

体レベルでの胃癌細胞転移に与える効果を解析しているが，モノクローナル抗体を作製し，Wnt5a活性を阻害する中和抗体を獲得することが，抗Wnt5a抗体を用いて癌治療を可能にせしめる第一歩になると考えている。

文　献

1）Wodarz, A. and Nusse, R.: Mechanisms of Wnt signaling in development. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **14**: 59−88, 1998.

2）Kikuchi, A., Yamamoto, H. and Kishida, S.: Multiplicity of the interactions of Wnt proteins and their receptors. *Cell. Signal.* **19**: 659−671, 2007.

3）Kikuchi, A., Yamamoto, H. and Sato, A.: Selective activation mechanisms of Wnt signaling pathways. *Trends Cell Biol.* **19**: 119−129, 2009.

4）Veeman, M. T., Axelrod, J. D. and Moon, R. T.: A second canon. Functions and mechanisms of β−catenin−independent Wnt signaling. *Dev. Cell* **5**: 367−377, 2003.

5）Kikuchi, A. and Yamamoto, H.: Tumor formation due to abnormalities in the β−catenin−independent pathway of Wnt signaling. *Cancer Sci.* **99**: 202−208, 2008.

6）Polakis, P.: The many ways of Wnt in cancer. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **17**: 45−51, 2007.

7）Kikuchi, A.: Tumor formation by genetic mutations in the components of the Wnt signaling pathway. *Cancer Sci.* **94**: 225−229, 2003.

8）Nusse, R. and Varmus, H. E.: Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome. *Cell* **31**: 99−109, 1982.

9）Kishida, S., Yamamoto, H. and Kikuchi, A.: Wnt−3a and Dvl induce neurite retraction by activating Rho−associated kinase. *Mol. Cell. Biol.* **24**: 4487−4501, 2004.

10）Mikels, A. J. and Nusse, R.: Purified Wnt5a protein activates or inhibits β−catenin−TCF signaling depending on receptor context. *PLoS Biol.* **4**: 570−582, 2006.

11）Kurayoshi, M., Oue, N., Yamamoto, H., *et al.*: Expression of Wnt−5a is correlated with aggressiveness of gastric cancer by stimulating cell migration and invasion. *Cancer Res.* **66**: 10439−10448, 2006.

12）Kremenevskaja, N., von Wasielewski, R., Rao, A. S., *et al.*: Wnt−5a has tumor suppressor activity in thyroid carcinoma. *Oncogene* **24**: 2144−2154,

2005.

13) Dejmek, J., Dejmek, A., Säfholm, A., *et al.*: Wnt−5a protein expression in primary dukes B colon cancers identifies a subgroup of patients with good prognosis. *Cancer Res.* **65**: 9142−9146, 2005.

14) Ripka, S., König, A., Buchholz, M., *et al.*: WNT5A−target of CUTL1 and potent modulator of tumor cell migration and invasion in pancreatic cancer. *Carcinogenesis* **28**: 1178−1187, 2007.

15) Weeraratna, A. T., Jiang, Y., Hostetter, G., *et al.*: Wnt5a signaling directly affects cell motility and invasion of metastatic melanoma. *Cancer Cell* **1**: 279−288, 2002.

16) Huang, C. L., Liu, D., Nakano, J., *et al.*: Wnt5a expression is associated with the tumor proliferation and the stromal vascular endothelial growth factor−an expression in non−small−cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* **23**: 8765−8773, 2005.

17) Yamamoto, H., Oue, N., Sato, A., *et al.*: Wnt5a signaling is involved in the aggressiveness of prostate cancer and expression of metalloproteinase. *Oncogene* **29**: 2036−2046, 2010.

18) Yamamoto, H., Kitadai, Y., Yamamoto, H., *et al.*: Laminin γ2 mediates Wnt5a−induced invasion of gastric cancer cells. *Gastroenterology* **137**: 242−252, e1−6, 2009.

19) Etienne−Manneville, S. and Hall, A.: Rho GTPases in cell biology. *Nature* **420**: 629−635, 2002.

20) Matsumoto, S., Fumoto, K., Okamoto, T., *et al.*: Binding of APC and dishevelled mediates Wnt5a−regulated focal adhesion dynamics in migrating cells. *EMBO J.* **29**: 1192−1204, 2010.

21) Koshikawa, N., Moriyama, K., Takamura, H., *et al.*: Overexpression of laminin γ2 chain monomer in invading gastric carcinoma cells. *Cancer Res.* **59**: 5596−5601, 1999.

【研究助成】

新規シグナル阻害薬の開発

名古屋大学大学院医学系研究科・血液・腫瘍内科学
直江　知樹

はじめに

ほとんどの抗がん剤はがん細胞株に増殖抑制や細胞死を誘導する化合物としてスクリーニングされ，臨床開発が行われてきた。アルキル化剤，代謝拮抗剤，ビンカアルカロイド，タキサン，白金製剤などは，DNA・RNAやその合成あるいは細胞周期関連蛋白質を阻害し，腫瘍細胞のみならず正常細胞にも殺細胞効果をもたらす。したがって腫瘍選択性を高めることが大きな命題であった。1980年以降，ヒトがんにおいても遺伝子異常が恒常的なシグナル伝達，分化阻害，生存促進，ゲノムの不安定化などを通じて，多段階に“がん”を引き起こすという生物学が受け入れられ，がんにおける“がん蛋白質”を標的とした分子標的療法が生まれてきた。上記の抗がん剤もDNAやチューブリンなどを標的分子とするが，がんの生物学的を基盤として理論的に開発されたものではない。“分子標的薬”は開発のコンセプトにこそ特徴があるといえる。

Ⅰ．がん分子標的薬

がんに対する最も画期的な標的薬であるイマチニブは，慢性骨髄性白血病（CML）におけるBCR−ABLを標的として開発された。ABLの他，PDGFRやKITにもキナーゼ阻害活性を有する。1999年にCMLに対する臨床的に優れた効果が報告され，21世紀の幕開けとともに日米そして欧州で承認された。その後消化管間質腫瘍やフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に適応が拡大された。500もあるキナーゼに対して特異性のある小分子阻害剤が見いだされるか，開発当初には疑問視もされたが，ハイスループットスクリーニングに加えて，最近では立体モデルを用いた分子構造展開，*in vitro*での結合スクリーニングなど，その手法はますます進化を遂げている。こうなると活性化キナーゼは治療標的として最適であり，開発には最短である。非小細胞肺がんにおける変異EGFRに対するゲフィチニブや，EML4−ALKに対するALK阻害剤PF−02341066（crizotinib）が最近のホットな話題である。次の問題は最適な標的分子と適応疾患，そして臨床的有用性・安全性を明らかにすることである。

Ⅱ．FLT3キナーゼとその変異

FLT3は受容体型チロシンキナーゼで造血前駆細胞や幹細胞に発現するが，分化・成熟した血球細胞には発現を認めない。一方，FLT3リガンド（FL）は骨髄をはじめ多くの臓器組織に認められる。FLがFLT3分子の細胞外領域に結合するとFLT3分子は二量体を形成するとともに立体構造の変化が生じ，ATPの結合が可能となってチロシンキナーゼの活性化がもたらされる[1)]。活性化したチロシンキナーゼはお互いのFLT3分子にあるチロシン残基をリン酸化し二量体を形成する。リン酸化チロシンには様々なアダプター蛋白やキナーゼが会合することで，核へとシグナルが伝達されていく。FLT3は血液細胞の分化・増殖と造血幹細胞の自己複製に重要なシグナル伝達に関与しているとされるが，FLT3ノックアウトマウスでは，B前駆細胞の減少を認める程度である。このことはFLT3を標的とする治療法の妥当性とKITなどからの代替シグナルの重要性を示唆している。

FLT3は大部分の急性骨髄性白血病（AML）と急性リンパ性白血病（ALL）細胞表面に発現し，FL刺激により細胞増殖が促進される。一部の白血病細胞ではFLT3とFLが共発現し，オートクライン機構による細胞増殖の亢進が認められている。われわれはこれまでAMLの約30％にFLT3遺伝子変異が認められ白血病の発症・進展機構に関与していることを明

	FI−700	KW−2449
Kinase inhibition	selective	multi
IC_{50} against FLT3	20 nM	6 nM
In vivo TGI	potent	potent
Oral availability	＋	＋
AGP binding	−	−
Cardiotoxicity	negative	negative

Kiyoi, *et al*.: *Clin Cancer Res*., 2007
Shiotsu, *et al*.: *Blood*, 2009

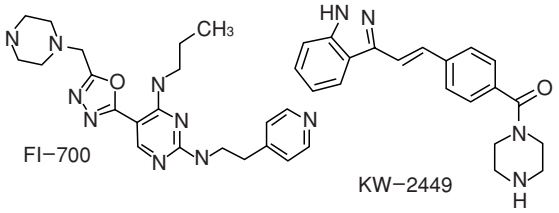


図1　変異FLT3
変異FLT3分子はFL非依存性にチロシン残基がリン酸化しており，二量体を形成する。
下流シグナルであるMAPKやPI3KのみならずSTAT5が活性化されている。

らかにしてきた[2−4]。FLT3遺伝子変異にはJM領域の一部が重複して繰り返されるInternal Tandem Duplication型遺伝子変異（FLT3/ITD）とTK領域に位置する835番目のAsp（D835）ならびに周囲の点突然変異などの遺伝子変異（FLT3/KDM）の2種類がある（**図1**）。臨床的には前者が重要でAML中の約20〜25％に見いだされ，AMLにおける白血球増多や予後不良に関与する。またMDSの進展，AMLの再発に伴って出現することもある。AMLの核型病型では，t（15;17）や正常核型では30％以上に変異を認めるが，t（8;21）やinv（16），予後不良核型群ではその頻度は少ない。変異FLT3分子はFL非依存性に二量体を形成することにより，恒常的にチロシン残基がリン酸化しており，MAPKやPI3Kなど下流シグナルを活性化している[5−7]（**図1**）。特にSTAT5が変異FLT3特異的にリン酸化されることは注目され，白血病細胞の細胞死抑制のみならず増殖促進にも関与していると考えられている。

Ⅲ．FLT3キナーゼ阻害剤の開発

以上からFLT3は白血病に対する有力な治療標的分子と考えられ，実際，阻害剤の開発が精力的に進められている。しかし単独での臨床効果は限定的であり，現在PKC−412，CEP−701，sorafenibについては化学療法との併用での臨床研究が進められている。われわれは8年前より企業と共同で第二世代のFLT3阻害剤の開発を行っており，2種類のリード化合物からFI−700とKW−2449を発表した[8, 9]（**図2**）。KW−2449はFLT3以外にABL，Aurora AをμM以下で阻害する。変異FLT3を有する細胞株でのGI_{50}は100 nM以下で，FLT3の脱リン酸化とG_1停止・アポトーシスが観察される。一方，野生型FLT3を有する細胞株でのGI_{50}はおおよそ10倍で，Auroraキナーゼの基質であるヒストン3 Ser10のリン酸化を抑制し，G_2停止あるいは多倍体化を引き起こす。したがって，野生型FLT3を有する細胞株ではAuroraが標的となっていると考えられた。動物実験では皮下腫瘍モデル，静注後の延命モデル，NOGマウスへのヒト白血病移植モデルいずれにおいてもFLT3変異を有する白血病に高い有効性が証明された（**図3**）。これらマウスモデルでは腫瘍内への薬物動態・力学が優れており FLT3変異を有する腫瘍への高い選択性と安全性も示された。BCR−ABLにおけるT315I変異はイマチニブをはじめ，ダサチニブ，ニロチニブなど第二世代のABLキナーゼ阻害剤に対してまったく阻害されないことで知られている。KW2449は200〜400 nMでT315I変異ABLに対する有効性も示されており，将来の切り札となり得る。2007〜2008年に米国で再発・難治AMLを対象とした第Ⅰ相試験が行われ，安全性に問題はないが，PKデータから予想よりも薬剤半減期が短いことが判明した。2009年から投与スケジュールを変更した第Ⅰ/Ⅱ相試験が再開されている。これまで単独での寛解は報告されていないが，FLT3リン酸化阻害や芽球の減少などproof of conceptは得られている。これまで日本および米国でFLT3キナーゼ阻害剤が開発されているが，CMLに対するIM治療とは異なり，その開発のハードルは高いと予想された。理由の一つは，変異FLT3は恐らくAML進展にかかわるいくつかの遺伝子異常の一つであり，FLT3依存度は症例ごとに異なると考えられる。また病気がアグレッシブであるので1〜2か月以内に治療効果を上げる必要があり，この状況をCMLにたとえればblastic crisisの状態が近似する。したがって最終的には併用療法で有効性を確認する

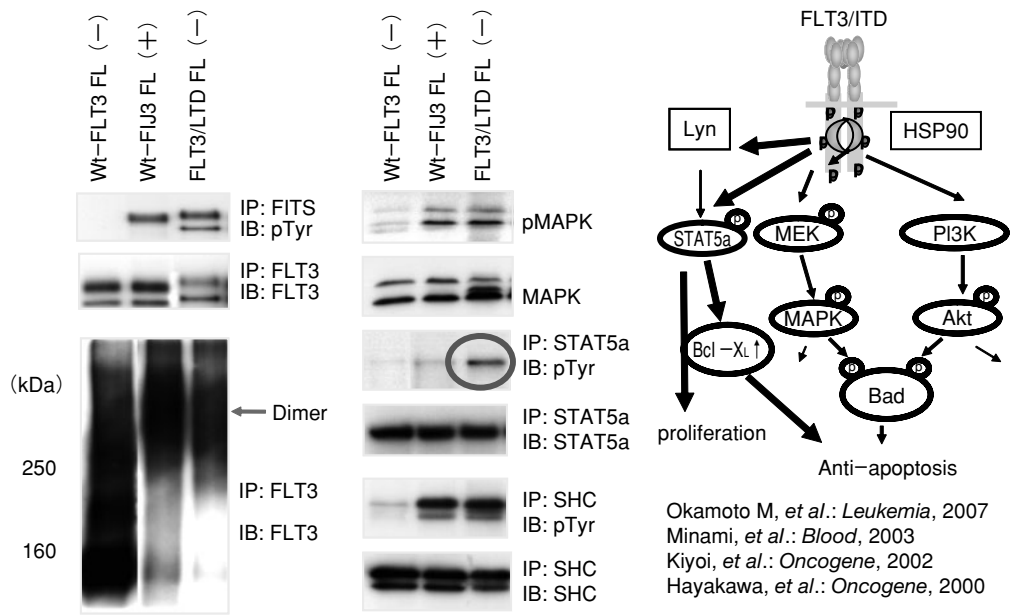


図2　新規FLT3キナーゼ阻害剤の開発
FI−700はFLT3に選択性の優れた阻害剤で，KW−2449はFLT3の他，Aurora A，ABLなども阻害する。

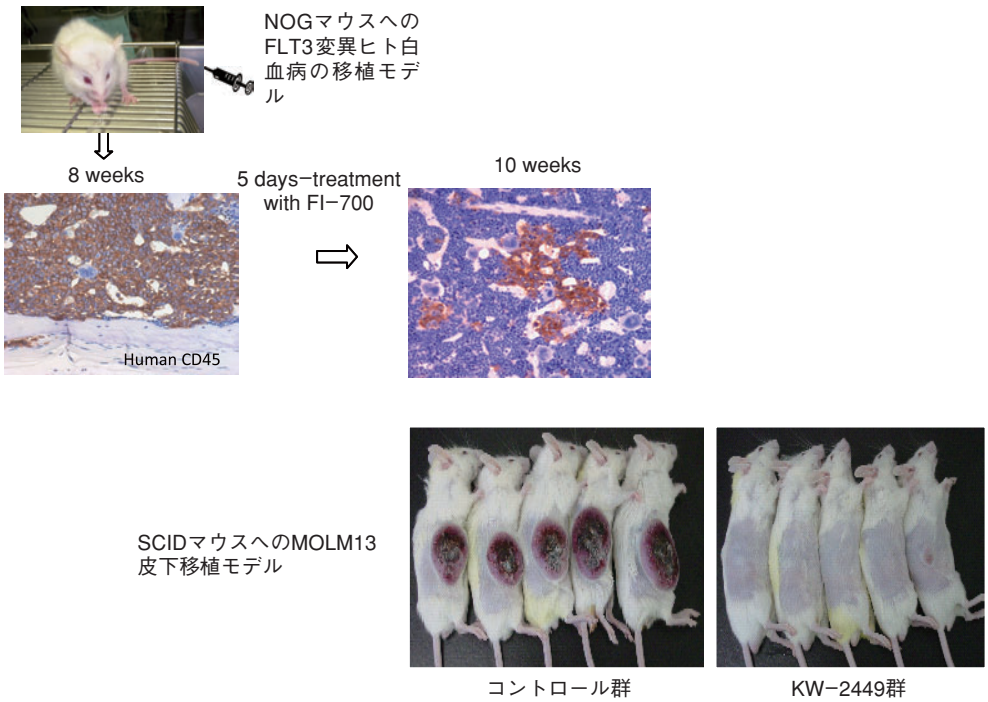


図3　マウスモデルでのFLT3キナーゼ阻害剤の有用性
上段：ヒト白血病移植NOGマウスにFI−700を投与，骨髄内の腫瘍細胞の減少を認める。
下段：SCIDマウスへMOLM13細胞株を皮下投与，KW−2449によって腫瘍の完全抑制を認める。

ことになるであろう。実際，FLT3阻害薬投与によって，末梢血芽球は消失しても骨髄中の芽球は残存すること，その効果の持続期間が短いこと，一部の症例ではFLT3リン酸化阻害が下流シグナルであるSTAT5リン酸化阻害をもたらさないことなどの所見が蓄積している。しかし一方，投薬中の血漿FLT3リン酸化阻害活性（plasma inhibitory activity）が臨床効果と相関する，最近米国で開発されたAC220 のように極めて高いFLT3選択性とキナーゼ阻害活性（IC_{50}：＜1 nM）を有する化合物については単剤での寛解例が認められるなど有望な結果もでてきた。

Ⅳ．新たなシグナル阻害薬

現在われわれはキナーゼ阻害剤に対する治療抵抗性について，骨髄ニッチ依存性耐性，静止期耐性，FLT3キナーゼ点変異による獲得耐性など，様々な視点から取り組んでいる。静止期にある白血病細胞をどのようにターゲットするかが当面の問題である。すなわち，抗がん剤の多くは細胞周期に感受性が依存し，キナーゼ阻害剤もCMLに対するIM治療研究から静止期にある幹細胞分画にPhクローンが残存しやすいというデータがでている。そのため，新たな標的分子を探索している。われわれはSTATを標的とする新たな分子標的治療について研究を進めている。本剤は未発表であり，詳細を省くが造血器腫瘍細胞株を含む各種がん細胞株にnMレベルで細胞増殖抑制を来す化合物であり，静止期細胞にも有効である。興味深いことはJAK2をはじめチロシンキナーゼ，セリン/スレオニンキナーゼ活性をまったく阻害しないが，STAT3あるいは5のリン酸化を阻害することである。またIL−6依存的なSTAT3の核移行も阻害する。そのメカニズムについては，STAT分子に対する直接作用の可能性がある。*in vivo*においては多くの細胞株に腫瘍縮退・生存延長効果が認められており，ヒト白血病移植NOGマウスにおいても有効性を確認している。STAT3/5の恒常的な活性化は固形がんなどにも認められており，本STAT阻害剤に関しては，ヒト固形がん細胞株に対し，広い抗腫瘍活性スペクトラムを持っていることが明らかになっている。さらに炎症や免疫についても広範な影響を与える可能性があり検討していきたい。

おわりに

アルキル化剤のルーツがマスタードガスであることは歴史の教えるところであり，抗がん剤発見にはセレンディピティ，そして開発には苦難の道のりと大きなドラマが埋まっている。分子標的療法の歴史はまだ10年であるが確実にがんの臨床を大きく変えようとしている。われわれの研究が，がん患者に治癒率の向上をもたらし得るような薬剤開発に結実することを切に願っている。

文　献

1）Naoe, T. and Kiyoi, H.: Normal and oncogenic FLT3. *Cell. Mol. Life Sci.* **61**（23）: 2932−2938, 2004.

2）Yokota, S., Kiyoi, H., Naoe, T., *et al.*: Internal tandem duplication of the FLT3 gene is preferentially seen in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome among various hematological malignancies. A study on a large series of patients and cell lines. *Leukemia* **11**（10）: 1605−1609, 1997.

3）Kiyoi, H., Naoe, T., Nakano, Y., et al.: Prognostic implication of FLT3 and N−RAS gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood* **93**（9）: 3074−3080, 1999.

4）Yamamoto, Y., Kiyoi, H., Naoe, T., *et al.*: Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood* **297**（8）: 2434−2439, 2001.

5）Kiyoi, H., Towatari, M., Naoe, T., *et al.*: Internal tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation which causes constitutive activation of the product. *Leukemia* **12**（9）:1333−1337, 1998.

6）Kiyoi, H., Ohno, R., Naoe, T., *et al.*: Mechanism of constitutive activation of FLT3 with internal tandem duplication in the juxtamembrane domain. *Oncogene* **21**（16）: 2555−2563, 2002.

7）Hayakawa, F., Towatari, M., Naoe, T., *et al.*: Tandem−duplicated Flt3 constitutively activates STAT5 and MAP kinase and introduces autonomous cell growth in IL−3−dependent cell lines. *Oncogene* **19**（5）: 624−631, 2000.

8）Kiyoi, H., Shiotsu, Y., Naoe, T., *et al.*: A novel FLT3 inhibitor FI−700 selectively suppresses the growth of leukemia cells with FLT3 mutations. *Clin. Cancer Res.* **13**（15 Pt 1）: 4575−4582, 2007.

9）Shiotsu, Y., Kiyoi, H., Naoe, T., *et al.*: KW−2449, a novel multikinase inhibitor, suppresses the growth of leukemia cells with FLT3 mutations or T315I−mutated BCR/ABL translocation. *Blood* **114**（8）: 1607−1617, 2009.

第3回研究助成の結果報告（要旨）

革新的研究助成・基礎

氏　　名：矢守　隆夫
所属機関：財団法人癌研究会・癌化学療法センター・分子薬理部
研究課題：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

研究結果：がん細胞情報システム（Cancer Cell Informatics，CCI）におけるレファレンス化合物のフィンガープリント情報が充実した。レファレンス化合物数は，これまでの成果と合わせ，ほぼ1,000件に達した。化合物の分子標的薬を予測するシステムとして，CCIの能力は着実にパワーアップした。CCIの応用として，PI3K阻害剤の研究領域において，1）フィンガープリントに基づき，開発中のPI3K阻害剤群を他の分子標的薬と比較し，PI3K阻害剤の特徴を示した，2）PI3K阻害剤間での標的特異性の違いを判別した，3）われわれが開発中のPI3K阻害剤ZSTK474の効果予測バイオマーカー候補を同定した，4）先行PI3K阻害剤とは異なるタイプのPI3K阻害剤を新しく見いだした，などの成果を得た。現段階で詳細は伏せるが，新しい分子標的薬のシード化合物をCCIによっていくつか見いだしたことも大きな成果である。CCIは，化合物の分子標的予測システムとして実用性が十分検証されたので，今後，化合物資源の有効活用に広く寄与すると考えられ，極めて高い波及効果を発揮することが期待される。

革新的研究助成・臨床

氏　　名：珠玖　　洋
所属機関：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
研究課題：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とがん精巣抗原蛋白質の複合体がんワクチンの開発

研究結果：CHP-MAGE-A4を用いた難治性進行固形腫瘍を対象としたがんワクチンの第I相臨床研究を三重大学において開始し，現在まで7名の患者が登録され，3名を終了した。現在までワクチンは安全に実施され，実施患者の血清においてMAGE-A4特異的抗体の産生を確認した。三重大学発ベンチャー株式会社イミュノフロンティアが独立行政法人医薬基盤研究所から支援を受け，CHP-NY-ESO-1を用いた治験を開始した。CHP-NY-ESO-1あるいはCHP-MAGE-A4ワクチンをTLR7刺激剤とともにマウスに投与すると抗腫瘍効果の増強を確認し，今後のより有効ながんワクチン開発に有用と考えられた。

革新的研究助成・臨床

氏　　名：森　　正樹
所属機関：大阪大学大学院・消化器外科学
研究課題：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

研究結果：消化器癌幹細胞に焦点を当てることにより現行の治療抵抗性を克服し治療成績を格段に向上させることをめざすのが目的であり意義である。その目的に沿って，

1）治療抵抗性の消化器癌幹細胞を特徴付ける細胞表面抗原の網羅的解析
2）同定した細胞表面抗原がかかわる分子病態の解明
3）治療への応用の基盤研究

の各項目に関して研究を実施し成果を得た。

先駆的研究助成・基礎

氏　　名：千葉　　滋
所属機関：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）
研究課題：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

研究結果：可溶型NotchリガンドであるDelta4-Fcは，腫瘍内皮細胞におけるNotch受容体のアンタゴニストとして作用し，腫瘍血管形成の異常を誘導する作用を介して抗腫瘍作用を発揮することがすでに証明されている（*Nature* **444**: 1083-1087，2006）。一方われわれは，Delta1-Fcを抗腫瘍薬として製剤化するための基盤研究を進めた。ヒト線維肉腫細胞株TH1080をSCIDマウス皮下に移植しマウスDelta1-FcあるいはDelta4-Fcを腹腔内に投与することにより，両者の効果を比較検討した。その結果，Delta4-Fcについて報告された結果が再現されると同時に，Delta1-FcもDelta4-Fcと同等の腫瘍増大抑制効果を有することが明らかになった。新生腫瘍血管内皮の異常分化による抗腫瘍効果について検討中であるが，Delta1-Fcは抗腫瘍薬として市場を広げているアバスチンなどに次ぐ，新生腫瘍血管を対象とする治療薬として期待される。

一方，Notchシグナル阻害剤であるγセクレターゼ阻害剤（GSI）の抗腫瘍効果についても検討した。GSIは，*Notch1*遺伝子変異によりNotchシグナルが亢進している数種類のT細胞性急性リンパ性白血病（T-ALL）細胞株の*in vitro*での増殖を抑制し，アポトーシスを誘導した。ただしこれらの*in vitro*効果は限定的であり，効果がみられるまでに数日を要した。しかしながら，これらのT-ALL細胞株をSCIDマウス皮下に移植して腫瘍を形成させ，*in vivo*でGSIの効果を検討すると，著明な治療効果が観察された。*in vivo*効果と*in vitro*効果に乖離があると推察し，GSIが無効な細胞内領域のみの恒常的活性型Notch1をT-ALL細胞に導入してSCID皮下腫瘍治療モデルで検討した。その結果，GSIは部分的な効果を示した。このことから，GSIは腫瘍細胞内のNotchシグナル抑制による腫瘍細胞へのアポトーシス促進効果とともに，ホスト側細胞のNotchシグナル抑制による抗腫瘍効果機序も合わせ持ち，総和としてGSIが強い*in vivo*抗腫瘍効果を示すことが明らかになった。血管内皮細胞を用いた*in vitro*実験の検討から，ホスト側因子は新生腫瘍血管に異常をもたらす結果であることが示唆された。

先駆的研究助成・基礎

氏　　名：清宮　啓之
所属機関：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
研究課題：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

研究結果：染色体末端のキャッピング構造であるテロメアは，本来，DNA複製すなわち細胞の増殖に伴って徐々に消失することにより，細胞老化の時限装置として機能する。がん細胞では，テロメラーゼの活性化によりテロメアが安定に維持されるため，無限増殖性が観察される。われわれは，ヒト固形がん細胞のテロメア動態およびテロメア構成因子に認められる多様性に着目し，これらを数値定量化したデータベースを構築した。本データベースを利用した包括的相関解析により，様々な抗がん剤の感受性と有意相関するテロメア因子を多数同定した。例として，テロメア伸長因子タンキラーゼ1の発現が高いがん細胞は，テロメラーゼ阻害剤MST-204に耐性の傾向を示すことがわかった。また，テロメア結合蛋白質POT1および早老症責任遺伝子WRNの発現レベルはビンクリスチン感受性と相関するのみならず，これら二因子の機能低下が実際にビンクリスチンの制がん効果を高めることを見いだした。これらの成果は，従来の抗がん剤の利点をも強調し得る新たなテロメア分子標的治療の開発に応用できる可能性がある。

先駆的研究助成・基礎

氏　　名：青木　一教
所属機関：国立がん研究センター研究所・がん宿主免疫研究室
研究課題：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

研究結果：固形がんの多くの症例が免疫治療に抵抗性を示す。これは，固形がんの抗原系が宿主の免疫系から認識されにくいことや腫瘍が免疫抑制性の環境を獲得していることに起因する。この従来の免疫治療の問題を解決する方法として，強い腫瘍局所制御能と自然免疫・獲得免疫を強化する効果を持つインターフェロン（IFN）遺伝子治療に，免疫抑制性の環境を破壊し新鮮な免疫系を再構築して腫瘍特異的免疫反応を高める作用を有する造血幹細胞移植を，合理的に組み合わせた免疫遺伝子・細胞複合療法の基礎開発を行った。移植後早期のまだ免疫系が再構築されている時期に，腫瘍内にI型IFN－α発現プラスミドDNA・リポソームを用いて遺伝子導入を行うことにより，腫瘍反応性T細胞の増殖・活性化を促進して相乗的な抗腫瘍効果が認められた。この複合療法により誘導された腫瘍特異的Tリンパ球は，遺伝子導入を行った局所のみならず遠隔部の腫瘍に対しても抗腫瘍効果を発揮できることを明らかとした。腫瘍特異的免疫の増強機序を明らかとするために腫瘍部の抗原提示細胞の機能を解析したところ，複合療法を受けた腫瘍部のCD11c^{+}細胞は，免疫刺激性サイトカインの発現が上昇しており，また腫瘍抗原の提示能も増強していた。本研究により，自家造血幹細胞移植と腫瘍内IFN遺伝子導入の複合療法を臨床展開する上での基盤となる重要な成果が得られた。

先駆的研究助成・基礎

氏　　名：幸谷　　愛
所属機関：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
研究課題：イマチニブ耐性を克服するためのgeneticアプローチ

研究結果：成人急性リンパ性白血病（ALL）において30%程度を占めるPh1+ALLについてマウスモデルを用いて，AIDの薬剤耐性生成メカニズムについて解析を行うための，基礎的検討を行った。その結果Ph1+ALLにおいて癌化をもたらす染色体転座融合遺伝子であるBcr－Ablを導入したマウス骨髄を別のマウスに移植する実験系において，発症するALLにAIDが発現することを確認した。さらに予備実験段階ではあるが，AIDをノックアウトした骨髄で同様の実験を行ったところ，ALLの発生臓器が骨髄から肝臓へと変化すること，およびAIDを過剰発現させると，ALLの表現形質が変化することが明らかとなった。

先駆的研究助成・基礎

氏　　名：山本　雅裕
所属機関：大阪大学大学院医学系研究科・免疫制御学
研究課題：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

研究結果：ユビキチン関連分子Ubc13がT細胞において重要な役割を果たしていることを示した。T細胞系の血液腫においてNF－κBの強い活性化が認められることが報告されている。最近の報告ではNF－κBの活性化にUbc13以外のE2ユビキチン結合酵素の関与も示唆されており，これらユビキチン関連酵素の更なる解析により，Maltリンパ腫を含む細胞の癌化への新規メカニズムが解明されることが望まれる。

先駆的研究助成・基礎

氏　　名：片桐　豊雅
所属機関：徳島大学疾患ゲノム研究センター・ゲノム制御分野
研究課題：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

研究結果：本研究では悪性度が高く，治療標的が存在しないことにより効果的な治療法が確立されていないことが深刻な問題となっているトリプルネガティブ乳癌（TNBC：エストロゲン受容体（ER）・プロゲステロン受容体（PgR）・Her2陰性）の発症・進展の分子メカニズムの解明および治療薬開発のための標的分子の同定を目的に，本研究期間中に収集したTNBC臨床検体30例を対象にマイクロダイセクション法およびDNAマイクロアレイ法により網羅的発現情報解析を行った。その結果，正常乳管細胞に比して，乳癌細胞において高頻度の発現亢進する147遺伝子を同定し，さらに治療薬開発の際の重篤な副作用を避けるため生命維持に重要な臓器である肺・肝臓・腎臓・心臓において発現の認められない62遺伝子に着目した。遺伝子機能による分類から，これらには細胞周期・DNS修復，転写因子・シグナル伝達・リン酸化酵素をコードする遺伝子が含まれていた。特に，G_2期から有糸分裂期への移行を制御することが報告されているリン酸化酵素NEK2（never in mitosis gene A related kinase 2）は，これまでに乳癌において発現亢進することが報告されていた遺伝子である。本研究におけるNEK2を含むこれらの癌特異的遺伝子のTNBC細胞における役割，機能を詳細に解析することは，TNBCの新たな発症メカニズムの解明およびこれらのがん特異的分子を標的とした治療薬の開発につながると考えられる。

先駆的研究助成・臨床

氏　　名：鈴木　　拓
所属機関：札幌医科大学内科学・第一講座
研究課題：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

研究結果：近年，DNAメチル化やヒストン修飾によるエピジェネティックな遺伝子サイレンシングにRNAiが関与していることが酵母や植物において示されている。しかし真核生物において同様のメカニズムが介在するかどうかは証明されておらず，がんのメチル化異常とRNAiとの関係も不明である。本研究ではがんにおけるメチル化異常とRNAi機構とのかかわりを解析することで，エピジェネティクス異常発生の分子メカニズムを明らかにし，エピジェネティックな修飾を人為的に制御するがん治療法開発の基盤的知見を得ることを目的とした。解析対象として，大腸がん細胞株およびそのDICERノックアウト細胞を用いた。細胞内のエピジェネティックな変化を明らかにするため，発現microarray解析，MCA-array解析，ChIP-on-chip解析を行った。その結果，野生株と比較して，DICERノックアウト細胞においてDNAメチル化が低下した遺伝子およびヒストン修飾が変化した遺伝子を多数同定した。それらの遺伝子近傍よりコードされる転写産物を解析することで，エピジェネティックな不活化にかかわるRNA分子を同定できることが期待される。

先駆的研究助成・臨床

氏　　名：矢野　聖二
所属機関：金沢大学がん研究所・腫瘍内科研究分野
研究課題：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

研究結果：肺癌の分子標的薬である上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）ゲフィチニブ（イレッサ）やエルロチニブ（タルセバ）の耐性化に関与する因子としては，EGFR遺伝子のT790M変異，MET遺伝子増幅，肝細胞増殖因子（HGF）の過剰発現が知られている。このなかで，われわれが報告したHGFの過剰発現によるEGFR-TKI耐性を克服する薬剤の開発を目的に研究を行った。

HGFの受容体METのシグナル伝達には下流に存在するPI3Kの活性化が必須であり，PI3K阻害薬がHGFによるゲフィチニブ耐性を克服するか否かについて検討した。PI3K阻害薬としてPI-103を用い，肺腺癌細胞株にHGFとイレッサを添加し，増殖阻害作用を解析した。その結果，PI-103は生体内での半減期が短く，単独ではSCIDマウスに皮下移植されたゲフィチニブ耐性ヒト肺癌細胞の増殖を抑制できなかった。しかし，PI-103はゲフィチニブと併用することでEGFRやMETの下流に存在するPI3Kを強力に阻害し，アポトーシスを誘導することにより，ゲフィチニブ耐性ヒト肺癌細胞の増殖を著明に抑制した。以上より，PI3K阻害薬をゲフィチニブと併用することにより，HGFにより誘導されるEGFR-TKI耐性を克服できる可能性が示唆された。

先駆的研究助成・臨床

氏　　名：石井　秀始
所属機関：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
研究課題：消化器癌幹細胞のモデルの開発

研究結果：消化器癌幹細胞の性状を明らかにするために，「人工癌幹細胞」の作成を試みた。人工万能細胞（induced pluripotent stem cells，iPS）細胞の技術を応用することにより，消化器癌細胞をリプログラミングさせた。その結果，癌抑制遺伝子の活性化などを介して治療抵抗性の克服が可能であることが示され，未来型医療に向けて基盤を構築した。

先駆的研究助成・臨床

氏　　名：馬場　秀夫
所属機関：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
研究課題：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

研究結果：食道癌患者におけてDCF（docetaxel，cisplatin，5-FU）に化学療法を行い，病理組織学的，FDG-PETによるstandardized uptake value（SUV）maxおよびRECISTを用いたリンパ節転移の評価を用いて，responder群とnon-responder群に分類した。DCF療法施行前の血清と内視鏡的に採取した生検材料のFormalin-Fixed Paraffin-Embedded（FFPE）組織からmicroRNAを精製した。FFPEを用いて，約50種のmicroRNAに対してSYBR-green based real time PCRにより，miR-21とmiR-26aがnon-responder群で増強していた。さらにTaq-Man法によるreal time PCRにおいて検証を行い，FDG-PETによる効果判定による分類により，miR-21とmiR-26aは有意にnon-responderにおいて発現が亢進していた。また，RECISTによる効果判定による分類により，miR26aは有意にnon-responderにおいて発現が亢進していた。また，DCF前後の血清中のmiR-21の比較にてDCF後に発現が低下する傾向を呈した。さらに手術前後の血清中のmiR-21の比較で，術後に有意にmiR-21の発現が減少した。以上より，食道癌の術前DCF療法の治療効果予測法として，術前の血清と内視鏡検査の生検材料におけるmiR-21とmiR-26aの発現を基にDCF療法の治療効果を予測できる可能性がある。今後，食道癌における術前DCF療法の適応の判断に応用できると思われる。

第1回 がん専門薬剤師海外派遣事業報告（要旨）

神林　祐子（京都府立医科大学附属病院）
村上　通康（松山赤十字病院）
渡邊　裕之（九州大学病院）
団長：大石　了三（九州大学病院）

MSKCCでの記念写真（左から，大石，村上，Adel研修担当がん専門薬剤師，Lucarelli薬剤部長，渡邊，神林）

事業概要（大石　了三）

研修日程：平成21年11月9日　出国
平成21年11月10日　実地研修（Memorial Sloan−Kettering Cancer Center）
平成21年11月11～13日　国際シンポジウム参加（The Chemotherapy Foundation Symposium）
平成21年11月15日　帰国

本事業の目的は，米国の代表的がん専門病院であるMemorial Sloan−Kettering Cancer Center（MSKCC）を訪問し，薬剤部の見学とがん専門薬剤師などとの意見交換により，がん医療における薬剤師の役割についての理解を深めること，またThe Chemotherapy Foundation Symposiumへ参加し，各領域におけるがん化学療法の欧米での最新の臨床試験情報を収集し，今後の方向性や臨床試験の進め方を理解し，今後の日本におけるがん医療の向上に貢献することである。

MSKCCのベッド数は465床，薬剤部にはcentral pharmacyと多くのsatellite pharmacyがあり，一部のsatellite pharmacyには薬剤師が夜間も常駐し院内すべての処方に対応している。したがって日本では一般的な病棟配置薬はない。薬剤師は185名，他に100名のテクニッシャンが在籍している。臨床薬剤師およびがん専門レジデントは病棟業務に専念しており，調剤業務などは行っていない。本研修では，薬剤部長およびがん専門薬剤師による講義と薬剤部，病棟の見学の後，臨床薬剤師およびがん専門レジデントも加わって長時間の意見交換の場が設けられたが，研修薬剤師は事前に多くの質問事項を準備していたこともあり，十分に情報収集することができ，がん医療への薬剤師のかかわりについて理解を深めることができた。

The Chemotherapy Foundation Symposiumは最新および進行中の各種がんに対する主な臨床試験を集めたシンポジウムで，これに参加すれば現在の開発状況をよく把握することができる。三食付で早朝から夜まで行われ，ほとんどが1演題15分でテンポよく進められるのが特徴である。研修薬剤師はそれぞれの専門領域に合わせてあらかじめ主たる担当分野を決め，プログラムを参考にして情報収集を徹底して参加したことにより，少なくとも担当した領域の最新の情報収集は十分できたが，何よりも世界的な最新のがん化学療法のシンポジウムに参加し，各領域の最先端で活躍している研究者の発表を直に聞くことができたことはたいへん貴重な経験であり，今後に向けての意欲をさらに高めるものとなったと考える。

研修報告（神林　祐子，村上　通康，渡邊　裕之）

１．Memorial Sloan−Kettering Cancer Center（MSKCC）実地研修

午前9時から研修が始まり，Lucarelli薬剤部長およびAdel研修担当がん専門薬剤師からMSKCCおよび薬剤部の概略説明と臨床薬剤師の役割についての講義を受け，研修担当者引率の下，施設見学を行った。その後

昼食を摂りながら臨床薬剤師およびがん専門レジデントも加わり3時間にわたる意見交換を行い，最後に参加者全員による総合討論が行われ，午後3時に実地研修が終了した。本研修における臨床薬剤師との意見交換や施設見学から得た感想を以下に述べる。

まず施設見学では，乳がん病棟，血液腫瘍病棟，小児病棟，ICUサテライトファーマシー，抗がん剤調製室，入院調剤室，外来調剤室などを案内していただいた。MSKCCにはサテライトファーマシーが18設置されており，配属する臨床薬剤師は2交代制で22時まで業務を行い，それ以降は2サテライトファーマシーのみで全病棟をカバーする体制をとっていた。サテライトファーマシーには安全キャビネットが併設されており，臨床薬剤師による抗がん剤処方鑑査後，数名のテクニシャンによる抗がん剤調製が行われていた。MSKCCでは処方の電子化が進んでおり，化学療法オーダはすべて電子カルテ上のレジメンセットのなかから選択する方式をとっていた。薬剤師はレジメン選択や投与量など患者情報や臨床検査値などからその妥当性を判断し，ミスの未然防止に努めていると説明を受けた。疑義照会は徹底して行われ，その内容はデータベースに随時入力する体制をとっていた。臨床薬剤師は抗がん剤の適正使用を推進し，医療過誤を防止する重要な責任を担っており，医療スタッフからの信頼も厚い。また化学療法レジメンに関する最新の根拠文献，ガイドラインに準拠した支持療法，臓器機能に応じた薬剤ごとの減量基準などがん化学療法の必要な医薬品情報を集約したpharmacy order entry systemを構築し，医師の処方支援あるいは臨床薬剤師の業務支援を可能にしていた。このようにハード面の充実による安全管理体制の構築や最新のエビデンスに基づいた医薬品情報の提供は，日米問わず医師や看護師から求められていると再認識した。一方，調剤業務は日本と異なり徹底した自動化が図られており，少数の薬剤師のみで処方の確認から調剤薬鑑査まで対応することが可能であった。さらに米国では日本と異なり多種類のオピオイドが使用可能な環境にある。MSKCCでは金庫のような堅固な構造を有した部屋が設置され，多くのオピオイドが保管されていた。この保管方法は恐らく日本でも導入可能であろう。

次に臨床薬剤師らと日米におけるがん医療の現況や臨床における薬剤師の活動状況など意見交換を行った。臨床薬剤師は最新のエビデンスに基づいた薬剤選択や副作用対策などを提案すること，また血中濃度解析を行い抗生剤や免疫抑制剤などの至適投与量についてタイムリーに医師へ処方支援を行うことが重要であると説明を受けた。薬学的観点からの処方支援は最適なファーマシューティカルケアを提供する上で必要不可欠であると確認できた。さらに興味深い話題として，ワルファリンと代謝拮抗剤との併用は出血のリスクを増大させるため，米国ではワルファリンの代替として低分子ヘパリンの持続皮下注射が推奨されていると説明受けた。特に外来化学療法を受ける当該患者は低分子ヘパリンの自己注射を行っており，薬剤師はその手技指導や留意事項について教育しなければならないとのことであった。またMSKCCには緩和ケア病棟，緩和ケアチームは存在せず，薬物療法専門薬剤師が個別にコンサルト依頼に対応していた。緩和医療の分野でも，薬物療法の専門家として臨床薬剤師の役割が重要視されており，薬剤師によるオピオイドの処方権を認可している州もあるという。オピオイドの種類も豊富で，日本にはないハイドロモルフィンやフェンタニル口腔溶解剤などの強力なオピオイドにより難治性の疼痛に対応しており，専門薬剤師による適正使用推進が必要であると説明を受けた。一方，日進月歩のより質の高いがん薬物療法に対応するため，薬剤師を対象とした教育体制について質問したところ，学会や研修会への参加による継続した自己学習が必須であるということであった。さらに米国では毎年12月にがん専門薬剤師認定試験が行われるが，試験の難易度を尋ねるとやはり容易ではないとの返答を受けた。日本でのがん専門薬剤師，がん認定薬剤師試験も例年難易度を増している。がん化学療法の一翼を担うにはやはり広範な知識が必要であるため，このことは日米ともに必然なのであろう。

総合討論の席で，Lucarelli薬剤部長からMSKCCのシンボルマークの由来を伺った。三つの矢は，教育，研究，患者のケアを意味し，そして縦の矢は向上を意味するという。日本の薬学教育も米国同様に6年制となり，医療薬学の実践に重きが置かれつつある。そのためにもわれわれ薬剤師は常に向上心を持ち，ファーマシューティカルケアの実践，教育，そして研究を行っていかなければならないと強く感じた。

実地研修を通じて，圧倒的なマンパワーやオートメーション化，多岐にわたる臨床薬剤師の活動およびその臨床能力について日米間には差があることを改めて感じた。日本においても早期に高度な専門性を持った臨床薬剤師やがん専門薬剤師を育成し，チーム医療の一員として医師や看護師と肩を並べ患者の傍らで質の高いファーマシューティカルケアを実現しなければならない。このことがチーム医療における薬剤師の地位向上やその確立につながるものと考える。

2．The Chemotherapy Foundation Symposium XXVII 参加

本シンポジウムのテーマは「Innovative Cancer Therapy for Tomorrow」であり，各がん種における最新の薬物治療について講演があった。現在，世界的にがん化学療法は分子標的薬剤台頭の時代である。本邦では未導入である新規分子標的薬について，血液腫瘍をはじめ消化器がんなど各がん種におけるセッションを拝聴することで，エビデンス構築をめざした臨床試験実施状況やその結果など最新の知見を習得することができた。今回血液腫瘍，乳がんおよび肺がん領域から分子標的薬を中心とした新しい知見を得たので報告する。

【血液腫瘍】

（1）Azacitidine in Myelodysplastic Syndrome

Azacitidineは，骨髄中の異常なhematopoietic細胞への直接的な殺細胞作用およびDNAのメチル化阻害を引き起こすことにより，抗がん効果を発現すると考えられる骨髄異形成症候群の治療薬である。高リスクMDS患者へのAzacitidine単独投与は，輸血の減少，延命効果があり，投薬を続行することが有用である。高リスク骨髄異形成症候群の患者358名を対象とし，75 mg/m^2/日の投与量で7日間連続，28日間おきにAzacitidineを皮下投与した群と従来の治療との比較による無作為化試験が行われた。2年生存率はAzacitidine群が有意に高く（50.8% vs 26.2%，$p<0.0001$），主な毒性は汎血球減少であった。現在，Azacitidineとヒストンジアセチル阻害剤を併用した臨床試験が進行中である。

（2）Mayo Risk Stratification for Multiple Myeloma

Lenalidomideは，Thalidomideの類縁物質であり，再発・難治性多発性骨髄腫に対して臨床効果を発揮する治療薬である。LenalidomideとDexamethasoneの併用投与は高用量Dexamethasone単独投与に比べて有効性が高いとの報告がある。しかし，初回治療でLenalidomideとDexamethasone併用投与した高リスク群と標準群との比較では，効果持続期間は標準群で有意な延長を示していた（18.5か月vs 36.5か月，$p<0.001$）。したがって，多発性骨髄腫の治療はそのリスクを考慮するなど層別化を行う必要があると考えられる。Mayo clinicの多発性骨髄腫の層別化治療（mSMART）も定期的に関連dataに基づき更新されている。

（3）Five Years of Proteasome Inhibitor Therapy

Thalidomide，LenalidomideおよびBortezomib は，多発性骨髄腫に対する全生存率および無増悪生存率を改善した。現在，Bortezomibに加えて，プロテアソーム阻害剤であるCarlfizomib，NPI−0052，CEP−18770，Hsp90阻害剤であるTanespimycin，Akt inhibitor Perifosine， ヒストン脱アセチル酵素阻害剤であるVorinostatなどの新規薬剤が期待されている。

【乳がん】

（1）PARP1 Inhibition in Triple Negative Breast Cancer

triple negative breast cancer（TNBC）はBRCA1遺伝子変異関連乳がんと分子レベルや病理レベルで共通の特徴を持つ。DNA傷害性抗がん剤で一方のDNA鎖が切断されると，PARP1がアップレギュレートされ修復機構が働くが，PARP1阻害剤を併用するとその修復機構が阻害されDNAは二重切断を来す。BRCA1が正常に機能していれば二重切断からの修復機構が働くが，BRCA1の機能が低下した細胞ではそのまま細胞死に至る。TNBCに対するPARP1阻害剤BCI−201とGC（GEM/CBDCA）との併用療法を評価するPhase Ⅱ試験としてGC vs GC/BSI−201が行われた。その結果，奏効率は併用群が有意に勝っていた（21% vs 48%，$p=0.002$）が，生存期間の延長は認められなかった（9.2か月vs 5.7か月，$p=0.0005$）。有害事象は両群間に差はなかった。BCI−201はDNA傷害性抗がん剤との併用で相乗効果を示し，認容性は高く併用する抗がん剤の毒性を高めることもなかった。

（2）IMC−A12 Alone or Combined with Antiestorogen for Progression on Antiestorogen Therapy

IGF−1R（insulin−like growth factor receptor）は正常細胞の成長に関与し，細胞増殖とアポトーシスとのバランスを取っている。多くのがんにおいてIGF−1R過剰発現がみられ，その過剰発現は化学療法，ホルモン療法，分子標的治療に対する抵抗性の原因となっている。IMC−A12は完全ヒト化モノクローナルIgG1抗体で，IGF−1Rに結合しシグナル伝達を阻害する。化学療法剤や分子標的治療剤との併用により相乗効果を示すことが動物実験で明らかになっている。またホルモン療法剤耐性とIGF−1Rには密接な関係がある。すなわち，エストロゲン陽性乳がんにおいては核内でのエストロゲン依存性増殖機構とは別に，核外においてエストロゲン依存性に誘導された増殖因子がIGF−1Rに結合し，下流のシグナル伝達を経て細胞増殖を促進する機構がある。現在，ホルモン療法耐性となった症例に対するIMC−A12の効果を検証する試験，およびホルモン陽性進行乳がんやホルモン療法中の再発症例に対するPhaseⅡ試験が進行中である。

【肺がん】

（1）EGFR Antibody Therapy in Colorectal Cancer: Results from Prime and 181

「PRIME試験」は，転移性大腸がん患者に対する一次治療において，K−RAS遺伝子変異の有無によるEGFR抗体製剤のPanitumumabとFOLFOX4を併用する群（593名）と，FOLFOX4単独群（590名）の効果を比較する第Ⅲ相試験である。K−RAS遺伝子変異は併用群92％，単独群93％で確認できた。主要エンドポイントである無増悪生存期間はK−RAS野生型では併用群で有意に延長した（9.6か月vs 8.0か月，p＝0.02）が，K−RAS変異型ではその延長を認めなかった（7.3か月vs 8.0か月，p＝0.02）。有害事象は併用群および単独群ともに好中球減少が多く，皮膚毒性や下痢は併用群で特徴的であった。一方，「181試験」は転移性大腸がん患者に対する二次治療において，K−RAS遺伝子変異の有無によるPanitumumabとFOLFIRI療法を併用する群（591名）とFOLFIRI単独群（595名）の効果を比較する第Ⅲ相試験である。K−RAS遺伝子変異は併用群44％，単独群46％で確認できた。主要エンドポイントである無増悪生存期間はK−RAS野生型では併用群で有意な延長が認められたが（5.9か月vs 3.9か月，p＝0.004），全生存期間には差は認められなかった。有害事象は併用群および単独群ともに好中球減少や下痢が多く，皮膚毒性は併用群で特徴的であった。「PRIME試験」および「181試験」の結果から，K−RAS野生型大腸がん患者に対して一次，二次治療にPanitumumabを併用することで無増悪生存期間が有意に延長することが示された。

（2）Salirasib in Advanced K−RAS Mutant Non−Small Cell Lung Cancer

RAS変異は肺腺がんの約30％で発現が認められ，ErlotinibとGefitinibの耐性化に関与している。*in vitro*において，SalirasibはK−RASに依存した細胞増大を阻害することが確認されている。stage ⅢB/Ⅳ非小細胞肺がんに対してSalirasibの有効性を検討した第Ⅱ相試験が発表された。二次治療まで行った既治療群（23名）と喫煙歴のある未治療群（10名）に対して，Salirasib（600～800 mg）を4週投与1週休薬とし，4週目，9週目および10週間ごとに評価した。主要評価項目は10週目のRECIST判定による非進行率とした。その結果，K−RAS変異型において既治療群33％と未治療群44％に病勢の進行が認められなかった。有害事象は下痢，嘔気や倦怠感であった。今後，肺がんにおけるK−RAS pathwayは新規治療戦略を考える上で標準的位置付けになることが示唆された。

以上，The Chemotherapy Foundation Symposium XXVIIにおいて各がん種における質の高い臨床試験が実施され，現在でのevidence−based medicine，薬剤そのものの知識など，非常に吸収できることが多かったと考える。さらに新薬はもちろんであるが，基礎から考えるがん治療について多くの情報も収集することができた。これら有益な情報は今すぐ日本の実地医療には結び付かないかもしれないが，がん薬物療法を再考する上で非常に役立つものであると考えられる。本邦におけるこれら新規分子標的薬の臨床導入時，本シンポジウムで得たこれら貴重な情報を医療スタッフおよび患者様へ広く伝えていきたいと考える。

最後に，今回このような貴重な海外研修の機会を与えていただきました小林がん学術振興会に厚く御礼申し上げます。また研修期間中，よきアドバイスをいただきました大石了三先生，そしてMSKCCのスタッフに感謝申し上げます。

第1回がん専門看護師助成報告（要旨）

1. 事業内容

日本がん看護学会第24回学術集会において，米国がん看護学会（Oncology Nursing Society, ONS）発刊による「Chemotherapy and Biotherapy Guidelines and Recommendations for Practice」を編集した Martha Polovich 氏を招聘し，わが国のがん化学療法看護の専門家に対する教育講演を実施した。

1）企画準備

本学会では2009年度事業として，米国がん看護学会の承認の下，「Chemotherapy and Biotherapy Guidelines and Recommendations for Practice」の日本語訳版を作成した。この実績の基に，米国がん看護学会に対し責任編集者による本ガイドライン実践への適用について講演依頼を行った。

2）対　象

わが国のがん化学療法看護の質向上を目的とした講演であり，日本がん看護学会学術集会において会員・非会員を問わず広く参加可能とした。さらに，講演内容を学会誌に掲載しすべての会員に配信するとともに，学会ホームページに講演内容を提示し，フリーアクセスできるようにした。したがって，本助成による講演は一般の看護師のみならず，がん患者・家族，一般市民にも公開するものとなった。

3）企画・運営組織

企画・運営組織の分掌は，日本がん看護学会教育・研究活動委員会においた。企画・運営のワーキンググループを組織化し，米国がん看護学会との連絡調整，講演内容の調整・決定，広報，講師の招聘準備・実行，講演内容の記録・公開などを行った。以上の事業については，教育・研究活動委員会，理事会において審議・決定の上，実施した。

4）企画内容

①講演日時：2010年2月13日（土）午後2～4時

②場所：静岡県コンベンションアーツセンター　グランシップ

③講演テーマ：がん化学療法看護国際教育セミナー

「ONS Guidelines: Bringing Evidence Based Practice to Life」

④講演者：Martha Polovich, MN, RN, AOCN

Associate Director, Clinical Practice

Duke Oncology Network, Durham, North Carolina, USA

⑤逐次通訳

⑥講演後の事業：講演内容を広くわが国に波及するための学会誌掲載内容，ホームページ掲載内容について打ち合わせを行い，掲載許諾を得た。さらに，本助成事業を発端とした米国がん看護学会と日本がん看護学会の連携・協働について検討し，「ONS Safe Chemotherapy Standards」の日本語版発刊を進めることとなった。

2. 成　果

・講演内容に対し，参加者より意義ある内容とのフィードバックを得た。

・学会誌およびホームページに講演内容を掲載することにより，一般の看護師のみならず，がん患者・家族，一般市民にも公開でき，がん化学療法看護の質向上に大きく貢献できる。

・本助成により国際がん看護教育講演に端を発し，米国がん看護学会との連携・協働がさらに推進し，グローバルな視点から本邦のがん看護の発展に寄与できる。

平成21年度及び平成22年度事業経過報告

（平成21年7月1日～平成22年6月30日）

平成21年11月20日に，一般財団法人小林がん学術振興会は内閣総理大臣より公益財団法人として認定され，公益財団法人小林がん学術振興会として新たなスタートを踏みだしました。

1. 国内の研究者を対象としたがん薬物療法に関する革新的治療法に対する研究助成及び表彰並びにがん薬物療法に関する先駆的治療法に対する研究助成（定款第5条第1項第1号，第3号，第5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21年11月1日～平成22年2月26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　革新的治療法に対する研究助成　基礎9件，臨床3件，合計12件

先駆的治療法に対する研究助成　基礎82件，臨床32件，合計114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　革新的治療法に対する研究助成　基礎1件，臨床1件，合計2件

先駆的治療法に対する研究助成　基礎7件，臨床3件，合計10件

助成金額　革新的治療法に対する研究助成　1件300万円　総額600万円

先駆的治療法に対する研究助成　1件100万円　総額1,000万円

その他目的を達成するに必要な事業として，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等並びに当法人に関する情報等を掲載した会誌「展望」No.3を企画・発行して，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21年10月31日

刊行部数　約4,000部

配布対象　全国の医学・歯学・薬学系大学の研究科長あるいは学部長，そしてがんセンターのセンター長，がん診療連携拠点病院の院長等

日本癌学会・日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会・日本医療薬学会・日本がん看護学会の評議員等

2. アジア地域の研究者を対象としたがん治療分野のがん薬物療法におけるめざましい社会的貢献に対する表彰（定款第5条第1項第2号）

公募時期　平成22年4月15日～平成22年5月1日

公募方法　アジア臨床腫瘍学会及び当法人のホームページにて公募

応募結果　応募者96名

3. がんの専門的な知識，技能を有する薬剤師，看護師を対象とした最新のがん薬物療法分野における継続教育に関する助成（定款第5条第1項第4号）

1）がん専門薬剤師海外派遣の助成事業を開始した。（日本病院薬剤師会の協力による）

第1回がん専門薬剤師海外派遣事業に対する助成

助成内容　国際シンポジウムの参加及び米国がん専門病院での実地研修等の助成

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ホームページ等にて公募

応募結果　応募者9名

助成決定　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

助成対象者　がん専門薬剤師3名，団長1名

助成金額　1名45万円　総額180万円

研修内容　The Chemotherapy Foundation Symposium XXVIIの参加及びMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerでの実地研修等の助成

研修期間　平成21年11月9日～平成21年11月15日

第2回がん専門薬剤師海外派遣事業に対する助成

助成内容　国際シンポジウムの参加及び米国がん専門病院での実地研修等の助成

公募時期　平成22年1月20日～平成22年4月15日

公募方法　当法人及び日本病院薬剤師会ホームページ等にて公募

応募結果　応募者6名

助成決定　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

助成対象者　がん専門薬剤師3名，団長1名

2）最新のがん薬物療法分野にかかわる看護師を対象とした継続教育に関する助成

第1回助成事業として，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・開催に関する助成を実施した。

助成決定　理事会で審議決定

助成対象者　日本がん看護学会　理事長　佐藤禮子

助成金額　200万円

日本がん看護学会のホームページ及び講演集等にて紹介

平成22年2月13日開催の日本がん看護学会特別企画にてがん化学療法看護教育セミナー

「ONS Guidelines：Bringing Evidence Based Practice to Life」

司会：佐藤禮子（日本がん看護学会理事長，兵庫医療大学）

講師：Marty Polovich，MN，RN，AOCN（Duke Oncology Network）

第2回助成事業として，日本がん看護学会が実施するがん化学療法看護に関連する日本版がん看護コアカリキュラム作成に関する助成を実施した。

助成決定　理事会で審議決定

助成対象者　日本がん看護学会　理事長　鈴木志津枝

助成金額　200万円

第4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	菊池　　章	大阪大学大学院医学系研究科医学部・分子病態生化学
		抗Wnt5a抗体を用いた新規癌治療法の開発
		受賞理由：当該分野の研究において，具体性をもった薬剤はなく，研究として世界をリードしている。今後，新たな展開とその成果が期待される。
臨床	直江　知樹	名古屋大学大学院医学系研究科・血液・腫瘍内科学
		活性化シグナル分子を標的とした新規標的治療薬の開発
		受賞理由：STAT3/5のリン酸化および活性化を阻害する新しい分子標的治療薬の開発により，今後白血病に対する治療への貢献が期待される。

がん薬物療法に関する先駆的治療法に対する研究助成（先駆的研究）

	研究者氏名	所属機関名・研究課題名
基礎	井戸川雅史	札幌医科大学医学部附属がん研究所・分子生物学部門
		ゲノム網羅的miRNAスクリーニングによるp53/miRNA共発現ベクターを用いた癌治療法の開発
	河野　隆志	独立行政法人国立がん研究センター研究所・生物学部
		遺伝子多型に基づく肺がんの抗がん剤治療効果予測法の開発
	大木理恵子	独立行政法人国立がん研究センター研究所・細胞増殖因子研究部
		新規がん抑制遺伝子PHLDA3によるがん遺伝子Aktの抑制機構の解明
	冨田　章弘	財団法人癌研究会・癌化学療法センター・ゲノム研究部
		がん細胞の特徴的な増殖環境への適応メカニズムとその治療標的化に関する研究
	醍醐弥太郎	滋賀医科大学総合がん治療学講座・腫瘍内科
		肺癌の発生・悪性化の分子病態に関わるゲノム動態制御分子の体系的探索と新規薬物療法の開発
	加藤　将夫	金沢大学・医薬保健研究域（薬学系）・分子薬物治療学研究室
		腫瘍細胞に高発現するペプチドトランスポーターを標的としたがんの診断と治療
	小戝健一郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・遺伝子治療・再生医学
		オリジナルの癌細胞特異的増殖制御型アデノウイルス技術による癌幹細胞の同定と治療法の開発
臨床	井上　　彰	東北大学病院・呼吸器内科
		循環腫瘍細胞（CTC）のEGFR耐性遺伝子変異同定に基づく肺癌個別化治療の開発
	曽田　　学	自治医科大学分子病態治療研究センター・ゲノム機能研究部
		肺がんの新規原因遺伝子EML4－ALKの発見と臨床応用
	種村　匡弘	大阪大学大学院医学系研究科・外科学講座・消化器外科学
		がん幹細胞を標的とした糖鎖リモデリングがん免疫療法の開発とがんワクチンバンクの設立

公益財団法人小林がん学術振興会　第4回 研究助成金贈呈式

平成22年6月26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一覧

第2回 がん専門薬剤師海外派遣助成

	氏　名	所属施設名・部門名
団　長	松原　和夫	旭川医科大学病院・薬剤部
研修者	牛山　美奈	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院・薬剤部
研修者	組橋　由記	徳島赤十字病院・薬剤部
研修者	里見眞知子	医療法人社団慈成会東旭川病院・薬局

第1回 がんの専門看護に精通した看護師に対して，資質向上のための継続教育に関する助成

研究者氏名	所属機関名・助成課題名
佐藤　禮子	日本がん看護学会・理事長
	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

第2回 がんの専門看護に精通した看護師に対して，資質向上のための継続教育に関する助成

研究者氏名	所属機関名・助成課題名
鈴木志津枝	日本がん看護学会・理事長
	がん化学療法看護に関連する日本版がん看護コアカリキュラム作成

公益財団法人小林がん学術振興会　評議員名簿

職　名	氏　名	所属/役職
評議員会議長	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	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	古川貞二郎	社会福祉法人恩賜財団母子愛育会　理事長 元内閣官房副長官
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22年4月1日現在）

公益財団法人小林がん学術振興会　役員等名簿

職　名	氏　名	所属/役職
代表理事	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
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　元理事長
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

（平成22年4月1日現在）

公益財団法人小林がん学術振興会　選考委員名簿　＜事業1＞

（五十音順）

職　名	氏　名	所属/役職
選 考 委 員	今井　浩三	東京大学医科学研究所　教授 東京大学医科学研究所附属病院　病院長
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 特任教授 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
選 考 委 員	桑野　信彦	九州大学大学院薬学研究院・臨床薬学部門・臨床薬学講座 がん分子生物学研究室　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・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	国立大学法人大阪大学　理事・副学長

（平成22年5月1日現在）

公益財団法人小林がん学術振興会　選考委員名簿　＜事業3-1＞

（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	明治薬科大学・医薬品安全管理学　教授
選考副委員長	松原　和夫	旭川医科大学　教授 旭川医科大学病院　薬剤部長
選 考 委 員	山本　弘史	独立行政法人国立がん研究センター中央病院　薬剤部長

（平成22年4月1日現在）

公益財団法人小林がん学術振興会　選考委員名簿　＜事業3-2＞

（五十音順）

職　名	氏　名	所属/役職
選考委員長	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	慶應義塾大学看護医療学部　教授
選考副委員	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	丸口ミサヱ	独立行政法人国立がん研究センター中央病院　看護部長

（平成22年4月1日現在）

＜第 5 回＞

小林がん学術振興会 研究助成 公募概要

（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。

当法人の研究助成は，がん薬物療法分野の研究者個人を対象に，以下のように行います。

1） がん薬物療法に関する革新的治療法に対する研究助成及び表彰【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（1960年4月1日以降生誕者対象）

応 募 期 間：平成22年11月1日～平成23年2月22日

応 募 締 切：平成23年2月22日(火) 17時　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23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23年6月

研究助成金贈呈式：平成23年6月25日（土）

研究結果提出期限：平成24年5月31日（木）

（申請書提出先および問い合わせ先）公益財団法人 小林がん学術振興会　事務局

〒101-8444　東京都千代田区神田錦町一丁目27番地

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

展望

Promising Vistas in Cancer Research　No.4　2010

平成22年10月29日発行

発行者　〒101-8444　東京都千代田区神田錦町一丁目27番地
公益財団法人　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