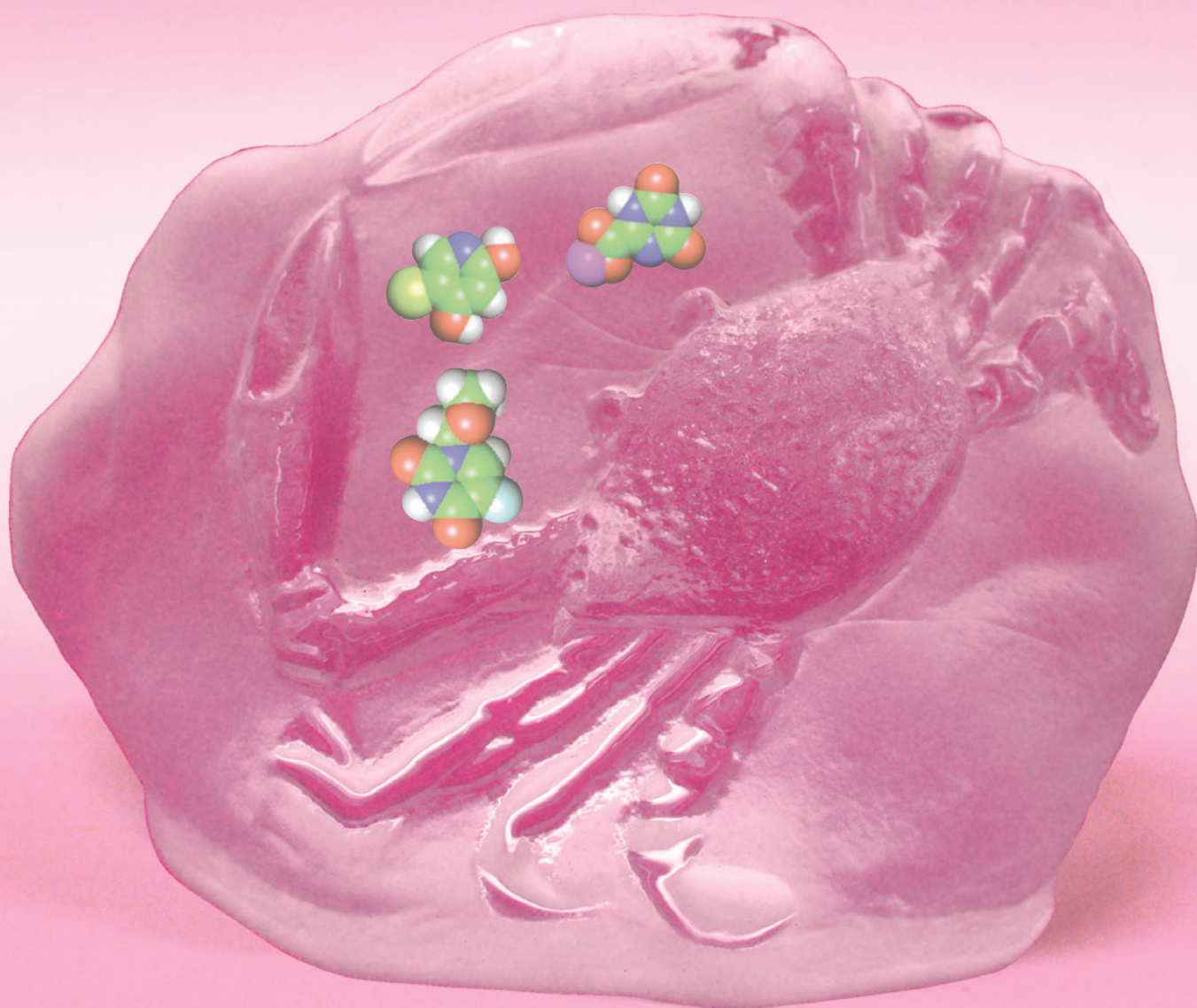


展望

Promising Vistas in Cancer Research

No. **5** 2011



目 次

ごあいさつ	松本 忠昌 ...	1
現状と展望		
地域医療とがん対策	坪井 栄孝 ...	2
Dear Dr. がんチーム医療での薬剤師活用の薦めのお手紙	山本 弘史 ...	4
がんのチーム医療における看護師の役割	丸口ミサエ ...	6
がんワクチン治療の進歩と展望	今井 浩三 ...	8
表彰及び助成の報告		
オートファジーの生理機能と癌	清水 重臣 ...	11
膵癌治療に対する新規集学的治療—集学的治療におけるがん ペプチドワクチン療法とS-1隔日投与法の将来展望—	山上 裕機 ...	16
第4回研究助成の結果報告（要旨）		23
第2回がん専門薬剤師海外派遣事業報告		29
第2回がん看護専門看護師助成報告		35
法人報告		
平成22年及び平成23年度事業経過報告		36
第5回研究助成金受領者一覧		39
第5回研究助成金贈呈式写真		40
第1回Kobayashi Foundation Award （アジア地域の研究者を対象にした表彰）表彰者一覧		41
第1回 Kobayashi Foundation Award 贈呈式写真		42
第3回がん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師海外派遣事業助成者一覧		42
第1回がん看護専門看護師海外研修助成者一覧		42
評議員、役員等及び選考委員名簿		43
第6回小林がん学術振興会研究助成公募概要		46

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

ごあいさつ

代表理事 松本 忠昌

公益財団法人「小林がん学術振興会」会誌「展望」第5号の発刊に当たり、当法人を代表してご挨拶申し上げます。

平素は当法人に対して格別のご配慮とご協力を賜り厚くお礼申し上げます。

当法人は“がん”薬物療法に関する革新的研究に対する研究助成と表彰ならびに先駆的研究に対する研究助成により，“がん”薬物療法の進展に寄与するとともに，“がん”治療分野の人材育成活動に対する助成を通じて，“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、公益事業を実施しております。

当法人の研究助成事業も本年度5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、また年々応募研究の質の向上がみられることは、当法人にとって喜ばしいことであります。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103件、計115件の応募がございました。厳正、公正な選考の結果、革新的研究2件の研究助成と表彰、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。

アジア地域における“がん”薬物療法の発展を期待して、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、昨年Kobayashi Foundation Awardを創設致しました。今年度は9月から公募致しまして、厳正なる選考を経て、来年韓国ソウルで開催されますアジア臨床腫瘍学会にて2名の研究者にAwardを授与する予定です。

当法人と致しましては、上記の研究助成事業に加えて“がん”薬物療法の進展とチーム医療の進展のため、がん専門薬剤師およびがん薬物療法認定薬剤師ならびにがん看護専門看護師の資質向上を目的として米国のCancer Centerでの海外研修の助成を実施しております。本年度は、がん専門薬剤師は米国メモリアルスローンケタリングCancer Centerに、またがん看護専門看護師はUCSFおよびスタンフォード大学のCancer Centerにおける研修を助成致します。

これらの事業により、公益財団としての社会的使命を果たしてまいりたいと存じます。今後とも皆様方の温かいご支援とご理解を賜りますようお願い申し上げます。

平成23年10月吉日

地域医療とがん対策

財団法人慈山会医学研究所 名誉理事長

坪井 栄孝

医療の提供制度の在り方をめぐって様々な改革が議論されている。そのなかで良質な医療提供について、近年国民の注目が高まりつつある。多くの人は、人口の高齢化と疾病の複雑な変化によって不安を多く感じており、また高度情報化に伴い、様々な医療情報に接する機会が増え、医療に対する関心がいやおうなしに高まるとともに、医療ニーズの多様化と医療に対する要求水準も高まっている。「誰でも、いつでも、どこでも」というキャッチフレーズによって公平かつ低い負担で受けられるわが国の医療も、しだいに国民の意識が変化しつつあると受け止められる局面ができてきているのも現実である。

そもそも国民が欲する良質な医療とはどのような医療なのであろうか。医療を受ける国民の立場によってとらえ方が異なるであろう。良質な医療は国民の平均寿命や死亡率、あるいは健康度などから計り知ることができるが、医療提供者からみると、良質な医療は臨床の技術水準、患者の治癒率が重要となり、一方、患者や国民からみたよい医療は、必ずしも医療側の視点と一致しないであろう。満足度や安心感が大きな比重を占めることが予想され、また医療従事者との人間関係からもたらされる満足感も重要な要因であろう。従来医療の世界では、患者からみたよい医療という視点が過小評価されてきた感がある。わが国の地域医療は国際的にも水準が高く、乳児死亡率の低さや平均寿命の長さが世界一であることは周知の事実であり、このような高い成果を上げることが医療提供者からみた良質な地域医療の目標であることはいうまでもない。しかし、地域医療を受ける患者からみると、質の高い医療とはその結果だけでなく、プロセスも満足のいく水準でなければならない。つまり、患者の立場からすると、医療の質は最終的な成果だけで決まるものでなく、そこに至るまでのプロセスも考慮されなくてはならない。こうしたプロセスには直接的な医療供給行為だ

けでなく、それを支える地域の施設などのインフラ、さらには医療をめぐる諸制度の充実も影響する。

プロセスを重視した良質な医療提供に必要な要素に関して、①患者中心の医療、②安全と安心の確保、③インフラの整備、④がんのリハビリテーションも検証され、評価されなければならない。患者中心の医療とは、医師、患者の人間関係に重きをおき、個別性を重視した医療である。医師、患者間の信頼感を高めることで満足度が上がり、最終的な医療の質の向上に寄与することになる。次に、安全と安心の医療は医療の基本を確保することである。これにより国民へ安心感を担保する。インフラの整備とは、地域社会の制度や施設、設備などの環境面を整備することである。これら三つの視点は互いに関連し合うことはいうまでもない。

一方、地域医療におけるがん対策の焦点は、地方自治体が行っている各種がんの集団検診である。転移が起こる前に早期にがんを発見し、治療をしてしまうという体制が最も重要視しなければならないにもかかわらず、全国の集団検診による早期発見のシステムは必ずしも目的に叶うような体制でなく、未熟であるため住民のがん検診に対する認識が低い。全国的にみて10数パーセントの受診率に留まっているのが実状で、各種がんの早期発見の重要性からみると悲観的なレベルであることは憂慮されるべき事実である。治療の面からは、かなり進んだ実際的な準備ができあがっているにもかかわらず、わが国のがん対策として最も憂うべき弱点と考えられる。わが国の対がん政策の質を向上させるためには、真っ先に地方自治体や国も本人のがん検診への意欲向上を図る体制の確立に対し、さらに充実させる努力がなければ、せっかくの診断技術の進歩や治療効果の向上を図れたとしても、がん患者の救命率を上げることができない。

地域におけるがん対策の最重要項目の冒頭にあげ

る問題として、各自の認識を強めるよう主張しておきたい。

かつて、手術療法や放射線療法が主役であったがん治療が、近年抗がん剤による化学療法やがん免疫療法などの進歩とこれらの治療法を適応によって組み合わせることにより、治療効果が図られるようになった。それによって延命効果のみでなく、救命率の向上が期待できる段階に至っている。その上、手術技術の進歩や治療材料の発達が治療成績に大きく貢献することになり、21世紀中には全がんの2/3は治癒せしめ得る可能性もでてくると推測されている。

高齢人口の増加とがん死亡数には相関があり、高齢社会のピークを過ぎる21世紀中期以降にもこの増加傾向が持続されるかは不明である。しかし、肝がんや肺がん、膵がん、胆のうがんなど現状の治療技術からすると、難治性の高いがん群が医療技術の進歩と逆相関の形で増加を示すことが予測される。これらががんの他臓器への浸潤、遠隔転移などにより、治癒可能の限界を越えた病態の患者の増加に対する施策が社会的希求となってくることは容易に推測できる。すなわち、21世紀の医療は病を治癒せしめ、社会復帰を主目的とした現在の医療では満足できない、より全人的な医療が必要になってくる。ここに

ホスピスの役割がある。

近代の高レベルの科学機器を中心とした医療から、生命の尊厳さを重視した医療へのアプローチが21世紀の医療の必須条件になることは間違いない。

いうまでもなく、医療は「生」、すなわち人間がいかに生きるかを永遠の話題としておくべきである。

終焉を迎えた患者が、残された人生を人間としての尊厳をもって生き抜くための支援こそがホスピスケアの主目的である。人生の終焉は百人百様であり、その生きてきた時代背景（歴史）やその人の生きざま（人生観）によって、終焉の迎え方や考え方（価値観）も異なっている。

ホスピスケアには過去の医学的データが無用ではないが、時には統計的数値が邪魔になることさえある。満足すべき結果を得るためには、患者と医師、看護師などとの間に相互の信頼関係が醸成されていなければならない。

当然のことながら、そうした状況を生み出すためには、医療担当者が患者の危機的状況にある心理過程を十分に了解し得る知識の涵養が必要であり、医療者自身が絶えず成長しつづける努力が大切である。

Dear Dr.…… がんチーム医療での薬剤師活用の薦めのお手紙

独立行政法人国立がん研究センター中央病院 薬剤部長

山本 弘史

拝啓 ○○○先生

先日のパーティの席上、先生の病院で、「がん医療にもう少し薬剤師を使ってみたい」というお考えを伺い、「それはたいへん有力なアイデアですね」と申し上げたのですが、あの時は非常に多忙であったため立ち話に終わって十分に申し上げられませんでした。そこで、要点をかいつまんでもう少しご説明させていただきたいと思い、手紙に書かせていただきました。数分間だけお時間をいただいて、ざっとお目通しいただければと思います。

I. ますます複雑になる抗がん剤の管理

先生は医療経営の上で、患者の安全、医療事故の防止というのが最も重要だとお話しされていました。特にがん化学療法の分野では、リスクの高い薬剤を使用せざるを得ないため、医師や看護師の業務上の負担や心理的プレッシャーは大きくなっています。シクロフォスファミドやイリノテカンなどの強力な抗がん剤注射薬については、過去から多くの医療過誤の事件が知られていますが、最近では分子標的薬のリツキサンやアバスチンなどで、従来の薬剤とはまったく違う副作用がでてきています。内服薬でも、比較的新しいティーエスワンやゼロダなどは効果が非常に高まったかわりに、毒性も強力になったといわれています。分子標的の内服薬であるイレッサやアフィニールなどは、これまでの抗がん剤の常識が通用しないような新しい問題がでてきています。

そういうなかで、がん治療の事故防止のために、もっと薬剤師に責任をもたせたいという先生のお考えはわが国だけでなく、欧米でも広く進められているやり方で、極めて理にかなっています。一生懸命に購入薬剤を買いたたいて薬価差収入を少しずつ積み重ねても、いったん医療事故を起こすと、その収

益は賠償であつという間に吹き飛んでしまいます。また、事故に対する調査、患者や家族への対応などで、医師や看護師、医事事務職員なども大きく疲弊し、病院全体のモラルが低下したり、辞める職員がでてくるといった問題も起きています。予防に勝る手段はないというのは、この問題にも当てはまります。

II. 薬剤師の専門性の利用

注射薬を使用されている○○先生の病院では、すでに安全キャビネットを病院の薬局内に備えて、抗がん剤注射薬は薬剤師が調製するようにされていると伺いました。抗がん剤は量の点で厳密な取り扱いが必要なばかりでなく、同時に配合する薬剤の組み合わせによる変質のことや病院内環境の汚染など、医師や看護師の重畳する業務のなかでは対応しきれない問題が多くあるので、まず、薬剤師の活用の効果がすぐにわかる分野といえます。ただ、先生が以前指摘されていたように、薬剤師は病院のなかでは医師や看護師よりも少人数の集団であり、「てこの原理」とでもいうのでしょうか、薬剤師をうまくポイントで活用することが肝心だという点はまったく先生のご指摘どおりです。

また、抗がん剤治療の「レジメン管理」に薬剤師を活用するというのはたいへん効果的です。先生もご存じのとおり、最近の抗がん剤治療は多剤併用で、しかも支持療法の薬剤を含めて、投与量と投与スケジュールを厳密に管理するものが増えてきています。このような場合、病院で投与すべき薬剤の種類や量、タイミングについて統一したメニューを決めておき、主治医は診断に応じてメニューを選ぶという方法をとっています。このメニューがレジメンですが、作成の段階で病院としての最適なものをいったん定めておき、レジメン以外からの抗がん剤選択をしないようにします。メニューを決めていないと

支持療法の薬剤を入れ忘れたり、量を間違えたりしがちですが、レジメンを立てておくことにより、病院で行う治療の効率や安全性も飛躍的に向上させることができます。外来化学療法を行っている病院では保険点数の加算のこともあり、多くのところで実施されていますが、このレジメンの管理に薬剤師を活用して成功している病院も数多くあります。

Ⅲ. チーム医療での活用

薬剤師の専門性を単独で使うだけでなく、チーム医療として発揮させる方法も有力です。チームといっても、いきなり医局、看護部、薬局をすべて一緒にする必要はなく、まずはいずれかの診療科の医師1名とその分野のことをよく知っている薬剤師1名のペアだけでも大きな効果があります。この方法には、これだけでなくはいけないというものはなく、チームとして相談し決めればよいです。たとえばまず、抗がん剤化学療法の開始に当たり、医師が治療開始前のインフォームド・コンセントを行う際に薬剤師が同席します。その方針が決まった後、薬剤師からより詳しい薬剤に関することや副作用の予想される発現時期とその対処のことなどを説明すると、患者からいろいろな質問がでてきて、それにより患者も薬物療法の目標などを改めて理解し、積極的に治療に向かうことができたりします。また、後日自宅に戻って感じた不安や疑問などに対して、まず薬剤師あるいは看護師が電話で相談を受け、特に副作用や症状の悪化など医学的に対処が必要な場合は医師につないだりするなど、安全な医療を効率的に実現するやり方もあります。

チーム医療を行うためには、医師、薬剤師、看護師などが完全に分かれて分業するというよりは、お互いの領域をオーバーラップさせながら別の職種が何を得意とし、どのように問題を解決するかという知識やイメージをもって、時にはお互いの領域にも足を踏み込みながら行うことが効果的なようです。オーバーラップの部分があるだけ、見かけとしてはかえって非効率にみえる部分もあるかもしれませんし、職場環境に多少のゆとりが必要でもあります。そういう点では、薬剤師を少し増員しないとうまくいかない場合も多くあるようです。

しかし、これがうまくいくと、それぞれの職種の能力が重疊的に作用してうまくいくだけでなく、各

スタッフのやりがいが増し、何よりも治療の質や患者の満足度は高まります。

Ⅳ. チーム医療に参加する薬剤師

それではどういう薬剤師がそういうことに向くかというと、まずがん医療への専門知識と意欲が必要です。がんの薬物療法はどんどん進歩しますので、それについていくためには薬剤師も種々の勉強なしには済まされません。最近はインターネットなどでもいろいろな情報を得ることができますが、やはり各種の学会や講習会に参加することがいちばん効率がよいようです。意欲ある薬剤師には、ぜひそういうものに参加する機会を与えていただきたいと思います。最近のがん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師など高度な知識、技能を有することを認定するものもあります。

これをうまくやるためには患者とのコミュニケーションをとることが薬剤師にとっても非常に重要です。最近の6年制の薬剤師教育では、そのような臨床能力の養成が教育課程でも重点がおかれていますが、それ以前に教育を受けた者でも医療の現場にでて必要性をひしひしと感じていることと思います。実際には不慣れで、まごついていて場面もあるかと思いますが、そのような時には、ぜひ周りの医師や看護師からアドバイスをいただければと思います。

最近の若手、中堅で病院勤務の薬剤師の間では、チーム医療への参加の意欲が非常に高まっています。なかには目的を履き違えて、患者のためのチーム医療をめざさず、チーム医療の形になりさえすれば満足する者や、あるいは自分の地位向上の道具がチーム医療だと思い込んで、チーム医療をめざしたりする輩もいないわけではないと思います。しかし、最初の動機が間違っている、やっているうちに本来の医療者としての義務を果たせる達成感を感じて、さらに向上しようと思ううちに、本当にチーム医療の一員として、病院の医療に貢献できるようにもなったりします。

先生には、ぜひ、先生の施設の薬剤師の能力をチーム医療を通じて最大限に活用し、そして病院のさらなる発展を実現していただければと思います。

以上、つたないお手紙に最後までお目通しいただき、ありがとうございます。末筆ながら、先生の益々のご活躍を祈念申し上げます。 敬 具

がんのチーム医療における看護師の役割

独立行政法人国立がん研究センター中央病院 看護部長

丸口ミサエ

はじめに

医療は年々高度先進医療が行われるようになり、複雑化してきている。がん医療においても抗がん剤による化学療法と手術、放射線治療の併用、抗がん剤治療も300以上もあるレジメンによる治療など、とても十分な知識・技術がない医師、看護師ではかわれないような現状である。

そして、がん罹患する人が増え、早期発見や治療の奏効率が高くなったことで、長期間がんを抱えて生活している人が多くなっている。治療は、前述したような複雑な治療を行う一定の短期間だけとなり、外来治療になってきている。患者は多くの問題を抱えたまま退院になることも多く、セルフケアできないまま自宅で過ごしている人も多いと思われる。かつてのように主として医師と看護師が患者にかかわるだけでは、様々な問題の解決には至らない。病院においては、医師、看護師以外の専門職がしだいに増えてきている。その人達と、いかにチームを組んで、1+1が3にも4にもなるようなケアを患者に提供できるようにしていくことが大切である。

そのチームを組んでいくなかで、看護師がどのような役割を担っていけばよいのかを述べてみたい。

I. がんのチーム医療

チームのなかには医療の質の向上を図る目的で、診療報酬上の加算が算定されるようになったものもある。当院でも、緩和ケアチーム、褥瘡対策チーム、感染対策チーム、栄養管理チーム（NST）などが結成されている。それぞれのチームの看護師は、認定看護師、専門看護師であり、チームのなかでも重要な位置を占めており、それぞれの領域で高い専門的知識・技術をもっており、チームの要になっている。また、リエゾンナースや退院支援看護師、地域連携看護師などの専従で勤務している看護師もいる。

直接患者にかかわらなくても治療を行う環境を整えるために働いている臨床工学技士（ME）、放射線物理士などもいて、直接、患者にかかわる職種が的確・安全な治療を行うためには欠かせない重要な職種もある。その他、医師、看護師、薬剤師、栄養士の他にも、ソーシャルワーカー、臨床心理士、理学療法士、作業療法士、看護助手、クラーク、設備関係者などの多くの職種が働いている。

病棟では、専門化チームを活用し、そのチームと病棟看護師、主治医がさらにチームを組んで患者のケアを行うことになる。さらに患者の問題によって、他の職種も加わってチームが編成されることも多い。これは病棟においては日常的なことである。

II. チーム医療における看護師の役割

看護師は、患者の最も近い位置で勤務しており、患者の情報を最もよく把握していなければならない。したがって、チームで患者にかかわる時には、チームがかかわる必要性をキャッチすること、そしてチームメンバーへの依頼、その後の連携を図る役割を担っていると考える。

1. チームと連携をとる役割

一人の患者に多くの専門的知識・技術をもったチームメンバーがかかわることで、患者の問題に早く、適切な対応ができることになる。患者が、どのような問題を表出しているのか、患者の潜在的な問題は何かを把握しているのは看護師であろう。チーム医療といえども必要なチームメンバーに伝えられない限り、他職種がかかわることはできない。患者に関する情報を適切に収集し、分析・統合し、どのチームの誰に何を依頼すればよいのかを判断しなければならない。この段階までは看護師の重要な役割である。私は、「がん看護は、患者の病気の種類、病態から、今後の患者に起こり得ることを予測して、今どうすべきかを判断してケアを提供すること」

であるとする。特に患者の苦痛を緩和するためには、苦痛が生じてから対処するのでは患者にとって安楽とはいえない。症状緩和の基本は、患者に苦痛が生じる前に苦痛緩和の対策をとることである。それは、今の状態だけではなく、今後どのように病態が変化するかを予測し、苦痛対策を講じておかなければならない。そのために、痛みが出現してから、緩和ケアチームに依頼するのでは遅いわけである。病態から考えて、痛みがでる前に緩和ケアチームに依頼することで、適切な薬物の使用、患者への説明がなされ、症状緩和への取りくみも早くできる。看護師は、緩和ケアチームと連携しながら、患者の状態を観察し、早期に痛みのきっかけとなる症状や患者の生活の不都合さを発見することである。

患者の問題がみえるか、みえないかは、看護師の能力にかかっており、患者の問題への対処は大きく違ってくると思われる。

継続して他職種にかかわってもら場合も、看護師は患者のモニタリングを行い、他職種に情報提供し、協働してアセスメントし、対応を評価・変更していかなければならない。

2. チームメンバーとの連絡調整役割

多職種が患者にかかわるようになった時、最も重要なことは、そのチームや職種に患者のケアを任せてしまわないことである。抗がん剤による治療中や、手術後あるいは治療前に他職種にかかわってもらっている時には、患者の主治医も自分の責任において患者を診ているが、腫瘍に対する治療が困難になった時、たとえば緩和ケアチームに依頼した時など、患者に対する責任の所在が不明瞭になってしまっているという話を聞くことがある。このようなことが起こると、患者にとっては、誰が、自分のことに責任をもっているのか不安になってくる。看護師は、他職種のチームと主治医との調整役となり、患者にかかわっているすべての人が、それぞれの役割にお

いて、自分の責任を果たすように調整をする必要がある。

専従の看護師への依頼においても、患者の話を聴くのは、専門看護師の役割だと思っていたり、退院支援は退院支援看護師に任せればよいとか、地域連携室に任せればよいと誤解していることもあるように思う。病棟の看護師は他の職種からの情報を得て、それを統合させ、日々のケアを実践し、その結果を情報としてかかわってくれる他職種に伝え、再度必要があれば継続してかかわってもらうなどの連絡調整をしなければならない。

看護師は、患者の抱えている問題に誰がかかわるのが最も適切なのかを考え、その人にアプローチしていくことが重要である。そして、患者にかかわる全医療者をチーム全体としてまとめていく役割の一端は、病棟師長にあると考える。病棟師長時代に患者から、「ここでは、誰に、何をいっても、みんなが同じように知っていてくれるし、返って来る返事も同じで、みんなが自分のことをみてくれているようで安心だ」といわれたことがある。患者は、医療者全員がチームとしてまとまって自分にかかわっていることを感じることで、安心感・信頼感を得られるだろう。

おわりに

医療が高度専門・分化し、チーム医療が非常に重要になってきている。しかし、専門・分化しチーム医療となって、患者の全体をみているのが誰かわからなくなっていることはないだろうか。それぞれ知識・技術が専門・分化して、一人の患者への対応を考えた時に、あまりにもばらばらな継ぎ接ぎにならないようにしなければならない。そのつなぎの部分を担っているのは看護師である。看護師は患者にとって、何をどのようにつなぐのがよいかを判断することが重要であるとする。

がんワクチン治療の進歩と展望

東京大学医科学研究所先端医療研究センター 教授
東京大学医科学研究所附属病院 病院長

今井 浩三

がんワクチンの可能性が示されたBoonら¹⁾の研究は1990年初めであるから、それから20年足らずで、ワクチンは進化を続け、患者の下へ届こうとしている。

最近、第15回日本がん免疫学会（2011年6月30日、7月1日、大阪市）に出席したので、ここではわが国における最新の動向を報告し、今後を展望する。

ウィルムス腫瘍遺伝子WT1は、小児の腎がんであるWilms' tumorの原因遺伝子として単離された。杉山治夫ら（大阪大学）は、2001年にWT1ペプチドを用いたがんの免疫療法の第I相臨床試験を開始した。白血病、MDS、肺がん、乳がんなどのHLA-A2402患者26人に、WT1ペプチドを0.3, 1.0, 3.0 mgと増量しながら、モンタナイドアジュバント（FIA）とともに2週間ごとに1回、計3回皮内注射した。MDSでは著効を示し、また分子再発であった急性骨髄性白血病患者8人中3人は8年以上にわたりWT1ワクチンが投与されており、投与部位の発赤、腫脹以外重篤な副作用がなく、完全寛解が持続している。さらに、再発悪性膠芽腫では、56例中、CR 1例、PR 2例、SD 23例、PD 30例であった。SD 23例中5例は、long-SDで、このうち3例はRECIST判定ではSDであるが、臨床的にはCRであった。最近、ジェムザール併用の膵がんへのWT1免疫療法が予想を越えた臨床効果をもたらしているとのことである。また、化学療法とワクチン治療が相乗効果を示す可能性も指摘されるようになった。

西村孝司ら（北海道大学）は、Th1主導免疫の抗腫瘍免疫における重要性を提唱してきたが、ヘルパーT細胞と最終エフェクター細胞であるキラーT細胞の両者を標的とする次世代がんワクチン治療を開発するため、がん抗原ヘルパーエпитープとキラーエピトープを人工的に結合した「40 merの長いペプチド」を作製した。MAGE-A4, survivinについ

て、このタイプのペプチドワクチンを作製して、9人のがん患者に投与した。7人において、がん特異的なヘルパーT細胞やキラーT細胞の応答、さらにがん特異的抗体価の上昇が認められている。興味深いことに、転移を来した乳がんや大腸がん患者で、転移と思われる病変が縮小する場合も経験されている。動物実験から、長いペプチドは短いそれよりも強く、より持続的なTh1依存的ながん特異免疫を誘導できることが明らかにされている。まだ、がん患者については少数例の検討であり、結論的なことはいえないが、このような工夫により治療効果が改善される可能性もある。

伊東恭悟ら（久留米大学）は、これまで多くのオリジナルなペプチドを作製し、ペプチドをがんの種類に合わせ、混合して調整し早期治験を開始している。特に前立腺がんでは良好な治療効果を認めて発表してきたが、今回は抗原特異的IgG抗体がバイオマーカーとして使用し得る可能性を示した。これらの成果は、今後多くのがんワクチンが使用される際に、治療効果を予測できる可能性を示しており注目される。

鳥越俊彦ら（札幌医科大学）は、がん幹細胞を標的としたワクチンの開発について現状を報告した。1²⁾に示すように、がんが発生しても通常は免疫系で排除されるが、がん細胞が抗原を提示できない場合、HLAのdeletionがある場合、さらにがん細胞から免疫系に対して免疫抑制性のシグナルがもたらされた場合、あるいは何らかの機序でがん幹細胞などが優位になると、がんの増殖のチャンスが出現する。さらに、転移・再発時に、がん幹細胞が関係する可能性がある。鳥越らは、いくつかのがん幹細胞に関連する遺伝子を見だし、これらをターゲットとしたワクチン治療に着手しており、今後の展開が楽しみである。

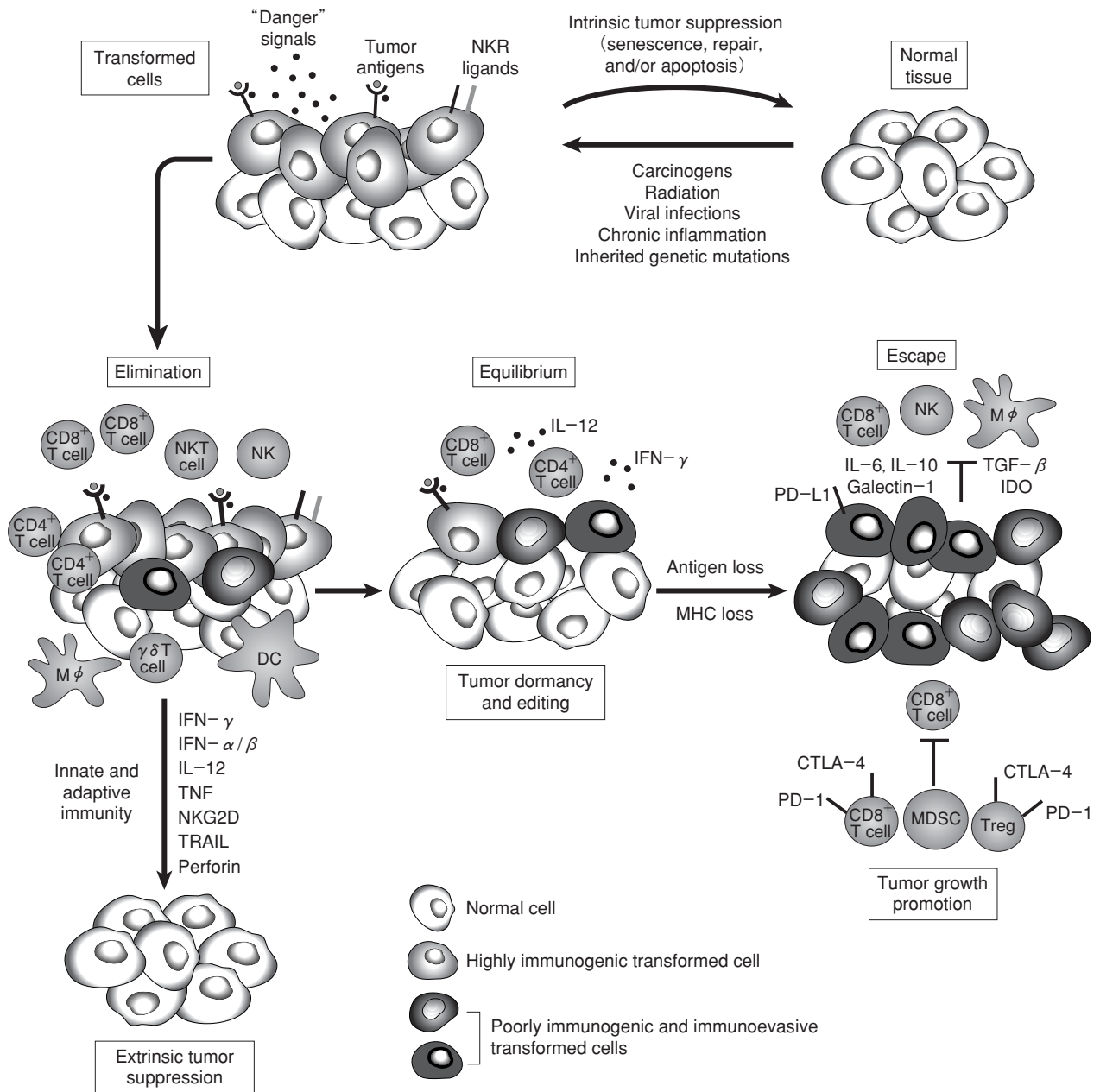


図1 Cancer immunoediting (文献2より)

中山俊憲ら（千葉大学）は、肺がん患者について NKT細胞を活用して第 I，II 相臨床試験を開始している。抗原提示細胞上の CD1d 分子に提示された外来性の特異的リガンドである α -galactosylceramide (α -GalCer) を認識する NKT 細胞が、がん細胞を抑制する可能性が指摘されている。進行期肺がんや術後再発肺がん 17 例への投与で、安全性が確認された。また、末梢血 NKT 細胞の明らかな増加を 5 例に認めている。 α -GalCer で再刺激した後の単核球の interferon (IFN)- γ 産生が治療効果と関連していた。さらに、頭頸部がん 11 例中 5 例に partial response (PR) が得られている。

池田裕明ら（三重大大学）は、MAGE-A4 特異的 HLA-A2402 拘束性 TCR 遺伝子を、レトロベクターを用いて患者のポリクローナルなリンパ球に体外で遺伝子導入した後に輸注する進行期食道がんに対する第 I 相臨床試験を開始している。輸注細胞が 200 日以上にわたり末梢血中に維持されていることが判明しており、今後の T 細胞輸注治療の改良につながる可能性が論じられた。

さらに、この他にも中村祐輔ら（東京大学医科学研究所）は、遺伝子探索から新たに見いだしたいくつかのがん特異的抗原からペプチドを合成し、がんペプチドワクチンとして全国の大学や病院の 50 以上

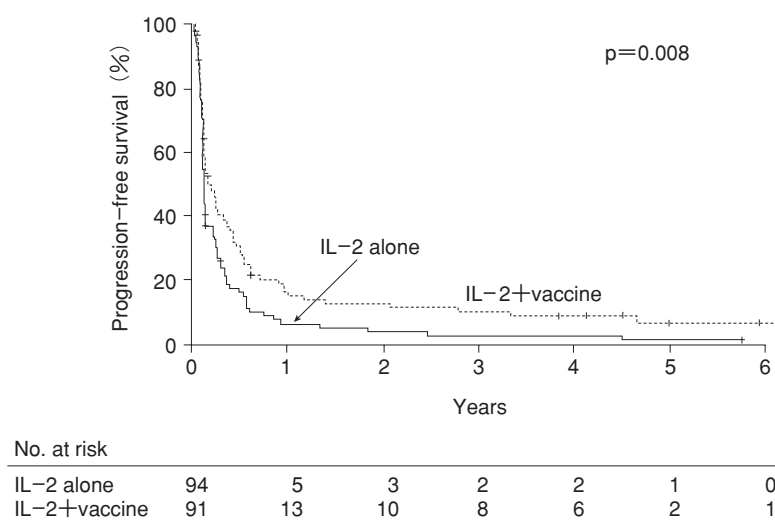


図2 Progression-free survival (文献3より)
Progression-free survival was longer among patients receiving vaccine and IL-2 than among those receiving IL-2 alone. The median progression-free survival among patients who received the vaccine was 2.2 months (95% confidence interval [CI], 1.7 to 3.9), as compared with 1.6 months (95% CI, 1.5 to 1.8) among patients who did not receive the vaccine.

の施設において展開している。このなかにも相当有望なものが含まれており、現在早期治験としての展開がなされようとしている。

以上、現時点におけるわが国の「がんワクチン」の動向について述べた。多くのグループがオリジナリティの高い臨床研究・治験を展開しているが、いずれも少数例の検討であり、ランダム化された比較試験はまだ緒に就いたばかりである。最近、アメリカから、進行した悪性黒色腫に対するgp100ペプチドワクチン+interleukin (IL)-2グループと、IL-2単独グループのランダム化試験（第Ⅲ相）の成績が*New. Engl. J. Med.* に報告³⁾されたが、progression-free survivalではワクチングループが有意に ($p=0.008$) 長く、ワクチンの効果が示されている（図2）。わが国でも機は熟しており、省庁間の垣根を越えたサポートにより、これらの研究が1日も早くがん患者の下へ届くように期待したい。また、少数例の検討に終わることなく、生物統計学的に耐え得る根拠

あるデータとするため、いろいろな仕組みを活用して、産官学あげて努力すべきであろう。その先に、わが国発の医薬品の誕生が期待される。

文 献

- 1) Van der Bruggen, P., Traversari, C., Boon, T., *et al.*: A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* **254** (5038): 1643-1647, 1991.
- 2) Schreiber, R.D., Old, L.J. and Smyth, M.J.: Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* **331** (6024): 1565-1570, 2011.
- 3) Schwartzentruber, D.J., Lawson D.H., Richards, J.M., *et al.*: gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* **364** (22): 2119-2127, 2011.

オートファジーの生理機能と癌

東京医科歯科大学難治疾患研究所 病態細胞生物学 教授

清水 重臣

I. オートファジーとは

オートファジー（自食現象）とは、オートファゴソームと呼ばれる二重の生体膜が細胞質成分やオルガネラ、蛋白質などを包み込み、その内容物がリソソーム酵素によって分解される細胞機能であり、すべての真核細胞が備えている普遍的なマシナリーである¹⁾。リソソームのなかには蛋白質分解酵素、脂質分解酵素、DNA切断酵素などが含まれているため、オートファゴソームで包まれた内容物は余すところなく消化される。分解されたアミノ酸は引き続いて実行される蛋白質合成に用いられるなど、多くの分解物は再利用されることとなる。

オートファジーは隔離膜と呼ばれる二重膜の形成から始まる。この隔離膜は伸長するとともに湾曲し、細胞質やオルガネラを囲い込み、直径約1 μ mの球形のオートファゴソームを形成する。オートファゴソームはリソソームと直接融合し、オートリソソームとなって内容物を消化する²⁾（図1）。

II. オートファジーの生理機能

オートファジーは正常細胞中では軽度に誘導されている。その主な役割は、細胞構成成分を少しずつ分解することで合成と分解の平衡を保ち、細胞やオルガネラの新陳代謝に寄与することである。一方、細胞が栄養飢餓に陥ると、オートファジー機構が顕著に活性化され、細胞質中に大量のオートファゴソームが出現する。これは生存に不可欠な生体反応をまかなうために、自らの生体成分を分解してこれに充当する反応である。実際、オートファジー機構が破綻した細胞においては、栄養飢餓状態に陥ってもオートファゴソーム形成は起こらず、細胞は早期に死に至る。同様の現象は個体レベルにおいても確認されている。すなわち、マウスは出生後、自ら栄養を摂取するまでの間に一過性の栄養飢餓状態に陥る。正常マウスはオートファジー機構を使って、

この時間を克服できるが、オートファジー機構が破綻したマウスではこの栄養飢餓に耐えきれず生後1日以内に死亡する³⁾。これらの事実より、オートファジー機構は栄養飢餓に際して、生存に貢献するために重要な役割を果たしていることがわかる。栄養飢餓に限らず様々なストレスが細胞に加わると、多くの場合はオートファジーが誘導されることとなる。また最近では、病原体に感染した細胞の生体防御反応にも、オートファジー機構が使われていることが明らかになっている。このようにオートファジー機構は様々な場面において、生に貢献するために用いられている。

III. オートファジーの基本的な分子機構

オートファジーに関与する一連の遺伝子は、出芽酵母を用いた解析により同定され、これを基に哺乳類のオートファジー関連分子が明らかにされた^{1,2)}。オートファゴソーム形成の初期段階においては、セリン-スレオニンキナーゼであるAtg1やPI3キナーゼの存在が必須であると考えられている。この複合体にはAtg6（Beclin 1）が含まれる。続いて起こる隔離膜の伸長にはAtg5-Atg12複合体やLC3が必須である。ATG5-Atg12複合体は隔離膜の外膜に偏って分布し、隔離膜の伸長に寄与してオートファゴソームが形成される前後に膜から離脱する。一方、LC3はAtg5-Atg12複合体依存的に隔離膜やオートファゴソーム膜に結合し、オートファゴソーム形成に寄与する（図1）。LC3には、細胞質に存在するLC3-Iフォームとオートファゴソーム膜に結合したLC3-IIフォームの二つのフォームが存在しており、オートファジーの誘導によりLC3-IからLC3-IIに変換する。したがってLC3-IIの多寡はオートファジーの程度とよく相関する。この事実を応用して、GFP結合LC3を細胞内に導入し、その発現分布（細胞質またはオートファゴソーム）を観察することに

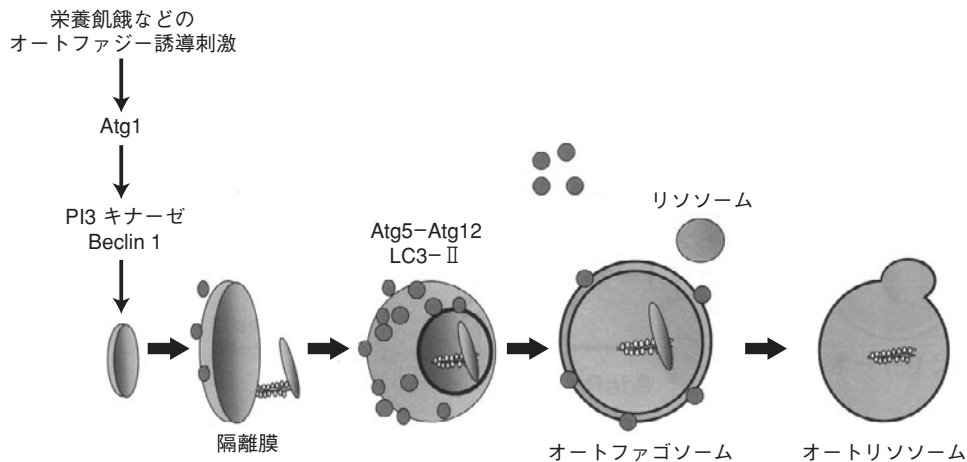


図1 オートファジーの概要と形態学的進行

より、オートファジーの定量評価が可能である。

IV. 新たに同定されたオートファジー実行機構

上述したように、出芽酵母と哺乳動物のオートファジー関連分子は、機能的、構造的によく保存されている。その結果、出芽酵母のオートファジーに必須であるAtg5は哺乳動物においても、オートファジーに必要不可欠であると考えられてきた。しかしながら、筆者らはAtg5マウスの胎仔にはほとんど異常がみられない³⁾ことから、Atg5に依存しない代替機構の存在を疑った。

この代替メカニズムの存在を検討するために、野生型マウスとAtg5欠損マウスより細胞を調整し、DNA傷害誘導剤を用いて細胞にストレスを加えたところ、Atg5欠損細胞においても野生型細胞と同様に大規模なオートファジーが観察された⁴⁾ (図2a)。また、この際に隔離膜、オートファゴソーム、オートリソソームなどオートファジーの各ステップが観察できた。すなわち、Atg5欠損細胞においても、正常細胞と同様のメカニズムによるオートファジーが実行されているものと思われた。また、オートファジーに伴う蛋白質の分解も確認された (図2b)。以上の結果より、Atg5を必要としないオートファジーの存在が明らかとなり、われわれはこのオートファジーを“alternative macroautophagy”と命名した⁴⁾ (図2c)。

この新規オートファジーは、Atg1やBeclin 1などオートファジー機構の上流で機能する分子は必要とするものの、Atg5、LC3など下流で機能する分子は必要としなかった。また、新規オートファジーは解

析したすべての臓器（間脳、心臓、肝臓）において、その存在が確認された。特に赤血球の最終分化時に行われるミトコンドリアの排除に大きく貢献していた⁴⁾。新規オートファジーの制御分子であるAtg1を欠損したマウスにおいて、赤血球のミトコンドリア除去が遅延することも報告されており⁵⁾、新規オートファジーが赤血球におけるミトコンドリア排除にかかわっていることは間違いのないものと思われる。このように哺乳類のオートファジーには、前項で述べたAtg5依存性のオートファジーと、本稿で述べたAtg5に依存しない新規オートファジーの少なくとも2種類が存在しており、両者は細胞の種類や刺激の種類によって使い分けられているものと思われる (図2c)。

V. オートファジーと細胞死

オートファジーは基本的には細胞の生存に貢献しているが、一方でオートファジーを介した細胞死も存在する。たとえば個体発生のある場所では、多数のオートファゴソームを介したプログラム細胞死が観察される。また、変異Glu受容体が小脳に発現すると、オートファジー細胞死を介して小脳変性が惹起される。筆者らはアポトーシスが誘導されない細胞を解析することにより、典型的なオートファジー細胞死が観察されることを見いだした。すなわち、アポトーシス抵抗性細胞に抗癌剤スタウロsporinなどの種々のアポトーシス刺激を加え、細胞の運命を注意深く観察したところ、アポトーシスの代わりに、オートファゴソームが細胞内に充満して死に至ることが観察されたのである⁶⁾ (図3)。さらに、

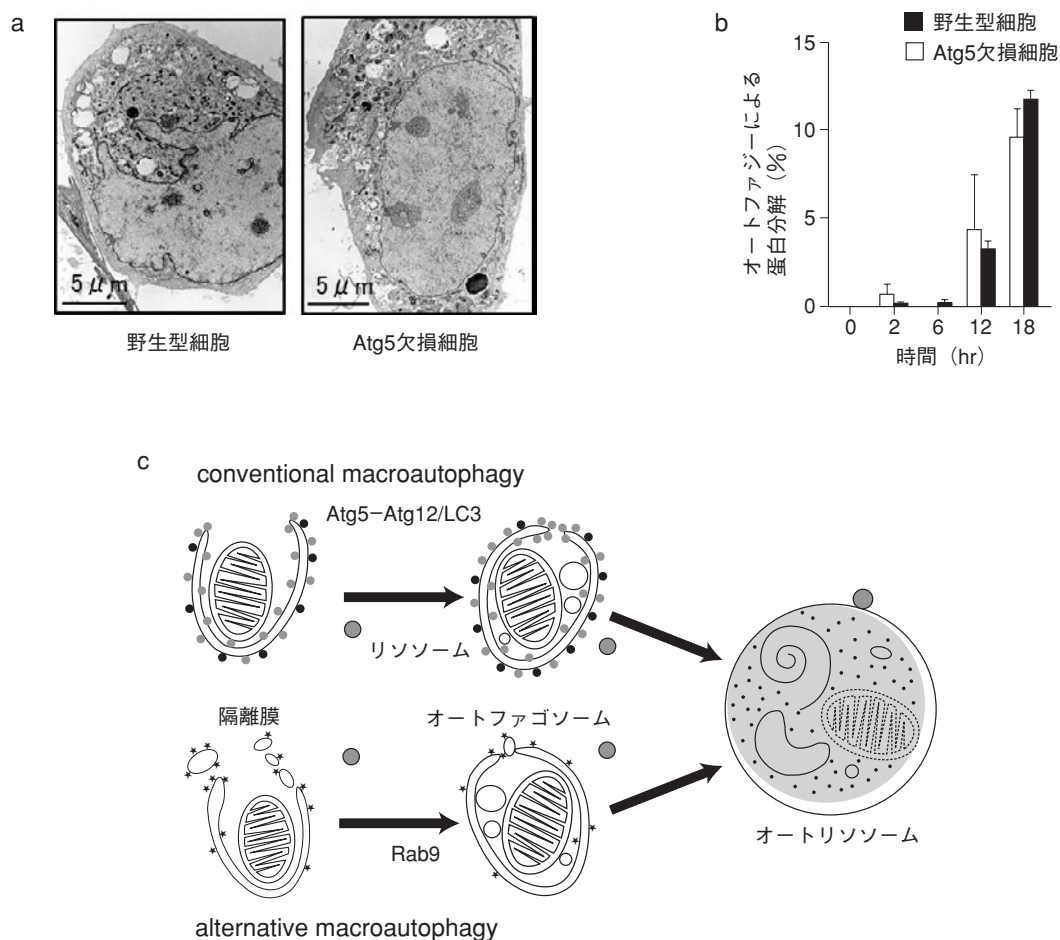


図2 Atg5非存在下で誘導されるオートファジー

- a: 野生型およびAtg5欠損細胞をエトポシドで刺激したところ、同程度のオートファジーが誘導された。
- b: エトポシド投与後に、オートファジーによる蛋白質分解活性を測定したところ、野生型細胞とAtg5欠損細胞では同程度であった。
- c: 2経路のオートファジー実行機構の模式図。哺乳動物にはAtg5-Atg12/LC3がかかわるオートファジー (conventional macroautophagy) と、これらの分子に依存せずRab9を用いて実行されるオートファジー (alternative macroautophagy) が存在しており、両者は刺激依存的に使い分けられている。

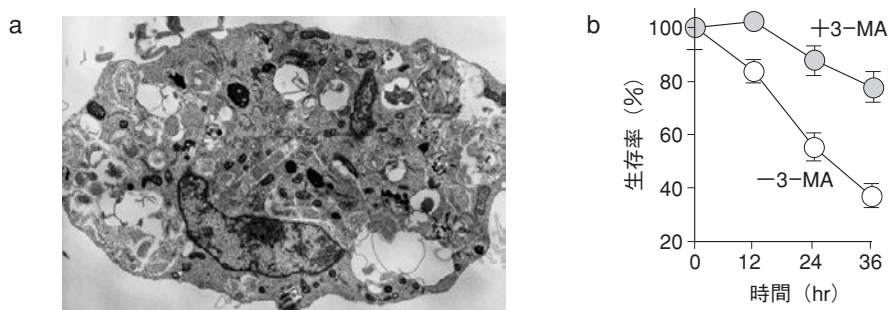


図3 オートファジー細胞死

- a: アポトーシス耐性細胞に抗癌剤エトポシド (20 μ M) を投与し、18時間後の電子顕微鏡像。細胞内に大量のオートファゴソーム形成がみられる。
- b: アポトーシス耐性細胞に、オートファジー阻害剤3-MA (10 mM) とエトポシド (20 μ M) を投与し、経時的に細胞生存率を測定した。オートファジー阻害剤により、細胞死は顕著に緩和された。すなわち、オートファジーマシナリーを用いた細胞死であることがわかる。

この細胞死はオートファジー阻害剤により顕著に緩和された (図3)。これはアポトーシスのマシナリーが動かないために、オートファジー細胞死が前面にでているものと考えている。

オートファジー細胞死が実行されるためには、オートファジーの亢進は必要な要素である。それでは、オートファジー亢進はオートファジー細胞死誘導に十分であろうか。これを調べるために、典型的なオートファジー誘導刺激として細胞をアミノ酸欠乏状態にしたところ、大量のオートファゴソームが形成されたものの細胞死には至らず、その後しばらくしてから、オートファジーが収束するとともにネクロシスにより死に至った。すなわち、この場合のオートファジーは栄養不足を回避するため、生に貢献するマシナリーとして機能しているものと考えられた。また、このような実験事実は単にオートファジーが亢進しただけでは、オートファジー様細胞死は惹起されないことを明示している。恐らく、オートファジー細胞死が惹起されるためにはオートファジーの亢進に加えて、何らかの細胞死誘導シグナルの存在が必要であると考えられる。

VI. オートファジー細胞死と癌

このようなオートファジーやオートファジー細胞死は、神経変性疾患をはじめとする多くの疾患や病態にかかわっているが、発癌との関連は特に深い。たとえば卵巣癌、乳癌、前立腺癌の多くの症例で、オートファジー分子Beclin 1の発現量が低下している⁷⁾。また、これらの腫瘍から分離した癌細胞にBeclin 1を導入すると、癌化能が顕著に抑制されることが明らかにされている。さらに、Beclin 1のヘテロノックアウトマウス (ホモノックアウトマウスは胎生致死である) においては、発癌率が異常に高いことも報告されている^{8,9)}。これらの事実より、Beclin 1の機能低下が発癌の一翼を担っていることは間違いない。同様な癌との関連は、他のオートファジー関連分子であるBif-1やFip200においても示されている。

現在のところ、オートファジーの破綻による発癌を説明する上で二つの考え方がある。一つはオートファジー細胞死が誘導されずに、本来死ぬべき細胞が生存し発癌に至るという説、もう一つはオートファジーにより、排除されるべき変異ミトコンドリ

アや変異ペルオキシソームから過剰の酸化ストレスが発生し、DNAの変異率が上昇するという説である。いずれの説が正しいかは今後の検討が必要であるが、われわれは、①正常細胞においてはオートファジー細胞死がみられるが、癌細胞においては観察されない¹⁰⁾こと、②飢餓応答によるオートファジーは癌細胞においても正常細胞と同様に観察されることより、オートファジー細胞死機構の破綻が発癌に寄与している可能性が高いと考えている。

おわりに

これまでに開発されている抗癌剤のほとんどすべては、癌細胞にアポトーシスを誘導することで作用を発揮している。一方、本稿で述べたように、細胞死にはアポトーシスの他にオートファジー細胞死が存在する。このため、オートファジー細胞死を標的とした抗癌剤の開発は、従来の抗癌剤では不応答であった癌の治療に大きく貢献できる可能性がある。現在、世界規模でオートファジーを標的とした抗癌剤開発が進んでおり、近い将来、必ずこのような抗癌剤が臨床に応用されるものと確信している。

文 献

- 1) Nakatogawa, H., Suzuki, K., Kamada, Y., *et al.*: Dynamics and diversity in autophagy mechanisms: lessons from yeast. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **10** (7): 458-467, 2009.
- 2) Mizushima, N., Ohsumi, Y. and Yoshimori, T.: Autophagosome formation in mammalian cells. *Cell Struct. Funct.* **27** (6): 421-429, 2002.
- 3) Kuma, A., Hatano, M., Matsui, M., *et al.*: The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature* **432** (7020): 1032-1036, 2004.
- 4) Nishida, Y., Arakawa, S., Fujitani, K., *et al.*: Discovery of Atg5/Atg7-independent alternative macroautophagy. *Nature* **461** (7264): 654-658, 2009.
- 5) Kundu, M., Lindsten, T., Yang, C. Y., *et al.*: Ulk1 plays a critical role in the autophagic clearance of mitochondria and ribosomes during reticulocyte maturation. *Blood* **112** (4): 1493-1502, 2008.
- 6) Shimizu, S., Kanasaki, T., Mizushima, N., *et al.*: Role of Bcl-2 family proteins in a non-apoptotic

- programmed cell death dependent on autophagy genes. *Nat. Cell Biol.* **6** (12) : 1221–1228, 2004.
- 7) Liang, X. H., Jackson, S., Seaman, M., *et al.*: Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1. *Nature* **402** (6762) : 672–676, 1999.
- 8) Qu, X., Yu, J., Bhagat, G., *et al.*: Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene. *J. Clin. Invest.* **112** (12) : 1809–1820, 2003.
- 9) Yue, Z., Jin, S., Yang, C., *et al.*: Beclin 1, an autophagy gene essential for early embryonic development, is a haploinsufficient tumor suppressor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **100** (25) : 15077–15082, 2003.
- 10) Shimizu, S., Konishi, A., Nishida, Y., *et al.*: Involvement of JNK in the regulation of autophagic cell death. *Oncogene* **29** (14) : 2070–2082, 2010.
-

膵癌治療に対する新規集学的治療 —集学的治療におけるがんペプチドワクチン療法とS-1隔日投与法の将来展望—

和歌山県立医科大学 外科学第二講座 教授

山上 裕機

I. 膵癌の集学的治療の現況

膵癌に対する外科的切除は根治に至ることが可能な唯一の治療法であるが、膵切除術による術死率は減少したものの合併症の発生率は高く、high volume centerや経験豊富な執刀医による手術が必要である。本稿では、まず膵癌外科治療の限界を述べる。外科治療の限界を補完するために、術後補助化学療法は生存率の改善だけでなく、術後のQOL維持の観点からも必要である。さらに、術前化学（放射線）療法は切除後の予後を改善する可能性があり、今後の結果に期待したい。切除不能膵癌に対する化学療法は、未だにgemcitabine（GEM）であるが、新しい治療法の開発を目的に様々な基礎的研究がなされている。その一つにペプチド・ワクチンとの併用療法が試みられ、新たな治療法として発展する可能性がある。また、患者に優しい副作用の少ない化学療法を開発することも非常に重要であり、S-1の隔日投与法について解説し、さらにがんペプチド療法とS-1隔日投与の併用療法について将来の展望を述べる。

II. 膵癌に対する標準リンパ節郭清 vs 拡大リンパ節郭清

1973年Fortnerにより、膵癌に対するregional pancreatectomyの概念がSurgeryに発表されて以来、本邦を中心に拡大リンパ節郭清術が行われてきた。現在までに、イタリアから1編と米国から2編の拡大リンパ節郭清の是非を問う無作為化試験（randomized controlled trial：RCT）が発表され、本邦においてもRCTが実施された。また、これら4編をメタ解析した論文が発表されており、結論的には郭清の生存期間延長効果はないことが判明している¹⁾。まず、イタリアから発表されたRCTであるが、生存期間に両

群で差を認めないが、リンパ節転移陽性例では、拡大郭清群で有意に生存期間が延長したとしている²⁾。米国のJohns Hopkins大学で行われたRCTにおける拡大郭清範囲では#3, #4, #5, #6, #12, #14v, #16であるが、拡大郭清群においても#8, #12aを郭清しておらず、#14aも行っていない³⁾。最も新しいRCTであるMayo Clinicの拡大郭清範囲は#8p, #9, #12a, #12p, #14c, d, v（SMA全周郭清）、#16であり、本邦で行われている拡大リンパ節郭清とほぼ同等の手法で行われた⁴⁾。術後経過を比較すると、標準郭清群 vs 拡大郭清群における術後在院日数はイタリア（22.7 vs 19.3日）、Johns Hopkins大学（11.3 vs 14.3日）、Mayo Clinic（11 vs 10.5日）、日本（43.8 vs 42.4日）であり、術後合併症率はイタリア（45 vs 34%）、Johns Hopkins大学（29 vs 43%）と拡大郭清群で明らかに高率であり、下痢の頻度はMayo Clinic（8 vs 42%）、日本（0 vs 48%）と拡大郭清群で高いことが示されている。さらに、primary endpointである生存期間の比較では、4編のRCTとも標準郭清と拡大郭清でまったく差がないことが証明されている。

しかし、膵癌の拡大郭清に関するRCTに対して批判もある。Pistersらは、拡大郭清で臨床効果が得られる膵癌症例はわずか0.3%にすぎず、この差を証明するためには片群202,000例の症例登録が必要であるため、統計学的にこのようなRCTは現実的でないと報告した⁵⁾。確かに、医学統計学的ではPistersらの理論は同意できるものであり、0.3%の僅差を実証するRCTはナンセンスであろう。しかし、片群40～80例で明らかにunder-powerなRCTであっても、標準郭清群と拡大郭清群で生存曲線にまったく差がなく、しかも4編とも同じ結論であったことをわれわれは知ることができた。その後、本邦においても合併症の多い拡大郭清から撤退していった施設が多

いことから、これら4編のRCTにより、膵臓外科は大きく前進したといえる。

Ⅲ. 新規治療法の開発

膵癌は未だに切除不能症例が切除可能症例を上回っており、切除不能症例に対する有効な治療法の確立が急務である。膵癌に対する新規治療の開発のため多くの基礎的研究がなされており、マウス・モデルではhypoxia-inducible factor-1活性化細胞のapoptosisを誘導するPOP33⁶⁾やoncolytic adenovirusがGEMで誘導されるapoptosisを増強効果⁷⁾、MUC-1 DNAワクチンがMUC-1特異的細胞傷害性T細胞誘導効果⁸⁾、carcinoembryonic cell adhesion molecule (CEACAM) 6を標的とした薬剤結合モノクローナル抗体治療の可能性⁹⁾などが報告され、今後の創薬につながることを期待したい。

GEMが膵癌化学療法における標準治療薬となり、本邦でも2001年に保険適応された。その後、GEMと非常に多くの薬剤の併用療法が試みられたが、ほとんどがGEM単独を上回ることができなかった。近年報告された進行膵癌に対する第Ⅲ相臨床試験のなかで、上皮成長因子受容体 (epithelial growth factor receptor : EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤のエルロチニブとGEMを併用することにより、GEM単独よりも有意に生存期間を延長する (生存期間中央値 : 併用群6.2か月、GEM単独群5.9か月、 $p = 0.038$) ことが報告された¹⁰⁾。しかし、その差がわずかであり、新たな標準治療との結論には至っておらず、新規治療法の開発が急務であると考えられる。

すなわち、GEMの奏効率や生存期間に関しては決して満足のいくものではなく、GEM抵抗性誘導機序は非常に重要であると考ええる。MUC-4は膵癌でoverexpressionしており、膵癌細胞のapoptosisを阻害し細胞増殖が認められるが、抗apoptosis効果によってGEMに対する抵抗性を増強することが報告された¹¹⁾。今後も、mucinは膵癌に対する診断や治療の標的となる可能性がある。

免疫療法は化学放射線療法に続く新たな治療として期待されたが、ペプチド・ワクチン療法単独では有効性が証明されていない。しかし、GEMと血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) receptor 2を標的としたHLA-A2401拘束性ペプチドの併用療法の第Ⅰ相臨床試験が行わ

れ、皮膚反応陽性率などの免疫学的見地からペプチドの推奨用量は2 mgと決定された。また、GEM単独と比較して予後を改善する可能性を認め、ペプチド免疫療法剤の本邦初のpivotal studyとして、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験へと進行している。このことから、わが国発の膵癌に対する新規治療法が開発されようとしているので、以下にその詳細について述べる。

Ⅳ. 膵癌に対するがんペプチドワクチン療法

1. 細胞傷害性T細胞 (CTL) の発現機序とがんワクチン療法の問題点

標的となる腫瘍細胞に特異的に発現している内因性抗原である腫瘍関連抗原は樹状細胞 (dendritic cell : DC) に取り込まれ、プロテアソームによるプロセシング作用を受けてペプチド断片となる。このペプチドは抗原プロセシング関連トランスポーター (transporter associated with antigen processing : TAP) により小胞体内に運ばれ、主要組織適合抗原 [major histocompatibility antigen (MHC), ヒトではhuman leucocyte antigen (HLA)] class I分子の $\alpha 1$, $\alpha 2$ ドメインに結合し、ゴルジ体を介して細胞表面へ表出する。表出したMHC (HLA) -ペプチド複合体によりペプチドがCD8陽性T細胞に提示され、CD8陽性T細胞を活性化することにより抗原特異的なCTLが誘導される。ペプチドワクチン療法では腫瘍特異的CTLを誘導し得るペプチドを同定し、それを癌患者に投与することでDCに取り込まれ、上述の作用機序により腫瘍特異的CTLが誘導される。

CTLによる細胞傷害活性を基盤とした癌免疫療法は、その作用機序が化学療法とはまったく異なることから、有害事象の軽減や有効性が期待されるわけであるが、膵癌を含めた固形癌において、期待されたような臨床効果が得られていないのが現状である¹²⁾。その原因として、われわれは以下の三つの免疫逃避機構^{13,14)}を重視した。第一は腫瘍抗原の変異である。癌細胞は遺伝子変異を起こしやすく腫瘍関連抗原の発現も不安定なため、CTLによって認識されない癌細胞が存在する。第二はHLA class Iの発現低下である。CTLが癌細胞を認識する際には、癌細胞に表出したHLA class I-ペプチド複合体を認識するわけであるが、癌細胞においてHLA class Iの発現低下が生じるために、CTLが癌細胞を認識できない。第三は癌の微小環境における免疫抑制因子の存在で

ある。癌細胞や周囲の間質細胞から産生されるTGF- β などのサイトカインや制御性T細胞の存在により、癌の微小環境においてCTLによる抗腫瘍免疫が抑制される。

われわれはこれらの問題点を回避するため、癌細胞自身を標的とせず、腫瘍を含めた癌の継続的な増殖や転移に必須¹⁵⁻¹⁹⁾で、かつHLAが安定して発現している腫瘍新生血管を標的とした。また、GEMが抗腫瘍免疫の妨げとはならないといった報告^{20,21)}があることから、ペプチドワクチンとの併用が可能だと考え、「切除不能進行再発腫瘍に対する腫瘍新生血管を標的としたHLA-A*2402拘束性エピトープペプチドと塩酸ゲムシタビン併用による第I相臨床試験」を実施した (ClinicalTrials.gov ID: NCT00622622)²²⁾。

2. VEGFR2とVEGFR2-169ペプチド

癌細胞は様々な血管新生促進因子を発現、分泌しているが、中心的な役割を果たすとされるVEGF-AはVEGF receptor 1 (VEGFR1) およびVEGFR2の二つのレセプター型チロシンキナーゼと結合するが²³⁾、VEGFR1の自己リン酸化の程度は弱く、VEGFR2がVEGF-Aによる血管内皮細胞の増殖、血管透過性の亢進などの主要なシグナル伝達を担うレセプターである。したがって、腫瘍新生血管内皮細胞に発現しているVEGFR2のシグナル伝達を遮断することで、血管新生の阻害および癌細胞の増殖・転移を阻害することが期待される²⁴⁻²⁶⁾。また、VEGFR2に対する能動免疫により、腫瘍における血管新生および転移が抑制されたとの報告^{27,28)}があり、VEGFR2が腫瘍免疫療法の標的となり得ると考えられる。

われわれがワクチンとして用いたVEGFR2由来エピトープペプチド (VEGFR2-169: VEGFR2蛋白の169番目のアミノ酸から九つのアミノ酸で構成されるペプチド) は、VEGFR2を特異的に認識し、腫瘍新生血管内皮細胞を特異的に傷害するCTLを誘導し得る数種類のHLA-A*2402拘束性エピトープペプチドのうち、最も強いCTL誘導能をもつVEGFR2-169である²⁹⁾。本ペプチドによって、癌患者末梢血単核球からも*in vitro*において特異的CTLが誘導できることが証明されている。

3. われわれの医師主導型第I相臨床試験

切除不能再発腫瘍患者HLA-A*2402に対する第I

相臨床試験であり、腫瘍評価項目は安全性とした。副次的評価項目は免疫反応 (注射部位反応, CTL反応解析, 制御性T細胞の解析), 臨床的反応 (抗腫瘍効果, 生存期間中央値), 推奨投与量の決定とした。治療プロトコールはVEGFR2-169を0.5, 1.0, 2.0 mg/bodyとdose escalationし、各コホート6名ずつとした。GEMは1,000 mg/m²で固定した。ワクチンは毎週1回投与で休薬なし、GEMはワクチンと同日に3週投与1週休薬とし、4週間を1コースとして可能な2コース以上投与継続した。ペプチドは不完全フロイント・アジュバントと混合し、エマルジョン化して鼠径部に皮下投与した。本試験で生じた有害事象はワクチンの注射部位反応を除けば、すべてGEM単独の有害事象として既知のものであった。CTCAE ver.3.0のGrade 3の血液学的毒性が出現したが、Grade 4以上は認めず、非血液学的毒性もGrade 2以下でdose limiting toxicity (DLT) は認めなかった。

免疫学的解析では、VEGFR2-169特異的CTLが全体の11例 (61%) で誘導できた (表1)。CTL反応の得られた症例ではワクチン投与前後で、末梢血中の制御性T細胞比率の減少を認めた。注射部位反応は15例 (83%) に認められ、注射部位反応が陰性であった3例はいずれもPDであり、注射部位反応と臨床効果に相関関係を認めた (表2)。

臨床効果については、SD以上のdisease control rateは12例 (67%) であった。2.0 mg/body投与群で1例にPRが得られた。評価対象18例のうち、前治療未実施例15例の生存曲線をKaplan-Meier法を用いて解析したところ、生存期間中央値 (mean survival time: MST) は8.72か月であった (図1)。

推奨投与量は、CTL反応と注射部位反応が最も高率に認められた2.0 mg/bodyとした。このわれわれの医師主導型臨床研究の結果を経て、2009年1月から全国27施設の参加を得て、第II/III相臨床試験 (PEGASUS-PC試験) が開始された。すなわち、ペプチド実薬投与群100例とプラセボ投与群50例の2:1割り付けを二重盲検法で行う試験である。統計解析は全生存期間について、Kaplan-Meier法により2群の累積生存率を求め、ハザード比が治療後期で変化することを前提にしたHarrington-Fleming法を主たる解析法として検定を行うこととした。2010年11月13日に第三者機関である効果安全性評価委員会でも有効性に関する中間解析を行い、予定どおり試験を

表1 膵癌に対するペプチド療法/GEMの臨床効果と免疫応答

	ペプチド投与量		
	0.5 mg (6例)	1.0 mg (6例)	2.0 mg (6例)
ペプチド投与回数	8回 (4~12)	8回 (5~11)	8回 (4~34)
局所皮膚反応 (十/一) 陽性率 (%)	5/6 83%	4/6 67%	6/6 100%
CLT反応 (十/一) 陽性率 (%)	3/6 50%	4/6 67%	4/6 67%
臨床効果			
PR/SD/PD	0/4/2	0/4/2	1/3/2
無増悪生存期間 (日)	102	135	131
全生存期間 (日)	233	207	344

ペプチド投与量別にみた免疫反応では、2.0mgレベルで6例中全例に皮膚反応を認めた。特異的T細胞 (CTL) 反応は1.0 mgおよび2.0 mgで、67%の症例で陽性であった。臨床効果は各投与量で差を認めなかった (引用文献4より改変)。

PR: partial response, SD: stable disease, PD: progressive disease

表2 ペプチド投与局所の皮膚反応と臨床効果

	局所皮膚反応	
	陽性	陰性
抗腫瘍効果		
PRまたはSD	12	0
PD	3	3

抗腫瘍効果がPRまたはSD症例は全例でペプチド投与局所の皮膚反応 (発赤および硬結) が陽性であったが、PD症例では、6例中3例のみで皮膚反応が陽性であった (引用文献4より改変)。

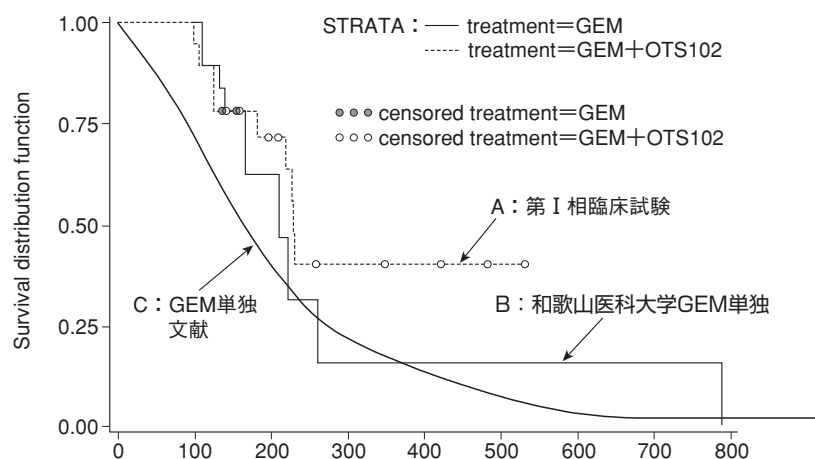


図1 ペプチドワクチン療法/GEMによる生存期間の延長効果
前治療のない15例の生存曲線 (A) で、MSTは8.7か月である (引用文献4より改変)。和歌山医科大学のGEM単独例ヒストリカルデータ (B) と過去の臨床試験 (C) の成績差は小さいため、今回の第 I 相臨床試験データはpivotal studyに進むことに有望であると判定できる。

完遂させ、承認申請についての準備を進める予定である。

4. S-1隔日投与法について

S-1はGEMとともに進行再発膵癌の標準療法になっているが、Grade (G) 3以上の全副作用発現頻度は42.5%と高く (悪心10.2%, 食欲不振13.6%),

特にG1, G2の非血液毒性（悪心29.4%, 食欲不振41.9%）が強く発現するために、コンプライアンスの低下を来すことが報告されてきた。今回、切除不能膵癌（局所進行または転移性）に対する初回化学療法としてのS-1隔日投与法による有効性、安全性を第Ⅱ相臨床試験で検討した。主要評価項目は全生存期間とし、副次的評価項目は治療成功期間、病勢コントロール率、副作用発現率、投与完遂性とした。2009年9月から2011年2月の期間に48例が登録され、消化器関連の副作用はG1 2例（4.2%）、G2 3例（6.2%）でG3以上は認めなかった。血液毒性はG1 3例（6.2%）、G2 8例（16.7%）で、G3は2例（4.2%）に認めた。全副作用はG1 4.2%、G2 27.1%であり、G3は4.2%に認めたがG4は認めなかった。2011年5月現在、24例の死亡が確認されているが、今後フォローアップの上、全生存期間を明らかにする。S-1通常投与法である4週投与2週休薬に比較して全生存期間で非劣性であれば、第Ⅲ相臨床試験に進む予定である。

おわりに

膵癌は難治性癌の一つであるが、その理由の一つに早期発見が困難なことがあげられる。今後の診断技術の進歩と集学的治療の進歩により、膵癌の治療成績が向上することに期待するとともに、新たな膵癌治療に関するエビデンスの確立が重要である。その最有力候補の一つがペプチドワクチン療法であり、切除不能膵癌に対する治療のみならず、術後再発予防としての役割についても今後検討していく予定である。

また、患者に優しい副作用の少ない抗癌剤の投与法が求められているが、S-1隔日投与法こそ究極の低侵襲性化学療法であり、今後ががんペプチドワクチン療法とS-1隔日投与の組み合わせによる新規膵癌治療法の確立をめざしていく予定である。

文 献

- 1) Michalski, C.W., Kleeff, J., Wentz, M.N., *et al.*: Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br. J. Surg.* **94** (3): 265-273, 2007.
- 2) Pedrazzoli, S., DiCario, V., Dionigi, R., *et al.*: Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann. Surg.* **228** (4): 508-517, 1998.
- 3) Yeo, C.J., Cameron, J.L., Lillemoe, K.D., *et al.*: Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann. Surg.* **236** (3): 355-366, 2002.
- 4) Farnell, M.B., Pearson, R.K., Sarr, M.G., *et al.*: A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in respectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* **138** (4): 618-630, 2005.
- 5) Pawlik, T.M., Abdalla, E.K., Barnett, C.C., *et al.*: Feasibility of a randomized trial of extended lymphadenectomy for pancreatic cancer. *Arch. Surg.* **140** (6): 584-591, 2005.
- 6) Leitner, S., Sweeney, K., Oberg, D., *et al.*: Oncolytic adenoviral mutants with E1B19K gene deletions enhance gemcitabine-induced apoptosis in pancreatic carcinoma cells and anti-tumor efficacy *in vivo*. *Clin. Cancer Res.* **15** (5): 1730-1740, 2009.
- 7) Kizaka-Kondoh, S., Itasaka, S., Zeng, L., *et al.*: Selective killing of hypoxia-inducible factor-1-active cells improves survival in a mouse model of invasive and metastatic pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.* **15** (10): 3433-3441, 2009.
- 8) Rong, Y., Jin, D., Wu, W., *et al.*: Induction of protective and therapeutic anti-pancreatic cancer immunity using a reconstructed MUC1 DNA vaccine. *BMC Cancer* **9**: 191, 2009.
- 9) Strickland, L.A., Ross, J., Williams, S., *et al.*: Preclinical evaluation of carcinoembryonic cell adhesion molecule (CEACAM) 6 as potential therapy target for pancreatic adenocarcinoma. *J. Pathol.* **218** (3): 380-390, 2009.

- 10) Moore, M.J., Goldstein, D., Hamm, J., *et al.*: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.* **25** (15): 1960–1966, 2007.
- 11) Bafna, S., Kaur, S., Momi, N., *et al.*: Pancreatic cancer cells resistance to gemcitabine: the role of MUC4 mucin. *Br. J. Cancer* **101** (7): 1155–1161, 2009.
- 12) Rosenberg, S.A., Yang, J.C. and Restifo, N.P.: Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat. Med.* **10** (9): 909–915, 2004.
- 13) Khong, H.T. and Restifo, N.P.: Natural selection of tumor variants in the generation of “tumor escape” phenotypes. *Nat. Immunol.* **3** (11): 999–1005, 2002.
- 14) Ryschich, E., Nötzel, T., Hinz, U., *et al.*: Control of T-cell-mediated immune response by HLA class I in human pancreatic carcinoma. *Clin. Cancer Res.* **11** (2 Pt 1): 498–504, 2005.
- 15) Itakura, J., Ishiwata, T., Friess, H., *et al.*: Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in human pancreatic cancer correlates with local disease progression. *Clin. Cancer Res.* **3** (8): 1309–1316, 1997.
- 16) Seo, Y., Baba, H., Fukuda, T., *et al.*: High expression of vascular endothelial growth factor is associated with liver metastasis and a poor prognosis for patients with ductal pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* **88** (10): 2239–2245, 2000.
- 17) Niedergethmann, M., Hildenbrand, R., Wostbrock, B., *et al.*: High expression of vascular endothelial growth factor predicts early recurrence and poor prognosis after curative resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Pancreas* **25** (2): 122–129, 2002.
- 18) Fujimoto, K., Hosotani, R., Wada, M., *et al.*: Expression of two angiogenic factors, vascular endothelial growth factor and platelet-derived endothelial cell growth factor in human pancreatic cancer, and its relationship to angiogenesis. *Eur. J. Cancer* **34** (9): 1439–1447, 1998.
- 19) Kerbel, R.S.: Tumor angiogenesis. *N. Engl. J. Med.* **358** (19): 2039–2049, 2008.
- 20) Suzuki, E., Kapoor, V., Jassar, A.S., *et al.*: Gemcitabine selectively eliminates splenic Gr-1+/CD11b+ myeloid suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances antitumor immune activity. *Clin. Cancer Res.* **11** (18): 6713–6721, 2005.
- 21) Plate, J.M., Plate, A.E., Shott, S., *et al.*: Effect of gemcitabine on immune cells in subjects with adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Immunol. Immunother.* **54** (9): 915–925, 2005.
- 22) Miyazawa, M., Ohsawa, R., Tsunoda, T., *et al.*: Phase I clinical trial using peptide vaccine for human vascular endothelial growth factor receptor 2 in combination with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Sci.* **101** (2): 433–439, 2010.
- 23) Hicklin, D.J. and Ellis, L.M.: Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J. Clin. Oncol.* **23** (5): 1011–1027, 2005.
- 24) Folkmann, J.: Addressing tumor blood vessels. *Nat. Biotechnol.* **15** (6): 510, 1997.
- 25) Shibuya, M.: Role of VEGF-flt receptor system in normal and tumor angiogenesis. *Adv. Cancer Res.* **67**: 281–316, 1995.
- 26) Dvorak, H.F.: Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J. Clin. Oncol.* **20** (21): 4368–4380, 2002.
- 27) Li, Y., Wang, M.N., Li, H., *et al.*: Active immunization against the vascular endothelial growth factor receptor flk1 inhibits tumor angiogenesis and metastasis. *J. Exp. Med.* **195** (12): 1575–1584, 2002.
- 28) Niethammer, A.G., Xiang, R., Becker, J.C., *et al.*: A DNA vaccine against VEGF receptor 2 prevents effective angiogenesis and inhibits tumor growth. *Nat. Med.* **8** (12): 1369–1375, 2002.
- 29) Wada, S., Tsunoda, T., Baba, T., *et al.*: Rationale for

antiangiogenic cancer therapy with vaccination
using epitope peptides derived from human vascular

endothelial growth factor receptor 2. *Cancer Res.* **65**
(11) : 4939–4946, 2005.



第4回研究助成の結果報告（要旨）

革新的研究助成・基礎

氏 名：菊池 章
所属機関：大阪大学大学院医学系研究科医学部 分子病態生化学
研究課題：抗Wnt5a抗体を用いた新規癌治療法の開発
研究結果：Wntは細胞外リガンドとして機能する分泌性糖蛋白質であり、様々な生物種を越えて保存され、哺乳動物では少なくとも19種類が存在し、発生初期における体節・体軸形成や器官形成、出生後の細胞の増殖や分化、運動を制御する。19種類のWntのなかで、われわれはこれまでにWnt5aを高発現した胃癌細胞で細胞運動や浸潤能が亢進し、Wnt5aと臨床病期との相関および高発現群での生命予後が不良であることを報告してきた。これらの結果を基に、Wnt5aが胃癌治療の分子標的となる可能性を提唱した。そこで、本研究では、抗Wnt5a抗体が胃癌細胞の転移能を抑制するか否かについて検討した。抗Wnt5aポリクローナル抗体はWnt5a発現量が高い胃癌細胞株（KKLS, MKN-1, TMK-1）の<i>in vitro</i>での運動・浸潤能を抑制したが、Wnt5aの発現量が低い胃癌細胞株（MKN-45）に対して抑制効果は認められなかった。抗Wnt5a抗体は、Wnt5aとその受容体であるFz2や共受容体のRor2との結合には影響しなかったが、Wnt5a依存性の受容体のエンドサイトーシスを抑制した。また、抗Wnt5a抗体は細胞の接着能や運動能に関与するWnt5a依存性のRac1の活性化や、浸潤能に関連するlaminin γ2の発現を抑制した。さらに、ヌードマウスを用いた異種移植実験において、抗Wnt5a抗体は脾臓被膜下に接種したKKLS細胞の肝転移を抑制したが、MKN-45細胞の肝転移は抑制しなかった。以上の結果より、抗Wnt5a抗体はWnt5a依存性の受容体のエンドサイトーシスを阻害し、Rac1の活性化やlaminin γ2の発現を抑制することにより、特異的に胃癌細胞の転移能を抑制することが示唆された。

革新的研究助成・臨床

氏 名：直江 知樹
所属機関：名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
研究課題：恒常的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
研究結果：本研究では、STAT3阻害剤を用いて、①ヒト癌細胞株に対する抗増殖活性およびヒト腫瘍細胞株移植SCIDあるいはNOGマウスに対する抗腫瘍活性のスクリーニングを行い、幅広い癌腫細胞株に低濃度で有効であるOPB化合物を得ることができた、②STAT活性抑制メカニズムとしては、STAT3上流キナーゼの阻害あるいはJAK2の基質性の阻害ではなく、STAT3複合体を介した間接的な阻害である可能性が示唆された、③STAT阻害における分子モニタリング系の確立と感受性の予測系について研究を進めた。以上より、経口投与で有効な低分子化合物で、種々の固形癌、造血器腫瘍の<i>in vitro</i>および<i>in vivo</i>モデルで強力な抗腫瘍効果を示す最終開発候補化合物OPB-31121を見いだすことができた。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：井戸川 雅史
所属機関：札幌医科大学医学部附属フロンティア医学研究所 ゲノム医科学部門
研究課題：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
研究結果：p53の異常はすべての癌の約半数に認められることから、p53の癌への導入は有効な治療となると考えられるが、細胞死が誘導されない治療抵抗性の癌も多くあることが報告されており、さらなる工夫が必要と考えられる。そこで、ヒトゲノムに対する網羅的shRNAプールからスクリーニングを行いp53導

入に対するアポトーシス誘導に対する耐性を解除できるshRNA群を同定しようと試みた。2種類の癌細胞を用いてスクリーニングを行った結果、p53誘導アポトーシスを増強するshRNAを複数同定した。これらをp53発現ベクターと組み合わせ、同時に発現させることで、さらなる治療効果の増強、治療耐性の解除が期待される。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：河野 隆志

所属機関：独立行政法人国立がん研究センター研究所 ゲノム生物学研究分野

研究課題：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

研究結果：肺非小細胞がんにおけるプラチナダブレット治療の至適性を予測するバイオマーカーとしての遺伝子多型の可能性を明らかにするため、国立がん研究センター中央病院で当該治療を受けた非小細胞肺がん患者629例の遺伝子多型と腫瘍縮小効果との関連について解析した。この症例群には、応答群227例（36%）が含まれていた。ゲノム網羅的な70万遺伝子多型での解析を行ったところ、TP53遺伝子Arg72Pro多型（ p 値 $=4.4 \times 10^{-5}$ ）に加えて、 p 値 $=10^{-5}$ レベルの関連が4多型、また、 p 値 $=10^{-4}$ レベルの関連が約450多型が検出された。そのなかにはTP53よりも強い関連を示す多型が50個程度含まれていた。また、併せて血液毒性・消化管毒性との関連解析を行った。その結果、 p 値 $=10^{-7}$ レベルの関連を示す多型が検出された。さらなる検証研究が必要であるが、本研究成果は、遺伝子多型群がプラチナダブレット治療における治療応答性・毒性を予測するバイオマーカーとなる可能性を示している。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：大木 理恵子

所属機関：独立行政法人国立がん研究センター研究所 腫瘍生物学分野

研究課題：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

研究結果：がん遺伝子Aktは多くのがんにおいて異常に活性化しており、Akt活性化はがん化を強く促進する要因の一つである。Aktは正常細胞ではがん抑制遺伝子p53によって、活性化が抑制されている。ところが、がんのほとんどのものではがん抑制遺伝子p53の機能不全が認められており、がん細胞ではAktが抑制されなくなっている。

われわれは、これまで機能未知であったPHLDA3遺伝子が、p53によって誘導される遺伝子であることを見だし、PHLDA3がp53によるAkt抑制を担う重要な遺伝子であることを初めて明らかにした（*Cell* **136**: 535-550, 2009）。PHLDA3遺伝子は、細胞膜に存在するイノシトールリン脂質（PIPs）との結合に働くPHドメインのみから構成される蛋白質をコードしている。一方、AktもPHドメインをもつ蛋白質であり、活性化にはPHドメインを介して細胞膜に局在することが必須である。PHLDA3は、Aktのいわば内在的に発現するdominant negative体として機能し、AktとPIPsとの結合を直接阻害する。その結果、Aktの細胞膜局在は阻害され、下流の生存シグナルは伝達されない。

当該研究により、PHLDA3蛋白質のin silico構造解析を行い、PHLDA3によるAkt阻害メカニズムの解明につながる結果を得た。今後、得られた知見を基にAktを標的とした分子標的抗がん剤の開発に発展させたい。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：富田 章弘
所属機関：公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター ゲノム研究部
研究課題：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
研究結果：本研究では、腫瘍組織における特徴的な増殖環境としてグルコース欠乏に着目し、グルコース飢餓がん細胞の生存応答unfolded protein response (UPR) を標的とした治療法開発のための基盤を築くことを目的とし研究を行った。UPR阻害化合物として見いだしてきたビグアナイド化合物の作用機序解析を行った結果、グルコース飢餓環境下で薬剤処理すると、蛋白合成開始抑制因子4E-BP1の異常活性化が認められること、この4E-BP1の活性化に伴いUPRの活性化が抑制されることが明らかになった。こうした4E-BP1の異常活性化やUPRの阻害には、エネルギー代謝制御に関わるmTORの強力な阻害が関与することが示唆された。また、ビグアナイド化合物などを細胞に処理した際の遺伝子発現変化を指標として、UPR阻害活性を有する化合物のインシリコ探索に成功した。一方、ゼノグラフトモデルを用い検討した結果、ビグアナイド化合物の腫瘍内投与により4E-BP1脱リン酸化が観察され、UPR抑制化合物が <i>in vivo</i> でも想定している環境や機序で作用し得るものと考えられた。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：醍醐 弥太郎
所属機関：滋賀医科大学総合がん治療学講座 腫瘍内科
研究課題：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
研究結果：本研究では申請者がこれまで構築してきた癌発症機構の迅速再現系（体細胞遺伝子組み換え技術、生体内蛋白間相互作用阻害ペプチド）を網羅的遺伝子・蛋白発現情報解析で独自に同定した癌関連遺伝子のうち、とりわけ癌細胞（肺癌）の発生・悪性化などの病態に関わるゲノム動態制御関連遺伝子に着目して、創薬スクリーニング系の構築を念頭においた機能解析に系統的に応用することで、未知の癌分子機構を明らかにし、さらに新規治療法開発の基盤技術と情報を獲得することを目指した。解析の第1段階では、肺癌の治療標的分子として癌細胞のゲノム安定性、不死化に関わる分子を新たに複数同定した。これらにつき、分子生物学的、免疫学的な解析でoncoantigenであることを確認した。このなかから正常臓器での発現は低いが精巣での発現を認め、肺癌での発現が高いoncoantigenであるcell division cycle associated 5 (CDCA5) を治療標的分子として抽出し、さらなる機能解析を行った。肺癌262症例をカバーする組織アレイ解析では、CDCA5を発現する肺癌患者の予後は不良であることが明らかとなった。哺乳類細胞株にCDCA5遺伝子発現ベクターを導入し、標的分子を発現させた細胞を樹立した。さらにCDCA5を発現する癌細胞株につき、その発現をsiRNAでノックダウンさせた細胞アッセイ系を構築した。第2段階として、これらの細胞を用いて細胞の形態、生理、生化学的表現型について野生型細胞と比較しながら経時的に解析し、遺伝子をノックインおよびノックダウンした場合の細胞レベルでの変化を観察した。コントロール（野生型）細胞と比較してノックイン細胞では細胞増殖能が亢進しており、一方ノックダウン細胞では細胞増殖能が低下することが観察された。免疫沈降法および質量分析法により、CDCA5がERKキナーゼと相互作用してリン酸化を受け活性化することが明らかとなった。CDCA5上のERK依存性リン酸化部位を2か所（Ser79, Ser209）同定して、Ser209が細胞増殖に重要な翻訳後修飾部位であることを明らかとした。Ser209をカバーする20アミノ酸のCDCA5由来ペプチドに11個のアルギニンで構成される細胞膜透過性配列を付加した生体内蛋白間相互作用阻害ペプチドを作製し、肺癌細胞株に作用させたところ、ERK依存性のCDCA5のリン酸化を阻害して、癌細胞増殖を抑制することが明らかとなった。以上の解析を通して癌の不死化に関わり、有用な治療標的となり得る新規分子経路が明らかとなり、次世代の創薬スクリーニング系構築に向けた情報基盤が構築された（ <i>Cancer Res.</i> 70 : 5337-5347, 2010で一部の内容を報告）。引き続き、他の候補標的分子についても創薬に向けた機能解析を実施中である。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：加藤 将夫
所属機関：金沢大学 医薬保健研究域（薬学系） 分子薬物治療学研究室
研究課題：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
研究結果：oligopeptide transporter (PEPT) は、種々の腫瘍細胞に高発現するトランスポーターである。これまで研究者らは、PEPTを標的とした腫瘍のイメージングを目的として、$[^{11}\text{C}]$ glycylysarcosine (GlySar) を合成し、その有用性を担がんマウスを用い示してきた。一方で、PEPTは腫瘍細胞の栄養物であるペプチドの供給を担うと考えられることから、PEPT阻害剤を用いた腫瘍増殖抑制が可能かもしれない。しかし、これまでそのようなアプローチはまったく検討されていない。一般にペプチドは体内に投与されると容易に加水分解を受けることから、本研究は分解を受けにくいPEPT阻害剤として新規ジペプチド4-(4-methoxyphenyl)-l-phenylalanyl sarcosine (Bip (Ome) Sar) およびL-phenylalanyl sarcosine (PheSar) を合成し、PEPTの典型的基質であるGlySarおよびglycylglycine (GlyGly) とともに、これらジペプチド化合物が腫瘍細胞の増殖を抑制するかを検討した。また、PEPTは正常細胞にも一部発現することから、正常細胞モデルとしてPEPTが多く発現する腎由来のMardin-Darby canine kidney (MDCK) 細胞を用い、ジペプチドによる毒性についても検討した。結果、これら化合物が腫瘍細胞の増殖を抑制し、その作用はPEPTを介した作用であることが示唆された。また、すでに腫瘍増殖抑制作用が知られるアミノ酸トランスポーター阻害剤と相加的な作用であることが示された。一方で、ジペプチドはMDCK細胞に対して毒性を示さなかったことから、PEPT阻害物質を用いた抗腫瘍薬開発の妥当性が示唆され、さらなる作用増強によるがん治療が期待された。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：小賤 健一郎
所属機関：鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 遺伝子治療・再生医学分野
研究課題：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
研究結果：「癌を構成する細胞のなかに、自己複製能、多分化能、高い腫瘍形成能を有する少数の『癌幹細胞』が存在し、この癌幹細胞が従来の化学療法や放射線療法に抵抗性であるために癌は難治性である」という説が癌研究では最近注目されている。このように癌幹細胞は革新的治療法開発における最有力のターゲットと考えられる一方で、癌幹細胞を確実に同定する技術（特に<i>in vivo</i>の生体内の状態で）、さらに癌幹細胞を標的治療する方法は未だ確立されていない。 本研究では、申請者が癌治療用に完全オリジナルで作製法を開発した「多因子を搭載して精密に癌特異化/治療が可能な増殖制御型アデノウイルスベクター（m-CRA）」技術を用い、癌幹細胞を同定、標的治療技術の開発研究を行った。

先駆的研究助成・臨床

氏 名：井上 彰 所属機関：東北大学病院 呼吸器内科 研究課題：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
研究結果：肺癌治療において大きな問題となっている上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）に対する耐性化を、末梢血中から回収した循環腫瘍細胞（CTC）における耐性化遺伝子変異の同定によって判別し、その結果に基づいて適切な治療薬を選択する肺癌個別化治療の開発を目的とした。まず、パイロット試験としてEGFR-TKI耐性化を来したと想定される肺癌患者より得た末梢血中から、cell tracks オートプレップ（オーソ・クリニカル・ダイアグノスティック社）にてCTCを回収することを試み、7.5 mL当たり3個のCTCが確認され、上記システムによって進行肺癌患者におけるCTC測定が可能であることを確認した。その後、同じ末梢血から回収されたCTCのDNAを抽出し、それらからPNA-LNA PCRクランプ法にて耐性EGFR遺伝子変異T790Mを同定することを試みたが、回収されたDNA量が少なく解析が困難であった。ただし、同患者は異なるEGFR-TKIエルロチニブによる治療が臨床的に奏効したことから、T790Mは陰性であったと推察され、T790Mを基にした個別化治療の検討は今後も必要と思われた。現在DNAの回収過程に改良を加え、症例集積を続けている。

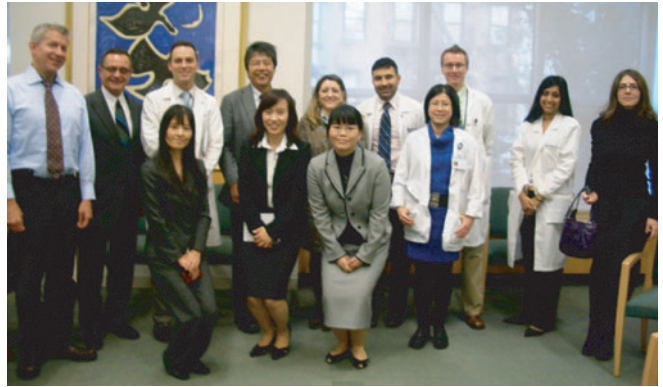
先駆的研究助成・臨床

氏 名：曾田 学 所属機関：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 研究課題：肺がんの新規原因遺伝子EML4-ALKの発見と臨床応用
研究結果：われわれは新たな肺がんの原因遺伝子EML4-ALKを発見したが、これはヒト2番染色体内の微小な逆位によってALKチロシンキナーゼの酵素活性領域がEML4蛋白と融合するものであり、非小細胞肺がんの4～5%に認められる。EML4-ALKがん化チロシンキナーゼに対する特異的阻害剤による臨床試験が3種類行われているが、そのうち1種類（crizotinib）はすでに第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を終了し、奏効率約90%という驚くべき治療効果が確認された。このようなALK阻害剤の急速な臨床応用に対し、本研究計画でわれわれはEML4-ALK陽性肺がん診断法の確立、EML4-ALKチロシンキナーゼによる発がんメカニズムの解明、さらにALK阻害剤耐性メカニズムを解明することに成功した。なかでもALK阻害剤耐性原因となるEML4-ALKの二次変異の発見は世界で初めての報告であり、「第二世代のALK阻害剤」開発のための本質的な基盤情報となるものである。

氏 名：種村 匡弘
所属機関：大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座 消化器外科学
研究課題：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
研究結果：mucin 1 (MUC1) は糖蛋白であり、90%以上の膵癌細胞表面に発現している癌抗原である。これまでこのMUC1を標的とした膵癌ワクチン療法の臨床応用が行われてきたが、有意な予後改善は報告されていない。この原因はMUC1自身の抗原性が低く癌患者に効率的に免疫反応を惹起させることができないことが主たる原因であり、さらに治療を受けている末期癌患者の免疫システムはすでに荒廃しており、MUC1を含む癌抗原をうまく抗原提示できないこともがんワクチン療法の成績を阻む理由の一つとされている。 本研究では、これらの負の原因を解消すべくMUC1糖鎖の末端にブタ型糖鎖抗原 α-gal epitopes (Gal α 1, 3Gal β 1, 4GlcNAc-R) を発現させ、癌抗原の糖鎖構造をリモデリングすることで癌抗原自身の抗原性を向上させ、ヒトに生来備わっている自然抗原anti-Gal (α-gal epitopesを特異的に認識する自然抗原で循環IgGの1%を占める) との抗原抗体反応を利用して効率的に抗腫瘍免疫を惹起できるかを解析した。 α 1,3ガラクトース転移酵素 (α 1,3GT) ノックアウトマウス (α 1,3GT KO mice) をブタ腎臓片で免疫しヒトと同じようにanti-Galを産生させワクチンレシピエントとする (high anti-Gal KO mice)。MUC1発現ヒト膵癌細胞株PANC1に α 1,3GT遺伝子を導入し α-gal MUC1を発現した α-gal PANC1を樹立し、このhigh anti-Gal KO miceにワクチン投与し (α-gal群)、parental PANC1でワクチン投与したマウスをcontrol群とし惹起された抗腫瘍免疫を比較検討した。さらに <i>in vivo</i>での α-gal MUC1ワクチンの有効性を検証すべく、B16-F10 melanoma cell (α-gal epitopesを発現していない) にMUC1遺伝子を導入、ワクチン化KOマウスに皮下注し腫瘍形成を阻止できるか解析した。抗腫瘍免疫の誘導では α-gal groupのanti-PANC1 抗体はcontrol groupに比し16倍強く誘導され、anti-MUC1抗体は α-gal groupでのみ誘導された。MUC1特異的CD8⁺CTLも α-gal groupで有意に強く誘導できた [number of IFN-γ spots : α-gal vs control ; 1,358.9$\pm$334.3 vs 196.8$\pm$34.3 (p<0.001)]。 <i>in vivo</i> 抗腫瘍効果でも腫瘍増大速度 [腫瘍径3 mmまでの期間 : α-gal vs control ; 7.8$\pm$1.8 days vs 5.7$\pm$1.4 days (p=0.03)], 生存期間 [α-gal vs control ; 41 days vs 21 days (p=0.003)] とともに α-gal groupで有意に延長できた。さらにレクチンアレイでは α-gal groupのB cellのみコアフコース (α 1,6フコース) 生合成が抑制された。 結語として、 α-gal MUC1ワクチンは強い免疫誘導と生存期間延長を引きだし、さらにコアフコースが抑制されたポテリジェント抗体誘導も惹起でき、新しい抗体医薬創薬に発展すると考えられる。

第2回がん専門薬剤師海外派遣事業報告

牛山 美奈（鹿児島大学医学部・歯学部附属病院）
組橋 由記（徳島赤十字病院）
里見眞知子（医療法人社団慈成会東旭川病院）
団長：松原 和夫（旭川医科大学病院）



MSKCCでの記念写真（後列左から4人目が松原，
前列左から里見，組橋，牛山）

がん専門薬剤師，がん薬物療法認定薬剤師には，国際的ながん医療の進歩に伴うがん薬物療法の多様化と高度化に対応するためにさらなるレベルアップが望まれており，その専門性を生かしたより良質の医療を提供するという社会的要請に応えることが求められている。本事業は，米国がん専門病院の見学とがん専門薬剤師との意見交換をととして米国のがん治療とがん治療に携わる薬剤師の役割について理解を深めること，ならびにがん化学療法に関する国際シンポジウムに参加し，最新のがん薬物療法についての知識を得ることを目的としている。

今年度の派遣事業参加者は平成22年11月8日に日本を出発し，9日にがん専門病院であるMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerで実地研修を行い，10～12日にニューヨーク市で開催されたThe Chemotherapy Foundation Symposiumに参加後，14日に帰国した。

Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerでの実地研修

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center（MSKCC）は，平成21年US News全米ベスト病院ランキング・がん部門で2位に選ばれた私立のがん治療・研究・教育を行う米国屈指のがんセンターであり，マンハッタン島を中心に十数か所に分かれて存在し，14,000人以上の職員が勤務している。

午前8時30分より，Lucarelli薬剤部長からMSKCCの概要と薬剤部の業務内容，米国におけるがん医療の現状について講義を受けた。米国では外来治療が主であるため，入院患者は少なく，MSKCCの入院患者の病床は465床，平均在院日数は6.3日であり，1年に21,000人以上の外来患者が受診し，16,900件以上の手術を実施しているとのことであった。また，14,000人以上の職員のうち，薬剤部門の職員は185人の薬剤師を含めて285人であり，セントラルファーマシーと20か所以上のサテライトファーマシーに分かれて勤務しているとのことであった。午前9時より，Adel主任薬剤師から米国におけるがん専門薬剤師の現状と臨床薬剤師の教育プログラムについて，Gregornik小児がん専門薬剤師から小児がん治療について講義を受けた。

続いて19人の薬剤師が勤務するメインホスピタルの施設見学を行った。見学はセントラルファーマシーから開始された。セントラルファーマシーでは薬剤師が2名で麻薬の払いだし，混注した麻薬の確認を行い，その他の調剤はテクニシャンが行っていた。麻薬は大人が数人入ることができるほどの大きな金庫で厳重に保管されており，米国におけるオピオイドの使用量の多さがうかがわれた。また，無菌操作に関するマニュアルとA4サイズで6ページもあるチェックリストを使用して，無菌操作のチェックを行っていた。無菌操作

を行うためのガウンや手袋などの服装，安全キャビネットの使用方法，無菌操作の方法，バイアルの扱い方などについて十分な理解があるかどうか確認する内容となっており，チェックは1年に1回，担当の薬剤師が個人ごとに行っているとのことであった。注射薬の混合は主にテクニシヤンの業務であり，薬剤師が無菌操作をする頻度が低いため，無菌操作の手順を確認する目的で行われているとのことであった。

続いて，各入院病棟の各階に配置されているサテライトファーマシーの見学を行った。サテライトファーマシーには薬剤師1人とテクニシヤン1人が二交替制，ICUでは三交替制で常駐し，約50種類の内服・注射薬が配置され，薬剤師の病棟業務の拠点になるとともに，臨時処方への対応や混注業務が行われていた。サテライトファーマシーに配属されている薬剤師は服薬指導や回診への参加，処方監査を，テクニシヤンは注射薬の混合や調剤を行っており，薬剤師とテクニシヤンとの業務の分担が明確であった。サテライトファーマシーは薬品庫を兼ねているため，独立した部屋として作られていたが，隣接するスタッフステーションと小窓を介してつながっており，いつでも他のスタッフとコミュニケーションをとれる環境となっていた点が印象的であった。また，薬品棚には類似薬やハイリスク薬について注意を喚起するための張り紙があり，調剤ミスに対する対策は国境を越えても大きく変わらないことに親近感を覚えた。また，MSKCCでは補完療法を積極的に取り入れられており，院内にはセラピー犬や音楽療法を紹介するポスターが多数貼られていた。希望する入院患者は補完療法が無料で受けられるシステムになっており，ICUの見学では，ミュージックセラピスト（ボランティアではなく職員であると説明を受けた）が患者にギター演奏を行っているところを見学することができた。

入院患者の抗がん剤を調製する部署では2台の安全キャビネットでテクニシヤンが混注を行っており，薬剤師はパソコンに向かって処方内容を確認していた。MSKCCでは，医師は抗がん剤のみを処方し，薬剤師はその量やスケジュールのチェックを行い，院内のガイドラインを基に支持療法や輸液の処方を行っているとのことだった。患者の治療を決定する時に他の職種とどのように連携するのか尋ねると，特別にカンファレンスをもつのではなく，患者への回診時にその場で薬剤師としての提案や検討した結果を提示するとのことだった。適正な治療が行われるよう薬剤師の活動はレベルが高く，他職種からの信頼が得られていることがうかがわれた。

12時より昼食を摂りながら，4人のがん専門薬剤師を含む11人のdoctor of pharmacy（Pharm. D.）と4人のレジデントとともに意見交換を行った。日本と米国の薬剤師教育は大きく異なるため，米国における薬剤師教育制度について説明を受けるとともに，日本における薬剤師の研修制度やがん専門薬剤師になるための制度について多くの質問を受けた。

米国ではPharm. D.を取得後，希望者は前半の1年間は一般的な病院において幅広い薬剤師業務の研修を行い，後半の1年間は専門施設において専門領域の研修を行う2年間のレジデントを行うとのことであった。レジデント制度は，薬物療法に関する一般的な知識と技能をもった薬剤師が，各領域の業務に対する専門的な知識，技術を発展させるためのシステムであり，問題点を解決する能力や病態に対する知識，治療選択，専門領域に関係する薬剤の薬理学や薬力学への知識を向上させることを目的としているとのことであった。がん専門病院でのレジデントのプログラムには，血液腫瘍や造血幹細胞移植，感染症やICU，小児がんや治療薬のマネジメントも含まれており，放射線治療や支持療法，貧血や好中球減少，悪心・嘔吐に対する対応，疼痛マネジメントや栄養療法についても学ぶことができるとのことであった。さらに，定期的に様々なミーティングに参加し，自分の目標に対する達成度が明確になるよう学んだことをプレゼンテーションする機会があり，領域ごとの試験も行われるとのことであった。日本の場合，薬剤師免許を取得後すぐに現場での活動することを求められるが，その時点で薬物治療に責任がもてるほどの知識はなく，日々の煩雑な業務に流され，知識，技術を高める機会をもてないことがほとんどある。教育システムを大きく変化させるには時間

が必要であるが、専門薬剤師としての技能向上だけでなく、薬剤師全体の質向上のためのシステム作りの必要性を感じた。

また、日本では未発売の抗がん剤の有効性および有害反応、抗がん剤投与時の患者の体液（汗、排泄物および嘔吐物など）によるスタッフや他の患者、家族（特に小児）の抗がん剤汚染、および口腔粘膜炎の対策などについて活発に討論することができた。最後に、“がん専門薬剤師が他の専門領域へ専門を変えることができるのか”という質問をしたところ、“可能だが、変えようとは思わない”という意見がほとんどであり、米国のがん専門薬剤師の仕事に対する意識の高さと充足感を感じた。また、われわれからの細かい質問にも淀みなく返答される様子や勤務される様子などから、米国の薬剤師業務の成熟度の高さを感じ、成長過程の日本の薬剤師業務を成熟させる立場にある者としての責任の重さを感じた。

日本の薬剤師は米国の薬剤師業務を理想に掲げ、薬剤師業務を変遷させてきた歴史がある。噂に違わず、米国の臨床薬剤師は調剤業務に関与することなく、オンラインでの処方監査と病棟業務を行っており、調剤を行うテクニシャンとの分業が明確であることが米国の薬剤師の高度かつ専門的な薬剤師業務を支えているように感じた。テクニシャンと薬剤師の分業だけでなく、それぞれの職種の仕事内容の住み分けが明確であることが印象的であった。たとえば、抗がん剤を処方するのは医師、支持療法を院内ルールに従って処方するのは薬剤師、ミキシングや調剤はテクニシャン、調剤された内服薬やミキシング後の注射薬を病棟に運ぶのはメッセンジャー、抗がん剤を投与するのは看護師といった具合であった。最も象徴的な話題としては、入院患者が急変し蘇生チームが駆け付けた際にも、薬剤師が救急救命用の薬品のキットを開けるまでは薬剤を使用しないというものであった。薬剤師が存在しないところでは薬を使わないという意識が定着していることに、身が引き締まる思いがする一方で、それぞれの職種がお互い仕事を理解・尊重しながら仕事を行っており、これでこそチーム医療は成り立つのだと感じた。また、薬剤師は、医師への相談なく支持療法の薬剤を患者の特徴に合わせて変更することも可能であるなど、ある程度の権限を許されることで仕事に対する責任感をもつことができるようになっており、まだまだ混乱している日本の薬剤師業務と比較して、成熟度の高さを感じた。米国と日本では医療制度や薬剤師を取り巻く環境は異なるため、米国の薬剤師業務のすべてを参考にすることはできないが、米国の薬剤師の専門性に対するプロ意識や責任感などを参考にし、日米両国の薬剤師業務のよい点を取り入れ、がん専門薬剤師として成長しがん医療に貢献したいと思う。

The Chemotherapy Foundation Symposium XXVIII

平成22年11月10日～12日に米国マリOTTマーキスホテルで開催されたThe Chemotherapy Foundation Symposium XXVIIIに参加した。当シンポジウムは、抗がん剤に関する基礎研究から最新の臨床試験の実施状況が発表され、前日の実地研修においてMSKCCの臨床薬剤師も毎年楽しみにしていると話しておられた人気の高いシンポジウムである。われわれ以外にも日本からの参加者がおり、その注目度の高さがうかがえた。

シンポジウムの発表者はほとんどが医師であり、朝7時の“Breakfast with the Professors”と題されたセッションから始まり、1演題10～15分で進められ1日に約30演題の発表が夕方5時まで行われた。さらに、夜7時からは同ホテルの別の会場で“Dinner and Presentation”と題された2時間のセッションがあり、そこでは夕食を摂りながら発表を聞き、文字どおりがん医療漬けの3日間を過ごした。各セッションはがん種別になっており、各領域の最先端で治療を行っている発表者の発表を直に聞くことができ、たいへん貴重な体験となった。特に、乳がんのセッションでは参加者が多く、注目度の高さがうかがえた。参加者はメモをとったりしながら熱心に発表を聞き入っており、米国のがん医療に対する取り組みの真剣さを感じた。様々ながん薬物療法について発表が行われたなかで、消化器がん、乳がん、肺がん、および腎・泌尿器がん関連の領域の新しい知見について以下に報告する。

【消化器がん】

(1) K-RAS and Beyond

K-RAS検査は93%の特異性があるが、感度が低く47%しかない。これが野生型K-RAS患者のEGFR阻害剤に対する反応が悪い原因である。無駄なCetuximab（以下、Cmab）、Panitumumab（以下、Pmab）施行による毒性やコストを軽減するために、現在、PTEN、PIK3CA、FcγR IIa-FcγR IIIaなどについて検討がなされている。最近、mRNAのlet-7 familyが発見され、Cmab療法の効果に関連するヒトRASの3'UTR11に結合することでRAS遺伝子発現を調節しているとされる。

(2) 5-FU Pharmacokinetic Dose Management

GamelinらのBSA-based（以下、BSA）vs Pharmacokinetic-guided（以下、PK）5-FU Dose Adjustment（JCO2008）のデザインは転移性大腸がん患者を対象とした後向き、無作為、多施設研究（n=208）である。アームはBSAによる用量設定と患者ごとのPKによる用量設定でそれぞれn=104、PKによる用量はAUC 20～24 mg·hr/Lになるように設定した。結果はグレード3-4の副作用では下痢がBSAで18%、PKでは4%、口内炎はともに2%、血液毒性はBSAが2%、PKは0%でp=0.003、有効性はCR+PRがBSAで17%、PKが34%でp=0.004、全生存期間はBSAが16か月、PKが22か月でp=0.08であった。GamelinらのASCO GI（2009）のBSA vs PK FOLFOX4 StudyではPFSはBSA（n=39）が10か月、PK（n=118）16か月、OSはそれぞれ22か月、28か月、毒性は下痢がそれぞれ12%、1.7%、口内炎がそれぞれ15%、0.8%であった。GamelinらのASCO GI（2008）のFOLFIRI Study Phase IIでもグレード3-4の副作用は下痢がBSAで14.4%、PKで4%、血液毒性はそれぞれ46%、7%、OSはそれぞれ21.5か月、28か月であった。いずれもPKはBSAに比較し、効果、副作用とも有意に優れていた。5-FU血中濃度は免疫学的測定法により測定するが、簡単、迅速、信頼性の高い測定法で、PKによる用量モニタリングを行うことで最大効果、最小毒性を患者にもたらしことが可能となる。

【乳がん】

NK012 : A NOVEL CAMPTOTHECIN FORMULATION WITH ACTIVITY IN TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

Phase I の用量試験の結果が報告された。NK012は7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン（SN-38としてよく知られている）のミセル重合体である。ミセル形成しているNK012は腫瘍内にとどまり、加水分解によって少しずつSN-38を放出する。IrinotecanとNK012の薬物動態を比較してみると、CmaxはIrinotecanが7.58±3.06 μg/mLに対し20.0±4.6 μg/mL、半減期は4.5 hrに対し153±27 hrであった。用量試験ではUGT-1A1*28がワイルド、あるいはヘテロタイプの乳がん患者に投与された。下痢や脱毛、食欲低下など有害事象はあったが、用量制限因子となったのは骨髄抑制やそれに伴う感染症であり、その結果から28 mg/m²、4週ごとに決定された。Phase I で投与された様々ながん種の中에서도トリプルネガティブの乳がん患者にはPR症例がみられ、奏効する可能性が考えられている。今後、TaxaneやCapecitabineを含んだレジメンを1レジメン以上施行された乳がん患者に対し、Phase II 試験が検討されている。

【肺がん】

MOLECULAR CHARACTERIZATION OF NSCLC

第二世代のEGFR-TKI

Afatinib（BIBW2992）：Afatinibは経口のEGFR-TKIでありEGFRとHER2に特異性がある。進行肺がんの腺がんの患者を対象としたPhase II 試験の結果では、EGFR遺伝子の19番の欠損やL858Rの変異がある患者ではPFSが12週と16.3週、ORRが62%、52%と効果が期待できる薬剤であると報告された。主な有害事象は既存のEGFR-TKIと同様に95%の患者に下痢や皮疹がみられグレード3以上は19%であった。Phase III 試験ではAfatinib群とplacebo群のPFSは、3.3か月（95%CI, 2.79-4.40）と1.1か月（95%CI, 0.95-1.68）であったが、

OSには差がみられなかった。

PF299804：PF299804は不可逆性のEGFR-TKIでEGFRとHER2，HER4を標的としている。Phase II 試験では，PFSの中央値は9か月でEGFR遺伝子の変異部位によって腫瘍縮小効果に違いがある可能性が示唆された。PF299804とErlotinibに割り付けた試験の結果で，PFSは12.4週（95%CI，8.3-16.1），8.3週（95%CI，8.0-11.4）と効果がみられ，これはK-RASの変異にも影響されることがわかった。有害事象は下痢と口内炎がErlotinibより高率に現れた。

ARQ197：c-Met受容体チロシンキナーゼはがん細胞の浸潤，転移に大きく関係している。ARQ197はc-Metの阻害剤であり，Erlotinibとの併用療法で検討された。ARQ197併用群はPFSが16.1週（hazard ratio，0.68；95%CI，0.47-0.98； $p<0.05$ ）であった。これはEGFR-TKIとMet阻害剤との併用により，より効果ができる可能性を示しており，今後さらに臨床試験が検討されている。

【腎・泌尿器がん】

(1) Tivozanib (AV-951) for Advanced Renal Cell Carcinoma

近年，腎細胞がんの分子標的薬が立て続けに発売され，それらの使用順序や使用する患者の選択が問題となっている。

Tivozanibは，強力かつ選択的にVEGFR-1，2，3キナーゼを阻害する低分子化合物である。そのVEGFRの阻害活性はSorafenibやSunitinibに比べ数百倍強力であり，VEGFRに対する選択性は10倍以上高いことが報告されている。進行性腎細胞がんの患者（272人）を対象にTivozanib（1.5 mg/日，3週投与1週休薬）群（176人）とplacebo群（96人）との比較によるplacebo対照比較試験（第Ⅱ相試験）が行われた。その結果，難治性腎細胞がん患者での無増悪生存期間中央値は11.8か月であり，淡明型腎がん患者においては14.8か月であった。

最も頻度の高い有害事象である高血圧は，Tivozanib群の50%の患者でみられ，高血圧がみられた患者においては，無増悪生存期間が延長する傾向がみられた。その他のグレード3以上の有害事象の発現率は倦怠感（8.1%），粘膜炎（4.4%）および手足症候群（3.7%）であった。また，有害事象により投与中止率は3.7%であり，投与量を減少した割合は10.7%であった。

現在，進行性淡明型腎がん（500人）を対象にTivozanib（1.5 mg/日，3週投与1週休薬）群（250人）とSorafenib（800 mg/日，連日投与）群（250人）との比較による無作為化試験が行われている。

(2) Cabazitaxel, Second Line in Castration Resistant PC

Cabazitaxelは，既存のTaxane系抗がん剤に対し耐性を示す細胞系においても抗腫瘍活性を示す新規Taxane系抗がん剤である。Docetaxelによる化学療法後に病勢が進行した転移性（進行性）ホルモン治療抵抗性前立腺がんは二次治療が確立されていないため，これらの患者（755人）を対象にCabazitaxel（25 mg/m²）/Prednisolone（10 mg/body）群（378人）を投与する群と，Mitoxantrone（12 mg/m²）/Prednisolone（10 mg/body）群（377人）を投与する群との比較による無作為化試験が行われた。その結果，Cabazitaxel群では，全生存期間中央値が有意に延長し（15.1か月 vs 12.7か月， $p<0.0001$ ），無増悪生存期間中央値も（2.8か月 vs 1.4か月， $p<0.0001$ ）と有意に改善した。

グレード3以上の有害事象の発生率はCabazitaxel群で57.4%，Mitoxantrone群で39.4%であった。Cabazitaxel群でみられたグレード3または4の血液毒性は，好中球減少症（81.7%），発熱性好中球減少症（7.5%），感染症（10.2%）であり，非血液毒性は，嘔気（1.9%），嘔吐（1.9%），下痢（6.2%）であったが，ほとんどが既存の治療で対応可能な有害事象であった。また，有害事象による死亡率は，Cabazitaxel群で4.9%（主に好中球減少症およびその合併症），Mitoxantrone群で1.9%であった。Cabazitaxel群はMitoxantrone群に比べ，全生存期間，無増悪生存期間および無増悪期間が延長し，さらに奏効率が改善したことから，Docetaxelによる化学療法後に病勢が進行した転移性（進行性）ホルモン治療抵抗性前立腺がんの新しい治療薬として期待され

ている。

The Chemotherapy Foundation Symposium XXVIIIでは、がん化学療法に関する最新の知見を得ることができ、がん化学療法に真剣に取り組む多くの人がいること、さらに、がん化学療法が今この時も進化しつづけていることを肌で感じることができた。特に、経口抗がん剤は、患者の負担を軽減すること、および在宅での治療を可能にすることから、確実に患者の生活の質の向上につなげることができるため、重要な薬剤であると考ええる。今後は生存期間の延長や奏効率に重きをおいた治療ではなく、これまで以上に患者の生活の質を担保する治療が求められると考えるため、シンポジウムで学んだことを生かし、質の高い医療を提供できるようさらなる研鑽を積み、患者や他職種から必要とされる薬剤師になりたいと思う。また、ともに渡米し、がん医療漬けの1週間を過ごした本事業の参加者との出会いは、たいへん貴重ですばらしいものであった。参加者は全員女性であったが、年齢、勤務する施設、業務内容などそれぞれを取り巻く環境が異なったため、参加者どうしの意見交換により、薬剤師の業務について考える貴重な機会となり、薬剤師の業務に対する新しい考え方、生き方を発見することができた。今後もこの縁を大切に、切磋琢磨しながらがん医療の向上に貢献したいと思う。

最後になりますが、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ならびにMSKCCのスタッフの方々、さらに快く送りだしていただきました参加者の施設の方々に厚くお礼申し上げます。

第2回がん看護専門看護師助成報告

助成事業名：日本がん看護学会「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」

助成事業の実施内容及び成果の要約：

がん医療の均てん化・充実は国家レベルの喫緊の課題であり、特に日々重要度が増しているがん化学療法看護の質向上が急務となっている。この社会的要請に応えるべく日本がん看護学会では、平成19年度から日本版がん看護コアカリキュラムの作成に取り組んできた。本事業の一つ目として、これまでの活動成果を日本版コアカリキュラム（Part I）として冊子化し、この活用の推進を図るために会員や関連施設などへの配布とホームページへの掲載を行った。コアカリキュラム（Part I）は、がん看護実践の中核となる基本的な知識・技術を習得するために必要な教育内容として抽出された21のコアについて、全体を3領域（A. がんの理解に必要な基礎知識、B. がん看護の基盤となる考え方、C. がん看護実践の基本）で構成し、コアごとに一般目標と到達目標を提示したものである。また、コアカリキュラムの作成意図を理解し、より広く活用してもらうために、コアカリキュラム作成の背景、基本的な考え方と適応についても示した。これらの活用を推進するために、日本がん看護学会会員3,700名とがん医療関連施設など約700か所に配布するとともに、日本がん看護学会ホームページからアクセス・ダウンロードできるようにした。Part I の成果と評価については、平成23年度学術集会（島根）において、コアカリキュラムの活用方法をテーマにした交流集会と交流集会参加者へのアンケート調査を基に行う予定である。

本事業の二つ目として、がん化学療法などの特定領域の看護実践に関する内容をコアカリキュラムの実践編（Part II）として作成するために、がん看護のエキスパートからデータ収集を行った。がん化学療法、がん手術療法、放射線療法およびがん患者に対する緩和ケアの四つの実践領域について、がん看護専門看護師とがん看護を専門とする看護教員24名からグループインタビュー方法によりデータ収集を行った。これらのデータと文献を基に、平成23年度にコアカリキュラム実践編（Part II）を作成し、Part I と合わせて日本版がん看護コアカリキュラムを完成させる予定である。

コアカリキュラムPart I は、看護職の現任教育、認定教育および看護基礎教育においても活用できる汎用性の広いものとして作成しており、活用者の状況に応じて多様な使用方法が期待できる。また、コアカリキュラムPart II が完成することで、実践レベルの学習内容が明確になり、活用しやすくなることが期待できる。このことにより、教育目標に到達するための学習過程がわかりやすくなり、高いがん看護実践能力の習得に到達しやすくなると考えられる。

平成22年及び平成23年度事業経過報告

(平成22年7月1日～平成23年6月30日)

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）

第5回研究助成

公募時期 平成22年11月1日～平成23年2月22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 革新的研究基礎：6名，革新的研究臨床：6名
先駆的研究基礎：67名，先駆的研究臨床：36名（合計：115名）
助成決定 平成23年4月25日選考委員会及び5月27日理事会で審議決定
助成対象者 革新的研究基礎：1名，革新的研究臨床：1名
先駆的研究基礎：6名，先駆的研究臨床：4名
助成金額 革新的研究基礎：300万円，先駆的研究100万円
総額1,600万円
表彰対象者 革新的研究：2名
贈呈式 平成23年6月25日

会誌発刊

会誌「展望」No.4を発刊し，がん薬物療法の研究助成に関連する最新情報等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を掲載し，無償で配布し，医療関係者の閲覧を依頼した。本号より，公益目的事業3の開始に際して，薬剤師及び看護分野からの寄稿をお願いし，がんに対するより多面的な現状と展望の構成となった。

刊行時期 平成22年10月29日
刊行部数 約4,000部
配布対象 医学系・歯学系・薬学系の大学，大学病院及びがん診療連携拠点病院並びに日本癌学会・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

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）

第1回助成

公募時期 平成22年4月15日～平成22年5月1日
公募方法 当法人及びアジア臨床腫瘍学会ホームページ
応募結果 応募総数：96件
口演：42名，ポスター：54名

助成決定 予め書面にて評価及び意見をもらい，選考委員長が最終評価し，平成22年8月10日の理事会（みなし理事会）で決定

助成対象者 表彰総数：11件
口演：5名，ポスター：6名

助成金額 口演：20万円，ポスター：10万円
総額160万円

贈呈式 平成22年8月27日：アジア臨床腫瘍学会

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) がん専門薬剤師継続教育助成

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 平成22年5月11日選考委員会，5月24日理事会で審議決定

助成対象者 がん専門薬剤師3名，団長1名

研修者：①鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 薬剤部 牛山 美奈
②徳島赤十字病院 薬剤部 組橋 由記
③医療法人社団慈成会東旭川病院 薬局 里見真知子

団 長：旭川医科大学病院 薬剤部 薬剤部長 松原 和夫

助成金額 1名45万円 総額180万円

研修内容 The Chemotherapy Foundation Symposium XXVIII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22年11月8日～平成22年11月14日

研修結果 平成22年1月5日に団長及び助成者3名全員の報告書を受領した。
展望No.5に掲載。

第3回がん専門薬剤師，がん薬物療法認定薬剤師海外派遣に対する助成

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23年1月4日～平成23年3月11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：10名

助成決定 平成23年3月25日選考委員会，3月30日理事会で審議決定

助成対象者 がん専門薬剤師3名，団長1名

研修者：①財団法人倉敷成人病センター 薬剤科 今村 牧夫

②金沢市立病院 薬剤室 河原 昌美

③大阪医科大学附属病院 薬剤部 後藤 愛実

団 長：独立行政法人国立がん研究センター中央病院 薬剤部 薬剤部長 山本 弘史

助成金額 1名45万円 総額180万円

研修内容 The Chemotherapy Foundation Symposium XXIX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23年11月7日～平成23年11月13日（予定）

2) がん看護専門看護師継続教育助成

第2回看護師継続教育助成（平成22年度）

助成内容 「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等」の助成

助成決定 平成21年4月10日理事会で審議決定

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 平成22年6月16日助成金の贈呈

結果報告書 平成23年3月31日 当法人に提出

日本版がん看護コアカリキュラムの冊子をごがん医療関連施設等と日本がん看護学会の会員に配布し，また日本がん看護学会ホームページからもアクセス・ダウンロードできるようにした。

第1回がん看護専門看護師海外研修助成

助成内容 米国がん専門病院での実地研修及び情報収集等の助成

公募時期 平成23年1月10日～平成23年2月28日

応募結果 応募者：4名

公募方法 当法人及び日本がん看護学会のホームページ等にて公募

助成決定 平成23年3月29日選考委員会，3月30日理事会で審議決定

助成対象者 がん看護専門看護師3名，団長1名

研修者：①京都大学医学部附属病院 看護部 大内紗也子

②国立大学法人千葉大学医学部附属病院 看護部 奥 朋子

③社会福祉法人聖隷福祉事業団聖隷三方原病院 看護部 佐久間由美

団 長：慶應義塾大学看護医療学部 教授 小松 浩子

助成金額 1名50万円 総額200万円

研修内容 米国がん専門病院において，CNS，NP等とのがん看護に関する実地研修及びワークショップを行うことにより，がん看護の理解を深めるとともにがん看護CNS，NPの役割等の情報を収集する。

研修期間 平成23年9月4日～平成23年9月10日

第5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
基礎	清水 重臣	東京医科歯科大学難治疾患研究所 病態細胞生物学
	研究課題名	新たに発見したオートファジー機構を標的とした革新的抗癌剤の開発
	受賞理由	オートファジー機構はがん治療の新しい標的として注目されており，新たな抗がん剤開発の上で興味深く，研究計画も優れており，行った実績もある。今後，その成果が新しいがん治療の一つとして期待できる。
臨床	山上 裕機	和歌山県立医科大学 外科学第二講座
	研究課題名	膵癌に対する2方向性ペプチドワクチン療法とS-1隔日投与による低侵襲性集学的治療の開発
	受賞理由	ペプチドワクチン療法の臨床試験を着実に行って，実績もある。国民が期待している研究で，今後，膵癌の新しい治療戦略として期待できる。

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
基礎	佐々木泰史	札幌医科大学医学部附属フロンティア医学研究所 ゲノム医科学部門
	研究課題名	p53による腫瘍微小環境ネットワーク制御とがんの浸潤・転移における新規マーカーの探索
	馬島 哲夫	公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 分子生物治療研究部
	研究課題名	<i>in vivo</i> RNAi スクリーニングを用いた前立腺がん幹細胞による腫瘍構築過程に関わる因子の同定
	吉田 清嗣	東京医科歯科大学難治疾患研究所 分子遺伝分野
	研究課題名	乳癌悪性化の分子機構におけるDYRK2キナーゼの役割と治療への展開
	太田 智彦	聖マリアンナ医科大学大学院医学研究科 応用分子腫瘍学
	研究課題名	乳癌の化学療法感受性を左右するBRCA1のE3ユビキチンリガーゼ活性に間する基盤的研究
	齋藤 正夫	山梨大学大学院医学工学総合研究部 生化学第二教室
	研究課題名	上皮間葉転換を治療的指標とした標的分子の探索に関する研究
	関戸 好孝	愛知県がんセンター研究所 分子腫瘍学部
	研究課題名	悪性中皮腫に対する分子標的治療法の開発
臨床	能正 勝彦	札幌医科大学医学部 内科学第一講座
	研究課題名	消化器腫瘍のエピジェネティックな遺伝子異常の探索とそれらを標的とした個別化治療への応用
	海野 倫明	東北大学大学院医学系研究科 消化器外科学分野
	研究課題名	胆道癌・膵癌の塩酸ゲムシタビン感受性・耐性機構の解明と臨床応用
	中田 光俊	金沢大学医薬保健研究域医学系 脳・脊髄機能制御学
	研究課題名	GSK3 β を分子標的とした悪性脳腫瘍に対する新規薬物療法の基盤構築
	馬場 祥史	熊本大学医学部附属病院 消化器外科
	研究課題名	食道癌の新規治療法の開発を目指したLINE-1メチル化レベルの網羅的検索

公益財団法人小林がん学術振興会 第5回 研究助成金贈呈式



平成23年6月25日 於：経団連会館 ルビールーム



第1回 Kobayashi Foundation Award (アジア地域の研究者を対象にした表彰)
表彰者一覧

Abstract No.	Category	Title of Abstract	Applicant			
			Institute	Nationality	Family Name	First Name
32	Oral	Hypermethylation of the RECK gene predicts poor prognosis in oral squamous cell carcinomas	Department of Plastic and Maxillofacial Surgery, Hanoi VN-CB Hospital, Vietnam	Vietnam	Nguyen	Long Khanh
33	Oral	A multicentre phase II feasibility study evaluating gemcitabine/vinorelbine/prednisolone combination chemotherapy in relapsed/refractory Hodgkin's disease	Oncology Department, Combined Military Hospital and Medical College, Lahore, Pakistan	Pakistan	Naqi	Naeem
67	Poster	Quantitative COX2 promoter methylation analysis in gastric carcinoma	Department of Surgery, Chonnam National University Medical School	Korea	Joo	Jae Kyoan
150	Oral	Quality assurance of the KROG 08-06 study, Phase III randomized trial to investigate the role of internal mammary lymph node irradiation for breast cancer patients	Department of Radiation Oncology, Severance Hospital, Yonsei University Health System, Korea	Korea	Chung	Yoonsun
268	Oral	High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with penpheral T-cell lymphoma: transplantation in the complete remission to the first-line chemotherapy may be the best timing	Department of Medical Oncology, Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) and Peking Union Medical College (PUMC), Beijing, China	China	Gui	Lin
282	Poster	Serial changes in the expression of breast cancer-related proteins in response to neoadjuvant chemotherapy	Department of Haematology-Oncology, National University Health System, Singapore	Singapore	Chuah	Benjamin YS
308	Poster	Helicobacter pylori infection as an independent prognostic factor for locally advanced gastric cancer patients treated with adjuvant chemotherapy after curative resection	Department of Hematology-Oncology, Ajou University School of Medicine, Korea (Rep.)	Korea	Kang	Seok Y
382	Poster	A randomized phase II study of irinotecan monotherapy versus irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin combination as a salvage chemotherapy in previously treated patients with advanced/metastatic gastric cancer	Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Hospital, Incheon, Korea	Korea	Sym	Sun Jin
390	Poster	CDA-2 inhibits growth of C6 glioma cells accompanied with down regulation of DNA methyltransferase 1 and inhibition of platelet-derived growth factor receptor and Akt/PKB signaling	Cancer Center, Taipei Medical University-Wan Fang Hospital, Taipei, Taiwan	Taiwan	Lai	Gi-Ming
415	Poster	Identification of predictive factors in the radiosensitivity of glioma cells: special focus on angiogenesis, proliferation and apoptosis as tumor biological behaviours	Department of Neurosurgery, Cipto Mangunkusumo General Hospital, Jakarta, Indonesia	Indonesia	Aman	Renindra A
442	Oral	Troglitazone modulates doxorubicin drug resistance through MDR1, p53, IL-8 and ECOP	Department of Molecular Oncology, Cancer Institute (WIA), Adyar, Chennai, India	India	Rajkumar	Thangarajan

第1回 Kobayashi Foundation Award 贈呈式



平成22年8月27日 於：岐阜グランドホテル

第3回 がん専門薬剤師，がん薬物療法認定薬剤師海外派遣事業助成者一覧

	氏 名	所属施設名・部門名
団 長	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
研修者	今村 牧夫	財団法人倉敷成人病センター・薬剤科
研修者	河原 昌美	金沢市立病院・薬剤室
研修者	後藤 愛実	大阪医科大学附属病院・薬剤部

第1回 がん看護専門看護師海外研修助成者一覧

	氏 名	所属施設名・部門名
団 長	小松 浩子	慶應義塾大学・看護医療学部
研修者	大内紗也子	京都大学医学部附属病院・看護部
研修者	奥 朋子	国立大学法人千葉大学医学部附属病院・看護部
研修者	佐久間由美	社会福祉法人聖隷福祉事業団聖隷三方原病院・看護部

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 大鵬薬品工業株式会社	取締役 前代表取締役会長
評 議 員	田口 鐵男	公益財団法人大阪癌研究会 大阪大学	理事長 名誉教授
評 議 員	坪井 栄孝	財団法人慈山会医学研究所 日本医師会	理事長 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 内閣官房	理事長 元副長官
評 議 員	白坂 哲彦	北里大学北里生命科学研究所	客員教授

(2011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	顧問
理 事	垣添 忠生	公益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 日本病院薬剤師会	学長 前会長
理 事	小島 操子	聖隷クリストファー大学 日本がん看護学会	学長 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

(2011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 先端医療研究センター 東京大学医科学研究所附属病院	教授 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 名古屋市 病院局	特任教授 局長
選考委員長	垣添 忠生	公益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 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 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

(2011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2>

(五十音順)

職 名	氏 名	所 属	役 職
選 考 委 員	赤座 英之	東京大学先端科学技術研究センター	特任教授
選 考 委 員	今井 浩三	東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 東京大学医科学研究所附属病院	教授 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 名古屋市 病院局	特任教授 局長
選 考 委 員	垣添 忠生	公益財団法人日本対がん協会	会長
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	佐治 重豊	財団法人がん集学的治療研究財団	理事長
選 考 委 員	門田 守人	国立大学法人大阪大学	理事・副学長

(2011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3-1>

(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 国際医療福祉大学三田病院	教授 薬剤部長
選 考 委 員	遠藤 一司	明治薬科大学 医薬品安全管理学	教授
選 考 委 員	折井 孝男	NTT東日本関東病院	薬剤部長
選 考 委 員	安原 真人	東京医科歯科大学 同大学医学部附属病院	教授 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

(2011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 同大学院 看護学研究科	学長 教授
選 考 委 員	小松 浩子	慶應義塾大学 看護医療学部	教授
選考副委員長	佐藤 禮子	兵庫医療大学 同大学 看護学部 看護学科	副学長 教授
選 考 委 員	丸口ミサエ	独立行政法人国立がん研究センター中央病院	看護部長

(2011年4月1日現在)

<第 6 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（1961年4月1日以降生誕者対象）

応 募 期 間：平成23年11月1日～平成24年2月22日

応 募 締 切：平成24年2月22日(水) 17時

郵送（原本）およびE-mail（データ）にて 当法人事務局宛必着

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24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24年6月

研究助成金贈呈式：平成24年6月23日（土）

研究結果提出期限：平成25年5月31日（金）

(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.5** 2011

平成23年10月28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
