

展望

Promising Vistas in Cancer Research

No. **6** 2012



目 次

ごあいさつ	松本 忠昌	1
現状と展望		
わが国のがん対策の現状と課題	垣添 忠生	2
がん治療を基礎研究が変える	清木 元治	5
アジア臨床腫瘍学会の現状と今後の展望	佐治 重豊	8
「なでしこジャパン」「チーム医療」・・・薬剤師の役割	折井 孝男	11
がん看護の発展をめざして—日本がん看護学会の取り組みを中心に—	小松 浩子	13
表彰及び助成の報告		
急性骨髄性白血病における分子病態	黒川 峰夫	16
慢性骨髄性白血病の病態形成における低酸素と転写因子C/EBP β の関与	前川 平	22
第5回研究助成の結果報告（要旨）		27
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報告		32
第1回がん看護専門看護師海外研修助成事業の研修を終えて		37
日米がん専門薬剤師交流フォーラム報告		39
法人報告		
平成23年及び平成24年度事業経過報告		42
第6回研究助成金受領者一覧		46
第6回研究助成金贈呈式写真		47
第2回 Kobayashi Foundation Award 表彰者一覧		48
第2回 Kobayashi Foundation Award 表彰式写真		48
第4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		49
第2回がん看護専門看護師海外研修助成者一覧		49
評議員，役員等及び選考委員名簿		50
第7回小林がん学術振興会研究助成応募要項		53

〈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6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。

当法人の公益目的事業1としての研究助成事業も本年で6年目を迎え、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15件、若手研究者を対象とした先駆的治療法に対する研究119件、合計134件もの多くの研究応募がございました。選考委員の評価では応募研究の質の向上がみられるとのことで、当法人にとって喜ばしいことであります。選考委員会による厳正、公正な選考の結果に基づき、革新的研究2件の研究助成と表彰および先駆的研究10件の研究助成を実施致しました。これらの研究が近い将来、“がん”薬物療法の治療成績向上に貢献するものと確信しております。

公益目的事業2としての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創設したKobayashi Foundation Awardの表彰式を、韓国のソウルで開催された第10回アジア臨床腫瘍学会で実施致しました。本年度は“がん”薬物療法における治療成績向上に著しく貢献した2名のアジアの研究者を表彰致しました。

2030年には全世界の“がん”罹患者数は2,140万人に達すると予測され、そのうち1,320万人が“がん”で死亡すると推定されています。さらに、アジア地区において、その死亡者数の半数を超えるといわれています。特にアジア地区に多い、胃がん、肝臓がん、食道がんは未だ治療成績が十分でなく、今後さらなる治療成績の進展が期待されている領域であります。

公益目的事業3として、“がん”薬物療法分野における社会的貢献に対する助成事業の一環として、“がん”薬物療法の進展とチーム医療の充実のために“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た継続教育の助成を致しました。本年度は“がん”専門薬剤師および“がん”薬物療法認定薬剤師は米国Memorial Sloan Kettering 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した。

これらの事業を通じて、わが国およびアジアの“がん”薬物療法の治療成績向上の一助となりますよう、公益財団法人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24年10月吉日

わが国のがん対策の現状と課題

公益財団法人日本対がん協会 会長

垣添 忠生

I. がんとはどういう病気か

がんは遺伝子の異常が蓄積した結果、発生し進展する細胞の病気である¹⁾。近年はepigeneticな変化にも注目が集まっているが¹⁾、geneticな変化が中心的な異常といってよいだろう。遺伝子異常を引き起こす原因としては人の生活習慣、生活環境が重要で、とりわけ、たばこ、食事、感染症が問題である^{2,3)}（図1）。また、がんは複雑な経過とプロセスを経て長い時間かかって発生する慢性の疾患といえる。

がんという病気に関するこの基本的な理解に基づき、がんと医療の関係を模式的に示した（図2）。日本に多い五大がん（肺・胃・肝・大腸・乳）をはじめ、多くのがんは時間の経過とともに悪化する。その早い段階では、がんにならない、いわゆる一次予防が重要で、たばこ対策、ワクチン接種などが中心課題となる。がんの恐ろしい点は、身体のかなかに発生した時は何の症状もないことで、症状がでて病院を受診した際には運が悪いと手遅れで治せない。そこで、がんが発生してから症状がでるまでの期間が長く、その間の無症状の時期に検診で介入できるがんは、検診によりがんになっても死なないですますことができる。がんと診断されたら、適格ながん診療により治すことが理想である。しかし、残念ながら現状の治癒率は約50%である。どうしても治せないがんの場合、患者の残された人生を尊厳をもって生きていただくための緩和医療がとても大切となる。

このように、予防、検診、診療、緩和医療はがん対策の四本柱であり、世界のがん対策もこの線に沿って進められてきた。

II. がんの予防と検診

がんの予防には一次予防と二次予防がある。一次予防はがんにならないことをめざすものである。

一次予防を考える上では、たばこと食事、感染症が約75%を占め重要である。20歳以上の日本人の喫煙率は、男性は1965年当時80%以上であった。2004年に初めて50%を割り現在は約37%だが、それでも西欧先進国の約2倍の値である。80%を40%にできたのなら、これを20%に低下させることが今後の重大目標であろう。2010年10月、1箱300円が400円近くに値上げになったことはありがたい。これをさらに、西欧高所得国並の600～1,000円に値上げすることが最も有効な喫煙対策だろう。

食事の問題はスペースの関係で触れない。わが国のがん対策上の重要感染症としては、C型肝炎ウイルスと肝がん、ヘリコバクターピロリ菌感染と胃がん、ヒトパピローマウイルス16・18型感染と子宮頸がんを取り上げることができる。

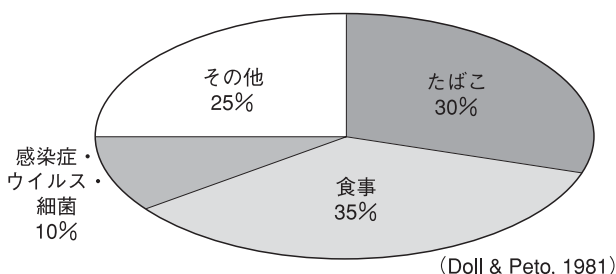


図1 がんの原因

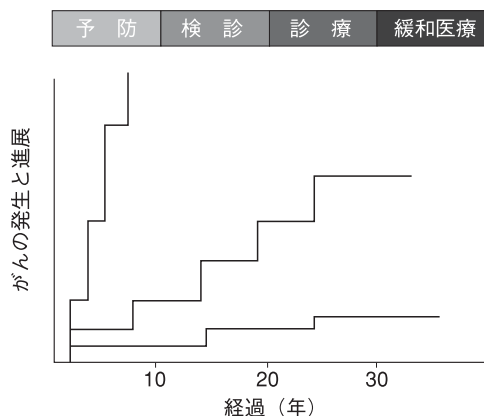


図2 がんの発生/進展と医療

北海道大学の浅香正博主任研究者らによる内視鏡切除した早期胃癌患者で、ヘリコバクターピロリ菌を除菌すると3年間の二次胃癌の発生を1/3にすることができる、とする多施設共同研究は重要である⁴⁾。この結果に基づき、従来ヘリコバクターピロリ菌を除菌は胃潰瘍、十二指腸潰瘍の治療にしか保険適応されていなかったものが、二次胃癌予防に適応が拡大されたのは喜ばしい。

また、ヒトパピローマウイルス（HPV16・18型）を対象としたワクチンが認可された。これを12歳女児全員に接種すると、約70%の子宮頸がんを予防できる。HPVワクチン接種に子宮頸がんスクリーニングを併用すれば、わが国で毎年亡くなっている子宮頸がん患者3,000名を0にすることも理論的には可能であろう。公費助成が開始されたことは重要である。

がんの二次予防とはがんになっても検診で介入して早期発見して治してしまうこと、つまり「がんになっても死なない」は、個人の健康を守る上でも、国家戦略としても極めて重要である。

わが国のがん検診は、1960年に東北大学の黒川利雄博士により病院から現地に出向く胃がん検診として開始された。病院で待っていたのでは進行がんの患者しか診られない、との考えによる。世界でも極めて先進的な取り組みといえる。1962年からは子宮がん検診も開始され、当時の厚生省はこの事業に対して補助金を付けた。

ところが1998年、がん検診に対する国からの補助金が廃止され、地方交付税に基づく市町村自計画、立案、実施する事業、すなわち国から地方へがん検診が移管された。以来、わが国のがん検診は胃がん、子宮頸がん、乳がん、肺がん、大腸がんを対象に実施されているが、平均受診率は15～20%と極めて低い値で低迷を続けている。人々の意識を変える必要があるが、最大の解決策は、政治決断によりがん検診の実施主体を国に戻し、精度管理の行き届いた検診を全国に展開することであろう。

Ⅲ. がん診断と治療

がん診療に対する患者の要望として、「肉体的にも、精神的にも、経済的にも、負担を少なく、短期間に、美しく、しかも安全に治してほしい」がある。たくさん要望されて大変だが、われわれはある程度それに応えることができるようになった。その背景

として、診断・治療の進歩と、がんの本態と生物像の理解の深まりがある。

肺がんの早期診断のためのヘリカルCT導入の可能性、乳がん手術法の変遷、線量集中性の高い陽子線治療による篩骨洞がんの治療などを考えてみると、がん診療の進歩が具体的にイメージできる。また、カンファレンスによる衆知を集めた診断・治療の重要性、チーム医療の重要性も論を待たない。わが国では、放射線治療医、化学療法専門家、病理医、がん専門看護師、薬剤師などの不足から、これが未だ十全に展開できない状況にある。

Ⅳ. 人が生きること、死ぬこと

人は多様で複雑な存在である。わずかな身体的異常に気づいてがんを完治する人がいると思うと、異常に以前から気づきながら羞恥心や恐怖から進行がんにしてしまう人もある。また、「がんにならないためだけに人は生きているのではない」を実践する人もある。こうした人間の多様性、人の強さ・弱さをすべて包摂してがん医療はあるのだと私は信じる。

また、こうした人の多様性を理解しておかないと、がん予防もがん検診も、そしてわが国のがん対策そのものもうまく進まないことを心すべきである。

Ⅴ. わが国のがん対策

ここ数年、わが国のがん医療に対するがん患者、家族、広く国民の要望が高まってきた。曰く、地域間格差を解消してほしい、医療機関格差を解消してほしい、そして情報格差を解消してほしいとするものである。こうした声を受けて政府が動き、また故山本孝史議員の個人的尽力などもあって、2006年6月にがん対策基本法⁵⁾が成立した。そして2007年4月1日から施行された。同法の第6条には、「国民の責務」として喫煙や生活習慣、そしてがん検診の重要性が書き込まれている。残念なのはがん検診の実施主体が明記されていないことで、何とか国の責任下にごがん検診を実施できる体制に戻すことが強く求められていると思う。本法の第4章にごがん対策推進協議会⁶⁾が規定されており、そのメンバーをがん患者、家族、遺族の代表も含めて厚生労働大臣が指名するとあるのは画期的である。

がん対策推進基本計画⁶⁾は2007年からスタートし

て現在、中間見直しに入っている。後半5年の基本計画の骨子をみてみよう。重点的に取り組むべき課題の1は、放射線診療法、化学療法、手術療法のさらなる充実と、これらを専門的に行う医療従事者の育成。手術が加えられたのは、外科を専攻する医師の激減など、がんの手術療法に危機感が広がっているからである。2は、がんと診断された時からの緩和ケアの推進。従来、治療の初期段階から、とあったものを時期を特定した。3は、がん登録の推進。これは従来どおり。がん登録法ができればさらによい。4は、働く世代や小児へのがん対策の充実。働く世代ががんになった際の就労の問題や小児がん対策が五大がんの均てん化方針からスッポリと抜け落ちていたことに対し、新たに盛り込まれた。

全体目標の1は、がんによる死亡者の減少。2は、すべてのがん患者とその家族の苦痛の軽減と療養生活の質の維持向上。この2点は従来どおり。加えて3として、がんになっても安心して暮らせる社会の構築が唱えられた。がん患者や家族がとすると社会的弱者になりかねないことに対する配慮であり、重要な目標の一つといえよう。

分野別施策と個別目標のいくつかを拾ってみると、医薬品・医療機器の早期開発・承認などに向けた取り組み、がんの予防の項で喫煙率40%削減があげられたのは重要である。前半の5年計画では、喫煙率半減を数値目標に掲げようと委員全員の賛成が得られたのに、これを掲げると財務省と農林水産省の反対で閣議決定されないとの情報で、直前に泣く泣く取り下げた経緯がある。

この新計画はすでにパブリック・コメントを終了し、6月8日閣議決定された。修正なく閣議決定されたことを嬉しく思う。

今後5年間に、どれだけこの内容が実現できるか

が、わが国のがん対策の中心命題となろう。

おわりに

がんになる人、がんで亡くなる人を減らし、がんになっても普通の生活が淡々と営める社会の実現を私は強く願うものである。がんはどなたの身にも、いつ降りかかるかわからない病気なのだから。そのためのわが国のがん対策の現状と課題を記した。

キーワード：がん、予防、検診、がん対策

文 献

- 1) 日本臨床腫瘍学会: 新臨床腫瘍学, 改訂第2版, 南光堂, 東京, 2009, pp. 2-6, pp. 32-37.
- 2) Doll, R. and Peto, R.: The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. Oxford University Press, New York, 1981.
- 3) Harvard Center for Cancer Prevention: Harvard Report on Cancer Prevention, Volume1: Causes of human cancer. *Cancer Causes Control* 7 (Suppl. 1): 3-59, 1996.
- 4) Fukase, K., Kato, M., Kikuchi, S., et al.: Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 372 (9636): 392-397, 2008.
- 5) がん対策基本法: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/gan03/pdf/1-2.pdf>
- 6) がん対策推進基本計画: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/dl/s0615-1a.pdf>

がん治療を基礎研究が変える

東京大学医科学研究所 腫瘍細胞社会学分野 教授

清木 元治

はじめに

がん研究は一般の人々が考える以上に幅広い裾野を持っている。基礎的な研究領域ではがん研究と生命科学の境界は不明瞭であり、酵母やハエをモデル生物として用いる研究すら含まれる。しかし、こういった研究のなかにも、がんの理解や治療法開発を大きく前進させるきっかけとなるものもある。本稿は、「がん治療の最近の話題」と関連してエッセイ風の読み物を書いてくださいとの依頼を受けるに当たり、自分自身がかかわってきたがんの基礎研究の立場から、治療薬開発について最近思うことを書いてみることにした。

Ⅰ. がんの基礎研究は治療に役立つのか

驚かれるかもしれないが、「がんの基礎研究はお金を使うばかりで治療の役には立たない」という批判が頻繁に聞かれたのはそれほど大昔のことではない。研究によってがんの理解が進んでも、その成果ががん治療に目にみえる形で還元されることが少なかった時代が続いたからである。しかし、現在は基礎研究が従来のがん治療を大きく変える時代になった。

がんの治療薬といえば、現在でも化学療法剤と呼ばれる薬が主として使われている。がん化学療法剤は、毒ガスであるマスタードガスが増殖中のがん細胞を殺す活性が強いということに着目してがん治療に転用したところから始まる。このように、がん細胞に対して殺細胞効果が高いとして得られた薬を総称してがん化学療法剤と呼んでいる。幾多の改良が加わった後も、がん細胞を殺す時の選択性が不十分であるために副作用が強く、満足のいく治療効果も得られないことも多い。それに対して、グリベックという慢性骨髄性白血病（CML）の特効薬が2001年に米国で承認されて、がん治療薬の革新が始まった。

この薬はCMLの原因となる蛋白質の機能を狙って阻害する薬剤であり、薬剤が作用する標的がはっきりしていることから、化学療法剤に対して分子標的治療薬と呼ばれる。

がん化の原因となる分子（標的分子）だけを狙った治療薬を開発すれば、副作用が少なく効き目が高い薬ができるはずである。そしてこの間、がんの基礎研究は数多くの治療標的となる蛋白質の候補を明らかにしてきた。しかし実際に、分子標的治療薬が医療現場に現れたことは、がんの治療薬開発の戦略を一変させるインパクトがあった。CML細胞には白血病の原因となる染色体異常が存在する。そこにc-ablという遺伝子があることが1982年に発見された。c-abl遺伝子が作る蛋白質を標的とした薬剤開発が可能となったのである。実際に、阻害剤が開発され、臨床試験を経て承認されるまでにはさらに20年が必要であった。イレッサはグリベックに続く分子標的薬である。その後も続々と新しい分子標的薬が上市されている。最近日本でも承認された肺がん治療薬ザーコリの分子標的は、2007年に間野博行教授（自治医科大学）らが報告した肺がん細胞の融合遺伝子部分から発現するALK蛋白質であり、驚くべきスピードで治療薬が開発された。また、上田龍三教授（名古屋市立大学）らにより、ATL白血病細胞が発現するCCR4蛋白質を標的とする抗体治療薬が開発され、承認を受けた。これらの分子標的薬にも耐性獲得や副作用の問題はあるが、化学療法剤しか使えなかった時代からみれば格段の進歩である。

Ⅱ. 創薬手法のパラダイムシフト

従来の化学療法剤開発では、たくさんの化合物を集めたライブラリーのなかから、がん細胞を殺す活性を有する物質をスクリーニングして探し出す手法がとられていた。得られた化合物にさらに改変を加えて薬として最適化し、最終的な抗がん剤を得てい

た。多くの有名な抗がん剤はこうして得られた。化合物ライブラリー、スクリーニング技術、化学合成技術はそれぞれの製薬企業の宝物であり、競合相手に対する優位性の源泉でもあった。しかし、この方法だけに頼って新薬を開発することは現在では困難になりつつある。一方で、基礎研究の成果としてがんの分子標的が同定され、その阻害薬としてがん治療薬が開発される時代になった。現在では、分子標的の同定から阻害剤開発までのスピードが製薬企業の勝敗を決めるといっても過言ではないだろう。がん治療薬開発のパラダイムシフトが起こったのである。

Ⅲ. 米国の先進性

医薬品開発には、他の産業にみられない特殊性がある。マウスやラットを使った基礎研究から実際にヒトに投与する段階までに、科学的に予測不能なステップが数多く存在するのである。毒性や副作用も、最終的にはヒトに投与してみないとわからない。その結果、1, 2万の候補化合物があっても実際に薬となるのはほんの数個といわれている。また、一つの医薬品の開発には数百億円かかるといわれているが、最終的に薬として上市できなければ膨大な開発コストは回収できない。他の産業とは比べものにならない高リスク産業である。

創薬の出発点が分子標的にシフトしたことにより、治療薬開発のプロセスもある程度までは合理的に進めることが可能となった。しかし、どうやってできるだけ多くの標的候補分子を手に入れるか、これら分子の創薬標的としての妥当性や可能性をどのように見極めるか、標的分子からの合理的な阻害剤の開発法など新たな課題も生じた。米国ではアカデミア発のバイオベンチャーがたくさん設立され、この問題の解決に当たった。すなわち、基礎研究成果を創薬へと応用するための実用化研究がそこで行われたのである。その結果、開発リスクを低減し、治療効果が期待できる段階にまで進んだ成果物（リード）が大手製薬企業に導出され、臨床開発が行われるという流れが構築されていった。すなわち、アカデミアで発見された分子を製薬企業による創薬プロセスに乗せるまでのギャップを埋める仕組みが、米国ではベンチャー企業によって早々にできあがったのである。

米国は最も進んだ資本主義国家であり、様々な社会活動をビジネスに育てあげて、持続性のある事業へと展開するセンスに富んだ人たちが多くいる。アカデミアの研究者にも、そういった考え方に慣れ親しむ機会が多いようである。米国の基礎研究者には、研究成果を実用化するイメージを持ちながら研究を行い、知的財産やビジネスにも明るい人が多いことに驚かされる。アイデアをすぐさま社会的な価値にまで具体化するセンスが育まれているということだろう。

Ⅳ. わが国では

わが国にも優れた基礎研究の裾野があり、数多くの新規がん遺伝子を発見した実績もある。また、開発力のある製薬企業を複数抱えてもいる。それにもかかわらず、がんの分子標的薬開発ではほとんど実績がない。いったいこの違いは何なのだろうか。

基礎研究として素晴らしい成果を生み出した研究者が、薬の開発支援を製薬会社に頼んでもなかなか相手にしてもらえない。製薬会社側からみると、大学の先生方の話は研究としてはおもしろいが、創薬に向けて踏み出すために必要な評価研究が中途半端なので、そのままでは引き取れないということのようだ。米国では、バイオベンチャーがアカデミアの研究に創薬の観点から必要なデータを追加して製薬企業に導出する。ところがわが国では、アカデミアと製薬企業とのギャップを埋める仕組みとしてのバイオベンチャーが育たない。これでは、アカデミアの豊富な創薬標的候補が製薬企業にまで届かない。そこに、日米の創薬力の差が埋まらない原因があるという説には説得力がある。

最近になって、わが国の製薬企業はアカデミアの発見を自らの創薬プログラムに早期に取り込み、米国のベンチャーが担っている部分をアカデミアと企業の共同研究で進めようとするオープンイノベーションを加速させている。しかし、アカデミアの基礎研究者は開発研究の経験がほとんどない。同時に、できれば基礎研究をそのまま続けたい気持ちが強い。オープンイノベーションの成功の鍵は、創薬に向けたベクトルをアカデミアの研究者が十分に共有できるかという点にありそうだ。私が米国の企業と共同研究した経験では、彼らはパートナーの開発に向けた本気度を確認しながら、進捗管理をしっかり

やろうという強い意志が感じられた。一方で日本の企業の場合には、アカデミアと企業の分担が明確ではなく、比較的自由さがあり、基礎研究での共同研究という側面を残しているようだ。米国のバイオベンチャーを補う仕組みを作るつもりであれば、対等の立場でゴールに向けた出口戦略を共有する必要があるだろう。公的な資金による複数の開発型研究プロジェクトも走り始めている。これも、成功させるためには基礎研究との混同をなくし開発に向かう明確なベクトルがなければ、うやむやな成果で終わりがねない。一方で資金、新たな人材、研究基盤を十分に投入できる体制を作らないと成功が望めないだけでなく、アカデミアでの基礎研究の質も低下させる懸念がある。日米の創薬力の差を少しでも解消することが、将来の医療費に対する国民負担の軽減に資することは明らかであり、何とかこれらの試みが成功してほしいと願う。

おわりに

自分の研究を振り返ってみると、以前は基礎研究

から治療薬開発に踏み出すには心理的、設備的、資金的にハードルが高かった。そんな状況が変わり始めたのは、理化学研究所や東京大学などの公的研究機関に化合物ライブラリーが整備されてからである。自分の見つけた分子標的に対する阻害剤をスクリーニングしてみることが身近になった。それをきっかけに、製薬企業の研究者と話をする機会が増え、開発研究と基礎研究の相違も理解できるようになった。さらには、文部科学省の次世代がん戦略的研究推進プログラムにかかわり、アカデミアでの創薬を推進する立場で学んだことも多かった。研究成果が最終的に社会に還元され、人々の役に立つ医薬品となって出回るためには、様々な専門性を持つ人たちの協力が得られねばならない。そのサイクルが持続可能な形で社会に定着するためには、利益を生むビジネスに育つ必要がある。結局のところは、日本では製薬企業による資金や公的資金を使いながらも、バイオベンチャーにかかわる人材育成を強化する必要があるように思う。

アジア臨床腫瘍学会の現状と今後の展望

アジア臨床腫瘍学会 会長

佐治 重豊

はじめに

アジア臨床腫瘍学会（Asian Clinical Oncology Society：ACOS）は1991年当時大阪大学医学部教授、田口鐵男先生（現ACOS名誉会長）を中心に、韓国のJin-Pok Kim先生、中国のYan Sun先生らが発起人として参集し、創設総会が同年9月16日に大阪で開催され正式に発足した。初代会長は田口鐵男先生、二代目Jin-Pok Kim（韓国）先生、三代目Yan Sun（中国）先生で、今回不詳私が四代目として選出された。参加国は当初日本、韓国、中国、香港、タイ、マレーシア、インド、インドネシア、台湾の9か国であったが、これにバングラデシュ、イラン、イスラエル、カザフスタン、ネパール、パキスタン、フィリピン、シンガポール、スリランカ、ベトナムが加わり19か国となり、およそアジア全域を網羅できている。なお、学術集会はアジア地域のがん治療に携わる臨床腫瘍医、専門看護師、薬剤師の学術交流が主目的で隔年ごとに開催されてきた。現在までに大阪（日本）、バンコク（タイ）、昆明（中国）、バリ（インドネシア）、台北（台湾）、ソウル（韓国）、北京（中国）、マニラ（フィリピン）、岐阜（日本）で開催され、本年第10回総会が6月13、14、15日の3日間、韓国ソウルで開催された。

I. 第9回学術集会とKobayashi Foundation Awardについて

筆者は、第9回アジア臨床腫瘍学会を2010年8月25、26、27日の3日間、岐阜グランドホテルで開催した¹⁾。主題は「アジアから世界に向かって情報発信しよう」で、副題として「集学的治療でアジアの癌患者を救おう」を掲げた。幸い、各国から42名の評議員が参加し、多くの特別企画を実施できた。一般演題は、口演およびポスターで500題（内140題がアジア各国からの応募）、特別企画を含めた国別演題数は、日

本が475題、韓国が85題、台湾が34題、中国が27題、その他インド、インドネシア、ベトナム、USA が各10題以上で、総計20か国から704題が発表された。参加総数は1,136名で、これに学会スタッフ（主に教室員）、ボランティア、患者団体、市民を加えると1,500名以上となった。また、海外から300名弱の参加を得ることができ、学会記念誌として「アジアの癌（がん統計）」を発刊した²⁾。また、新しい試みとして、同時通訳併用で市民参加型ワークショップを企画した。その概要は9月6日のTBS朝ズバで「患者中心の医療、市民に学会を開放」と題して紹介され、さらに、翌年1月20日にニュースの視点（TBS CS生放送）で、「患者の声を医療の現場に～変わるがん治療の学会」と題して45分番組として昼夜2回放送された。

なお、メールによる演題応募、採否通知や持ち回りプログラム委員会などでの国際郵送費・旅費・宿泊費・会場費などを節約し、この経費を一般演題からYoung Investigator Awardとして活用した。さらに公益財団法人小林がん学術振興会の厚意で、日本を除くアジア地域の研究者を対象に「がん薬物療法におけるめざましい社会貢献者」に対しKobayashi Foundation Award（KFA）を新設頂き、ACOS評議員のなかから選出された数名の選考委員の下で、受賞者（口演で5題、ポスターで6題、総額160万円）を選出頂いた。このKFAは今後も、ACOS学会開催時に合わせて継続される予定である。

II. ACOS学会の展望

第10回学術総会（<http://www.acos2012.org/>）は、過日6月13,14,15日の3日間、韓国のソウルで開催された。総会長はKyung Sam Cho先生で、組織委員長がYeul Hong Kim先生、韓国癌学会（Korean Cancer Association：KCA）が全面支援しており、企業からの支援も潤沢で、多くの特別企画が計画された。韓

国は、経済面、学術面で長足の進歩を遂げており、がん医療に関してもすでに日本はbehind状態で3,000床病院を中心としたメガ・ホスピタル構想で、臨床試験、専門職育成、治療成績の向上が図られ、多くの分野で素晴らしい成績が報告されている。これは医療を国策としてとらえ、多方面から支援が得られる方策で日本との差が大きい。事実、2010年日本で開催した第9回学術総会では、日本のがん関連学会からの支援はまったく得られなかった実情と比べ大きな差がある。

ACOS学会の主な事業は隔年開催の学術集会であるが、開催国の財力・人力や当該国の関連学会からの支援の有無で規模に相当大きな差が生じる可能性が高い。それゆえ、参加19か国が独自に開催できる国は意外と少ないかもしれない。一方、学会費の徴収に関しても、必要事項ではあるがアジア各国間での経済格差が大きく、一律に会費を徴収することは困難である。そこで、関連企業などの厚意によるBudget方式が選択肢として考えられる。現在、比較的財力のある日本、中国、韓国に協力を依頼し、得られた浄財で発展途上国での開催時に財政面での支援ができればと考えている。また、このBudgetは学会ホームページ、ニュースレターの発刊などの事務局経費としても必要で、現在多方面に協力依頼中である。

また、遺伝子多型の差による薬剤有害事象や治療効果に民族間差が存在し、さらに脆弱な経済基盤などからも、欧米とは異なるまったく新しいがん治療ガイドライン（NCCNアジア版）の確立が急務である。この場合、可能ならアジアでの多国間臨床試験の実施が望まれるが、この道は遥かに遠いかもしれない。

なお、第10回総会でも小林がん学術振興会の支援でThe 2nd Kobayashi Foundation Award (<http://kficc.or.jp/>) が企画され、韓国のYung-Jue Bang先生（Development of new therapeutics for gastric cancer）と台湾のChih-Hsin Yang先生（A translational research of reversing acquired EGFR-TKI resistance in nonsmall cell lung cancer patients）の2名が選考され、当財団の理事会で承認された。なお受賞式典と記念講演会は、学会初日、6月13日の午後にCOEXのAuditoriumで盛大に施行された。

Ⅲ. アジアの課題と日本の使命

アジアは現在急速な人口増加を示し、その比率はすでに世界の半数を越えている。それゆえ、この潤沢な労働力により、現在驚異的な経済発展を謳歌している。しかし、UICCの2011年版でのWorld Cancer Day³⁾での警告にもあるように、2060年ごろからアジアも高齢化社会に突入する。先に高齢化社会を迎えた日本では2人に1人ががんに罹患し、そのうち3人に1人ががんで死亡する状態で、年間34万人余の労働力が失われている⁴⁾。一方、アジアでは、貧富の差と劣悪な衛生環境から、がん罹患率はさらに高く、半数以上のがんに罹患し、その半数以上のがんで死亡すると推察されている。すなわち、近い将来、アジアでは年間2,000万人余の新規がん患者が発生し、1,000万人以上が死亡する計算になり、急速な労働力の喪失で経済破綻が到来すると警告されている。問題は、これだけ多くのがん患者を誰が治療し、その膨大な医療費を誰が支払うかにある。

私はこれを解決できるのは、世界で最初に高齢化社会を迎えた日本のみが可能で、アジアに貢献できる時代が間もなく到来すると確信している。貧困で明日の生活も困惑状態の発展途上国、アジアで高齢になってからがんに罹患し、十分な治療を受けられないままがん性疼痛に苦しむ数万の患者の悲鳴が聞こえる。この様は正に地獄絵巻に近く、想像するのも残酷である。

そこで、早急に対応すべき基本課題は、がん予防と早期発見、そのための普遍的な手法の確立である。その方法として、東洋医学（漢方など）を駆使した安価で低侵襲ながん薬物療法の開発、がん細胞をゼロにできる確実な治療法である外科手術の確立、すなわち、より安価で、短時間にできる術式の開発（一つの手術室で、日に数例以上を治療できる技術）等々が必要となる。

世界には、ASCO、ESMOなどの多くのがん専門学会が展開されているが、欧米式の高価な治療法はアジアでは馴染まず、東洋を意識したまったく異なる発想でのがん治療法の開発こそが、日本のACOSの本当の使命と考えている。是非、名案、新しい知見などをご提案いただきたい。

おわりに

日本ではあまり知られていない、ACOS学会の現状と将来展望を紹介した本学会のホームページ (<http://www.asia-acos.org/>) がようやく完成したので、一度是非アクセス頂ければ幸いである。本ACOS学会のmissionとcore valueとして、個人的には、①To make a difference in Asian oncology through translational research and expert techniques; ②To rethink cancer therapy from palliative to curative; ③To highly motivate both of doctors and patients; ④To identify the best practices and do it at good timing; ⑤To develop less invasive and less expensive therapies; and ⑥To bolster cancer prevention through education and early diagnosisを当面の課題と想定し、機会あるごとに広く提起しているところである。是非、ご批判、ご指導、ご鞭撻など賜われれば幸いである。

文 献

- 1) 佐治重豊, 吉田和弘, 長田真二, 川口順敬, 高橋孝夫, 山口和也: 第9回アジア臨床腫瘍学会を20年振りに日本で開催して—アジアのなかの日本の立ち位置は? 癌と化学療法 **38** (6): 885-891, 2011.
- 2) Saji, S., Taguchi, T., Yoshida, K., *et al.*: Recent advances of cancer in Asian countries. Cancer and Chemotherapy Publishers Co., Ltd. Japan, Tokyo, 2010, p.75.
- 3) UICC, World Cancer Day: <http://www.worldcancerday.org/>
- 4) 佐治重豊: 日本のがん医療: 現状と展望—アジアで進むべき道. 日病会誌 **58** (4): 336-366, 2011.

「なでしこジャパン」「チーム医療」・・・薬剤師の役割

NTT東日本関東病院 薬剤部長
日本病院薬剤師会 理事

2011年7月18日海の日で3連休の3日目でした。明け方からテレビの前で汗をかいていたのを今でもはっきりと覚えています。日本女子代表チーム（なでしこジャパン）とアメリカ女子代表チームとのワールドカップ・ドイツ大会での決勝戦でした。試合はなでしこジャパンが延長戦の後、ペナルティキック合戦で勝利を収めました。この年、日本では3月11日（金）午後2時46分に発生した東日本大震災の影響で誰もが沈んだ気持ちで日々を過ごしていました。そのようななかで、なでしこジャパンの勝利は日本中に「やればできる」という勇気を与えてくれました。

私も女子サッカーに当初から少しですが関与していたことから、この勝利には非常に感慨深いものがありました。私がかかわっていたのは、今から30年ほど前のことです。ちょうど今のなでしこジャパンの選手を例にすると、彼女たちの母親が選手の時代です。当時の選手たちはどうしているかと思いを巡らせました。もしかして、病気になっている、がんにかかっている人がいるのではないかと考えていると、何かに書かれていたことを思い出しました。近代的な診断手段が十分でなかったころ、がんは乳房、子宮頸部および卵巣のがんの検出が容易であったことから、そのほとんどが女性の病気であるとみなされ、「恥」につながる偏見を有していました。つまり、未治療の乳がんは膨らみ、皮膚から露出すること、未治療の子宮頸部および卵巣がんは多量の出血を伴うことから、その当時がんは男性よりも女性に起こりやすいと誤解されていました。

がんは日本人の死亡原因の第1位であり、多くの患者が様々な診療科に受診、入院してきます。外来、入院患者に対し良質な医療を提供するためには、薬剤師による外来化学療法へのかかわり、病棟薬剤業務の実施、薬剤管理指導業務の実施が不可欠です。

当然のことながら、薬剤師だけですべてを対応するわけではありません。医師、看護師、放射線技師らの様々な職種の人たちとチームとして患者に取り組んでいかなければなりません。

厚生労働省医政局の「チーム医療を推進するため、日本の実情に即した医師と看護師等との協働・連携の在り方等について検討を行う」ことを目的に発足した検討会より、「チーム医療の推進に関する検討会」報告書がだされました。その報告書によれば、基本的な考え方として、チーム医療とは、「医療に従事する多種多様な医療従事者が、各々の高い専門性を前提に、目的と情報を共有し、業務を分担しつつも互いに連携・補完し合い、患者の状況に的確に対応した医療を提供すること」と一般的に理解されています。

チームということで、また昔のことを思い出しました。

その昔（約30年近く前）の話です。サッカー指導者として海外でのコーチングスクールを受講した時のことです。私が指導を受けたコーチのD.Cramer氏（西ドイツ）からは、「サッカーはチームプレーであり、チームで戦う競技で一番大切なのは“チームの心”を育てることだ」ということを教えられました。チームに心が生まれた時、そのチームはすばらしい力を発揮します。しかし、チームとして活動するには多くの制約があることは事実です。場所がない、時間がない、メンバーが足りない、ないないだらけです。しかし、厳しく教えられたのは、一番ないのが「やる気」であり、次が「工夫」であるということでした。「日本人は人数がそろわなければだめというが、これは誤った固定観念である。人数が少なければミニ版のゲームを行えばよく、コートも小さくすればよい」等々。確かに「知識」をもっているも、それを臨機応変に使いこなすことができなけれ

表1 病棟薬剤業務

-
- ・当該保険医療機関における医薬品の投薬・注射状況の把握
 - ・当該保険医療機関で使用している医薬品の医薬品安全性情報等の把握及び周知ならびに医療従事者からの相談応需
 - ・入院時の持参薬の確認及び服薬計画の提案
 - ・2種以上（注射薬及び内用薬を各1種以上含む）の薬剤を同時に投与する場合における投与前の相互作用の確認
 - ・患者等に対するハイリスク薬等に係る投与前の詳細な説明
 - ・薬剤の投与に当たり、流量又は投与量の計算等の実施
 - ・その他、必要に応じ医政局で定める業務
-

ば意味がありません。

また「サッカーは一人の王様と十人のドアボーイでやるスポーツだ」ともいわれたことがあります。ボールをもっている人はチームのなかで王様であり、それ以外の人はすべてドアボーイというわけで、ガウンをまとい、王冠をいただく王様は、自分の進むべき方向にある重いドアを、自分の力で開けることは難しいのです。周囲の選手が協力してドアを開いてやってこそ、王様は歩を進めることができるということです。相手の守備陣が強固なのは、すべてのドアが重く、鍵がかけられているということです。一人一人の選手が、自分はどのドアを担当すべきかを読み、発見することが勝利への道であるといわれました。サッカーというスポーツは「一人は全員ののために、全員は一人のために・・・」というチームプレーの鉄則を示唆してくれたことを思い出しました。その他に「フォア・ザ・チーム (for the team)」等々も。それぞれ専門職の人たちが得意とする領域で力を発揮できるチームが必要です。たとえば、薬剤師には医療技術の進展とともに薬物療法が高度化し、チーム医療において、薬剤の専門家として主体的に薬物療法に参加することが求められています。具体的な業務の例としては、薬剤選択、投与量、投与方法、投与期間等について、医師に対し、積極的に処方を提案すること、薬物の血中濃度や副作用のモニタリング等に基づき、副作用の発現状況や有効性の確認を行うとともに、医師に対し必要に応じて薬剤の変更等を提案すること等、薬剤師が積極的に

活動できる新しい業務の展開です。このことは「チーム医療の推進に関する検討会」報告書のなかでも求められています。

このような多くの期待に反することなく、新しい病院薬剤師業務の展開に向けて日本病院薬剤師会では、「薬物療法の質の向上と安全確保に資する病院薬剤師の新しい業務の展開」報告書の提示、フィジカルアセスメントへの取り組み等の活動を実施しています。

そして、平成24年度の診療報酬改定では、薬剤師の病棟薬剤業務実施加算が実現しました。これは保険医療機関の病棟において、薬剤師が医療従事者の負担軽減及び薬物療法の有効性、安全性の向上に資する業務（病棟薬剤業務）を実施していることが評価されたもので、改定された診療報酬では病棟専任の薬剤師が病棟薬剤業務を1病棟1週につき20時間相当以上実施している場合に、週1回に限り100点加算できるようになりました。病棟薬剤業務とは、次に掲げるものです（表1）。

われわれはこの実施加算を契機として、ますます高度かつ複雑になる薬物療法においてその専門家として患者、他職種の医療従事者から信頼される病院薬剤師となるようコミュニケーション (communication)、コーディネーション (coordination)、さらに、コラボレーション (collaboration) 等、ネットワークを利用した情報の共有をしっかりと図り、当たり前のことをしっかりと行っていきたいと考えます。

がん看護の発展をめざして —日本がん看護学会の取り組みを中心に—

慶應義塾大学 看護医療学部 教授

日本がん看護学会 理事

がん対策は、全世界が取り組むべき課題である。世界保健機関（World Health Organization：WHO）は、がんが世界で最も多い死因の一つであり、世界中でがんの予防・早期発見対策をとることを推奨し、ガイドライン¹⁾を示している。わが国ではがん対策基本法（2006年法律第98号）の下、がん対策推進基本計画が推進されている。今般、がん対策推進基本計画（変更案）が閣議決定（2012年6月8日）され、働く世代や小児がん対策の充実が重点課題として示された。加えて、がん看護において着目すべきは、この変更案にがん看護体制に対する強化が明示された点である。分野別施策の一つとして、「放射線療法、化学療法、手術療法の更なる充実とチーム医療の推進」が示され、そのなかで「患者とその家族に最も近い職種として医療現場での生活支援にも関わる看護領域については、外来や病棟などでのがん看護体制が更なる強化を図る」ことが明示されている。患者中心のがん医療をチームとして推進する上で、今まさに、がん看護に携わる看護師の専門性が問われている。同時に看護師が一丸となって、がん患者の治療選択、治療アドヒアランス、苦痛・苦悩への対応など、がん患者・家族の生活の質向上に向けた質の高いがん看護を提供できるがん看護体制の充実が期待されている。

このような社会的要請に応えるために、看護師個人個人の努力はもちろんのこと、がん看護分野の学術団体ががん看護分野の実践、研究・教育のレベル向上を牽引することが必要である。日本がん看護学会（以下学会）は1987年に設立し、現在約5,000名（2012年6月30日現在：4,825名）の会員を有する学会であり、本邦におけるがん看護分野の実践・研究・教育に関する活動を推進し、それにより国民の生活と福祉の充実に貢献をしてきた。私は現在、学

会の理事を務め、これまで主としてがん看護分野における看護師のキャリア開発に関連した学会活動にかかわってきた。ここでは私がかかわってきたがん看護師のキャリア開発に関する学会活動を紹介し、社会から求められている〈がん看護の発展〉にどのような貢献を果たそうとしているかについて述べる。

看護専門職者としてがん医療に貢献するために、看護師は日々自身のキャリア開発を行っていく必要がある。キャリア発達とは、「選択と決定に自己責任をもつ自立した看護職人個人が、ライフステージとの関連でとらえた職業生活において自らの看護専門性の向上への欲求と期待を組織との調和過程で最適に実現していくプロセス」ととらえることができる。看護師は看護専門職者として生涯にわたり自己実現に向けて看護専門性を積み重ねながら発達を遂げなければならない。学会は看護専門職者としての専門性と人間性を磨く場である。学会自体も専門職者のキャリア発達を支えることができるようアカデミックコミュニティとして発展を遂げる必要がある。

学会で、どのように個人々人を対象としたキャリア発達プログラムが計画・実施されているか、組織としてキャリア発達を遂げるために、どのような変遷を経て活動を組織化しているのかについて以下に示す。

学会の主な活動として、学術集会開催、学会誌の年3回発行、国際交流、表彰事業、教育研究活動推進事業、がん看護技術開発事業、特別関心グループ活動推進など7つの事業（図1）を行っている。特別関心グループ活動は、がん看護分野のスペシャリティをもつ看護師が自律的にキャリア発達に必要な自己研鑽を行っている。理事会あるいはいろいろな

目 的：がん看護に関する実践、教育、研究の発展と向上に努め、人々の健康に寄与する（1987年発足）

会員数：約4,825名（2012年6月30日現在）

活 動：

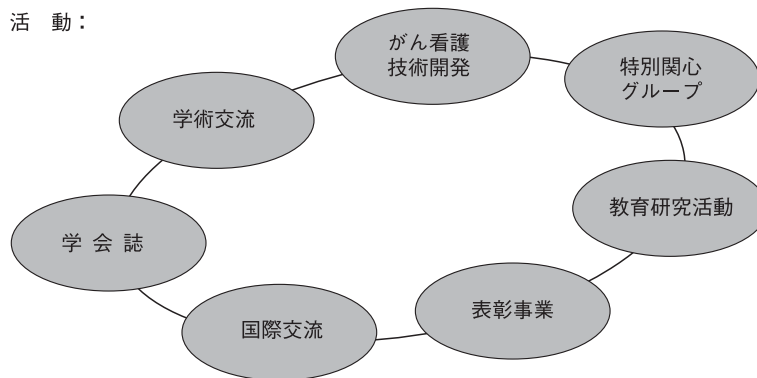


図1 日本がん看護学会

委員会のなかで、それぞれの委員および学会員がビジョンとがん看護の発展に寄与できるという自己効力をもって学会活動に臨んでいる。学会活動の特徴の一つに、がん看護専門看護師やがん看護分野の認定看護師のように役割モデルをとれる人たちがいて、その人たちが委員会あるいは様々な学術集会のコアメンバーになりながらダイナミックに学会が動いていることである。コアメンバーの存在によって批判も含む率直で活発な意見交換が生まれ、学術集会や委員会において専門家集団の知と技が醸成される。このような気運がキャリア発達のベースとして不可欠と考えている。

学会はがん看護専門性の深化と拡大を先導している。たとえば、がん看護分野で認定看護制度を推進するために、学会員および学会を取り巻く様々な関連学会等のアンケート等をとって、がん看護の専門領域において、社会からいったい何が求められているのかということ把握し、社会の要請を反映した専門分野の開発を進めている。風通しよく、専門領域を深化させていくことが必要と思われる。組織としてのキャリア発達ということでは、キャリアの保証をすることが不可欠である。また、教育研究活動委員会では、キャリアアップ支援事業として種々の研修プログラムを展開している。学会におけるキャリア発達は、垂直方向として教育プログラムや教育課程の申請、研修セミナーの開催あるいは看護技術開発委員会による資格・制度とケアの質保証が行われている。水平方向として組織内、外の連携や拡大により、様々なケア開発や学会の組織化の推

進等々により、専門性の裾野を広げていく活動も重要であると考ええる。

教育研究活動委員会の活動における具体的なキャリアアップ支援事業は次のとおりである。主な事業としてがん看護ジェネラリスト、一般の学会員に対しては教育セミナー、アドバンストセミナーを開催している。学術集会および学術集会の前に、プレセミナーというような形でそれぞれの専門性あるいはがん看護のなかに共通して必要な能力をテーマに掲げて開催している。認定看護師に対する支援事業として、学術集会のなかで必ず交流集会や講演会を開くという形をとっている。がん看護専門看護師（2012年4月現在：327名）のキャリアアップ支援は、企画から評価まで、すべてがん看護専門看護師のコアグループの方々が組織を作り、自分は何が貢献できるかを考え、自分のキャリアを磨いていくという形態で行っている。

教育プログラムの開発事業もキャリア支援には欠かせない。認定看護師の専門分野の特定については、20年間で緩和ケア、がん性疼痛看護、がん化学療法看護、乳がん看護、がん放射線療法看護等を学会より申請し認められている。現在、認定されている人たちを合わせると2,717名（2012年4月現在、緩和ケア1,089名、がん性疼痛看護558名、がん化学療法看護843名、乳がん看護163名、がん放射線療法看護64名）の認定看護師ががん専門の領域に入ることになる。専門領域が社会的に資格として認められるように申請事業をすることは学会の大切な役割である。

以上のような活動推進には、学会においてのグラ
ンドビジョンとなるカリキュラムが必須である。学
会では、がん看護というものに、どのようなキャリ
アの広がりや深さがあるのかといったことをコアカ
リキュラムとして示す必要があるだろうと考えて、
ここ2年くらいの間でカリキュラムの構築を行って
いる。米国腫瘍看護学会が作成したコアカリキュ
ラムを日本語翻訳版コアカリキュラムとして学会より
発刊した。セミナーや教育課程はこのコアカリキュ
ラムを参考に計画・実施される。さらにわが国独自
のがん看護コアカリキュラムの作成を行っている。
これは、米国腫瘍看護学会の翻訳版コアカリキュ
ラムには含まれない、わが国のがん医療の課題に対応
すべき看護ケアを含め、新たに内容を構成したもの
である。加えて、専門領域において標準化した看護
実践を実施し、キャリアを積み上げるために米国腫

瘍看護学会による「がん化学療法・バイオセラピー
看護実践ガイドライン」をワーキンググループで翻
訳し出版している。今後さらに、これらの資源を活
用し、がん医療の発展に向けた活動を推進していく
必要がある。

以上のようなキャリア支援事業推進には、資金獲
得が必須である。公益財団法人 小林がん学術振興
会より、キャリア事業に対し助成金をいただくこと
ができ事業は大きく発展することができた。改めて
貴財団に対し心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) がん対策 知識を行動へ 効果的なプログラムの
ためのWHOガイド 政策とアドボカシー: 特定
非営利活動法人 日本医療政策機構, 市民医療協
議会 (2011年).

急性骨髄性白血病における分子病態

東京大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授

黒川 峰夫

はじめに

急性骨髄性白血病は形態学的・細胞遺伝学的・分子生物学的に分類され得る不均一な悪性腫瘍である。これまでの分子遺伝学的な研究によりAML1-ETO, CBF β -MYH11, PML-RAR α などのキメラ蛋白やFLT3, NPM1, CEBPAなどの体細胞変異, ecotropic virus integration site-1 (EVI1), MN1, BAALCなどの高発現が見いだされており, これらの異常は急性骨髄性白血病の病型を規定している。本稿では, このような遺伝子異常のなかで白血病発症に深く関与するacute myeloid leukemia 1 (AML1)とEVI1を取り上げ, その正常の機能から白血病発症における役割を概説し, 白血病克服における今後の課題について考察する。

I. AML1/RUNX1

1. AML1の構造と正常造血における役割

造血システムは, 多種の造血細胞の分化, 増殖, アポトーシスが精微に制御されることにより成立している。この過程は複数の造血系転写因子の複合的な作用によって制御されている。細胞に起こった遺伝子変異により, この過程が正常の制御から逸脱した状態が白血病の病態と考えることができる。急性骨髄性白血病の約半数の症例に染色体転座が認められるが, これらの染色体転座で再構成を受ける遺伝子の多くが造血系転写因子である。このことから, 正常造血の制御を担う転写因子は, 一度その機能の変調を来すと造血細胞の悪性化を惹起すると考えられる。このような転写因子のなかで, 最も代表的なものの一つがAML1である。

AML1はRuntドメインと呼ばれるDNA結合領域をもち, このモチーフをもつファミリーであるrunt-related transcription factor (Runx)の一員としてRunx1とも呼ばれる。AML1は造血細胞に広く発現しており,

細胞内でRuntドメインを介してcore binding factor β (CBF β)とヘテロダイマーを形成し, PEBP2部位と呼ばれる特定のDNA結合配列を認識して結合する。さらに, CBF β はAML1のユビキチン化による分解を阻止して, AML1を安定化する機能をもつ。他にもAML1は様々な分子と結合し, 造血系特異的遺伝子の発現を制御することにより, その機能を発揮する。

胎生期の造血発生はマウスにおいて詳細に解析されている。マウスではまず卵黄嚢で胎仔型造血が始まり, その後, 成体型造血がpara-aortic splanchnopleura (P-Sp)やaorta-gonad-mesonephros (AGM)領域で起こり, 胎仔肝へと移動する^{1,2)}。AML1を欠失するマウスは出血により胎仔期に死亡するが, このマウスの胎仔肝では成体型造血が起こらず, 造血幹細胞活性も認められない³⁾。このことからAML1は個体での成体型造血の発生に必須の遺伝子であると考えられる。興味深いことに, AML1の結合因子であるCBF β の欠失マウスも同様の造血異常を認め, CBF β がAML1複合体の機能に必須であることを示している⁴⁾。

前述のとおり, 通常のAML1の欠失マウスは胎生期に死亡するが, 筆者らは条件的AML1欠失マウスを作製することにより, 生後の造血におけるAML1の機能を解析した⁵⁾。生後の個体で誘導的にAML遺伝子を欠失させると, 血小板とリンパ球の減少を引き起こす。一方, 骨髄球や赤芽球の分化には大きな異常は認められない。骨髄には未熟な造血幹細胞が十分に認められる。したがって, AML1は胎生期の造血幹細胞の生成には不可欠であるが, 生後個体の造血幹細胞の維持には必須ではない。AML1欠失マウスの骨髄中の巨核球は小型で形態異常を示し, 巨核球の多倍体化が障害を受けている。AML1遺伝子の変異が家族性血小板減少症の原因となることが知られているが, これは本マウスの造血異常と一致す

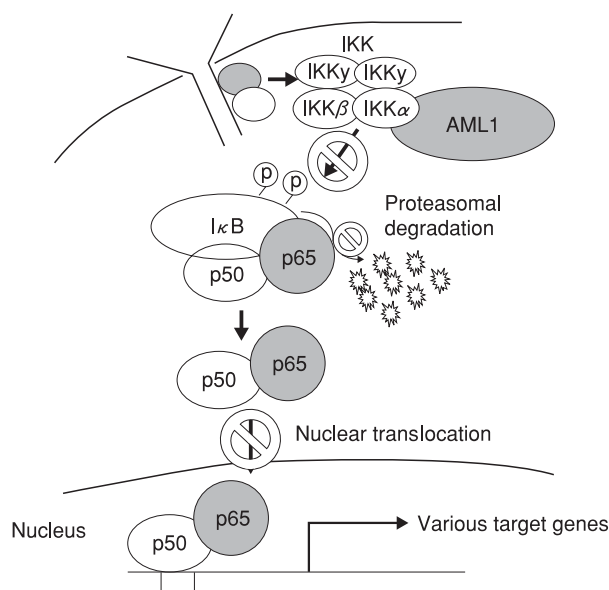


図1 AML1はI κ Bキナーゼと相互作用することによりNF κ Bシグナルを抑制する

る所見と考えられる。また、骨髓移植実験において、AML1欠失骨髓細胞はT細胞ならびにB細胞の再構築ができないことから、AML1はリンパ球の分化にも重要な役割を果たす。このようにAML1は造血細胞分化において複数のステップを制御している。

2. AML1と白血病

急性骨髄性白血病FAB分類M2の約30%にt(8;21)(q22;q22)転座が認められるが、AML1は、t(8;21)転座において切断を受ける遺伝子として同定された⁶⁾。その後、AML1は、慢性骨髄性白血病の急性転化や治療関連白血病で認められるt(3;21)転座、小児急性B細胞性白血病で認められるt(12;21)転座においても切断を受けることが明らかとされ、ヒト白血病の染色体転座で最も高頻度に標的となる遺伝子として知られるようになった^{7,8)}。また、好酸球増多を伴う急性骨髄単球性白血病(FAB分類M4E)では、しばしばinv(16)(p13q22)染色体逆位がみられるが、この染色体異常ではCBF β -MYH11融合遺伝子が形成される。t(8;21)とinv(16)を有する症例は急性骨髄性白血病の10%以上を占めるが、これらは高率に完全寛解が期待できるなど予後良好であるとされ、合わせてCBF白血病と呼ばれることもある。急性骨髄性白血病におけるAML1遺伝子の異常は染色体転座以外にも、未分化型急性骨髄性白血病(FAB分類M0)や前白血病状態である骨髓異形成症候群において点突然変異が高頻度に認められ、この遺伝子変異をもつ症例は予後不良であることが報告

されている^{9,10)}。

染色体転座t(8;21), t(12;21), t(3;21)では、それぞれAML1-ETO/MTG8, TEL/ETV6-AML1, AML1-EV11の各融合遺伝子が形成されるが、これらの融合遺伝子産物は、AML1複合体の機能をドミナントネガティブに抑制する。たとえば、AML1-ETOはCBF β と複合体を形成してAML1と同じDNA配列を認識して結合するが、AML1と同等の転写活性化は行わない。TEL-AML1やAML1-EV11に関しても同様の機能が報告されている^{11,12)}。AML-ETOはノックインマウスが作製されており、AML1欠失マウスと類似の造血障害を来す^{13,14)}。しかし、白血病の発症には付加的遺伝子変異が必要であり、ヒトの白血病においてもAML1-ETO変異をもつ症例にFLT3やc-KITの活性型変異が合併することから、これらが協調して白血病発症を引き起こすと考えられる。

これまでAML1関連白血病の分子病態はほとんど解明されていなかったが、最近、筆者らは造血細胞においてAML1を不活化し遺伝子発現プロファイルを解析することにより、AML1がI κ Bキナーゼ複合体との相互作用を介し、NF κ Bシグナルを抑制することを見いだした(図1)¹⁵⁾。骨髄性腫瘍で認められるAML1変異ではNF κ Bシグナルの抑制能が欠如しており、AML1関連白血病のヒト検体においてもNF κ Bシグナルが活性化されていた。さらにNF κ Bシグナルを抑制することにより、AML関連白血病マウス

モデルの白血病発症を抑制可能であった。これらの結果はAML1関連白血病においてNF κ Bシグナルが有望な治療標的となることを示している。

3. AML1の機能制御機構

AML1は造血細胞において様々な遺伝子の発現制御を行う。AML1の標的遺伝子としては、ミエロペルオキシダーゼ、M-CSF受容体、IL-3、好中球エラスターゼ、granzyme B、T細胞受容体などが知られている。前述のように、AML1は様々な分子と複合体を形成するが、転写活性能という点からp300およびCREB binding protein (CBP) との結合は重要である。p300/CBPはヒストンのアセチル化をとおして遺伝子発現を誘導する。骨髓球分化に伴ってAML1との複合体形成が促進されることから、AML1-p300/CBP複合体がAML1の造血細胞での機能に重要な役割を果たすと考えられる。さらにp300はAML1自体をアセチル化することによりDNA結合能を増強する¹⁶⁾。

AML1は転写活性化だけでなく、転写抑制因子と結合することにより遺伝子発現を抑制する機能ももつ。実際にAML1によって発現が抑制される遺伝子として、p21やCD4が知られている^{17,18)}。AML1と結合する転写抑制因子には、mSin3Aやtransducin-like enhancer of split (TLE) がある^{19,20)}。mSin3Aとの結合はAML1の安定化をもたらすことが知られている。AML1はMAPキナーゼの一つであるERKによってリン酸化を受けるが、このリン酸化がAML1とmSin3Aの解離を引き起こす^{21,22)}。このようにAML1のリン酸化は、AML1複合体の構成分子を変えることにより、転写抑制複合体から転写活性化複合体に変換する作用をもつと考えられる。AML1-ETOやAML1-EVI1ではERKによるAML1のリン酸化部位は失われており、代わりにETOやEVI1部分で転写抑制因子と結合している。すなわち、AML1関連白血病の一部では、AML1複合体の転写機能の変換が破綻していると考えられる。

II. EVI1

1. EVI1と正常造血

EVI1遺伝子は、ウイルスが挿入されることで活性化を受け、マウスの骨髓性白血病を引き起こす遺伝子として発見された²³⁾。その後、EVI1はヒト白血病においても活性化を受けることが明らかになり、現

在ではヒト白血病の発症に重要な役割を果たすと考えられている。

遺伝子改変マウスを用いた研究によって、胎生期および成体期の造血幹細胞においてEVI1が重要な役割を果たすことが明らかになってきた。EVI1を欠失したマウス胚におけるP-Sp領域で造血幹細胞の著明な減少が起こり、同時に*in vivo*における長期の骨髓再構築能が失われることが明らかとなっている²⁴⁾。筆者らはEVI1の条件的欠失マウスを作製・解析することにより、成体骨髓においてもEVI1が造血幹細胞の自己複製能の維持に必須であることを示した²⁵⁾。さらに、最近、EVI1-green fluorescent proteinレポーターマウスを作製し、詳細なEVI1の発現解析を行うことにより、胎生期・成体期ともにEVI1の発現は長期の骨髓再構築能を有する造血幹細胞に局限することを明らかにした²⁶⁾。この結果は、造血発生の幅広い段階にわたりEVI1と造血幹細胞の機能の間に密接な関係があることを示唆していると考えられる。

2. EVI1の機能と白血病における役割

EVI1の活性化は急性骨髓性白血病をはじめとする様々なヒト骨髓性腫瘍において認められる。なかでも急性骨髓性白血病の約10%にEVI1の高発現が認められ^{27,28)}、特にEVI1はヒト染色体3q26領域に存在し、その部位を含むinv (3) (q21q26.2) やt (3;3) (q21;q26.2) [inv (3)/t (3;3)] などの染色体転座をもつ例ではEVI1の活性化が認められる。さらに、最新のWHO分類ではinv (3)/t (3;3) を伴う急性骨髓性白血病は新しい疾患概念として加えられており、この病型は血小板増加、多系統の異形成を認め、予後不良であることを特徴とする²⁹⁾。EVI1の活性化は3q26異常を伴わない急性骨髓性白血病においても認められ、特徴的な遺伝子発現パターンを示し、急性骨髓性白血病において最も予後不良なクラスターを形成する³⁰⁾。さらに、EVI1活性化を伴う急性骨髓性白血病はモノソミー7やMLL再構成を伴う11q23転座と関連がある^{27,28)}。筆者らは、MLL再構成を伴う白血病におけるEVI1活性化の分子機序として、MLL融合蛋白がEVI1プロモーター領域に結合し、EVI1を直接に活性化することを明らかにしている³¹⁾。

また筆者らは、前述のEVI1の条件的欠失マウスを用いて白血病モデルを作製し、EVI1が白血病幹細胞の形成・維持においても重要な遺伝子であることを明らかにしている²⁵⁾。また、EVI1の機能としては、

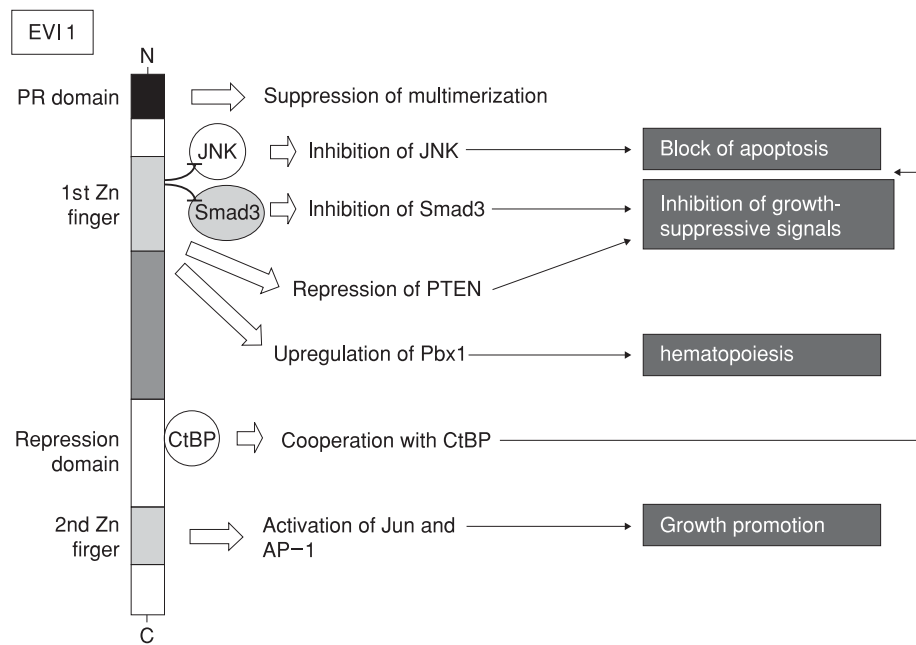


図2 EVI1の構造と機能のまとめ

1) AP-1活性の誘導による細胞増殖の促進³²⁾, 2) Smad3や転写抑制因子CtBPとの結合を介するTGF- β シグナルの抑制^{33,34)}, 3) JNK活性化阻害によるアポトーシス抑制³⁵⁾などが知られている。このように, EVI1は様々な機能を介して造血細胞の悪性化に関与すると考えられる。EVI1は二つのジンクフィンガー領域をもちDNA結合能をもつが, 実際にEVI1により直接転写制御を受ける標的遺伝子はほとんど明らかにされていなかった。最近, 筆者らは遺伝子発現解析を基に転写共役因子Pbx1³⁶⁾やがん抑制遺伝子PTEN³⁷⁾がEVI1の直接の標的であることを明らかにした。Pbx1やPTENは造血幹細胞および造血器腫瘍の両者において重要な遺伝子であり, EVI1がそれらの制御に重要な役割を果たすことを裏付けていると考えられる。またEVI1がG9aやSUV39H1³⁸⁾, p300/CBP, P/CAFやポリコム群蛋白³⁷⁾などのヒストンリモデリング因子と結合することから, EVI1は様々な分子と複合体を形成することにより遺伝子発現制御にかかわることが示唆される (図2)。

おわりに

これまで述べてきたような研究により, 既知の遺伝子異常にかかわる分子病態に関しては徐々に明らかになりつつある。さらに, シークエンス技術の進歩により, 新規の遺伝子異常も多数報告されている。しかし, 残念ながらこれまでの研究では, 遺伝子異

常の同定から必ずしも治療薬の創成まで結び付いていない。そのため既存の網羅的な解析技術に, 新たな生物学的な解析による考察を加えることにより, 真に白血病の病態形成に寄与する分子異常を同定し, 治療標的として新規治療法の開発をめざす必要がある。

文 献

- 1) Bertrand, J.Y., Giroux, S., Golub, R., *et al.*: Characterization of purified intraembryonic hematopoietic stem cells as a tool to define their site of origin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102** (1): 134–139, 2005.
- 2) Cumano, A., Dieterlen-Lievre, F. and Godin, I.: Lymphoid potential, probed before circulation in mouse, is restricted to caudal intraembryonic splanchnopleura. *Cell* **86** (6): 907–916, 1996.
- 3) Okuda, T., van Deursen, J., Hiebert, S.W., *et al.*: AML1, the target of multiple chromosomal translocations in human leukemia, is essential for normal fetal liver hematopoiesis. *Cell* **84** (2): 321–330, 1996.
- 4) Wang, Q., Stacy, T., Miller, J.D., *et al.*: The CBF β subunit is essential for CBF α 2 (AML1) function in vivo. *Cell* **87** (4): 697–708, 1996.
- 5) Ichikawa, M., Asai, T., Saito, T., *et al.*: AML-1 is

- required for megakaryocytic maturation and lymphocytic differentiation, but not for maintenance of hematopoietic stem cells in adult hematopoiesis. *Nat. Med.* **10** (3) : 299–304, 2004.
- 6) Miyoshi, H., Shimizu, K., Kozu, T., *et al.*: t (8;21) breakpoints on chromosome 21 in acute myeloid leukemia are clustered within a limited region of a single gene, AML1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **88** (23) : 10431–10434, 1991.
 - 7) Mitani, K., Ogawa, S., Tanaka, T., *et al.*: Generation of the AML1–EVI–1 fusion gene in the t (3;21) (q26;q22) causes blastic crisis in chronic myelocytic leukemia. *EMBO J.* **13** (3) : 504–510, 1994.
 - 8) Golub, T.R., Barker, G.F., Stegmaier, K., *et al.*: The TEL gene contributes to the pathogenesis of myeloid and lymphoid leukemias by diverse molecular genetic mechanisms. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **220** : 67–79, 1997.
 - 9) Imai, Y., Kurokawa, M., Izutsu, K., *et al.*: Mutations of the AML1 gene in myelodysplastic syndrome and their functional implications in leukemogenesis. *Blood* **96** (9) : 3154–3160, 2000.
 - 10) Tang, J.L., Hou, H.A., Chen, C.Y., *et al.*: AML1/RUNX1 mutations in 470 adult patients with de novo acute myeloid leukemia: prognostic implication and interaction with other gene alterations. *Blood* **114** (26) : 5352–5361, 2009.
 - 11) Hiebert, S.W., Sun, W., Davis, J.N., *et al.*: The t (12;21) translocation converts AML–1B from an activator to a repressor of transcription. *Mol. Cell. Biol.* **16** (4) : 1349–1355, 1996.
 - 12) Tanaka, T., Mitani, K., Kurokawa, M., *et al.*: Dual functions of the AML1/Evi–1 chimeric protein in the mechanism of leukemogenesis in t (3;21) leukemias. *Mol. Cell. Biol.* **15** (5) : 2383–2392, 1995.
 - 13) Okuda, T., Cai, Z., Yang, S., *et al.*: Expression of a knocked–in AML1–ETO leukemia gene inhibits the establishment of normal definitive hematopoiesis and directly generates dysplastic hematopoietic progenitors. *Blood* **91** (9) : 3134–3143, 1998.
 - 14) Higuchi, M., O'Brien, D., Kumaravelu, P., *et al.*: Expression of a conditional AML1–ETO oncogene bypasses embryonic lethality and establishes a murine model of human t (8;21) acute myeloid leukemia. *Cancer Cell* **1** (1) : 63–74, 2002.
 - 15) Nakagawa, M., Shimabe, M., Watanabe–Okochi, N., *et al.*: AML1/RUNX1 functions as a cytoplasmic attenuator of NF– κ B signaling in the repression of myeloid tumors. *Blood* **118** (25) : 6626–6637, 2011.
 - 16) Yamaguchi, Y., Kurokawa, M., Imai, Y., *et al.*: AML1 is functionally regulated through p300–mediated acetylation on specific lysine residues. *J. Biol. Chem.* **279** (15) : 15630–15638, 2004.
 - 17) Taniuchi, I., Osato, M., Egawa, T., *et al.*: Differential requirements for Runx proteins in CD4 repression and epigenetic silencing during T lymphocyte development. *Cell* **111** (5) : 621–633, 2002.
 - 18) Lutterbach, B., Westendorf, J.J., Linggi, B., *et al.*: A mechanism of repression by acute myeloid leukemia–1, the target of multiple chromosomal translocations in acute leukemia. *J. Biol. Chem.* **275** (1) : 651–656, 2000.
 - 19) Imai, Y., Kurokawa, M., Tanaka, K., *et al.*: TLE, the human homolog of groucho, interacts with AML1 and acts as a repressor of AML1–induced transactivation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **252** (3) : 582–589, 1998.
 - 20) Perry, C., Eldor, A. and Soreq, H.: Runx1/AML1 in leukemia: disrupted association with diverse protein partners. *Leuk. Res.* **26** (3) : 221–228, 2002.
 - 21) Imai, Y., Kurokawa, M., Yamaguchi, Y., *et al.*: The corepressor mSin3A regulates phosphorylation–induced activation, intranuclear location, and stability of AML1. *Mol. Cell. Biol.* **24** (3) : 1033–1043, 2004.
 - 22) Tanaka, T., Kurokawa, M., Ueki, K., *et al.*: The extracellular signal–regulated kinase pathway phosphorylates AML1, an acute myeloid leukemia gene product, and potentially regulates its transactivation ability. *Mol. Cell. Biol.* **16** (7) : 3967–3979, 1996.
 - 23) Morishita, K., Parker, D.S., Mucenski, M.L., *et al.*: Retroviral activation of a novel gene encoding a zinc

- finger protein in IL-3-dependent myeloid leukemia cell lines. *Cell* **54** (6) : 831–840, 1988.
- 24) Yuasa, H., Oike, Y., Iwama, A., *et al.*: Oncogenic transcription factor Evi1 regulates hematopoietic stem cell proliferation through GATA-2 expression. *EMBO J.* **24** (11) : 1976–1987, 2005.
 - 25) Goyama, S., Yamamoto, G., Shimabe, M., *et al.*: Evi-1 is a critical regulator for hematopoietic stem cells and transformed leukemic cells. *Cell Stem Cell* **3** (2) : 207–220, 2008.
 - 26) Kataoka, K., Sato, T., Yoshimi, A., *et al.*: Evi1 is essential for hematopoietic stem cell self-renewal, and its expression marks hematopoietic cells with long-term multilineage repopulating activity. *J. Exp. Med.* **208** (12) : 2403–2416, 2011.
 - 27) Gröschel, S., Lugthart, S., Schlenk, R.F., *et al.*: High EVI1 expression predicts outcome in younger adult patients with acute myeloid leukemia and is associated with distinct cytogenetic abnormalities. *J. Clin. Oncol.* **28** (12) : 2101–2107, 2010.
 - 28) Lugthart, S., van Drunen, E., van Norden, Y., *et al.*: High EVI1 levels predict adverse outcome in acute myeloid leukemia: prevalence of EVI1 overexpression and chromosome 3q26 abnormalities underestimated. *Blood* **111** (8) : 4329–4347, 2008.
 - 29) Lugthart, S., Gröschel, S., Beverloo, H.B., *et al.*: Clinical, molecular, and prognostic significance of WHO type inv (3) (q21q26.2)/t (3;3) (q21;q26.2) and various other 3q abnormalities in acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* **28** (24) : 3890–3898, 2010.
 - 30) Valk, P.J., Verhaak, R.G., Beijen, M.A., *et al.*: Prognostically useful gene-expression profiles in acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* **350** (16) : 1617–1628, 2004.
 - 31) Arai, S., Yoshimi, A., Shimabe, M., *et al.*: Evi-1 is a transcriptional target of mixed-lineage leukemia oncoproteins in hematopoietic stem cells. *Blood* **117** (23) : 6304–6314, 2011.
 - 32) Tanaka, T., Nishida, J., Mitani, K., *et al.*: Evi-1 raises AP-1 activity and stimulates c-fos promoter transactivation with dependence on the second zinc finger domain. *J. Biol. Chem.* **269** (39) : 24020–24026, 1994.
 - 33) Izutsu, K., Kurokawa, M., Imai, Y., *et al.*: The corepressor CtBP interacts with Evi-1 to repress transforming growth factor β signaling. *Blood* **97** (9) : 2815–2822, 2001.
 - 34) Kurokawa, M., Mitani, K., Irie, K., *et al.*: The oncoprotein Evi-1 represses TGF- β signalling by inhibiting Smad3. *Nature* **394** (6688) : 92–96, 1998.
 - 35) Kurokawa, M., Mitani, K., Yamagata, T., *et al.*: The evi-1 oncoprotein inhibits c-Jun N-terminal kinase and prevents stress-induced cell death. *EMBO J.* **19** (12) : 2958–2968, 2000.
 - 36) Shimabe, M., Goyama, S., Watanabe-Okochi, N., *et al.*: Pbx1 is a downstream target of Evi-1 in hematopoietic stem/progenitors and leukemic cells. *Oncogene* **28** (49) : 4364–4374, 2009.
 - 37) Yoshimi, A., Goyama, S., Watanabe-Okochi, N., *et al.*: Evi1 represses PTEN expression and activates PI3K/AKT/mTOR via interactions with polycomb proteins. *Blood* **117** (13) : 3617–3628, 2011.
 - 38) Goyama, S., Nitta, E., Yoshino, T., *et al.*: EVI-1 interacts with histone methyltransferases SUV39H1 and G9a for transcriptional repression and bone marrow immortalization. *Leukemia* **24** (1) : 81–88, 2010.

慢性骨髄性白血病の病態形成における低酸素と転写因子C/EBP β の関与

京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部 教授

前川 平

はじめに

慢性骨髄性白血病 (chronic myelocytic leukemia: CML) は1845年Virchowにより初めて記載された。フィラデルフィア染色体の発見 (1960年) に代表されるように病像の全貌は相次いで明らかにされたが、治療に関しては放射線療法、脾摘、ブスルファン、ハイドロオキシウレアなどでは生命予後の改善は認められなかった。その後、同種造血幹細胞移植やインターフェロン α により、ようやく延命効果がみられるようになったが、治療成績は決して満足するものではなかった (図1)。1998年CMLの分子病態を基にBCR-ABL融合蛋白を標的としたメシル酸イマチニブ (グリバック®, imatinib: IM) の臨床試験が開始され、分子標的治療の嚆矢となったことは周知である。

IMの治療成績に関しては、IRIS試験において90%近い長期生存が報告されている。慢性期 (chronic phase: CP) のCML患者に対してはIMを継続投与することによって分子生物学的完全寛解 (complete molecular response: CMR) も期待される一方、2年以上CMRを維持している患者を対象としてIMの投与を中止するSTIM (STop IM) 試験では、約60%の患者で早期に分子生物学的以上の再発が認められ、IM単独ではCML幹細胞を殲滅できない可能性が報告された (図2)。CML幹細胞の病態を明らかにすることは、さらなる治療成績の向上をめざす上で喫緊の課題である。加えて重要な研究課題は、IMの反応が極めて不良な移行期 (accelerated phase: AP) および急性転化期 (blastic phase: BP) 症例の治療方法の開発である。CML-CPの病態はかなり明らかにされてきたが、なぜ病態が進行するのか、なぜ急性転化が生じるのかについては依然としてブラックボックスのままである。これを解明することでCML-APおよびCML-BCに特化した新たな治療法

も開発されよう。本研究課題は、CML幹細胞を標的にした新規治療法、ひいてはCML-APおよびCML-BCに対する革新的な治療法を開発することにある。

I. 今までの研究経緯と本研究との関連

IMはCML患者の予後を劇的に改善した。そしてIMの効果をさらに高めたダサチニブ (dasatinib: Dasa), ニロチニブ (nilotinib: Nilo) などの第二世代のチロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitor: TKI) が開発され、われわれもIM抵抗性の原因となる遺伝子異常を克服できる INNO-406 (NS-187) の開発を行い報告してきた¹⁻³⁾。INNO-406は臨床第I相試験でIM耐性だけでなく、ダサチニブ耐性症例にも有効であることが示され⁴⁾、その結果、米国FDAからバフェチニブ (bafetinib: Bafe) という国際一般名 (USAN) が与えられた。しかし、Dasa, Nilo, BafeいずれもT315I変異 (ABLキナーゼドメインの315番目のスレオニンがイソロイシンに置換されたもの) には無効であった。そこで、われわれはこのT315I変異症例にも有効なオーロラキナーゼ阻害剤AT9283を開発するなど、一貫してCMLの治療法開発にかかわってきた⁵⁾。

上述したように分子標的治療薬によりCML治療は大きく改善されてきたが、TKI治療のみではCML幹細胞は残存する。白血病細胞を永続的に生み出すCML幹細胞は、低酸素という骨髄の特殊な分子環境 (ニッチ) に潜んで休止期 (Go) にあり、薬剤耐性を示し、再発の原因として残存すると推測されている (図3)。加えて、CML-BC症例やPh陽性急性リンパ性白血病は依然として治療抵抗性であり、最終的には造血幹細胞移植が必要となる。したがって、CML治療成績のさらなる向上のためには、再発、さらに治療抵抗性の原因となる急性転化の発症メカニズムに関する新たな視点からの基礎的検討、すなわちCML幹細胞の病態生理を詳細に明らかにすること

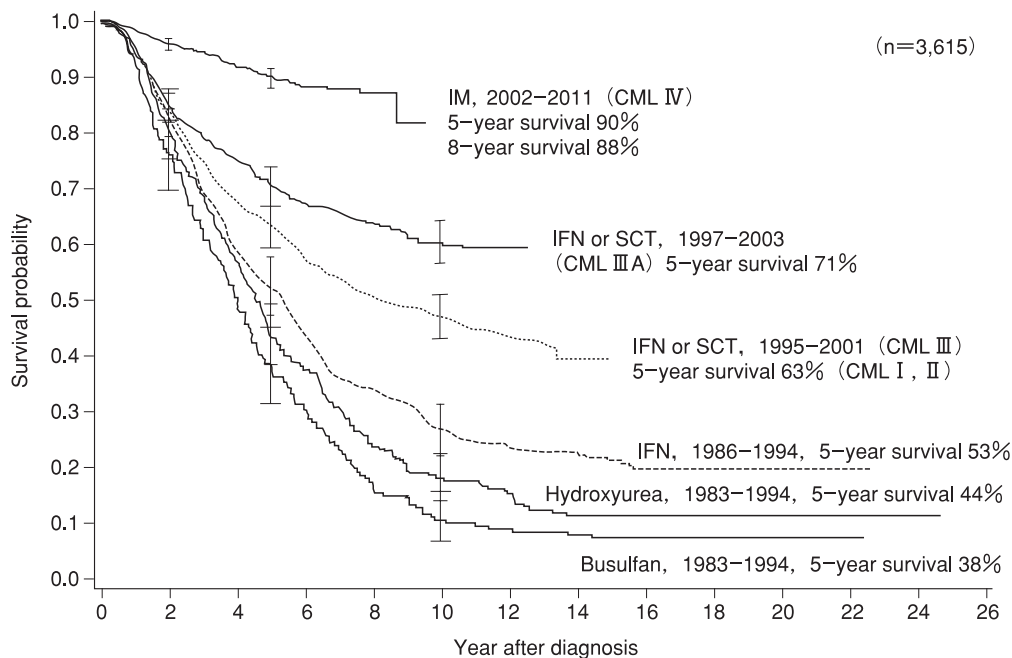


図1 CML治療成績の変遷（1983～2011年）
（German CML Study Group：ASH Annual Meeting, Abstr. #451, 2011を改変）

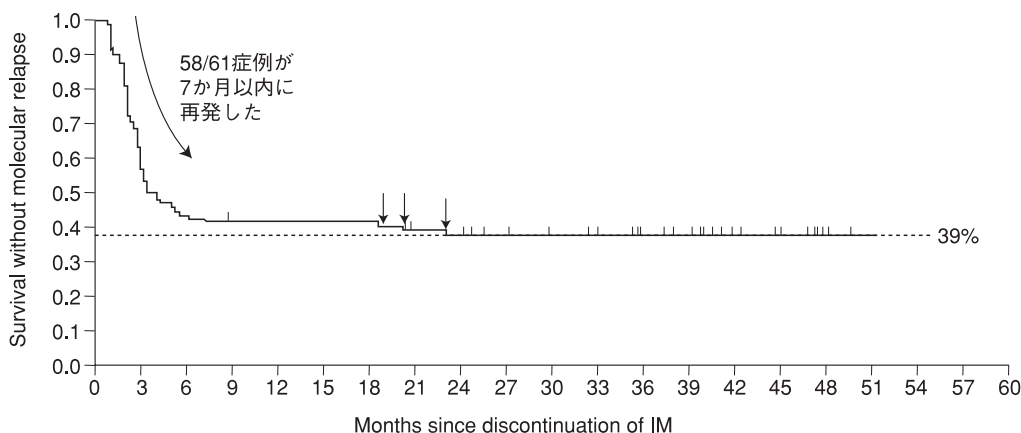


図2 IM中止後の分子生物学的再発率（STIM試験）
約60%が再発する（61症例中58症例が中止後7か月で再発。その後、19、20、22か月目に1症例ずつ再発）（Mahon, F.X., et al.: ASH Annual Meeting, Abstr. #603, 2011を改変）

が必要である。恐らく再発の問題、治療抵抗性、それに急性転化の発症機序の根底にある病態には共通性があり、CML幹細胞の低酸素環境における動態、細胞内の代謝学的研究で明らかにされる知見により白血病幹細胞の本質を解明する糸口がみえてくると思われる。

Ⅱ. BCR-ABL依存性および非依存性の治療抵抗性

1. BCR-ABL依存性治療抵抗性メカニズム

BCR-ABL遺伝子増幅、ATP結合部位の遺伝子突

然変異などが考えられる。たとえば、CML-CPにおいて、 $CD34^+CD38^-$ の幹細胞分画に発現するBCR-ABL転写産物は $CD34^+CD38^+$ の前駆細胞分画に比べて数倍高いと報告されている⁶⁾。つまり、CML幹細胞に対してはキナーゼ活性抑制が十分なレベルに達しない可能性がある。また、症例のなかにはBCR-ABLが増幅されている症例もみられる。第二世代のTKIはIMと比べ、それぞれ約30～300倍と非常に高い抑制効果を有している。また、第二世代TKIが無効なT315I変異にも有効な第三世代のTKIであるポナ

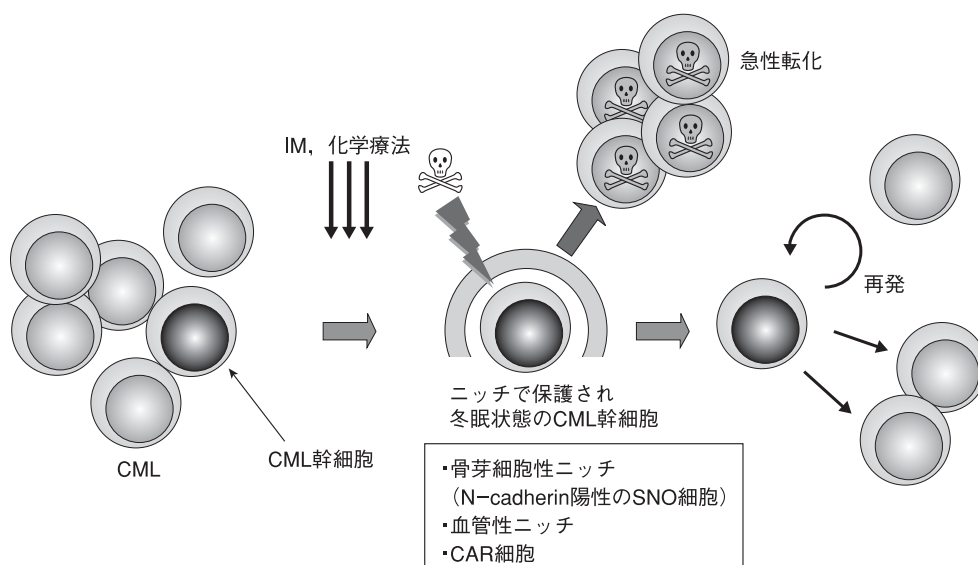


図3 なぜIMのみではCMLを根絶できないのか、再発や急性転化が起こるメカニズムは？
ニッチに潜むCML幹細胞はGo期にあり、種々のストレスから守られている。CML幹細胞のDNAが傷害を受けた場合、相同組換え（homologous recombination：HR）ではなく、非相同末端再結合（non-homologous end-joining：NHEJ）を介して素早くDNA修復を行うとされている。HRに比し、NHEJは変異を蓄積しやすいが、急性転化を起こすメカニズムの一つかもしれない。

チニブ（ponatinib, AP24534）やオーロラキナーゼ阻害剤も開発されており，BCR-ABL依存性の抵抗性メカニズムはすでに新薬開発という臨床試験や治験のステージで克服されつつある^{7,8)}。

2. BCR-ABL非依存性の治療抵抗性メカニズム

1) 細胞内輸送

IMの細胞内流入にはorganic cation transporter 1 (OCT1) が，細胞外流出にはP糖蛋白質である multidrug resistance protein 1 (MDR1) /ATP binding cassette subfamily B member 1 (ABCB1) が関与する。OCT1の活性が低い症例では，十分な臨床効果が得られないとする報告がある。

2) 低酸素とCML幹細胞

CML幹細胞は低酸素状態でも生き延びるために細胞内の代謝を改変しており，その経路を標的とすることで白血病幹細胞も殲滅できると考えられる。図4に示すように，通常の酸素分圧下で細胞は生存のために必要なエネルギーとしてミトコンドリアでの好氣的解糖系であるTCA回路から計36分子のATPを，低酸素状態で酸素供給が十分でない場合は嫌氣的解糖系により2分子のATPを獲得する。腫瘍細胞のATP産生は解糖系に依存している（Warburg効果）。したがって，十分な量のATP（親株の70%前後）を得るために嫌氣的解糖系が活性化され，その結果細

胞傷害性副産物であるmethylglyoxalが蓄積し，酵素glyoxalase-I (Glo-I)により乳酸にまで分解される必要がある。すなわち，Glo-I阻害剤により酵素の働きを阻害すれば低酸素状態で潜むCML幹細胞を殲滅できる可能性が示唆される⁹⁾。

通常の抗がん剤は低酸素状態で活性が低下する。われわれは放線菌から分離したrakicidin Aが低酸素状態特異的に抗白血病活性を示すことを明らかにした¹⁰⁾。Rakicidin Aの作用機序は不明であるが，その発現は低酸素応答分子hypoxia inducing factor-1 (HIF-1)の制御下にはない。Rakicidin Aの標的分子を同定する必要がある。

3. 転写因子C/EBPβとCML幹細胞

われわれは定常状態の顆粒球造血にはCCAAT enhancer binding protein (C/EBP)ファミリーに属する転写因子C/EBPαが必須であるのに対し，感染やサイトカイン刺激など顆粒球の需要が亢進する場合にはむしろその発現は抑制されており，同じファミリーに属するC/EBPβの機能が必須であることを見いだした¹¹⁾。CML細胞ではBCR-ABLによりC/EBPαの発現が抑制されると報告されているが，C/EBPβの関与については十分解明されていない。CML-CPの造血幹細胞および造血前駆細胞分画のC/EBPβのmRNA発現レベルは正常細胞に比べて増強されてい

FBP : fructose-bisphosphate
 GSH : glutathione
 DHAP : dihydroxyacetone phosphate
 S-LG : S-D-lactoylglutathione

BBGC : S-p-bromobenzylglutathione cyclopentyl diester, MW : 612. 58
 COTC : 2-crotonyloxymethyl-4, 5, 6-trihydroxycyclohex-2-enone, MW : 242

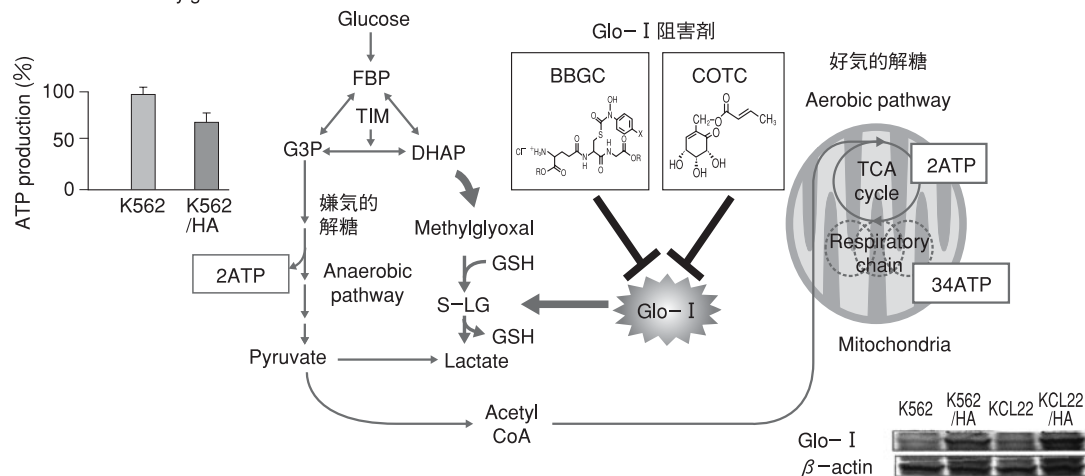


図4 低酸素環境で生存する白血病細胞を攻撃するには、低酸素環境でも生存できるメカニズムを知ることが重要である
 (Glo-I は低酸素環境での細胞生存に重要な因子である。Glo-I 阻害剤は従来の治療法では根絶できない白血病幹細胞にも有効であることが示唆され、Glo-I は新たな分子標的となり得る (文献⁹) を改変)。

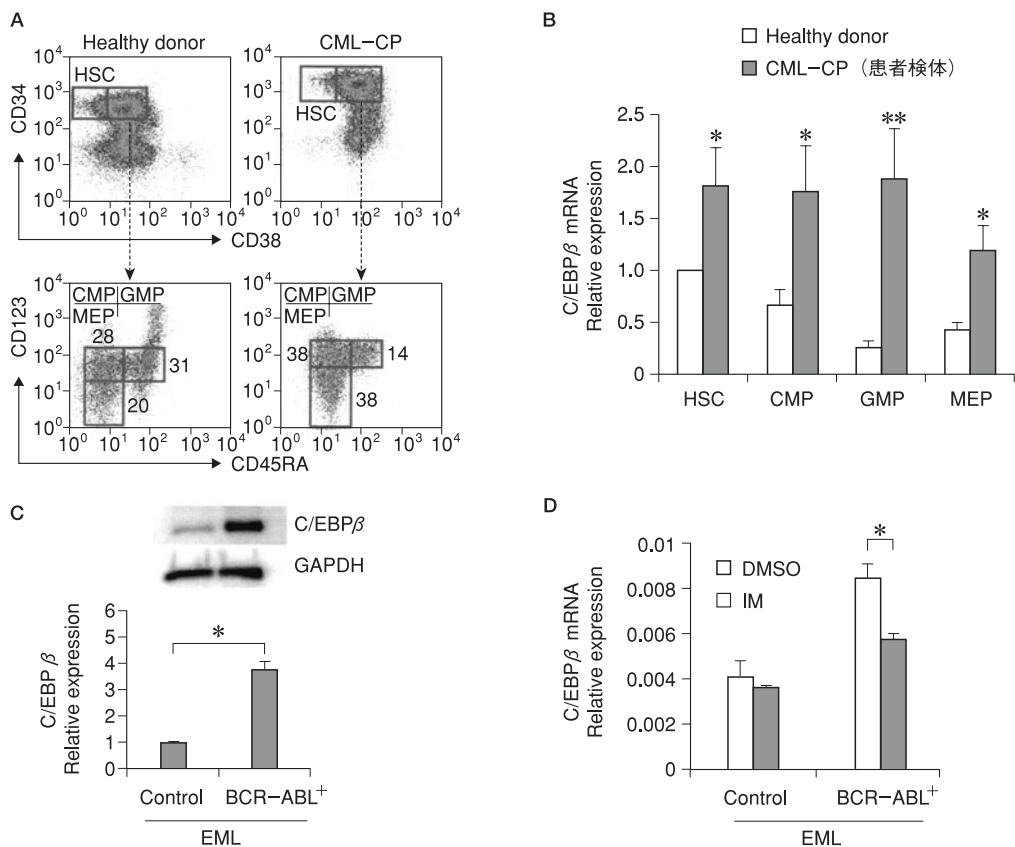


図5 慢性期CMLのstem/progenitor cellのC/EBPβのmRNAの発現レベルは増強している
 A : hemopoietic stem cell (HSC), common myeloid progenitor (CMP), granulocyte-macrophage progenitor (GMP), megakaryocyte-erythroid progenitor (MEP) のsorting gate。
 B : 健康者とCML-CP症例の各細胞分画C/EBPβ mRNAの発現レベル。
 C : マウスEML細胞株にBCR-ABLを導入するとC/EBPβの発現が増強される。
 D : IMでBCR-ABLの発現を抑制するとC/EBPβの発現も減少する。(Hayashi, Y., et al.: unpublished data)
 *p<0.05, **p<0.01, +EML細胞株にBCR-ABLを導入したもの。

る。また、マウスEML細胞株にBCR-ABLを強制発現させるとC/EBP β の発現が増強することから、C/EBP β はBCR-ABLの下流にあると考えられる(図5)。現在CML-CPの病態形成におけるC/EBP β の役割を解析しており、本研究では特に低酸素状態におけるC/EBP β の発現と幹細胞の動態を検討したい。

おわりに

正常造血幹細胞と同様に、CML幹細胞も骨髓微小環境(ニッチ)に存在することで、未分化性と静止期性を維持していると考えられる。ニッチに存在する静止期CML幹細胞はBCR-ABLシグナルに依存することなく生存している可能性がある¹²⁾。もしそうであるならば、BCR-ABL TKIだけではCML幹細胞を殲滅させることはできない。したがって、静止期CML幹細胞がどのようなメカニズムで異常増殖のサイクルに入るのか、また静止期にとどまっていることを指令するシグナルはいったい何であるのか、その詳細を解明する必要がある。

文 献

- Kimura, S., Naito, H., Segawa, H., *et al.*: NS-187, a potent and selective dual Bcr-Abl/Lyn tyrosine kinase inhibitor, is a novel agent for imatinib-resistant leukemia. *Blood* **106** (12) : 3948-3954, 2005.
- Yokota, A., Kimura, S., Masuda, S., *et al.*: INNO-406, a novel BCR-ABL/Lyn dual tyrosine kinase inhibitor, suppresses the growth of Ph⁺ leukemia cells in the central nervous system, and cyclosporine A augments its *in vivo* activity. *Blood* **109** (1) : 306-314, 2007.
- Kuroda, J., Kimura, S., Strasser, A., *et al.*: Apoptosis-based dual molecular targeting by INNO-406, a second-generation Bcr-Abl inhibitor, and ABT737, an inhibitor of antiapoptotic Bcl-2 proteins, against Bcr-Abl-positive leukemia. *Cell Death Differ.* **14** (9) : 1667-1677, 2007.
- Kantarjian, H., le Coutre, P., Cortes, J., *et al.* : Phase 1 study of INNO-406, a dual Abl/Lyn kinase inhibitor, in Philadelphia chromosome-positive leukemias after imatinib resistance or intolerance. *Cancer* **116** (11) : 2665-2672, 2010.
- Tanaka, R., Squires, M.S., Kimura, S., *et al.*: Activity of the multitargeted kinase inhibitor, AT9283, in imatinib-resistant BCR-ABL-positive leukemic cells. *Blood* **116** (12) : 2089-2095, 2010.
- Chu, S., McDonald, T., Lin, A., *et al.*: Persistence of leukemia stem cells in chronic myelogenous leukemia patients in prolonged remission with imatinib treatment. *Blood* **118** (20) : 5565-5572, 2011.
- Maekawa, T., Ashihara, E. and Kimura, S.: The Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitor imatinib and promising new agents against Philadelphia chromosome-positive leukemias. *Int. J. Clin. Oncol.* **12** (5) : 327-340, 2007.
- Roychowdhury, S. and Talpaz, M.: Managing resistance in chronic myeloid leukemia. *Blood Rev.* **25** (6) : 279-290, 2011.
- Takeuchi, M., Kimura, S., Kuroda, J., *et al.*: Glyoxalase-I is a novel target against Bcr-Abl⁺ leukemic cells acquiring stem-like characteristics in a hypoxic environment. *Cell Death Differ.* **17** (7) : 1211-1220, 2010.
- Takeuchi, M., Ashihara, E., Yamazaki, Y., *et al.*: Rakicidin A effectively induces apoptosis in hypoxia adapted Bcr-Abl positive leukemic cells. *Cancer Sci.* **102** (3) : 591-596, 2011.
- Hirai, H., Zhang, P., Dayaram, T., *et al.*: C/EBP β is required for 'emergency' granulopoiesis. *Nat. Immunol.* **7** (7) : 732-739, 2006.
- Hamilton, A., Helgason, G.V., Schemionek, M., *et al.*: Chronic myeloid leukemia stem cells are not dependent on Bcr-Abl kinase activity for their survival. *Blood* **119** (6) : 1501-1510, 2012.

第5回 研究助成の結果報告（要旨）

革新的研究助成・基礎

氏 名： 清水 重臣
所属機関： 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： 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
研究結果： オートファジーは病的な細胞構成成分を分解する細胞機能であり、Atg5と呼ばれる分子に依存するオートファジーの他にAtg5に依存しないオートファジー（ストレス誘導性オートファジー）が存在する。これらのオートファジー機構が強く誘導されるとオートファジー細胞死と呼ばれる、アポトーシスとは異なる細胞死が実行される。本研究では、このオートファジー細胞死の誘導を薬理メカニズムとする抗癌剤開発を行った。このような抗癌剤の開発により、既存の抗癌剤に抵抗性を示していた癌の治療が可能になることが期待される。 このような目的のために、まずストレス誘導性オートファジーを介して細胞死を誘導できる化合物の探索を行った。その結果、24,000化合物のなかから、24種類の陽性化合物を同定することができた。さらに、これら24種類の化合物のなかから、4種類の抗癌活性を有する化合物の同定に成功した。さらに、この化合物の類似化合物を作製し、構造活性相関を明らかにするとともに、標的分子の同定を行った。

革新的研究助成・臨床

氏 名： 山上 裕機
所属機関： 和歌山県立医科大学 外科学第二講座
研究課題： 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
研究結果： 膵癌の生存期間を延ばすには、化学療法や放射線療法などを併用した集学的治療の確立が必須であるが、十分な治療効果を有する療法はないのが現状である。われわれは膵癌の新規治療法として、膵癌に対するVEGFR2（vascular endothelial growth factor receptor 2）由来ペプチドによる腫瘍新生血管を標的にした新規免疫療法の研究を続けてきた。しかし、膵癌の増殖・浸潤・転移に必須分子（oncoantigen）を網羅的遺伝子解析で同定し、そのoncoantigenを機能抑制することが膵癌治療につながることを証明するために、腫瘍新生血管と膵癌細胞の両者を抑制する2方向性新規ペプチドワクチン療法（dual channel peptide vaccine therapy）を開発することが本研究の目的の第一番目である。 次に、副作用の少ない抗癌剤治療を開発することが第二番目の目的であり、切除不能膵癌に対してS-1の隔日投与方法の第Ⅱ相臨床試験を行ったところ、副作用を大幅に軽減することにより膵癌患者の新規治療法となり、さらには治療成績の向上につながる可能性もある。 本研究では、副作用が軽微なS-1隔日投与方法とVEGFR2ペプチドとoncoantigenペプチドにより、腫瘍新生血管と膵癌細胞自身を同時に抑制する2方向性新規ペプチドワクチン療法を併用する、まったく新しい膵癌に対する低侵襲性集学的治療を開発することを目的とする。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：佐々木 泰史 所属機関：札幌医科大学医学部フロンティア医学研究所 ゲノム医科学部門 研究課題：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
研究結果：p53は、ヒトがんにおいて最も高頻度に遺伝子変異が検出されるがん抑制遺伝子であり、その遺伝子産物は転写因子としてゲノム上の応答配列に結合し、近傍の標的遺伝子の転写を活性化することで、細胞周期調節・アポトーシス誘導・血管新生抑制などに関与し、腫瘍抑制機能を発揮している。近年、p53ががんの浸潤・転移にかかわる遺伝子群の転写も調節していることが報告されている。本研究では、p53経路の異常が発がん、がんの進展過程に及ぼす分子機構を多面的に理解するため、腫瘍微小環境とがんの浸潤・転移にかかわる新規p53標的遺伝子の同定を行った。その結果、がん細胞の浸潤・転移を促進する増殖因子であるhepatoma-derived growth factor (HDGF) がp53によって転写抑制を受けていることを明らかにした。胃がん、乳がん、肺がんの臨床検体を用いた解析では、HDGFの発現上昇が予後不良と相関することを見いだした。さらに、腫瘍微小環境へ関与が報告されているmicroRNA、miR-200ファミリーがp53によって転写制御されていることを明らかにし、それらの新規標的遺伝子を同定した。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：馬島 哲夫 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 分子生物治療研究部 研究課題： <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
研究結果：前立腺がん細胞株において、がん幹細胞マーカー陽性細胞を分離し、免疫不全マウスへの少数細胞移植法などにより、これががん幹細胞の性質を示すことを確認した。またsphere培養法において、がん幹細胞マーカー陽性細胞が濃縮され、かつ選択的に増殖することを見いだした。そこで次に、約10,000 shRNAを含むレンチウイルスの混合プールをがん幹細胞分画（sphere細胞）に感染導入し、そのsphere培養下での増殖生存ないし <i>in vivo</i> での腫瘍形成過程を抑制するshRNAを探索した。その結果、がん幹細胞分画の増殖（sphere培養下での増殖）を選択的に抑制し、他方バルクがん細胞の増殖に顕著な抑制を示さないshRNAが得られた。これらのshRNAの一つは、PCSC-X（prostate cancer stem cell X）を標的としていた。PCSC-Xを標的とする複数のshRNAは前立腺がん細胞集団において、がん幹細胞マーカー陽性細胞率を低下させ、自己複製能の指標となるsphere培養下での増殖を抑制した。逆にPCSC-X遺伝子の過剰発現により、sphere培養下での増殖の亢進が認められた。さらに、報告されている複数の臨床前立腺がんに関する遺伝子発現データについてメタアナリシスを行ったところ独立した複数のデータに基づく解析において、PCSC-Xの前立腺がん選択的発現が認められた。以上のことから、PCSC-Xは、前立腺がんの幹細胞性を制御することによりがん化形質の発現と維持に関わっている可能性が示唆された。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：吉田 清嗣 所属機関：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：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
研究結果：われわれは近年、細胞死誘導に重要な働きを担う酵素としてDYRK2キナーゼを同定することに成功した。本研究においてDYRK2の機能についてさらに詳細な解析を行ったところ、DYRK2の発現を抑制すると有意なG ₁ 期の短縮が観察され、結果として細胞増殖能の亢進がみられるという、まったく予想外の結果を得た。さらに様々な予備実験の結果、DYRK2はc-Jun/c-Mycという転写因子を直接リン酸化することを見いだした。以上の結果から、DYRK2による細胞周期調節機構の一端が明らかとなり、乳癌発症や乳癌の進展とのかかわりが示唆された。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：太田 智彦 所属機関：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：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関する基盤的研究
研究結果：家族性乳癌および卵巣癌の癌抑制遺伝子産物であるBRCA1のユビキチンリガーゼ（E3）活性のDNA二本鎖切断（DSB）修復と癌細胞の化学療法感受性における役割について解析した。 1）shRNAおよびsiRNAにてBRCA1を抑制した細胞を用いて化学療法剤に対する薬剤感受性を解析したが、この系は化学療法の感受性を解析するには適していないと判断された。現在ドキシサイクリンによってshRNAが発現誘導されるレンチウイルスおよびTALENによるI26A, I26Rのノックイン細胞を作製中である。2）BRCA1欠損UWB1.289細胞において、エピルピシンとEGFR阻害剤エルロチニブの相乗作用が認められた。相同組換え修復と非同源末端結合の2経路の機能不全による合成致死性が示唆され、乳癌における臨床応用が期待される。3）BRCA1 E3活性の欠損はPARP阻害剤とイリノテカン（CPT-11）に対する感受性を亢進させること、また、PLK1過剰発現によりBRCA1のE3活性が抑制されることから、PLK1発現とこれらの化学療法剤感受性の相関を解析したところ、高発現群でPARP阻害剤およびCPT-11に対する薬剤感受性が高かった（$p<0.04$）。PLK1は予後の悪い癌において過剰発現が認められ、これらの癌ではBRCA1の機能不全によりPARP阻害剤およびCPT-11が奏効する可能性が示された。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：齋藤 正夫 所属機関：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：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
研究結果：本研究では、がんや線維症の悪化に深く関与するEMT（上皮間葉転換）に関する研究を行った。TGF-βはEMT調節転写因子であるδEF1（ZEB1）、SIP1（ZEB2）やSnailの発現を細胞/組織依存的に上昇させEMTを惹起する。そこで、Snailの翻訳後修飾による蛋白質の安定化に関する解析をしたところ、MEK阻害剤であるU0126によりSnail蛋白質が安定化し発現量が増加することがわかった。TGF-βがErk活性を抑制することから、TGF-βはSnailの転写調節だけでなく翻訳後修飾による制御により蛋白質の発現を調節していることがわかった。しかしながら、この翻訳後修飾による作用が非常に弱く、また一部の細胞でしか認められなかった。一方、δEF1はリン酸化修飾されることがcell free系で報告されており、実際細胞内でもリン酸化され、プロテアソーム阻害剤のMG132で発現量が上昇することがわかった。現在、TGF-βによる制御やEMTでの翻訳後修飾に関する解析を進めている。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：関戸 好孝 所属機関：愛知県がんセンター研究所 分子腫瘍学部 研究課題：悪性中皮腫に対する分子標的治療法の開発
研究結果：悪性中皮腫は極めて難治性の腫瘍である。悪性中皮腫細胞においてTGF-βが細胞の増殖能を促進し、細胞間質の造成にかかわる多数の遺伝子群の発現の転写亢進に寄与していることが明らかとなった。特に、結合組織成長因子（CTGF）のプロモーター領域にTGF-βシグナルによって活性化されるSmad2/3とHippoシグナル伝達系の不活性化によって活性化されるYAP転写コアクチベーターが結合し、CTGFの転写を協調して誘導することが明らかとなった。TGF-βに対する阻害薬、あるいはRNA干渉法によるCTGFの発現抑制は<i>in vivo</i>の中皮腫細胞株移植モデル系においてその腫瘍増殖を抑制した。これらの結果は中皮腫においてTGF-β系の抑制が新たな分子治療戦略になり得る可能性を強く示唆した。一方、ヒストン脱アセチル化阻害剤は中皮腫細胞の増殖を抑制したが<i>in vivo</i>における効果は限定的であった。本研究によって極めて難治である中皮腫に対して新たな分子治療戦略の展開が期待された。

先駆的研究助成・臨床

氏 名：能生 勝彦
所属機関：札幌医科大学医学部 内科学第一講座
研究課題：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
研究結果：大腸癌の臨床検体を用い、KRAS遺伝子変異（codon 61, 146）において解析した結果、codon 61が1.5%、codon 146が3.1%で遺伝子変異が認められた。またPIK3CA遺伝子においてもexon 1において遺伝子変異を検出したところ3.5%に認められた。しかしながらいずれの変異も予後との相関は認められず、分子標的薬剤の感受性も有意差は認められなかった。大腸癌におけるLINE-1メチル化レベルはbisulfite pyrosequencing法にて解析を行った。その結果、メチル化レベルの低い大腸癌は11%で認められ、不良な予後との相関も明らかとなった。一方、LINE-1と5-FUや分子標的薬剤との感受性に関しては有意差を認めなかった。同様にIGF2 DMR0のメチル化レベルと薬剤感受性の検討を行ったが、有意差は認められなかった。それらの検討は消化管GIST症例においても同様の結果であった。

先駆的研究助成・臨床

氏 名：海野 倫明
所属機関：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：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
研究結果：胆道癌・膵癌は現在においても最難治癌の一つであり、治療成績の向上が望まれている。外科切除術がゴールドスタンダードであるが限界も明らかになりつつある。一方、塩酸ゲムシタビン（gemcitabine）、TS-1は数少ない有効な抗癌剤であるが、奏効率は未だ低率で副作用に悩む症例も少なくない。そのため外科切除により摘出された標本から抗癌剤の感受性・耐性に関する情報を得て効果予測・副作用予測を行うことが極めて重要と考えられる。われわれはこれまで細胞膜表面に存在する各種薬物トランスポーターを発見し、トランスポーターの発現と抗癌剤感受性・耐性との関連を研究してきた。膵癌における塩酸ゲムシタビンの耐性・感受性機構を解明することを目的に、東北大学薬学部寺崎研究室で開発されたLC-MS/MS質量分析装置による標的プロテオミクス・メタボロミクスを応用し、膵癌細胞株、胆道癌細胞株を用いて検討を行った。その結果、薬物動態に関与するトランスポーターや塩酸ゲムシタビンのリン酸化酵素であるdeoxycytidine kinase（dCK）、脱リン酸化酵素cytidine deaminase（CDA）が蛋白質レベルで、塩酸ゲムシタビンの効果を予測することを明らかにした。LC-MS/MSによる蛋白定量法を確立したことから、次に手術標本から得られた組織中の蛋白質を標的プロテオミクスにより定量し、術後の補助化学療法と無再発生存期間、全生存期間との関連を前向き臨床試験として検討するため、臨床研究を企画立案し現在膵癌症例40例を目標として症例を集積中で、これまでに28症例を集積し測定に備えている。

先駆的研究助成・臨床

氏 名：中田 光俊
所属機関：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：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
研究結果：われわれは、セリン・スレオニンキナーゼのglycogen synthase kinase (GSK) 3βが膠芽腫細胞の増殖・浸潤・薬剤耐性に関与しているとする自らの基礎実験結果を基に、再発膠芽腫に対してtemozolomide (TMZ)とGSK3β阻害作用を有する4種類の医薬品（GSKカクテル）を併用で投与する第I/II相臨床試験を2009年1月に開始した。対象は初発時の摘出検体で活性型GSK3βの高発現を認めた膠芽腫例で、TMZと放射線治療による標準治療を受け、経過観察中に再発を来した7症例とした。再発後にGSKカクテルを連日投与し、TMZは200 mg/m²を28日毎に投与した。比較対照はTMZ単剤の投与を続けた15例（historical control）とした。主要評価項目は有害事象（CTCAE v4.0）、再発後progression free survival (PFS)、再発後overall survival (OS)とした。また、4例に剖検を実施した。試験登録症例は7例で男/女＝5/2、年齢中央値（範囲）＝67歳（55～77）、試験開始時Karmofsky performance status (KPS)＝40（20～50）、recursive partitioning analysis (RPA) 全例class 7であった。MRI画像上PR 1例、SD 6例で奏効率は14%、病勢コントロール率は100%であった。有害事象として、GSKカクテルに含まれる抗精神病薬によるGrade 1, 2の意識レベルの低下をそれぞれ5例、2例に認めた。再発後PFS中央値は20.7週（12.9～73.1）であった。試験群と対照群において、再発後OS中央値はそれぞれ44.9週（28.4～73.1）、17.7週（5.9～36）であった。また、全症例で再帰帰分析により予測された再発後OS（4.9か月）を越えた。死亡直前までGSKカクテルを継続投与されていた3例の剖検腫瘍組織において、GSK3βの基質であるGSのリン酸化の低下が観察された。以上の結果から、膠芽腫の再発時、GSKカクテル併用療法は安全に施行可能であり、本腫瘍の有用な再発時療法となり得ると考えられた。

先駆的研究助成・臨床

氏 名：馬場 祥史
所属機関：熊本大学医学部附属病院 消化器外科学
研究課題：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
研究結果：LINE-1（long interspersed nucleotide element-1）は、繰り返しヌクレオチド配列であり、ゲノム全体の約17%を占める。LINE-1は多くのCpG配列を含み、LINE-1のメチル化レベルは、ゲノム全体のメチル化レベルの指標になるといわれている。LINE-1のメチル化レベルをpyrosequencing technologyを用いて評価するが、まずはその再現性、正確性を評価するための予備実験を行った。次に食道癌症例の癌部と正常上皮部でLINE-1メチル化レベルに差があるかを検討した。

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報告

河原 昌美（金沢市立病院・薬剤室）

今村 牧夫（財団法人倉敷成人病センター・薬剤科）

後藤 愛実（大阪医科大学附属病院・薬剤部）

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）

海外の高度ながん薬物療法などの実際について最新の知見を得るために、3名のがん専門薬剤師である団員および団長（写真1）は、公益財団法人小林がん学術振興会による助成を受け、2011年11月8日米国ニューヨーク市のメモリアル・スローン・ケタリングがんセンター（Memorial Sloan-Kettering Cancer Center：以下、MSKCC）において米国がん専門薬剤師の活動を現地視察し、また9～11日まで同市内で開催されたThe Chemotherapy Foundation Symposiumで、米国の最新がん医療の生涯研修に参加したので報告する。

I. MSKCCでの現地視察

MSKCCは、セントラルパークのそばの閑静な住宅街に近く、通院に便利な場所にある。普通のオフィスビルと変わらない外観だが、白衣を着た職員や、入院のため大きな荷物をもった患者が入っていくので、初めて病院とわかる。Rockefeller Research Laboratoriesと隣接し、一体的運営がなされていた。

1. MSKCC薬剤部の概要

最初に、MSKCCのAssociate DirectorのRaymond Muller氏から、MSKCC薬剤部の概要の説明があった。総病床数は450床でベッド稼働率92%、本院のほかに7つのoff-site（固形がん、乳がん、泌尿器がんのビル、郊外の分院治療センター）があって27のサテライト薬局を薬剤部の組織内にもち、電子カルテも含めて情報ネットワークでつながっていて、患者は、MSKCC本院あるいはoff-siteのいずれでも同じ情報に基づき治療を受ける。薬剤部は、200名の薬剤師を含む310名のスタッフが勤務しており、2010年の年間薬剤費は350万ドルであった。薬剤部の仕事量は表1のように多いが、テクニシヤンの活用で効率化を図っている。化学療法のレジメンや支持療法に関し、病院としてのガイドラインを作成し、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインやAmerican Society of Clinical Oncology（以下、ASCO）のガイドラインと重複する内容は内部で再定義している。これにより、腎障害時や肝障害時の薬物投与量の推奨用量を統一している。これらはオンラインで、随時、医療者が確認できる。

また、薬剤師はIRB, 感染制御、医療安全などの会議に参加している。特に、患者の安全性を中心とし、化学療法の間違いを防ぐことに薬剤師の活動の重点を置き、発生したエラーに対しては、原因、防止法、対処法など、次につなげるためにチームでの対応を重視している。なお、MSKCCがgranulocyte colony-stimulating factor（G-CSF）を開発したため無償提供されていて、化学療法時に骨髄抑制の有無を問わずルーチンで併用されるため、骨髄抑制の副作用で化学療法が中止に陥ることは相対的に少ないとのことであった。

2. がん専門薬剤師のレジデントプログラムによる養成

次に、MSKCCがん専門薬剤師プログラムのNelly Adel主任から、養成コースの概要の説明があった。米国のがん専門薬剤師のレジデントコースは、薬学部卒業後1年間の一般レジデントコース修了者を対象として2年目に実施される。このため、一般に専門レジデントコースはpost-graduate year two（以下、PGY2）と呼ばれる。MSKCCでは、2007年に米国病院薬剤師会（ASHP）の認証を受けたMSKCCのがん専門PGY2を開始して、2011年に小児がんのプログラムも開始した。2011年度は成人がん4名、小児がん2名のレジデントを採用し、今後増員する予定である。全米でレジデントコースの定員は少なく、競争率は高い。



写真1 MSKCCCのスタッフと本事業の参加者



写真2 サテライト薬局（病棟内）

表1 MSKCCCの概要

本院の概要	
病床数	450床
ベッド稼働率	92%
全職員数	12,000人
外来患者数	50万人
臨床試験（IRB承認）	400プロトコル
サテライト薬局数	27（7つのoff-siteを含む）
薬剤部の概要	
薬剤師数・スタッフ数	200名以上・310名
年間薬剤費	350万ドル
パッケージ薬の調剤数	6,000個/日
注射薬調製（抗がん剤を除く）	3,000件/日
抗がん剤調製	700件/日
外来調剤	600件/日
Pyxis数	70台

表2 レジデントに与えられている勉強および発表の機会

名 称	頻 度	内 容
Journal Club	2か月に1回	論文のreviewをする
Pharmacy Department Newsletter	毎月	最新の情報や採用薬、削除薬等
Clinical Pearls	毎週	薬剤師との患者に関するmeeting
Continuing Education Presentation	レジデント期間中に最低1回	薬剤師やテクニシャンに対する1時間の講義
Oncology Didactic Lectures	2か月に1回	指導薬剤師とレジデントが参加する抗がん剤や様々ながん治療に関する講義
Pharmacy Operation	月に1回	週末の当直（調剤のスキルを保つ）

レジデントコースでは表2に示すような勉強と発表の機会が設けられる。腫瘍学，血液がん，骨髄移植，感染症/intensive care unit（ICU），小児がん，薬物治療管理をローテーションで行い，これらでレジデントは骨髄抑制，嘔吐対策，緩和療法，栄養管理などの支持療法なども体系的に学ぶ。さらに放射線治療や医療安

全についてはレジデントの興味に合わせて選択的に実施される。レジデントに対して研究実施と学会発表も義務づけていて、将来のエビデンス発信のトレーニングとしている。なお、米国ではDoctor of Pharmacy (Pharm.D.)である薬剤師がさらに研究でPh.D.の学位を取得するのは、製薬の基礎研究者をめざす場合などに限られるとのことであった。

小児がんレジデントの教育内容は成人用プログラムを基に構成を進めていた。全米で、成人がんのPGY2は60コースが競合している一方、小児がんのコースはまだ2つのみである。小児がんは、病態が多様だが薬物療法に関する小児のエビデンスが少ないことが特徴であり、成人と異なるアプローチを必要とするとのことであった。

3. がん専門薬剤師の業務

病院の地下にある薬剤部ではテクニシャンが錠剤の一包化や病棟への払い出し業務、抗がん剤以外のミキシングを行い、薬剤師が麻薬の払い出し管理を行っていた。毎日使われる薬剤はバーコードがつけられ、一錠ずつ投与前に確認ができる。ミキシングはすべてテクニシャンが実施し薬剤師が鑑査していた。なお、配置に当たってテクニシャンは通常2か月、薬剤師は3～4か月のトレーニング期間を設けており、高度に熟練した職員を安定的に雇用することが、病院のレベルを高く保つために必要であるとのことであった。

病棟のサテライト薬局は医師などのStaff Stationのとなりで、病棟で用いられる薬剤を24時間体制で管理・供給するため、三交替制で薬剤師が常駐している（写真2）。サテライト薬局にも日中はテクニシャンと薬剤師が常駐しており、クリーンベンチも備え付けてあった。サテライト薬局では、薬剤師が医師や看護師と日常的にコミュニケーションをとっている。病棟には、Pyxisという薬剤自動出納管理の機器が設置され、麻薬はそこで管理されていた。

抗がん剤調製業務は、病院全体で入院、外来も各1か所ずつで集中的に実施されており、2～3人のテクニシャンが朝7時頃～夜9時頃まで二交替で700件の調製を行っていた。注射剤調製室が手狭で機能が不十分なため、その増築工事が進められていた。

MSKCCでは病棟薬剤師全員にiPadが貸与されており、会議中も含めて、自分が受けもつ患者の処方チェック、同僚との連絡が常時可能である。自宅あるいは出張中でも、iPadからIDとpasswordによる認証でシステムにアクセスできる。

なお、院内を案内してくれたMSKCCの常勤薬剤師である緒方園子氏によると、米国で薬剤師となれば日本の平均的な病院薬剤師の3倍程度の給与を得ることができ、社会的ステータスも高く、業務面でも医師と対等なので、資格を得るのは相当に困難だが、満足度は高いとのことであった。

II. The Chemotherapy Foundation Symposium

第29回The Chemotherapy Foundation Symposiumは2011年11月8～12日に開催されたが、そのうち9～11日までのセッションに参加した。このシンポジウムでは、朝7時～夜9時まで、3食付きでがん化学療法に関する発表が行われた。講演は動画で保存され、下記websiteにおいて自由に閲覧することができる。

http://www.chemotherapyfoundationsymposium.org/meetingarchives_tcf2011_main.html#Diverse Therapeutics

9日は血液、消化器の内容が主で、慢性骨髄性白血病に対するbosutinib、ホジキンリンパ腫に対するbrentuximab、多発性骨髄腫に対するcarfilzomibなど分子標的薬の臨床試験成績が紹介された。消化器のセッションでは活性型vitamin Dの大腸がん予防について紹介された。10日は婦人科がん、頭頸部がん、口腔甲状腺がん、乳がん、やはり日本では未承認の分子標的薬が多く論じられていた。11日は前立腺がん、腎がん、肺がんなどで、肺がんの遺伝子変異、talactoferrin、ramucirumab、sorafenib、axitinibなど、やはり分子標的薬の紹介が中心であった。

このシンポジウムの目的は医師、薬剤師、看護師、その他多職種のがんを専門とする医療専門職に最新の知識を提供するものであり、専門薬剤師の資格維持のための単位も与えられ、MSKCCの薬剤師も多数参加

していた。以下、代表的なトピックスを3領域について1例ずつ紹介する。

1. 消化器がん (Adjuvant therapy in colorectal cancer)

大腸がんのstageⅢの補助化学療法については、MOSAIC試験1によりoxaliplatin+5-fluorouracil+leovorinate calcium (以下、FOLFOX) が標準治療と位置付けられている。その後のAVANT試験やNO147試験において、FOLFOXへのbevacizumabやcetuximabの上乗せ効果は得られなかった。NO147試験の開始当初はFOLFOX 6か月、5-fluorouracil+leovorinate calcium+irinotecan (以下、FOLFIRI) 6か月、FOLFOX 3か月→FOLFIRI 3か月の3群で試験されていたが、2004年よりcetuximabを上乗せした群を追加して6群で検討を行った。しかしMOSAIC試験の結果を受け、FOLFOX群のみの登録に変更したため、FOLFIRI群の十分な検討がされていない。そこでNO147試験に含まれていたFOLFIRI vs FOLFIRI+cetuximabについてサブセット解析を行ったところ、FOLFIRI vs FOLFIRI+cetuximabでは3年 disease-free survival (以下、DFS) は66.7% vs 86.6% ($p=0.04$)、3年 overall survival (以下、OS) は84.4% vs 91.8% ($p=0.04$) と有意にFOLFIRI+cetuximabが良好な成績であった。KRAS野生型では3年DFSが69.8% vs 92.3% ($p=0.04$)、3年OSは85.2% vs 92.0% ($p=0.13$) であった。これらの結果よりFOLFIRI vs FOLFOXではFOLFOXのほうが3年DFSが良好であるが、KRAS野生型においてはcetuximab+FOLFIRI療法が大腸がんstageⅢにおける術後補助化学療法に有用である可能性が示唆された。しかしこの解析は $n=146$ と少なく、さらなる検討が必要である。

2. 婦人科がん (Impact of bevacizumab in ovarian cancer: Front-line and recurrent disease)

米国の臨床研究グループ (Gynecologic Oncology Group: 以下、GOG) が進行卵巣がんの初回化学療法として実施したphaseⅢ試験によると、1976~1980年に実施した試験のOSの中央値は17か月で、2001~2005年の実施分では45か月と約3倍も延長しており、これらは抗がん剤による成果であった。正常な卵巣の上皮や間質は卵胞成熟から排卵までの期間に高レベルのvascular endothelial growth factor (以下、VEGF) を産生し、high gradeの漿液性卵巣がんではVEGFの過剰発現が特徴的である。そのため、2005年以降で抗VEGFモノクローナル抗体であるbevacizumab (以下、BEV) の効果を検証するphaseⅢ試験が相次いで実施された。

初回化学療法としての効果を検証したGOG218 (stageⅢ-Ⅳ) およびICON7 (stageⅠ-Ⅳ) では、いずれも標準治療であるpaclitaxel+carboplatin (以下、TC) 療法へのBEVの上乗せ効果が検証された。GOG218 (ArmⅠ: TC+プラセボ, ArmⅡ: TC+BEV併用+プラセボ), ArmⅢ: TC+ BEV併用+BEV継続) では、ArmⅢがハザード比 (以下、HR) 0.717 (95%信頼区間 (以下、CI) : 0.625-0.824, $p<0.0001$) でprogression free survival (以下、PFS) を3.8か月改善したが、中間解析時点ではOSの改善は認めていない。ICON7 (ArmⅠ: TC, ArmⅡ: TC+BEV併用+BEV継続) は、OSではHR 0.81 (95% CI: 0.70-0.94, $p<0.0041$) でPFSを1.7か月改善したに過ぎなかったが、高リスク群に対するサブセット解析ではHR 0.68 (95% CI: 0.55-0.85, $p<0.001$) でPFSを5.4か月改善し、HR 0.64 (95% CI: 0.48-0.85, $p<0.002$) で中間解析時点のmedian OSを7.8か月改善している。

プラチナ感受性再発卵巣がんに対して実施されたOCEANS 試験ではgemcitabine+carboplatin (以下、GC) 療法へのBEVの上乗せ効果が検証された。ArmⅠ (GC+プラセボ) に対し、ArmⅡ (GC+BEV併用+BEV継続) として比較した結果、HR 0.484 (95% CI: 0.388-0.605, $p<0.0001$) でPFSを4.0か月改善し、中間解析時点のmedian OSを5.6か月改善している。これらの結果から、BEVは高リスク群に対する初回化学療法後の維持療法や再発治療に、単独または化学療法との併用で効果が期待できると考えられた。しかし、投与量や投与スケジュール、投与期間など本邦での承認を取得するためにはさらなる検討が必要となろう。

3. 乳がん (抗Her2治療の最新情報-lapatinib+trastuzumab)

lapatinibは抗Her2作用とチロシンキナーゼ阻害作用の2つを併せもつ乳がん治療剤であり、*in vitro*の試験で、乳がん細胞にlapatinibとtrastuzumabを併用すると、p-ErbB2およびp-Erk1/2の2つの腫瘍増殖シグナルが減少することが観察されている。一方、lapatinibは、trastuzumabの併用にかかわらずヒト乳がん細胞の増殖を抑

制することがわかっている。phase I 試験では、lapatinibの体内動態はtrastuzumabの併用で変化せず、下痢が重大な副作用で、吐き気、倦怠感などの副作用もlapatinibの用量依存的に増加していた。

lapatinibにtrastuzumabを併用することでpathological complete response（以下、pCR）の割合が向上しているかどうかを5つの臨床試験成績を比較することで検討した。比較した5つの試験は、（1）GlaxoSmithKline（GSK）による試験（lapatinib 1,500 mg単剤とlapatinib 1,000 mg + trastuzumab併用の比較）、（2）Neo-ALLTO試験（trastuzumabあるいはlapatinibの単剤と併用比較）、（3）Gepar Quinto試験（術前にtrastuzumabと化学療法、術後にtrastuzumabあるいはlapatinibを投与）、（4）米国腫瘍放射線治療グループによる試験（trastuzumabあるいはlapatinibの単剤と併用の3群に対し、術前にtrastuzumab投与後、化学療法を上乗せし比較）、（5）Cher-Lab試験（生検でHer2陽性手術可能な乳がんをtrastuzumabあるいはlapatinibの単剤と併用の3群に分け、術前に化学療法を上乗せして比較）である。

これら5つの試験ではいずれも化学療法の種類にかかわらず術前に抗Her2薬を併用することで単剤よりもpCRの割合が増加した。また、estrogen receptor（以下、ER）の有無で分けてみると、すべての試験でtrastuzumabおよびlapatinib単剤、併用いずれの群においてもER陰性群がER陽性群よりもpCRの割合が増加していることがわかった。

しかし、治療完遂率はlapatinib群で有意に低く、特に下痢の副作用が多かった。その他の副作用は治療継続に影響しなかったが、lapatinib併用群では20～30%がGrade 3～4の下痢を引き起こしていた。現在、術前化学療法としてpaclitaxelを16週間、あるいはadriamycin cyclophosphamide（以下、AC）からpaclitaxelの化学療法に抗Her2薬を単剤あるいは併用投与した試験や、ALTTO試験として抗Her2薬の併用を同時施行するか、trastuzumabからlapatinibに移行する群に分けた4群の比較試験が実施されている。

pCRが生存率の向上あるいは長期にわたるPFSの改善につながるかどうか、またpCRが新しい抗Her2薬探索の副次評価項目になり得るかどうかを米国食品医薬品局（FDA）も注視している。2011年のASCOでは、Gepar Quinto試験でtrastuzumabと化学療法を施行した群をER/progesterone receptor（以下、PR）（±）で分けてpCRとDFSを比較した結果が発表された。それによるとER陰性患者では明らかにpCR群のDFSが高く、その一方でER陽性患者では、pCRはDFSにつながっておらず、pCRのみではtrastuzumabと化学療法の併用患者におけるDFSを予測することができないと報告された。

lapatinibとtrastuzumabという2つの抗Her2薬の併用は、それぞれの単剤投与よりも効果的であった。今後は、これらの治療法がどのような患者に有用で適応可能であるかを検討する必要がある。また、新規の抗Her2薬に比較してどれほど効果的であるかも検討する必要がある。

Ⅲ．総 括

本邦では、薬学教育が6年制となった一方で、がん専門薬剤師およびがん薬物療法認定薬剤師の認定者が着々と増加しているが、専門薬剤師制度の先進国である米国は、その養成、生涯研修ともさらに進んでおり、業務内容、医療機関勤務薬剤師数、社会的地位とも、日本では一層の向上の余地があることを実感するとともに、日々の業務について米国と全く同様に行うのではなく、日本の医療に合わせた質の高いがん専門薬剤師の業務を実践していかなければならない必要性を痛感した。

貴重な機会を与えていただいた公益財団法人小林がん学術振興会に深謝し、本派遣研修で得られたものを還元すべくさらなる研鑽を積みみたいと思う。

第1回がん看護専門看護師海外研修助成事業の研修を終えて

小松 浩子（慶應義塾大学看護医療学部・教授）

平成23年度より、公益財団法人小林がん学術振興会の新しい助成事業として、「がん看護専門看護師海外研修助成事業」が開始された。私は、この研修の初代団長を仰せつかり、3名の研修生と一緒にがん看護分野の高度実践看護について深く学ぶ機会をいただいた。

海外の実地研修から「がん看護分野の高度実践看護」の役割・機能、今後への課題を学ぶ機会は、実に刺激的で実り多いものであった。私はもちろんだが、研修生全員が自身のキャリア発達に向かうベクトルを大きく広げる機会を得たと思う。

報告に当たり、本研修の目標および研修計画概要を表1に、研修施設および研修生を写真1, 2に示す。

本研修の特徴の一つは、研修者が米国で活躍する高度実践看護師（Advanced Practice Nurse：APN）の実践に同行し、がん看護専門看護師（Oncology Clinical Nurse Specialist：OCNS）やナースプラクティショナー（Nurse Practitioner：NP）として、どのような役割を果たしているかを彼らのダイナミックな相互作用から探求できる点にある。

また、実地研修に先駆けて行われたレクチャーやワークショップでは、がん薬物療法の最新の治験、米国におけるAPNの歴史的変遷と役割、がん看護政策、ケアの質保証など、がん医療・看護のトピックを学び、米国と本邦の医療システムの違いに関しても明確にすることができた。レクチャー・ワークショップの合間のランチタイムでは、日米のがん看護を先導する仲間として互いのビジョンが楽しく交わされた（写真3）。

実地研修を経て最終日まとめの会では、次のような成果が上げられた。

1. 米国（カリフォルニア州）におけるがん看護分野の高度実践看護師の役割機能 およびコンピテンスの理解

clinical nurse specialist（CNS）は主として、①複雑で脆弱な健康問題をもつがん患者のケア管理、②学際的なチームメンバーの教育・支援、③ヘルスケアシステムの変化と改革の促進を担っていた。そのため、リーダーシップおよび変革推進はCNSのコンピテンスとして重要であった。また、CNSの活動のアウトカムはCNSを含むチーム・組織として評価されるものであった。

表1 研修概要

研修参加者：奥 朋子（千葉大学医学部附属病院） 大内紗也子（京都大学医学部附属病院） 佐久間由美（聖隷三方原病院）
研修期間：平成23年9月5～8日
研修内容： ・ レクチャー・ワークショップ UCSF Laurel Heights Campus ・ 見 学 UCSF School of Nursing/Medical Center UCSF Oncology Unit/Cancer Center Stanford Medical Center/Cancer Center ・ シャドーウィング UCSF Medical Center at Parnassus（Oncology Unit/Oncology Outpatient Clinic） UCSF Medical Center at Mt. Zion（Cancer Center）



写真1



写真3



写真2

NPは主として、個別の患者のケア，治療的介入の一連をマネジメントする。ヘルスケアシステムにおける安全性，効率性，効果性の評価を視野に入れ，ケアにより患者にとって最善のアウトカムを得ることをめざす。契約を結ぶ組織の要請によりNPの実践領域（scope of practice）は多様である。NPのコンピテンスとしてケアの質保証，実践の説明責任が強く求められる。

2. 米国と日本の高度実践看護師の相違

わが国の高度実践看護師はCNSだけである。そのため，CNSのなかには米国のNPに求められている，個別のがん患者のケア・治療的介入のマネジメントの機能を果たしているものも存在する。今後がん医療の進展に伴い，NPの役割を含む新たなCNSの役割拡大を検討していく必要があると考える。

なお，本研修の副次的な成果として，視察を行ったStanford UniversityのDr. Chan Garrettと情報交換を継続している。具体的には，下記の日程で学術交流を行った。

◆Dr. Chan Garrettを慶應義塾大学大学院の講義のために招聘した。

日時：2012年3月9日（金）

場所：慶應義塾大学看護医療学部

新宿区信濃町35 慶應義塾大学信濃町キャンパス孝養舎

以上述べたように初回の研修であったが，3名の研修者の熱意と優れた研修コーディネーターの計画・支援により，実り多い研修とすることができた。研修にかかわっていただいた国内外のすべての関係者に心より感謝いたします。ことに，本研修プログラムの企画・コーディネートをして下さった金森裕子氏，喜吉テオ絃子氏，併せて本研修の助成をいただきました公益財団法人小林がん学術振興会に改めてお礼申し上げます。

日米がん専門薬剤師交流フォーラム報告

大石 了三（九州大学病院・薬剤部）

公益財団法人小林がん学術振興会の助成によるがん専門薬剤師海外派遣事業が平成21年より開始され、1名の団長と3名の助成者が毎年11月米国を訪問している。

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（以下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への参加および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、本邦におけるがん医療の向上に貢献することである。

今回、本事業の一環として海外派遣事業の研修先であるMSKCCの研修担当のAdelがん専門薬剤師を本邦に招聘して、MSKCCで研修を受けた第1回、第2回の6名のがん専門薬剤師海外派遣事業助成者および今年、研修に参加する第3回がん専門薬剤師海外派遣事業助成者3名と団長の国立がん研究センター中央病院の山本弘史薬剤部長、地元より旭川医科大学病院薬剤部の小野尚志がん専門薬剤師の参加の下、日米がん専門薬剤師交流フォーラムが平成23年7月8日旭川において開催された（写真1）。

交流会では、参加者全員の自己紹介の後、第1回、第2回の海外派遣事業助成のがん専門薬剤師6名より「How have you utilized the experience you gained in MSKCC as an Oncology Clinical Pharmacist?」のテーマで英語による発表があった。1演題ごとに、Adelがん専門薬剤師や他の参加者より、多くの質問やコメントがあり活発な討論が行われた（写真2）。発表内容を発表順に報告する。

がん性疼痛患者に対して経口モルヒネやオキシコドンから経皮吸収型フェンタニルに変更する場合に高用量が必要になる予測因子：京都府立医科大学附属病院・薬剤部 神林 祐子

現在、院内の疼痛治療・緩和ケア部のメンバーで医師、看護師とともに患者の回診を行っている。経口モルヒネやオキシコドンから経皮吸収型フェンタニルに変更する場合に、換算量よりも高用量のフェンタニルが必要になることが多い。どのような要因が関係しているのか、当院においてオキシコドンやモルヒネの徐放剤から経皮吸収型フェンタニルに変更された末期がんの入院患者76名を対象に検討した。その結果、性別、年齢、がん腫、臨床検査値などより男性、高齢者、乳がん、総蛋白量、アラニンアミノトランスフェラーゼが有用な予測因子であることが判明した。特に、進行乳がん患者では骨転移が高頻度に発現し疼痛治療を行うことが多いので注意が必要である。

エビデンスに基づく薬物療法および支持療法の確立に貢献するため、研究を継続し、薬剤師からエビデン



写真1



写真2

スに基づく薬物療法に関するメッセージを発信していきたい。

外来化学療法におけるBCOPSの役割：松山赤十字病院・薬剤部 村上 通康

MSKCCでの研修の経験を外来化学療法の薬剤師の業務に取り入れている。具体的には血液検査のチェックと投与中止、用量調節の提案、有害事象のモニタリングと適切な支持療法についての迅速な提案である。平成23年標準制吐療法について提案した折りに、医師と患者で有害事象に対する認識に大きなギャップがあることを感じた。院内の制吐療法と悪心・嘔吐の実態を検討したところ、ガイドラインの遵守率はHEC群、MEC群ともに約20%で、Grade 2以上の遅発性悪心の発現率はHEC群73%、MEC群で31%であった。これらの結果を化学療法委員会に提示し、ガイドラインを遵守した制吐療法の実施を進めたところ、その後制吐療法の質が向上した。

その他にも有害事象の管理において薬学的観点から解釈を試み、考えられる最良の解決策を提案している。チームのメンバーは互いに能力を尊重しながら「患者のQOLを維持する治療を継続する」という同じ目標に向かって業務に従事している。

がん治療における質と安全性の向上へのチャレンジ：九州大学病院・薬剤部 渡邊 裕之

当院ではがん化学療法において効率的な患者ケアを行う目的で、投与スケジュールと薬物有害反応（ADR）が記載されている「患者指導シート」を作成している。このシートを活用することにより患者の安全性に寄与し、患者が納得できるがん化学療法を行うことができる。

多くの病院では医学的および薬学的観点よりがん化学療法レジメンの妥当性を評価するためにレジメン審査委員会が設置されており、この委員会において薬剤師が重要な役割を担っている。しかし、レジメンの評価は薬剤師の経験や能力により異なっている。そこでまずレジメンチェックを標準化するために、レジメンチェックシートを作成し、薬学的および医学的観点より順次評価を行っていけるようにした。さらに、レジメンに関する情報を評価する際のフローチャートなどの支援ツールを作成した。これらはがん化学療法に関する知識や経験の少ない薬剤師の教育にも役に立つ。

がん治療において質および安全性を向上させることが自分の使命であり、MSKCCで習得した経験をがん治療における薬剤師業務の価値や影響の評価に生かしていきたい。

MSKCCで習得したことを当院で薬剤師としてどのように自分の業務に活用しているか：

鹿児島大学医学部・歯学部附属病院・薬剤部 牛山 美奈

MSKCCでの研修後に薬剤師の業務として重要なもののリストを以下のように作成した。1) 肝・腎機能、薬剤の投与量、他剤との相互作用に関する処方箋チェック、2) 栄養状態、アレルギーの有無、投与経路の評価、3) 良好なコミュニケーションによる医療スタッフ間での最新情報の共有化と患者ケアへの提案、処方薬や一般薬に関する患者指導。

患者中心の医療は薬剤師が患者と直接触れ合うことではない。治療薬のモニタリングをととしても有効な治療に貢献できる。当院では腎排泄型薬剤の処方チェックを強化している。当院の処方箋にはeGFRの下限值が薬剤名の右側に記載される。たとえばクラビットではeGFRが70を下回る場合は減量が必要である。そこで、患者の腎機能を調べ投与量を決定する。この方法により、経験の浅い薬剤師でも腎排泄型薬剤の鑑査漏れがなくなった。

薬剤師の特異的な業務として抗がん剤の選択に有用な*in vitro*がん化学療法感受性試験を行っている。口腔がん患者を対象に生体標本を用いて2種類の*in vitro*がん化学療法感受性試験を実施した結果、臨床効果と正の相関を示した。今後もMSKCCでの研修の経験を薬剤師業務の展開に生かしていきたい。

私の患者ケアは早朝ラウンドから始まる：医療法人社団慈成会東旭川病院・薬局 里見 真知子

ルーチン業務として早朝7時45分～8時30分に病棟を回診し、食事量、排尿・排便頻度、バイタルサインを確認し、薬剤の有効性および安全性を評価している。その後、8時30分からの病棟ミーティングに毎日参加する。日中は、入院患者の既往歴、臨床検査値データなどを確認し、カウンセリングを実施している。症例カンファレンスには毎週参加し投与レジメン、薬物相互作用、投与量、薬剤選択などに対して意見を述べている。また、がん性疼痛の患者には管理記録を用いて状態を聞き、鎮痛薬の効果を評価し疼痛ケアを行っている。外来化学療法においても、安全キャビネットが近くにあるので、抗がん剤調製前後に患者に状態を詳しく聞きカウンセリングを行っている。

オキサリプラチンによる重度のしびれを予防するために化学療法施行時にCTCAE、DED-NTCや当院で作成したGrade評価基準を活用しており、「進行大腸癌患者における質問票を用いたオキサリプラチンによる末梢神経障害の調査」という論文発表を行った。また、平成23年のASCOにおいて「オキサリプラチン誘発神経毒性の急性冷感過敏におけるTRPM8の役割」を発表した。MSKCCでの研修の経験を生かして早朝の回診、臨床研究を継続していきたい。

当院のがん治療における薬剤師の役割：徳島赤十字病院・薬剤部 組橋 由記

当院では、がん治療において薬剤師が多くの業務にかかわっており、院内において重要な役割を担っている。がん化学療法のスケジュール決定後、医師が患者に対して説明を行った後、薬剤師が再度説明し、患者が理解しているか確認を行って同意文書を取得している。化学療法の費用についても薬剤師が説明し、患者や家族が高度医療に対する償還制度についての説明を希望される場合はソーシャルワーカーに連絡している。医師のレジメンオーダーに対しては、薬剤師は当日の臨床検査データなどを確認しチェックを行い、抗がん剤調製室に連絡する。がん化学療法開始時にはアレルギー、既往歴、臨床検査値および併用薬剤の有無を再確認している。外来化学療法室では有害事象のモニタリングを行っており、患者が医師の診察を受ける前に薬剤師が疼痛、呼吸困難、腹部膨満感などを評価し、投薬に関する提案を行っている。

MSKCCでの研修後、薬剤師が患者の症状をさらに評価し、投薬について提案できるように、現在、悪心・嘔吐、手足症候群、発疹および好中球減少のマニュアル作成に取り組んでいる。また、標準化学療法および緩和ケアなどの基礎に関する薬剤師教育を計画している。

6名の発表後、Adelがん専門薬剤師より学校での薬学教育は不十分で日本でのレジデントプログラムを開始することが必要であること、レジデントトレーニングは看護師、患者および医師とのコミュニケーションのとり方を学ぶ上で有用であること、若い薬剤師は医師とのコミュニケーションをとることができるよう、もっとトレーニングを受けなければならないとの指摘があった。最近分子標的薬剤が非常に増えており薬剤師もたいへんであるが、本日、フォーラムに参加したがん専門薬剤師は実際高いレベルのトレーニングを行い業務を実践していることに非常に感銘を受けたと感想を述べられた。

MSKCCという米国の著名ながんセンターを訪問し、The Chemotherapy Foundation Symposiumで最先端のがん治療成果に接することができるプログラムに参加した皆様方からその後の活動報告を聞き、すべての病院においての取り組みが日々向上していることを知りたいへんうれしく思った。また、MSKCCのAdelがん専門薬剤師とディスカッションできたことはたいへん有益であった。

平成23年及び平成24年度事業経過報告

(平成23年7月1日～平成24年6月30日)

公益目的事業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6回研究助成

公募時期 平成23年11月1日～平成24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：7名，革新的研究臨床：8名
先駆的研究基礎：78名，先駆的研究臨床：41名
合計：134名
助成決定 平成24年4月27日選考委員会及び5月14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24年6月23日

会誌発刊

会誌「展望」No.5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2の第1回の表彰者の一覧および表彰式の写真を掲載し，公益目的事業1～3までのすべての事業について報告できるようになった。

刊行時期 平成23年10月28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

公益目的事業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2回助成

公募時期 平成23年9月1日～平成23年12月12日
公募方法 当法人及び第10回アジア臨床腫瘍学会ホームページ
応募結果 応募数：9件（4ヶ国）
選考対象数：6件

表彰者決定 平成24年2月21日選考委員会及び3月19日理事会で審議決定
表彰総数 2件
表彰金額 100万円（1件につき） 総額200万円
表彰式 平成24年6月13日：第10回アジア臨床腫瘍学会（ソウル：韓国）

公益目的事業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）

公益目的事業3-1 がん専門薬剤師継続教育助成

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、日本医療薬学会のホームページ等にて応募
応募結果 応募件数：10件
助成決定 平成23年3月25日選考委員会及び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 薬剤部長 山本 弘史
助成金額 1名45万円 総額180万円
研修内容 米国がん専門病院（Memorial Sloan-Kettering Cancer Center）での実地研修ならびに国際シンポジウム（The Chemotherapy Foundation Symposium）に参加することにより、がんの薬物療法の理解を深めるとともにがん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師の役割等の情報を収集する。
研修期間 平成23年11月7日～平成23年11月13日
研修結果 平成23年12月28日に団長及び研修者4名全員の報告書を受領した。
展望No.6に掲載。

日米がん専門薬剤師交流フォーラムの開催

開催日時：平成23年7月8日 18時～20時
開催場所：旭川グランドホテル 6階「リンデンの間」
開催目的：当法人のがん専門薬剤師の海外派遣事業助成者の継続教育のために、米国派遣先（Memorial Sloan-Kettering Cancer Center）のNelly G. Adelがん専門薬剤師を招聘し、海外派遣助成者と交流フォーラムを開催した。

開催内容（プログラム）

司 会：大石 了三（九州大学病院 薬剤部長）

テーマ：「How have you utilized the experience you gained in MSKCC as an Oncology Clinical Pharmacist？」

演 者：神林 祐子（京都府立医科大学附属病院 薬剤部）

村上 通康（松山赤十字病院 薬剤部）

渡邊 裕之（九州大学病院 薬剤部）
牛山 美奈（鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 薬剤部）
里見眞知子（医療法人社団慈成会東旭川病院 薬局）
組橋 由記（徳島赤十字病院 薬剤部）

特別発言：Nelly G.Adel, Pharm.D., BCOP, BCPS MSKCC

第4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24年1月4日～平成24年3月16日
公募方法 当法人及び日本病院薬剤師会、日本医療薬学会のホームページ等にて公募
応募結果 応募件数：9件
助成決定 平成24年4月12日選考委員会及び5月14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株式会社日立製作所日立総合病院 薬務局 四十物由香
②岩手医科大学附属病院 薬剤部 佐藤 淳也
③名古屋大学医学部附属病院 薬剤部 宮崎 雅之
団 長： NTT東日本関東病院 薬剤部長 折井 孝男
助成金額 1名45万円 総額180万円
研修内容 米国がん専門病院（Memorial Sloan-Kettering Cancer Center）での実地研修ならびに国際シンポジウム（The Chemotherapy Foundation Symposium）に参加することにより、がんの薬物療法の理解を深めるとともにがん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師の役割等の情報を収集する。
研修期間 平成24年11月5日～平成24年11月11日（予定）

公益目的事業3-2 がん看護専門看護師継続教育助成

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
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日選考委員会及び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（UCSF Medical Center, Stanford Medical Center）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

研修結果 平成23年12月28日に団長及び研修者4名全員の報告書を受領した。
展望No.6に掲載。

第2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24年1月4日～平成24年2月29日

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24年3月30日選考委員会及び5月14日理事会で審議決定

助成対象者 がん看護専門看護師4名

研修者： ①近畿大学医学部附属病院 看護部 小山富美子
②聖路加国際病院 看護管理室 中村めぐみ
③神戸大学医学部附属病院 看護部管理室 藤原 由佳
④千葉県がんセンター 看護局 山田みつぎ

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（UCSF Medical Center, Stanford Medical Center）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24年8月26日～平成24年9月1日

第6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	黒川 峰夫	東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科
	研究課題名	再発・難治性白血病における原因遺伝子と治療標的の同定
	受賞理由	難治性白血病の原因遺伝子と治療標的の同定をしようとするものであり、白血病治療への寄与が期待でき、世界の本領域をリードできる研究である。
臨床	前川 平	京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部
	研究課題名	低酸素適応幹細胞の転写制御を標的とした慢性骨髄性白血病に対する革新的治療法の開発
	受賞理由	実績も豊富で論理も明確で、新しい分子制御による慢性骨髄性白血病の治療が期待できる。

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	佐々木高明	旭川医科大学病院 呼吸器センター
	研究課題名	ALK融合遺伝子陽性肺癌におけるALK阻害薬耐性機序の解明
	橋本 茂	北海道大学大学院医学研究科 生化学講座 分子生物学分野
	研究課題名	乳癌細胞の浸潤・転移形質獲得過程の分子機序と治療標的化に関する研究
	安永 正浩	独立行政法人 国立がん研究センター東病院 臨床開発センター がん治療開発部
	研究課題名	脾臓がんを標的にした抗間質抗体・抗がん剤複合体の開発
	岡本 康司	独立行政法人 国立がん研究センター研究所 がん分化制御解析分野
	研究課題名	大腸がん肝転移を抑制するマイクロRNAの制御機構の解明
	川崎 善博	東京大学 分子細胞生物学的研究所 癌幹細胞制御研究分野
	研究課題名	癌抑制遺伝子産物APCによる新たな癌発症機構の解明と創薬への展開
臨床	石井 秀始	大阪大学大学院医学系研究科 先進化学療法
	研究課題名	低酸素応答因子Jarid制御による難治性消化器癌根絶のための新治療戦略構築
	秋吉 高志	公益財団法人がん研究会 有明病院 消化器外科
	研究課題名	miRNA網羅的発現解析に基づく直腸癌術前放射線化学療法効果予測キットの開発
	阪埜 浩司	慶應義塾大学 医学部 産婦人科学教室
	研究課題名	子宮体癌に対するmicroRNAを用いた医薬および診断法に関する基盤的研究
	米盛 勸	独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 乳腺科・腫瘍内科
	研究課題名	早期乳癌患者の遺伝子発現プロファイルに基づく化学療法の効果予測
	清井 仁	名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
	研究課題名	リガンド依存性耐性機構の克服による効果的受容体型チロシンキナーゼ阻害剤療法の開発

公益財団法人小林がん学術振興会 第6回 研究助成金贈呈式



平成24年6月23日 於：経団連会館 ルビールーム



第2回 Kobayashi Foundation Award 表彰者一覧

研 究 課 題 名	申 請 者		
	所 属 機 関	氏 名	国 籍
Development of new therapeutics for gastric cancer	Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine and Hospital	Yung-Jue Bang	Korea
表 彰 理 由			
胃癌に対する分子標的治療薬の多くの臨床試験を実施し、その成果は一流誌に掲載され、国際的に高く評価されている。			
研 究 課 題 名	申 請 者		
	所 属 機 関	氏 名	国 籍
A translational research of reversing acquired EGFR-TKI resistance in nonsmall cell lung cancer patients	Graduate Institute of Oncology, National Taiwan University College of Medicine	Chih-Hsin Yang	Taiwan
表 彰 理 由			
肺癌領域での薬剤耐性関連遺伝子の研究を多く行っており、EGFR-TKIとGefitinib耐性株との関係、EGFRとHER2の両方を阻害するAfinib等を利用した先進的な治療等のさらなる研究の発展が期待される。			

第2回 Kobayashi Foundation Award 表彰式



平成24年6月13日 於：COEX Convention Center, Auditorium（ソウル：韓国）

第4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	折井 孝男	NTT東日本関東病院 薬剤部
研修者	四十物由香	株式会社日立製作所日立総合病院 薬務局
研修者	佐藤 淳也	岩手医科大学附属病院 薬剤部
研修者	宮崎 雅之	名古屋大学医学部附属病院 薬剤部

第2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
研修者	小山富美子	近畿大学医学部附属病院 看護部
研修者	中村めぐみ	聖路加国際病院 看護管理室
研修者	藤原 由佳	神戸大学医学部附属病院 看護部管理室
研修者	山田みつぎ	千葉県がんセンター 看護局

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	垣添 忠生	公益財団法人日本対がん協会	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	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	大沼 尚夫	Division of Hematology and Oncology, Mount Sinai School of Medicine	Professor of Medicine
評 議 員	白坂 哲彦	北里大学北里大学生命科学研究所 徳島大学医学部	客員教授 客員教授
評 議 員	関谷 剛男	公益財団法人佐々木研究所 附属佐々木研究所	理事 所長

(2012年7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	伊賀 立二	東京大学 日本病院薬剤師会	名誉教授 元会長
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 元理事長
理 事	門田 守人	公益財団法人がん研究会 有明病院	病院長
監 事	高橋 嗣雄	公認会計士 新日本監査法人	元代表者員
顧 問	杉村 隆	日本学士院	幹事
顧 問	坪井 栄孝	財団法人慈山会医学研究所 日本医師会	名誉理事長 元会長
顧 問	小林 幸雄	大鵬薬品工業株式会社 大塚ホールディングス株式会社	特別相談役 取締役

(2012年7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	愛知医科大学医学部 腫瘍免疫寄附講座 名古屋市 病院局	教授 顧問
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	特命教授
選考委員	西條 長宏	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会	特別顧問
選考委員	杉山 雄一	独立行政法人理化学研究所 社会知創成事業 イノベーション推進センター 杉山特別研究室	特別招聘研究員
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	公益財団法人がん研究会 有明病院	病院長

(2012年7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	愛知医科大学医学部 腫瘍免疫寄附講座 名古屋市 病院局	教授 顧問
選考委員	西條 長宏	特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会	特別顧問
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	公益財団法人がん研究会 有明病院	病院長

(2012年7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 長	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	濱 敏弘	公益財団法人がん研究会 有明病院	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
選考副委員長	山本 弘史	独立行政法人国立がん研究センター中央病院	薬剤部長

(2012年7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	前看護部長

(2012年7月1日現在)

<第7回>

小林がん学術振興会 研究助成 応募要項

(交付の趣旨)

当法人は、がん薬物療法に関する革新的研究に対する助成及び表彰並びに先駆的研究に対する助成を行うことにより、がんの薬物療法の治療成績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（1962年4月1日以降生誕者対象）

応 募 期 間：平成24年11月1日～平成25年2月22日

応 募 締 切：平成25年2月22日（金）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のこと

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25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25年6月

研究助成金贈呈式：平成25年6月22日（土）

研究結果提出期限：平成26年5月30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/> E-mail: info@kficc.or.jp

展望

Promising Vistas in Cancer Research **No.6** 2012

平成24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
