

展望

Promising Vistas in Cancer Research

No. **7** 2013



目 次

ごあいさつ	森山 泰寿 … 1
現状と展望	
特別寄稿 癌研究事始めを懐古して	螺良 英郎 … 2
アジアにおけるがん対策—国際連携の現状と今後の展望	赤座 英之 … 4
がん専門薬剤師の役割と展望	安原 真人 … 8
がん看護専門看護師の現状と最近の動き	小島 操子 … 10
表彰及び助成の報告	
RNAスプライシング変異による骨髓異形成症候群（MDS）の発症機構の 解明と新規治療薬の開発	小川 誠司 … 13
消化管間質腫瘍（GIST）の遺伝子変異（driver mutations）の網羅的解析と 治療標的探索	西田 俊朗 … 21
第6回研究助成の研究結果報告（要旨）	26
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報告	31
第2回がん看護専門看護師海外研修報告	37
法人報告	
平成24年度事業報告書及び平成25年度事業経過報告	42
第7回研究助成金受領者一覧	46
第7回研究助成金贈呈式写真	47
第5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	48
第3回がん看護専門看護師海外研修助成者一覧	48
評議員，役員等及び選考委員名簿	49
第8回小林がん学術振興会研究助成応募要項	52

〈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）

杉村 隆 記

ごあいさつ

代表理事 森山 泰寿

私は、本年6月の理事会において、7年間代表理事を務め、当法人の発展に努められました松本忠昌氏の後任として代表理事に就任致しました。

公益財団法人「小林がん学術振興会」会誌「展望」第7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も本年で7年目を迎え、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19件、若手研究者を対象とした先駆的治療法に対する研究138件、合計157件と過去最高の応募がございました。この事業が多く研究者に広く、認知されてきた結果だと思っております。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及び先駆的研究では本年度は応募件数と研究内容などを考慮して、助成件数を2件増やし12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、日本発の創薬として“がん”薬物療法の治療成績向上に貢献するものと期待しております。

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ました「Kobayashi Foundation Award」の第3回の応募を本年8月より開始致しました。

全世界の“がん”の死亡者数の半数を超えていますアジア地区において、その治療成績の向上に少しでも貢献できることを期待しております。

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”専門薬剤師及び“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ております。毎年、継続教育として実施しております海外研修に加え、薬剤師では研修結果報告会を兼ねた講演会を昨年度より実施致しております。“がん”薬物療法分野においてチーム医療の一員として益々、その重要になる専門的な知識、技能を有する薬剤師、看護師の方々の資質向上に少しでも貢献できればと考えております。

2011年には年間約36万人の方々が“がん”で亡くなっており、急速な高齢化に伴い、今後、さらに“がん”の死亡者数が増加することが予想されます。

下記の事業を通じて、当法人の使命であります「がん薬物療法分野の治療成績向上」をめざすことにより、「がん対策推進計画」の全体目標に掲げられております“がん”による死亡数の減少、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に少しでも貢献できますように、努力して参ります。

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25年10月吉日

癌研究事始めを懐古して

結核予防会大阪府支部 顧問

螺良 英郎

はじめに

米寿を迎えた高齢者となった。医学の現役を退いて長い。したがって医学、医療の昨今の知識に縁がない。以下の一文を草するのも躊躇したが懐古を諒としていただきたい。

I. 1945年（昭和20年）ごろの医学研究のたどった道

第二次世界大戦は日本にとって科学、文化の鎖国時代であった。医学もしかりである。いったん研究は止まるとその遅れの差はなかなか縮まらない。1945年に戦いが済んでわれわれ20年代の者はアメリカの医学の進歩に驚愕した。アメリカに学ぶ、それが当時の合い言葉であった、すべてがアメリカ、アメリカである。アメリカに留学する、アメリカで医学研究に従事する、アメリカの医学臨床を修得する、それを日本に持ち帰る。江戸をみてきた若者が地方に戻って歓迎されるのと似ている。アメリカに留学するものが少ない間は価値も効果もあった。そうしたアメリカへの医学一辺倒が続いて60年経た今、優秀な成功者を除いて一般はどうか。アメリカに1年ないし2年いて研究した、日本に戻った、研究室に戻ったが修得した知識技術はだんだん古びてくる、研究を諦めて臨床医になってアメリカ礼賛と懐古だけが残っている、真似事では彼我の距離は縮まらないままである。それでも今日もまた若者はアメリカ留学に旅立っている。

もちろんアメリカ一辺倒でなく、今や世界各地で日本人の英知と勤勉が世界の科学の進歩を支えている。基礎医学の研究はすばらしい、しかし、臨床医学ではどうか。日本の優れた機械工学をはじめとする科学分野の技術、理論の進展があるのに、臨床医学ですばらしい世界のリーダーとなる広い分野でのレベルアップに今一つ物足りない感がある。

II. カビの研究から癌研究への転換

ここで私のたどった癌研究の裏話をさせていただく。1950年に大阪大学を卒業して結核、胸部疾患を専門とする第三内科に所属した。汎発性モリニア症（全身性カンジダ症）が堂野前維摩郷教授らによって1952年に報告された。私はそれまでカビのことを研究した体験があるという理由で、カビ（真菌症）研究で卒業後の若い時代を過ごした。ほぼ10年を経て、山村雄一教授の時代になった。肺癌がこれからの課題であるという山村先生の発想から肺癌グループが新たにスタートして、スタッフも変わり、私がリーダーとなった。ところがリーダーはもとよりスタッフ全員、癌の「が」の字も知らない。山村先生は日本の癌研究のリーダーになられたが、われわれにとっては「癌研究事始め」であった。癌研究の予備知識がないのがかえってよかったかもしれない。それにしても山村先生の絶大、強力な指導力があってこそその癌研究事始めで右往左往することなくスタートし得た。私個人は36歳の、研究者としてはとうが立っての第二の研究人生のスタートであった。

カビから癌研究へ転向したので「研究者は初心（私にとってはカビ研究を）忘るべからず」との忠告も受けたが、私としては転向もまた楽しく、それまでのカビの勉強も決して無駄ではなかった。このことはその後の経緯でわかっていたいただけるだろうし、どういう研究でも医学の上ではつながりがあるものだと平素から信じている。私以下癌研究にはズブの素人集団で、よくも大胆にチャレンジしたものだとか今から考えると冷汗がでる。山村先生からみた素人集団の癌研究への取り組みは、泥臭くてもよいから大きい目標にチャレンジしてみようという方針であった。ある時、山村先生がいわれた。「研究には着実に論理的にやっていく貯蓄型研究と泥臭いがヤマをかけたような博打型研究とがある」。癌研

究については貯蓄型より博打型であったほうがよいと考えられていたようである。それもリーダー以下素人集団を計算に入れてのことと思う。

癌研究事始めからだいぶ月日経って平尾文男さんがウサギの肺癌作成にやっと成功した。アイソザイム分析も当初の癌の生化学の時流に乗ったとはいえ、今一つ癌診断には決定打がでなかった。「癌は偉いからなあー」という山村先生の嘆きそのままにわれわれも癌研究の壁は厚いと痛感した。

Ⅲ. 癌転移の研究について

徳島大学に第三内科が創設され、研究テーマの一つに転移を取り上げた(1972年)。当時、佐藤春郎先生(東北大学)を頂点に転移という現象をいろいろな角度から研究されていたころであった。文部省の日米共同癌研究のテーマの一つに転移が加えられて、予備打ち合わせに佐藤先生に従ってNational Cancer Institute (NCI) で会ったアメリカ側の若手のホープが、後に世界の転移研究のリーダーとなったDr.Fidlerであった。私はやや古典的な考えではあるが、凝固系阻害物質の作用機作と転移抑制についてかなりまとまったことをしていた。

最終的(1983年まで転移班の班長を勤めさせていただいた)には、微小転移(マイクロメタステーシス)の段階であれば宿主の免疫力でもって抑制が可能ではないか、という夢の下に宿主への修飾物や方法を模索したが、志半ばで班も改組、私も徳島大学の教授を1985年に59歳で辞して国立療養所刀根山病院の院長に転出したので癌転移の抑制は夢のまま終わった。しかし、その後Dr.Fidlerの下で学んだ徳島大学の曾根三郎前教授が転移研究を大きく展開して

すばらしい成果を上げている。

Ⅳ. 癌研究への反省

私がつどった癌研究の足跡は大したことはなかった。世界での研究の流れを変えるような評価され得る成果も哲学も生まれなかった。しかし、考え方によってはそんな高望みをするほうが癌研究者では誤っているのかもしれない。何万という研究成果のうち本当に癌患者のためにこれまで役立ったか、将来役立ち得るのがどれくらいあるだろうか。あらゆる研究成果がそれなりに価値と効果を残している反面、癌研究については反省すべきではないだろうか。だれしも自分の仕事がつつか、どんな形にせよ、癌患者をよくするために価値あるという目的意識に燃えてやっているが、その評価はたいへん難しい。医学常識からみて現代医学にはそぐわないといった研究がかえっていつか大きな発見につながることもあるかもしれない。研究をする者の自己評価も難しいが、他人の研究の価値判断をするほうがずっと難しく、誤りも生じやすい。

研究はその時代、時代で流行がある。流行の先端を走る研究をしていると研究費も入り、安心感もあり、発表して討論もできるが、流行から外れていると、とても研究を続けるわけにはいかない。癌研究に必要な多面性はあらゆる医学生物学知識の交じり合った知識の頂点に位置するといつてよい。癌以外のいろいろな研究をされた方にとつても、チャレンジできる領域だ。

「癌患者から発した問題を研究して、その成果が癌患者で活用される」のが当然のことながら癌研究の理想であろうということを最後に申し上げたい。

アジアにおけるがん対策—国際連携の現状と今後の展望

東京大学先端科学技術研究センター「総合癌研究国際戦略推進」寄附研究部門 特任教授
Deputy General Secretary of APFOCC, Director of UICC-ARO

赤座 英之

はじめに

これまでアジアは、医療水準、医療者、患者の価値観もまちまちでデータも単純比較できず、連携が難しい地域であった。経済成長が著しい一方、未だにこの地域に横たわる歴史的課題は大きく、グローバリズムとナショナリズムの「ねじれ」が先鋭に浮かび上がる地域である。

われわれは、東京大学先端科学技術研究センター「総合癌研究国際戦略推進」寄附研究部門において、アジアのがん医療における新規薬剤開発や安全かつ有効な治療法の開発などをめざす一方、アジアと欧米の疫学的背景の対比のなかに世界全体のがん克服の鍵があるのではという観点から、様々な研究を行っている。その活動の一つとして「がん」という共有課題を乗り越えることで、この「ねじれ」を是正していくことをめざし、がんをグローバル・ヘルス・アジェンダにすることなどの政策提言活動やオムニバス形式の講義も行っている¹⁾。

がんは医学のみならず政治、経済、外交、文化など、様々な課題と密接にかかわっている病であり、ある意味、「がんは、社会を映しだす鏡のようなもの」ともいえる。近年、治療を標準化する努力がなされている。それは一つの国のなかでの治療方法の標準化でもあり、また国際間共通の標準化への努力でもある。その結果、現在では、多くの疾患において国内外での標準治療マニュアル、すなわち治療ガイドラインが作成され、使用されている。しかし、このガイドラインがあればすべてのがん患者が、皆一様に標準的治療が受けられるかというと、必ずしもそうではない。ガイドラインは、科学的（医学的）根拠と様々な制約の上に作られる。いかに医学的に有効と判断された治療法でも、それがその国（地域、一定の人口）では使用できない事情があれば、その

対象には、ガイドラインに則った治療はできないということである。この制約の影響は重大である。インターネット環境が世界中に行き渡った現在、治療法の情報には、国境には関係なく、万人がアプローチできる。しかし、様々な理由でそれが実践できない場合、患者、家族、医療者など、個人的ジレンマやストレスが発生し、それが様々な社会的ストレスに発展することは、容易に予測できる。このような状況のなかでは、国際連携という語句が、アジアにおける閉塞感を脱却するための重要なキーワードとなる。

I. UICC活動とアジア連携の試み

日本においてがんの国際連携を推進している組織としては、国際対がん連合（Union of International Cancer Control : UICC）日本委員会²⁾があげられる。世界で最も古い歴史をもつ国際対がん組織であるUICC³⁾に、日本は1933年の設立委員の時から参加していたが、正式に会費を払い始めたのは1948年からである。初めは日本学術会議が日本国の代表として国別分担金を支払っていたが、その後、吉田富三博士の呼び掛けで国内の関係組織が集結し国別分担金を作ってUICC本部に送ることになった。その組織が、UICC日本委員会の始まりであり、2013年現在、がん研究会や国立がん研究センターなど、日本のがん医療を担ってきた28の団体が参加している。UICC日本委員会は委員長；北川知行、以下、幹事3名、監事2名と7種の専門委員会がある。それにUICC本部から、理事、Fellowship委員、TNM委員各1名からなる組織である。

また、UICC日本委員会は、アジア・太平洋癌連絡会議（Asian and Pacific Federation of Organization for Cancer Research and Control : APFOCC）、アジア・太平洋がん予防機構（Asian Pacific Organization

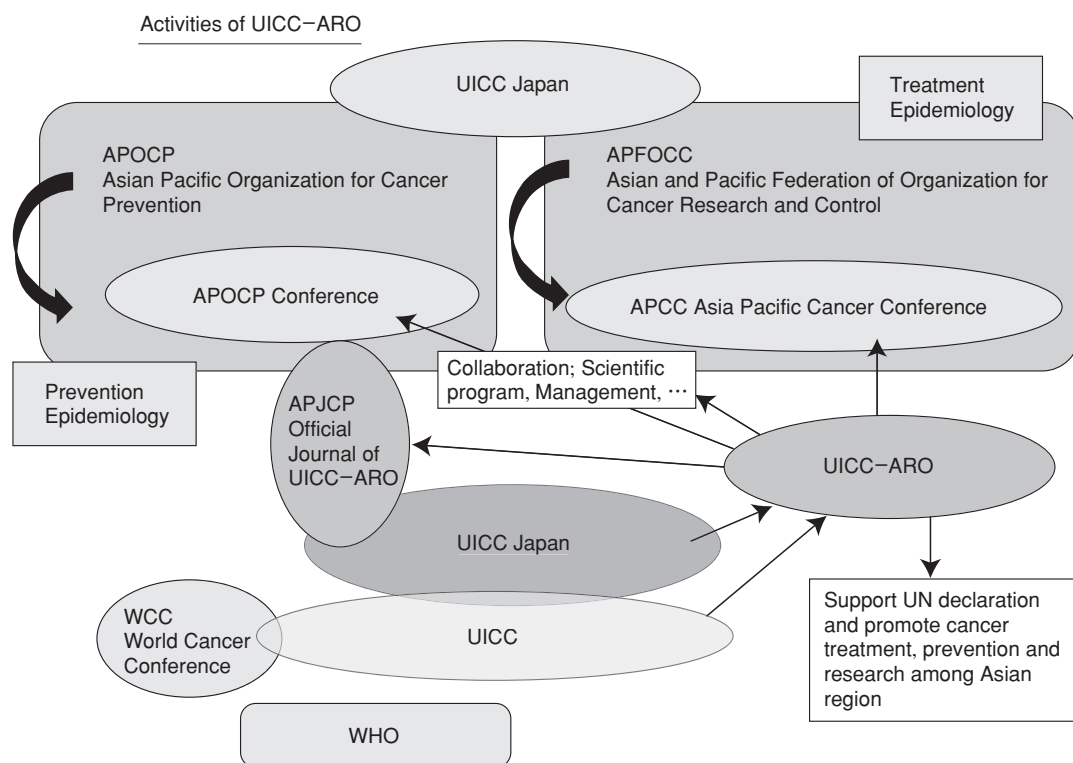


図1

for Cancer Prevention：APOCP）との関係は深く、この二つの大きなアジアのがん連携組織のための担当者をおき、緊密な連携活動を積み重ねている。Asia Pacific Cancer Conference（APCC）およびAPOCP conferenceは、APFOCCおよびAPOCPの学術会議であり、2年ごと交互にアジアの主要都市で開催されており、UICC国内委員会も開催に協力をしている。APCCについては、2009年（第20回）筑波⁴⁾、2011年ソウルで開催され、2013年は、天津⁵⁾で開催される。また、APOCPとUICC-Asia Regional Office（UICC-ARO）のofficial journalとして、Asian Pacific Journal of Cancer Prevention（APJCP）が出版されている⁶⁾。

世界で唯一の民間の大きな対がん組織として、UICCは国別分担金制度をもち、世界各国は国単位で加入していた。しかし2004年、ナショナルからグローバルへという方針の転換で、組織単位の加入となることが決定し、2006年より実施に移された。しかしながら、日本委員会は、北川知行委員長の英断の下、国別分担金と山際・吉田奨学資金の拠出のために結束して活動し、世界でも米国とならびUICCに大きく貢献してきたことを考慮して、日本のみ国内委員会としてまとまってUICCに参加するという

体制を維持することになった。この時、これまでのUICC活動は、アジアに関心が薄いのではないかという意見もでて、従来の国別分担金の一部（8万ドル）を使い、UICC-AROを創立し、アジアでのUICC活動を広げることを提案した。日本からのこの提案は、当時のUICC理事長 Franco Cavalliの支持を受け、UICC理事会の正式の承認を経て、2006年秋に、UICC運動のアジア地域での発展を期し、がん克服にかかわるアジアのあらゆる組織の連帯を強め活動を促進するために、UICC-AROが発足した⁷⁾。UICC-AROの活動は、現在、次のような理念の下に活動している。

UICCとしてのアジアにおける対がん活動に関するビジョンを明確にする。そのために情報収集や学会活動（支援）を計画・実行し、得られたエビデンスをUICC本部に提示する。

図1は、こうしたUICC-AROの活動を中心としたアジア対がん国際連携の現状を示したものである。

その活動計画としては、アジア地域におけるUICCへの理解を広げ、世界対がん宣言11か条の達成をアジア諸国とともに図っていき、世界がん会議（World Cancer Congress）へのアジア地域からの参加

を促進する。そのためにUICC-AROの活動をアジア地域における個人、団体のネットワークを広げるための活動として推進する。当面の活動の一つとして、“Economic burden of cancer in Asian countries: how should we face the current situation ?”の課題を各方面で議論し、その結果をエビデンスとして記録に残し、さらに各関連会議にて議論を重ね、2014年の第23回UICC 世界がん会議（Melbourne）にて、まとめの会議をUICC-ARO の正式プログラムとして開催することをめざす。これらの試みはすでに始動しており、第8回アジアがんフォーラム⁸⁾ や2012年の日本癌学会において、UICC セッションの名の下にround table discussionが実施され、その内容はmeeting report として出版されている⁹⁾。

II. 日韓中3か国連携の試み

われわれは前述したように、東京大学で「がん」をめぐる学際的な研究および教育プログラムに取り組む、それに呼応して韓国の延世大学、中国の天津医科大学で同種の研究および教育プログラムの実施について検討を始めている。「がん」が日韓中に共通する社会課題であるという認識はすでにあり、学際連携プログラムを実施する一定の基盤ができていいる。こうした学際連携基盤は、総合癌研究国際戦略推進講座・赤座研究室に拠点を置く、一般社団法人アジアがんフォーラム⁸⁾ が概念整理を行い、大学における講座として連携プロジェクトを発足させている。またこれは、アジアがんフォーラムがこれまで中国、韓国との学際連携に向けたプラットフォーム作りのための資源をつないできたことにより、培われてきたものである。アジアがんフォーラムという大学研究室に拠点を置きつつ活動してきた組織が、専門領域からのみ「がん」をみるのではなく、社会全体を俯瞰して日韓中の共通の課題としての「がん」をとらえるために、学際連携共同プログラムを計画してきた。しかしながら日韓中3か国の共同実施にまで至っておらず、当面、日韓2か国間での共同プログラム構築が進んでいる。

おわりに

アジア諸国の研究者と「がん」の臨床を語る時、時に議論がかみ合わないと感じることがある。治療法や治療成績などが各国でほぼ同様の報告がなされ

ることが少なくないからである。その要因として、国際的治療ガイドラインの普及があげられる。そして多くのアジア諸国では、都市部に生活する経済力のある患者や社会の上層部に位置する患者は、それら最新の治療が受けられる立場にあり、報告される内容はそのような患者を対象にしたものであるからである。このような状況下で、思い切って親しくなったアジアの研究者（臨床家）に、「ガイドラインどおりの治療を国民の何割が受けられるのか？」などと尋ねると、場の雰囲気が一瞬、凍りつくことがある。というのも、現状では国民の大多数が、レベルの高い医療を受けられる国は、アジアでは、むしろ少ないからだ。われわれは、世界的に普及しているNCCN clinical practice guidelineをアジアで使用する場合、どのように西欧の臨床実態をアジア諸国に適応できるかを議論し、いくつかのがん種についてその結果をAsia Consensus Statement として出版している¹⁰⁾。前述のグローバリズムとナショナリズムのねじれの解消の土台作りには、すべての矛盾を一度、白日の下にさらけだし、屈託のない議論を重ねることが重要と考えるからである。しかし、これには慎重な心構えが不可欠であり、政治的利害関係が生じやすいところでは、禁忌ともいえる。純粋に、学術的側面での議論から出発することが重要である。その意味でNGOであるUICCや大学というアカデミアを核とした連携は、今後、重要な役割を担っていくものと思われる。

文 献

- 1) 赤座英之、河原ノリエ・編: アジアでがんを生き延びる「東京大学横断型講義」. 東京大学出版会, 東京, 2013.
- 2) UICC日本委員会: <http://www.jfcr.or.jp/UICC/>
- 3) UICC: <http://www.uicc.org/>
- 4) Current Asia Pacific Anticancer Therapy and Research Initiative and Strategies. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **40** (Suppl.1), 2010.
- 5) APCC 2013 in Tianjin: <http://www.apcc2013.com/>
- 6) Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: <http://www.apocp.org/>
- 7) http://www.jfcr.or.jp/UICC/uicc_japan/asian_branch.html
- 8) Kawahara, N., Akaza, H., Roh, JK., et al.: The

- eighth Asia cancer forum: seeking to advance the outcomes of the UN summit: 'global health as the key to a new paradigm in cancer research'. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **42** (12) : 1222–1231, 2012.
- 9) Akaza, H., Kawahara, N., Masui, T., *et al.*: Union for International Cancer Control International Session: Healthcare Economics: The significance of the UN summit non-communicable diseases political declaration in Asia. *Cancer Sci.* **104** (6) : 773–778, 2013.
- 10) NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology, Asia Consensus Statement, Kidney Cancer v.2.2011. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney-asia.pdf
-

がん専門薬剤師の役割と展望

東京医科歯科大学医学部附属病院 教授・薬剤部長

安原 真人

がんが日本人の死因トップを占め続けるなかで、わが国のがん対策は、がん対策基本法に基づき政府が策定するがん対策推進基本計画に則り現在進められています。基本計画が重点的に取り組むべき課題のトップに、「放射線療法、化学療法、手術療法の更なる充実とこれらを専門的に行う医療従事者の育成」が掲げられ、がん医療を専門的に行う医療従事者を養成するとともに、チーム医療を推進し、放射線療法、化学療法、手術療法やこれらを組み合わせた集学的治療の質の向上を図ることが喫緊の課題とされています。

がん化学療法に関するチーム医療の担い手として、薬剤師はレジメンの管理、抗がん剤の無菌調製、患者さんの服薬指導から副作用モニタリングと多くの役割が求められています。分子標的薬などの新しい抗がん剤からオピオイド鎮痛薬や制吐薬まで様々な医薬品の情報収集とがん種別のレジメンの評価やガイドライン更新への対応は、現在選択できるがんの治療戦略を決める上で欠かせない情報となります。がんに対する基礎研究が広範に展開され、新たな臨床治療が試みられるなかで、がんワクチンやがん幹細胞を標的とする治療など従来のがん化学療法のパラダイムシフトにつながる動きもみられます。膨大な情報を取捨選択しつつ批判的に読み解き、日常の診療に必要な情報を的確に提供できる情報力が求められています。

がん化学療法を受ける時、多くの患者さんは自分の現在の状態がどうなのか、治療を受けることによってどうなるのか、副作用は何に気をつければよいのかと、不安に思っています。がん化学療法について十分な知識と経験をもつ薬剤師は、抗がん剤治療により何が起こるかを予測することができます。たとえば、アルキル化剤、アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤、シスプラチンなどの投与による脱毛は、ほとんどの例で投与後2～3週間で発現し、治

療終了後半年から1年で回復します。末梢神経障害とは具体的にどのような症状なのか、抗がん剤投与後どの時期に白血球や好中球減少症のリスクが最大となり感染症に対する防御が必要なのか、こうした情報をあらかじめ患者さんに伝えることにより、治療に対する患者さんの不安を和らげ、副作用に対する的確な対応が可能となります。

がん化学療法に伴う副作用は、前述の白血球や好中球減少症などに加え、血小板減少、悪心・嘔吐、口内炎、下痢、腎障害や膀胱障害、心毒性、間質性肺炎・肺線維症、吃逆など多岐にわたります。副作用が少ないとされる分子標的薬においても、皮膚障害や手足症候群など治療継続の障害となることが知られています。薬剤師はこれらの副作用発現を予測して、患者さんを注意深くモニターするとともに、副作用の対処法や予防手段をタイムリーに治療チームに提言し、実施する必要があります。一例として、手足のしびれや痛みを伴う末梢神経障害は白金製剤を投与された場合にしばしばみられますが、重症になると箸を握ったり、ボタンをかけたりすることが困難になり、足先のしびれにより歩行困難や転倒を起こすなど日常生活に著しい支障を来すことになります。白金製剤による慢性末梢神経障害は投与回数や累積投与量に依存することから、患者さんの治療過程を確認しつつ障害を的確に評価して、減量や休薬などの処置の必要性を判断しなければなりません。

がん化学療法の有効性評価の基準として、全生存期間が一般に用いられてきました。しかしながら、評価に長期間を要することや生活の質（QOL）を重視する価値観が普及するなかで、無増悪生存期間を主たる評価項目とする治験や臨床研究も増えてきています。そもそも治療に当たっては、がん患者さんが望むことを理解し、患者さんと治療チームが共通の目標に向かって医療を実践していくことが大原則

です。患者さんの年齢、職業、家族環境などによって、患者さんが医療に求める内容は異なりますし、病期によって希望される事柄が変化することも当然ありましょう。患者さんの希望を忖度し、希望に沿った治療計画を立案するなかで、抗がん剤の副作用はQOLを低下させる重要な因子となります。患者さんに抗がん剤使用で起こり得る副作用の具体的な症状を説明し、口内炎予防のためのうがいの方法、皮膚障害を予防するための保湿剤の使用やスキンケアなどを指導することにより、患者さん自らが副作用予防の行為を実施し、QOLの維持・改善に役立てることが可能となります。

超高齢化社会を迎えたわが国における健康保険制度の破綻が懸念されるなかで、最近開発された抗がん剤が高価であることがしばしば問題とされています。経済性という観点から、がん化学療法の評価が求められています。QOLに代表される価値観自体が多様化するなかで、薬剤師自身が適正な医療技術評価に向けて能動的に取り組むことが求められています。

がん医療へのかかわりは、他の医療と同じく患者さんの生死へのかかわりであり、最終的には医療者の倫理観が問われることとなります。患者さんに正対して、何故生きるか、何のために生きるかという根源的な問いかけに対して、薬剤師としての職務をととして答えを示していかなければなりません。

日本医療薬学会では、2009年11月にがん専門薬剤

師認定制度を設立しました。本制度は、がん化学療法などについて高度な知識・技術と臨床経験を備える薬剤師を養成し、国民の医療・健康・福祉に貢献することを目的としています。本学会が認定するがん専門薬剤師資格は、2010年5月14日付で、薬剤師としては唯一医療法上広告が可能な専門性に関する資格として認められました。2013年9月1日現在で286名のがん専門薬剤師、210名の指導薬剤師が認定され、研修施設は271施設となっています。がん化学療法に携わるすべての薬剤師が本制度を利用して、わが国のがん治療のレベルアップに貢献されることを期待してやみません。

垣添忠生国立がんセンター名誉総長はその著書「妻を看取る日」において、がんを専門とする医師である著者の目の前で、がんが最愛の妻の命を奪っていく経過を記録し、がん対策には、予防、検診、治療、緩和医療、在宅看護の支援体制、がん経験者の支援、残された人の悲嘆に対するケアなど、広範な問題をカバーすることが求められていることを指摘されています。がん専門薬剤師は、それぞれの置かれた医療環境のなかで、個々の患者さんの状況に応じて、これらの問題に取り組むことが求められています。もとより個人の力は限られていますが、医療チームとしての機能を発揮し、また専門薬剤師のネットワークを生かすことにより、可能性は無限に拡がることを確信しています。

がん看護専門看護師の現状と最近の動き

聖隷クリストファー大学 学長

小島 操子

はじめに

がん看護のスペシャリスト教育は、米国では1950年代後半に、すでに大学における卒後教育の一環として提供されていた。そして1963年には、大学院修士課程におけるclinical nurse specialist (CNS) 専攻生に対して、連邦政府より10か年計画で奨学金がだされ、その育成が推奨されていた。

本邦では、少子高齢化に伴う社会の変化や医学、医療、看護の進展のなかで、1987年に旧厚生省より「看護制度検討会報告書」が発表され、そのなかで看護スペシャリストの育成について、早急に検討すべきであると述べられている。これを受けて日本看護協会が中心となって、米国の制度を参考に、また本邦の医療、看護、看護教育の現状および他分野のスペシャリストの状況などを踏まえて検討が重ねられた。その結果1996年に専門看護師制度が、そして1997年に認定看護師制度がスタートした。

I. 専門看護師と認定看護師

専門看護師に関して、認定看護師と対比させながら概略を述べる。

専門看護師（Certified Nurse Specialist：CNSと略す）とは、看護系大学大学院修士課程修了者で、看護師免許取得後通算5年以上の実務研修を有し、日本看護系大学協議会で認定された特定の看護専門分野の所定の単位を取得した後、日本看護協会専門看護師認定審査に合格し、ある特定分野において複雑で解決困難な看護問題をもつ個人、家族および集団に対して、水準の高い看護ケアを効率よく提供することができるものと認められたものである。

認定看護師（Certified Nurse：CNと略す）とは、日本看護協会が認定した認定看護師教育機関の6か月の過程を修了した看護師免許取得後通算5年以上の実務研修を有するもので、日本看護協会認定看護

師認定審査に合格し、ある特定分野において熟練した看護技術と知識を用いて水準の高い看護実践ができるものと認められたものである。

CNSの役割は、専門看護分野における実践、相談、調整、倫理調整、教育、研究の六つであり、これらの役割を果たすことにより、保健医療福祉や看護学の発展に貢献することである。そして専門看護分野とは、変化する看護ニーズに対して独立した専門分野として、知識および技術に広がりや深さがあると専門看護師制度委員会が認めたものをいう。現在、専門看護分野は、がん看護、精神看護、地域看護など計11分野であり、CNS登録者数は総数1,044名、うちがん看護CNS数は432名（2013年1月）で最も多く、がん対策基本法施行以降急増している。

CNの役割は、認定看護分野における実践、指導、相談の三つであり、これらの役割を看護現場において果たすことにより、看護ケアの広がりや質の向上を図ることに貢献することである。そして認定看護分野とは、保健、医療および福祉の現場において、熟練した技術および知識を必要とする看護分野として認定看護師制度委員会が認めたものをいう。現在、認定看護分野は21あり、CN登録者数は総計10,803名（2013年1月）である。これらのうち、がん看護関連認定看護分野とそれらのCN登録者数は、緩和ケア（1,288名）、がん化学療法看護（1,005名）、がん性疼痛看護（631名）、乳がん看護（187名）、がん放射線療法看護（103名）の5分野、計3,214名（2013年1月）である。なお、がん放射線療法看護は、がん対策推進基本計画の後押しもあり、2010年に認定が開始されたばかりである。

II. がん看護専門看護師に期待される役割

がん看護CNSに期待される六つの役割のうち、「実践」は複雑な問題をもつがん患者、家族および集団に対して卓越したがん看護を実践することであ

る。卓越したがん看護とは、がん患者、家族を身体、心理、社会、霊的に統合された存在として全体的にとらえ、専門的で高度な知識と適確な臨床判断、熟練した技術および専門家としての倫理観をもった態度、感性に基づいて、適切に、円滑に、見事に質の高いがん看護を提供することである。

「相談」は、がん患者、家族のケアに携わる看護者のみならず、医師、薬剤師、栄養士、理学・作業療法士などに対してコンサルテーションを行うことである。そしてコンサルテーションをとおして、相談者がケアを適切に、円滑に、効果的に行うことができ、がん患者や家族の満足のみならず、相談者もケアに対する満足や意欲がもてることが期待されている。

「調整」は、がん患者、家族にとって必要なケアが円滑に行われるために、がん医療、看護、福祉に携わる人々とのコーディネーションを行うことである。医療が高度化し、専門分化が進むなかで、がん患者に全人的ケアを提供するためには、多職種による連携・協働が不可欠であり、がん看護CNSはチームの一員として、看護独自の機能を果たしながら、患者、家族にとって必要なケアが円滑に、効果的、効率的に行われるようにチームのコーディネーションを行うこと、またリーダーシップを発揮することが期待されている。

「倫理調整」は、がん患者、家族の自己決定権やよいケアを受ける権利、情報を得る権利などを守るために、アドボケーター（擁護者）として、倫理的な問題、権利の侵害や葛藤について、関係者間での倫理的調整を行うことである。

「教育」は、看護者に対して、ケアを向上させるために教育的機能を果たすことである。また、チェンジ・エイジェント（変革推進者）として、社会やがん医学・医療の変化、人々のニーズに即応して、がん看護のみならず、医療・看護の体制、教育、政策などに変化をもたらす、がん医療・看護の一層の向上、効果、効率の推進などを果たすことが期待されている。

「研究」は、がん看護の専門的知識、技術の向上ならびに開発を図るために、実践の場における研究活動を行うことである。

Ⅲ. がん看護CNSの活動状況

がん看護CNSの都道府県別登録者数は大きな偏りがあり、東京74名、神奈川43名、大阪34名で、その他20名台が兵庫、愛知、静岡の3県で東北、九州などの11県は0～1名である（2013年4月）。また、がん看護CNSの所属機関は都道府県あるいは地域のがん診療連携拠点病院が60～70%であり、その他は小規模のがん専門病院あるいはホスピス、訪問看護ステーションなどである。

がん看護CNSのポジションや所属、役割、活動状況などは、本人の看護経験にもよるが、所属機関の組織のあり方、考え方などに大きく影響を受けている。がん看護CNSの多くは、がん病棟あるいは外来で師長あるいは主任の役割を果たしながらCNSを兼務している。あるいは緩和ケア病棟や緩和ケアチーム、化学療法室などに所属してCNSの役割を果たしていたり、相談センターなどに所属して、CNSとして様々な相談や在宅支援などに携わったりしている。また最近では、看護部に所属し、まったくフリーの立場で組織横断的にがん看護CNSとして活躍している人が増えている。しかし、一方でスタッフナースとして働きながら時間外にCNSとしての役割を果たしている人もいる。

2007年に日本専門看護師協議会が組織され、CNSの高度実践の質保障や活動の場の拡大、また看護の質の向上、政策提言などを目的として活動を行っている。さらに、がん対策基本法などの影響を受けて、がん看護CNSはその認知度や重要性が高まり、活動の場が拡大し、活動による成果も上がってきている。今後これらの成果を適正に評価し、社会に示していくこと、また社会の動き、現状などを踏まえて、さらなる発展のために課題に積極的に取り組んでいくことが重要であろう。

Ⅳ. CNSを取り巻く最近の動向

近年、医療の現場では患者の高齢化や疾病構造の変化、医療ニーズや価値観の複雑化、また医療の高度化、複雑化、専門分化などが進むなかで医師不足や医師の偏在などが問題となっている。このような状況のなかで、患者、家族の社会的背景や心理的状况などを考慮した医療サービスや専門的ケアを安全かつ効果的、効率的に提供し、患者、家族のQOLの

向上や安心，満足を高めるためには，看護師の役割の拡大が緊急の課題となっている。

看護師の役割拡大については，厚生労働省の「チーム医療の推進に関する検討会報告書」（2010年3月）に基本方針があげられ，検討が重ねられている。

日本看護系大学協議会では，看護系大学・大学院が急増するなかで，2005年より大学院におけるCNS教育をグローバル水準の高度実践看護師育成にするためにCNS教育課程の内容の検討を継続して行ってきた。そして，最近の社会の情勢や看護への期待の高まり，役割の拡大などを受けて，2011年の総会で高度実践看護師育成としての専門看護師教育課程の改正が承認された。改正の内容は，高度なフィジカルアセスメントおよび病態生理学，臨床薬理学が各

2単位ずつ計6単位追加され，さらに実習が6単位から10単位以上（演習を含む）となり，従来の専門科目26単位が38単位となった。そして38単位のCNS教育課程認定の審査が平成24年度からスタートし，変化に即応して，すでに多くの看護系大学院のCNS教育課程が認定されている。26単位での認定審査は平成26年度で終了する。

おわりに

近年，医療の現場は様々な問題を抱えて激動している。患者，家族の安心，安全，満足，幸せのためにチーム医療が不可欠であり，看護師の役割拡大が重要な課題である。本稿ではCNSの役割と将来を展望した最近の動きについて述べた。

RNAスプライシング変異による骨髄異形成症候群（MDS）の 発症機構の解明と新規治療薬の開発

京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座

小川 誠司

要旨 骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome：MDS）は無効造血による造血障害と急性骨髄性白血病（acute myelogenous leukemia：AML）への移行を特徴とする難治性造血器腫瘍である。その分子病態の多くは不明であったが、近年、ゲノム解析技術の進歩を背景としてMDSの発症にかかわる多数の遺伝子変異の同定が進み、その病態の理解には著しい展開が認められた。われわれの研究グループは、MDSの全エクソン解析により、RNAスプライシングにかかわる一群の遺伝子の変異が、本症に特異的かつ高頻度に認められることを明らかにした。RNAスプライシングの異常がMDSの病態解明に本質的な役割を担っていることが強く示唆されている。

I. 研究の背景

骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome：MDS）は形態異常を伴う血球減少と急性骨髄性白血病（acute myelogenous leukemia：AML）への移行を特徴とする慢性骨髄系腫瘍である¹⁾。今世紀に入ってTET2^{2,3)}、IDH1/2^{4,5)}、DNMT3A^{6,7)}といったDNAのメチル化の制御にかかわる遺伝子、あるいはASXL1^{4,5)}、EZH2^{8,9)}などのヒストン修飾にかかわる遺伝子の変異が非常に高頻度に認められることが明らかにされ、こうした変異によるエピジェネシスの制御の異常が、骨髄系腫瘍の発症には共通なメカニズムとなっていることが強く示唆されている。一方、こうした遺伝子変異の多くは、AMLや他の骨髄系腫瘍でも同様に高い頻度で認められることから、MDSを特徴付ける異常というよりも、骨髄系腫瘍の発症に共通する病態にかかわっていると考えられる。一方、われわれは、最近MDSの全エクソンの塩基配列の決定を通じて、RNAスプライシングにかかわる一群の変異が、MDSの45～80%という非常に高頻度に認められることを発見した¹⁰⁾。これらの変異はAMLや骨髄増殖性疾患における変異頻度が低いことから、MDSを特徴付ける変異となっており、MDSの分子病態の理解に向けた新たな突破口となると期待されるとともに、これらの変異を標的とした

RNAスプライシング阻害剤の有用性の検討が待たれるところである^{11,12)}。

II. MDSの全エクソン解析によるRNA スプライシング因子の変異の同定

MDSの発症にかかわる遺伝子変異を網羅的に同定することを目的として、30億塩基対からなるゲノムのうち、蛋白質をコードするエクソン領域の全塩基配列（50万塩基対）を解読することにより、MDSの原因と考えられる一群の遺伝子変異の同定を行った。大量並列シーケンス技術とスーパーコンピューティングを駆使したMDS 29例の全エクソン解析の結果、計268個の遺伝子変異（1例当たり平均9.2個の遺伝子変異）が検出された（図1）。変異を認めた遺伝子のほとんどは、1試料のみで異常が観察された。表1に示した12個の遺伝子については、複数の症例で繰り返し変異が認められたことから、本症の発症にとって重要な遺伝子と考えられた。これら12個の遺伝子のうち、八つについては、すでにMDSで変異することがよく知られている遺伝子であったが、残り四つは、今回新たに見いだされた遺伝子で、興味深いことに四つの遺伝子のうち三つ（U2AF35、SRSF2およびZRSR2）は、RNAスプライシング際して基本的な機能を担う遺伝子であった。さらに1例のみで変異が認められた他の三つのRNAスプライシ

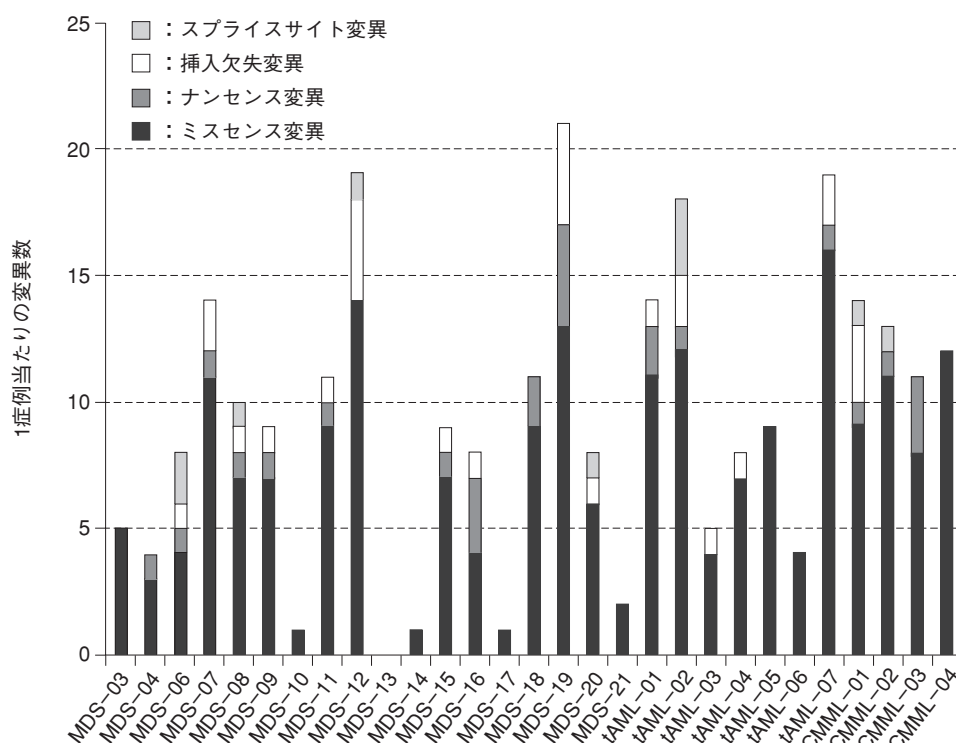


図1 全エクソンシーケンスによって検出された変異の個数
全エクソンシーケンスによって見いだされたアミノ酸配列の変化を伴う変異は1症例当たり9.2個で、変異は主にミスセンス（アミノ酸が変わる変異）であったが、ナンセンス変異（停止コドンが生じて蛋白の翻訳が途絶する変異）、挿入欠失変異（塩基の挿入や欠失により、アミノ酸の挿入や欠失、または読み枠の変化が生じる変異）、スプライス変異（RNAスプライシングが変化することによってアミノ酸の配列に大きな変化が生じる変異）も多数認められた。

ング関連の遺伝子（*SF3A1*、*SF3B1*および*PRPF40B*）を含めると、29例中16例（55%）でRNAスプライシングにかかわる遺伝子の変異が生じていることが明らかとなった。

Ⅲ. RNAスプライシング装置とその機能

RNAスプライシングはすべての有核細胞に共通する基本的なメカニズムで、様々なalternativeスプライシングを生じることにより、限られた遺伝子セットによって非常に多様な蛋白の多様性を実現している。RNAスプライシングは、U1/U2 snRNP複合体によるエクソンとイントロンの境界配列の認識に始まり、二つのエステル転移反応によって最終的にイントロン配列が切りだされる一連の反応で、これまでに300個以上の因子（スプライシング因子）が関与することが知られているが、ゲノムシーケンスで変異を認めた六つの遺伝子は、機能の詳細がわかっていない*PRPF40B*を除いて、すべてRNAスプライシングの最初のステップ、すなわちエクソン/イントロン境界の認識にかかわるスプライシング因子をコー

ドするものであった（図2）。今回の全エクソン解析から得られた結果から、このRNAスプライシングを司る装置の遺伝子異常がMDSの病態に深くかかわっていることが示唆された。

Ⅳ. RNAスプライシング因子の変異はMDSに特異的

そこで、この全エクソンシーケンスの結果をさらに確認する目的で、他の血液がんを含む582例の試料について、特にエクソン/イントロン境界の認識に携わるRNAスプライシング因子についてその遺伝子変異の検討を行った（図3）。MDSには、不応性貧血（RA/RAEB/RCMD）、鉄芽球性貧血（RARS/RCMD-RS）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）など様々な病型が知られているが、今回の大規模な解析の結果、いずれの病型においても、RNAスプライシング装置の異常が高い頻度（45～85%）で生じていることが確認された。さらにMDSから進行した症例が含まれる二次性白血病では、変異頻度はこれらの中間の値（～25%）を示す一方で、典型的なAMLや骨髄増殖

表1 複数の検体で変異を認めた遺伝子

遺伝子	変異のタイプ	染色体	塩基の変化	アミノ酸の変化	試料番号
ASXL1	Nonsense	Chr20	C>A	S852X	MDS-19
ASXL1	Nonsense	Chr20	C>T	R693X	CMML-01
BCOR	Frameshift	ChrX	*/+C	V1351fs	MDS-19
BCOR	Nonsense	ChrX	C>T	Q1187X	CMML-02
DNMT3A	Missense	Chr2	G>T	G543C	MDS-19
DNMT3A	Missense	Chr2	G>A	R882H	CMML-02
EZH2	Missense	Chr7	A>C	D664A	tAML-01
EZH2	Frameshift	Chr7	*/-AA	K718fs	CMML-01
KRAS	Missense	Chr12	G>A	G12D	tAML-06
KRAS	Missense	Chr12	A>G	K5E	CMML-01
NRAS	Missense	Chr1	G>A	G13D	MDS-19
NRAS	Missense	Chr1	G>A	G13D	MDS-20
NRAS	Missense	Chr1	G>A	G12S	MDS-20
NRAS	Missense	Chr	G>A	G12S	tAML-05
RUNX1	Frameshift	Chr21	*/+G	L294fs	MDS-19
RUNX1	Missense	Chr21	G>A	D171N	tAML-02
SRSF2	Missense	Chr17	C>T	P95L	MDS-09
SRSF2	Missense	Chr17	C>A	P95H	MDS-18
SRSF2	Missense	Chr17	C>A	P95H	CMML-04
TET2	Frameshift	Chr4	*/-C	1340fs	MDS-06
TET2	Nonsense	Chr4	C>T	Q323X	MDS-16
TET2	Frameshift	Chr4	*/+C	Y1255Fs	MDS-16
TET2	Nonsense	Chr4	C>G	S825X	MDS-19
TET2	Frameshift	Chr4	*/+A	L1046fs	MDS-19
TET2	Nonsense	Chr4	C>T	R550X	tAML-01
TET2	Frameshift	Chr4	*/-C	H994fs	tAML-01
TET2	Nonsense	Chr4	C>T	Q1680X	tAML-07
TET2	Frameshift	Chr4	*/+A	S402Fs	tAML-07
TET2	Frameshift	Chr4	*/-AAAT	Q749fs	CMML-01
TP53	Missense	Chr17	C>T	R116W	MDS-09
TP53	Frameshift	Chr17	*/-T	M1fs	tAML-03
U2AF35	Missense	Chr21	A>G	Q157R	MDS-03
U2AF35	Missense	Chr21	C>T	A26V	MDS-12
U2AF35	Missense	Chr21	A>C	Q157P	MDS-15
U2AF35	Missense	Chr21	A>G	Q157R	CMML-01
U2AF35	Missense	Chr21	C>T	S34F	CMML-02
ZRSR2	Splice site	ChrX	G>A	K257splice	MDS-06
ZRSR2	Frameshift	ChrX	*/-G	G323fs	MDS-08
ZRSR2	Nonsense	ChrX	G>T	E362X	MDS-16
ZRSR2	Missense	ChrX	A>T	N261Y	tAML-05
ZRSR2	Missense	ChrX	T>G	F239V	CMML-03

太字は今回の研究で新たに変異が発見された遺伝子。■はRNAスプライシングにかかわる遺伝子を示す。

性疾患，悪性リンパ腫や急性リンパ性白血病では，変異頻度は0～数％と低頻度であったことから，RNAスプライシング因子の異常が，MDSに特徴的な異常であることも明らかとなった。

変異は計八つの遺伝子に認められたが，最も高頻

度に変異を認めたスプライシング因子は，SF3B1，SRSF2，U2AF35およびZRSR2の四つの因子であった。これらのうちSF3B1，SRSF2，U2AF35については，変異が特定のアミノ酸に集中して生じていたことから（図4），これらの変異したスプライシング因子が，

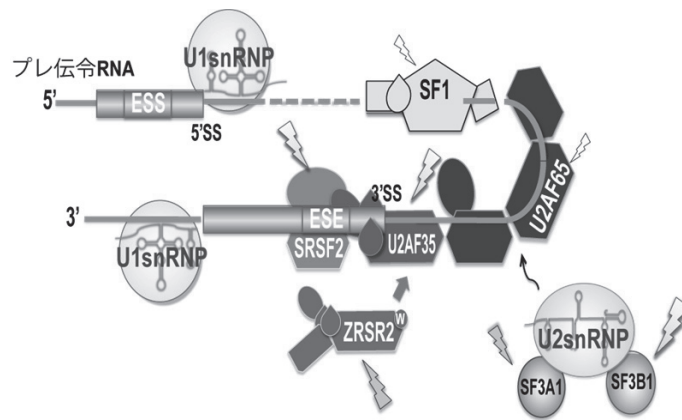


図2 RNAスプライシング装置とMDSにおける遺伝子変異

RNAのスプライシングはゲノムDNAから“転写”されたプレ伝令RNAに多数のスプライシング因子と呼ばれる蛋白が作用することによって行われる。このスプライシングの過程を経て行われることが知られているが、その第一段階では、スプライス（除去）されるイントロンとエクソンの境界が、スプライシング因子によって認識されることで開始される。MDSの45～85%の症例で、3'境界のスプライス部位の認識にかかわる主要な因子である、U2AF35、SRSF2、ZRSR2およびSF3B1をはじめとする様々なスプライシング因子（矢印）が遺伝子変異によって異常を来していることが明らかとなった。

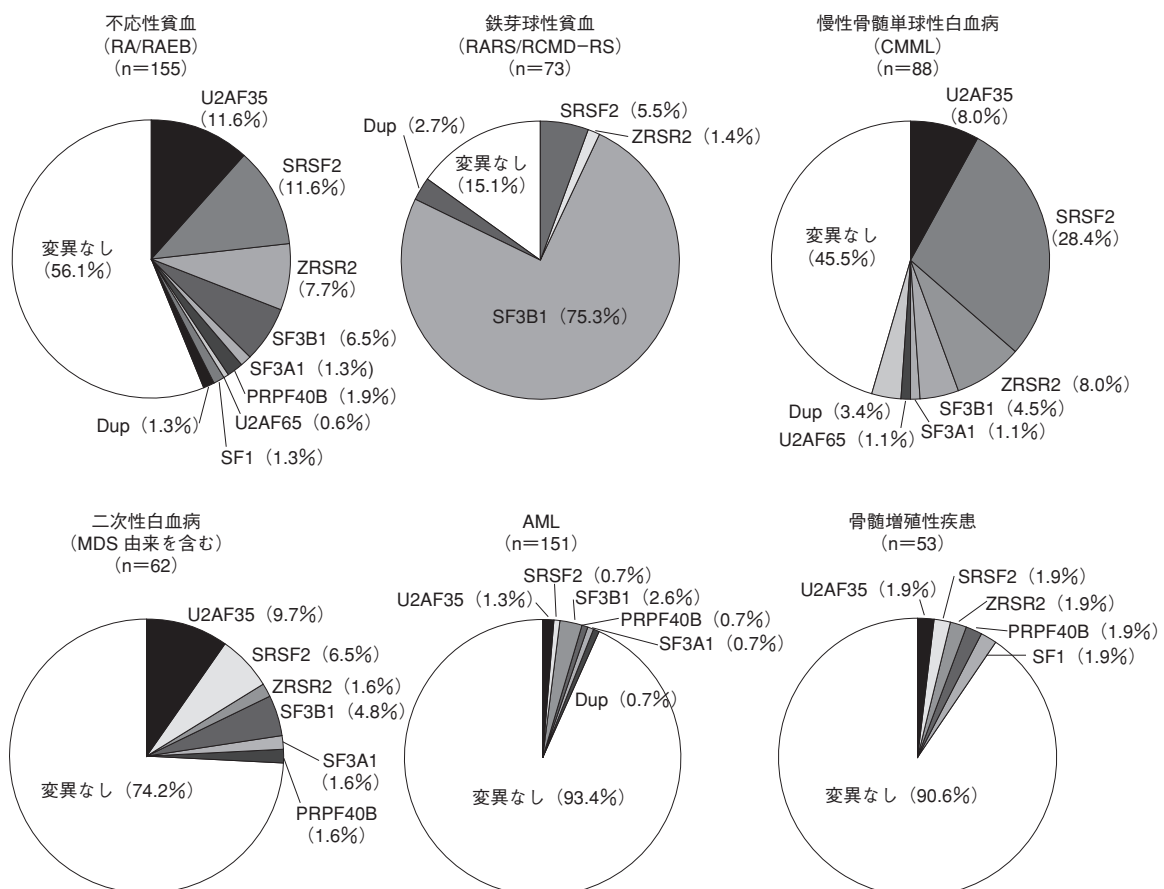


図3 MDSと白血病におけるRNAスプライシング因子の異常の頻度

MDSは、不応性貧血（RA/RAEBなど）、鉄芽球性貧血（RARS/RCMD-RS）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）など様々な病型に分類されるが、いずれの病型においてもRNAスプライシング装置の異常が高い頻度で認められる。特に鉄芽球性貧血と呼ばれる病型では85%という極めて高い頻度でRNAスプライシング装置の遺伝子変異が生じている。一方、典型的なAMLや骨髄増殖性疾患などの他の血液腫瘍ではまれにしか変異が観察されない。また、MDSから移行した白血病が含まれる二次性白血病では、中間の変異頻度が観察される。このことから、RNAスプライシング装置の変異はMDSに極めて特異的な異常であることがわかる。

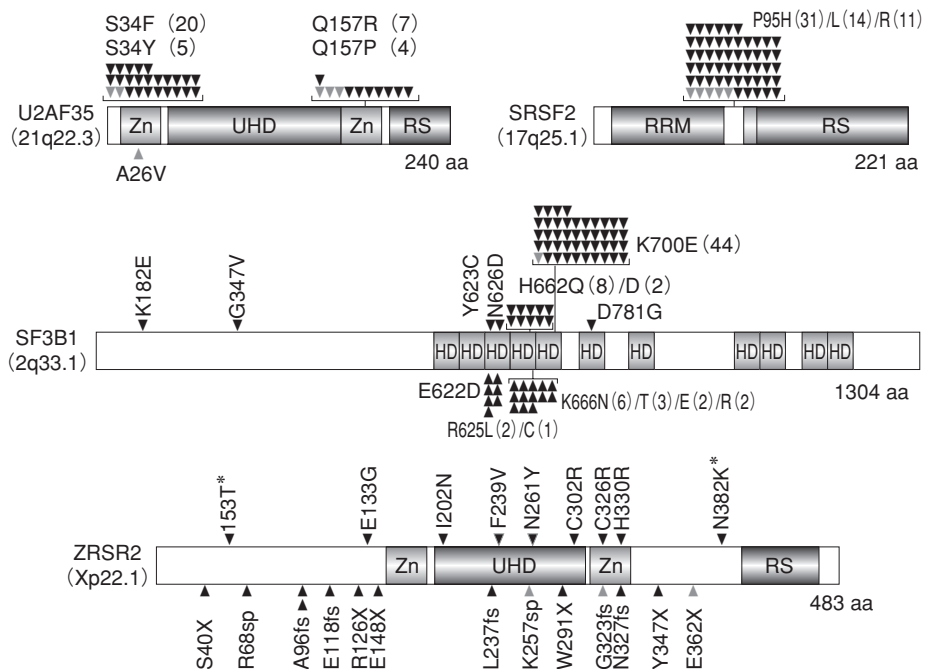


図4 MDSにおける代表的なRNAスプライシング装置の変異

U2AF35, SRSF2およびSF3B1では変異は特定のアミノ酸に集中して生じており、このことから、これらの変異は、機能的に発がん活性を有するがん蛋白を生じるものと推測される。一方、ZRSR2では、変異によって蛋白質の機能自体が失われてしまうことから、がん抑制遺伝子として機能していると考えられる。

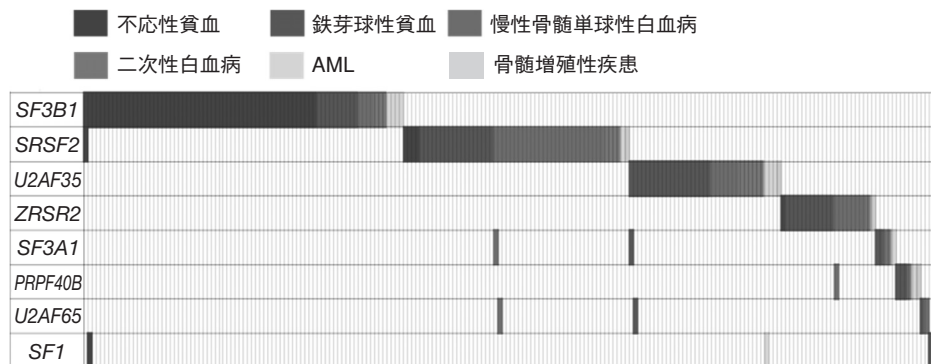


図5 MDSにおけるRNAスプライシング装置の異常の症例分布

MDSで認められるRNAスプライシング因子の変異は、異なる因子の変異がお互いに重複しないように、すなわち排他的に生じており、このことは、これらの変異がいずれもRNAスプライシングの機能に同様な障害を及ぼすことによって、MDSの発症の重要な原因となっていることを示している。

異常な活性をもった一種の「がん蛋白」として作用する可能性が示唆された。一方、ZRSR2遺伝子については、変異のほとんどが蛋白質の機能の喪失につながる変異で、この遺伝子が「がん抑制遺伝子」として機能していると推定された。スプライシング因子の遺伝子変異に関する、もう一つの重要な特徴は、これら複数の変異が互にほとんど重複することなく、「排他的に」生じているという点である (図5)。

このことは、これらの変異が共通してRNAスプライシングの機能を障害することによって、MDSの発症にかかわっていることを強く示唆していると考えられた。

V. 異常なRNAスプライシング因子によるRNAスプライシングの異常とMDS

そこでMDSで認められた変異型のスプライシング

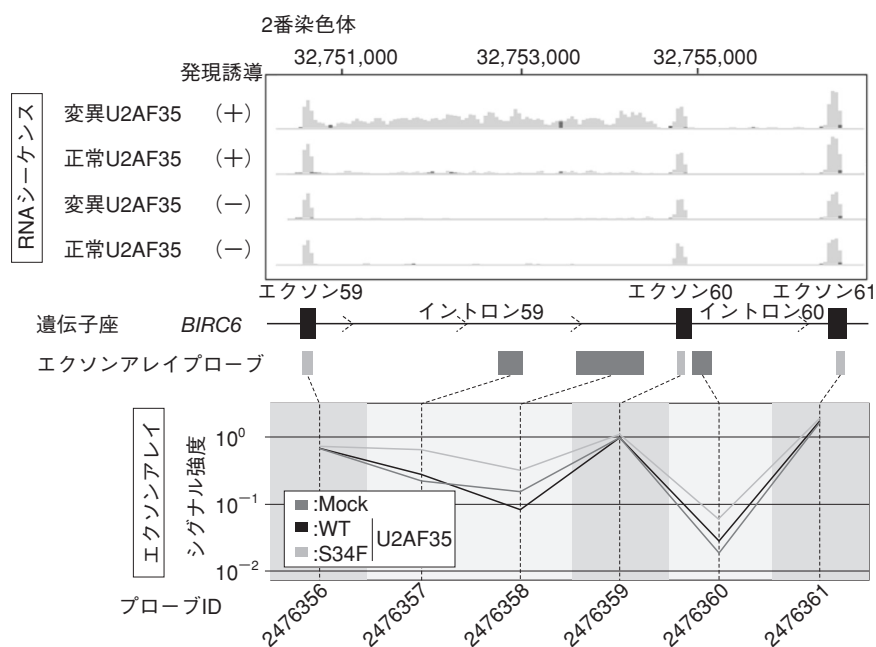


図6 U2AF35変異体の導入によるRNAスプライシングの異常
MDSで認められた異常なスプライシング因子をHeLa細胞に発現させることにより、実際にRNAのスプライシングの異常が生じるか否かを、エクソンアレイによる解析および全RNAの大量並列シーケンス法によって検討した。正常U2AF35を発現させた細胞を含む対照実験では、正常にRNAスプライシングが生じるのに対して、U2AF35変異体を発現させた細胞〔変異U2AF35 (+)〕では、*BIRC6*遺伝子の59番目のイントロン配列が正常に除去できないまま、残された不完全な伝令RNAが転写されている。このことから、変異を来したRNAスプライシング因子は、RNAの正常なスプライシングを阻害する分子であると考えられる。

因子体（ここではU2AF35の変異体）をHeLa細胞に人工的に発現させて、変異型のスプライシング因子が実際にRNAスプライシングの異常を誘発するかどうかを検討した。U2AF35変異体および正常U2AF35を発現させた細胞からそれぞれmRNAを抽出し、高速シーケンスによってそれらの塩基配列を解析した結果、U2AF35変異体を導入した細胞では、正常のU2AF35を導入した細胞と比べて、イントロン配列が正常に除去されていない不完全な伝令RNAが多数転写されていることが明らかとなった（図6）。次に変異したスプライシング因子が、造血機能に及ぼす効果を骨髄移植の実験によって検討した。すなわち、FACSによりマウスの造血幹細胞分画〔CD34⁺, c-Kit (+), Sca1 (+), Lin (-)〕を純化し、これらの細胞にU2AF35変異体ないし正常U2AF35を遺伝子導入した後、致死量の放射線照射を行ったマウスの骨髄に移植することにより、変異遺伝子を発現する造血幹細胞の骨髄再構築能を競合的骨髄再構築アッセイにより検討した。その結果、U2AF35変異体を導入した造血幹細胞では、mock導入細胞および野

生型のU2AF35を遺伝子導入した骨髄前駆細胞と比較して、造血機能の低下が認められた（図7）。

まとめと今後の展望

今回の大量並列シーケンスによるMDSの全エクソン解析の結果、RNAスプライシングにかかわる装置の異常がMDSで特異的かつ高頻度に認められ、MDSを引き起こす重要な原因変異となっていることが明らかとなるとともに、RNAスプライシングの後天的な遺伝子変異による異常がヒトの疾患にかかわることが初めて明らかとなった。一方、これらの変異がMDSにおけるクローン選択や表現系の発現にかかわる機能的なメカニズムについては、ほとんど不明である。今後、条件的な変異アレルのノックインを用いたマウスの解析、スプライシング因子の変異によって異常を生じる標的遺伝子の同定が不可欠である。また研究成果は、このような異常なスプライシング因子を標的とした新たな創薬の開発につながる可能性を示唆している。実際、スプライス因子を阻害する薬剤がすでにいくつか知られており、こ

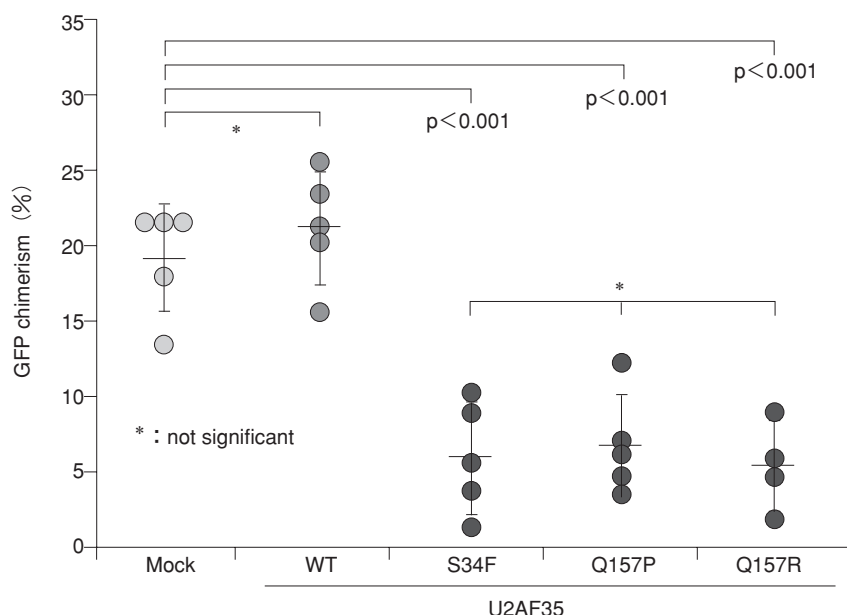


図7 変異U2AF35の造血に及ぼす効果

MDSで認められた変異型のU2AF35 (S34F, Q157P, Q157R) ないし正常のU2AF35 (WT) を遺伝子導入した造血幹細胞をマウスの骨髄に移植し、6週間後に遺伝子導入された造血幹細胞から産生された成熟末梢血球の割合を計測したところ、変異型U2AF35を遺伝子導入した造血幹細胞からの成熟血球の割合は、正常型U2AF35を導入した細胞、あるいは対照細胞 (Mock) と比較して有意に低下していた。このことは、変異U2AF35を導入した造血幹細胞では、正常な血球産生が阻害されていることを示しており、MDSで認められる造血不全の病態を反映していると考えられる。

した新規治療薬のMDSへの有用性の検討に期待がもたれる。

キーワード：骨髄異形成症候群 (MDS), *SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF35*, *ZRSR2*, RNAスプライシング因子

付記：本研究は、東京大学医学部附属病院 小川誠司 特任准教授、東京大学医科学研究所・ヒトゲノム解析センター 宮野 悟 教授、同・幹細胞研究施設 中内啓光 教授、東京大学大学院・新領域創成科学研究科 菅野純夫 教授、筑波大学・血液内科 千葉滋 教授、東京都立大塚病院・血液内科 宮脇修一 医長、昭和大学医学部・血液内科 森 啓 教授、台湾長庚紀念醫院 Lee Yung-Shih 教授、米国・Cedars Sinai病院 H.P.Koeffler 教授、ドイツ・ハイデルベルグ大学 Wolf-Karsten Hofmann 教授、同・ミュンヘン白血病研究所 T. Haferlach 教授らによる国際共同研究チームによって遂行された。

文 献

- 1) Corey, S.J., Minden, M.D., Barber, D.L., *et al.*: Myelodysplastic syndromes: the complexity of stem-cell diseases. *Nat. Rev. Cancer* **7** (2): 118–129, 2007.
- 2) Delhommeau, F., Dupont, S., Della, Valle, V., *et al.*: Mutation in *TET2* in myeloid cancers. *N. Engl. J. Med.* **360** (22): 2289–2301, 2009.
- 3) Langemeijer, S.M., Kuiper, R.P., Berends, M., *et al.*: Acquired mutations in *TET2* are common in myelodysplastic syndromes. *Nat. Genet.* **41** (7): 838–842, 2009.
- 4) Yoshida, K., Sanada, M., Kato, M., *et al.*: A nonsense mutation of *IDH1* in myelodysplastic syndromes and related disorders. *Leukemia* **25** (1): 184–186, 2011.
- 5) Mardis, E.R., Ding, L., Dooling, D.J., *et al.*: Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *N. Engl. J. Med.* **361** (11): 1058–1066, 2009.

- 6) Yan, X.J., Xu, J., Gu, Z.H., *et al.*: Exome sequencing identifies somatic mutations of DNA methyltransferase gene *DNMT3A* in acute monocytic leukemia. *Nat. Genet.* **43** (4): 309–315, 2011.
 - 7) Ley, T.J., Ding, L., Walter, M.J., *et al.*: *DNMT3A* mutations in acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* **363** (25): 2424–2433, 2010.
 - 8) Ernst, T., Chase, A.J., Score, J., *et al.*: Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene *EZH2* in myeloid disorders. *Nat. Genet.* **42** (8): 722–726, 2010.
 - 9) Nikoloski, G., Langemeijer, S.M., Kuiper, R.P., *et al.*: Somatic mutations of the histone methyltransferase gene *EZH2* in myelodysplastic syndromes. *Nat. Genet.* **42** (8): 665–667, 2010.
 - 10) Yoshida, K., Sanada, M., Shiraishi, Y., *et al.*: Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* **478** (7367): 64–69, 2011.
 - 11) Kaida, D., Motoyoshi, H., Tashiro, E., *et al.*: Spliceostatin A targets SF3b and inhibits both splicing and nuclear retention of pre-mRNA. *Nat. Chem. Biol.* **3** (9): 576–583, 2007.
 - 12) Kotake, Y., Sagane, K., Owa, T., *et al.*: Splicing factor SF3b as a target of the antitumor natural product pladienolide. *Nat. Chem. Biol.* **3** (9): 570–575, 2007.
-

消化管間質腫瘍（GIST）の遺伝子変異（driver mutations）の網羅的解析と治療標的探索

大阪警察病院・外科

西田 俊朗

はじめに

消化管間質腫瘍（gastrointestinal stromal tumor：GIST）は、臨床的には年間10万人に1～2人の発生頻度で、稀少腫瘍の一つである。臨床的にみられるGISTの多くは、消化管にできる「肉腫」の一種と考えられpotentially malignant tumorsで、GISTと診断されれば手術ないし薬物治療が推奨される^{1,2)}。切除可能なGIST治療の第一選択は、外科手術による一括完全切除であり、完全切除以外に根治を得る方法はない。切除不能な場合には、分子標的薬による治療が考慮される。本稿では、GISTの分子標的治療の経験を介して標的治療薬を有効に使うには、適切な標的の検索～疾患概念ではなくdriver mutationsのような遺伝子変化に応じた治療選択が必要で、日常診療でその現実的解析基盤を造る必要性を考察する。

I. GISTの成因とdriver mutations

GISTの原因遺伝子として図1にあげる遺伝子変異が報告されている^{1,2)}。このなかで最も多いものはKIT遺伝子変異で、続いて血小板由来増殖因子受容体 α （PDGFRA）遺伝子変異、SDH遺伝子群の変異（主に小児GIST、Carney Stratakis症候群、Carney triad）、まれに神経線維腫症1型（neurofibromatosis type 1：NF-1）に伴うNF-1遺伝子変異、RAFやRAS遺伝子変異が認められる。KIT、PDGFRA、RAF、RASの遺伝子変異はgain-of-function mutationsで、SDHとNF-1はloss-of-function mutationsである。

各遺伝子変異の頻度ならびに特徴の概要を表1に示す^{1,2)}。KITならびにPDGFRA遺伝子のhot spotは、頻度の高い順に傍細胞膜領域、細胞膜外領域、キナーゼ領域ⅡとⅠである（図1）。傍細胞膜領域（KIT

exon 11・PDGFRA exon 12）の機能は、二量体化を阻害しキナーゼを非活性化型（autoinhibited form）に安定化する機能がある。この部の機能喪失を伴うすべての変異はKITやPDGFRAの二量体化を促進し、細胞増殖を惹起する。細胞膜外領域もKITの二量体化に関係し、この部の特定の変異（Ala502Tyr503の挿入）もKITの二量体化を促進し、キナーゼの自己活性化を起こす。キナーゼ領域ではATP結合部位（キナーゼ領域Ⅰ：KIT exon 13-14）とactivation loop（キナーゼ領域Ⅱ：KIT exon 16-18）に点突然変異がみられる。前者の変異ではキナーゼ領域の立体構造の平衡はautoinhibited formに安定化し、後者の一部の変異では平衡がactivated formに傾く。キナーゼ部分がactivated formに傾むくとイマチニブ（imatinib）のようにautoinhibited formのキナーゼにしか結合できない標的薬は結合できず、臨床的には無効になる（例：PDGFRA exon 18 D842V変異）。このように標的分子の遺伝子変異型は、標的薬剤の活性～GISTの感受性に関連する。

原因遺伝子変異とそれをもつGISTの臨床病理学的特徴の間にいくつか関連がみられる（表1）^{1,2)}。KIT・PDGFRA両遺伝子に変異がないGISTをwild type GISTと呼ぶ。これにはKITやPDGFRAチロシンキナーゼの下流遺伝子に機能獲得変異がある場合とSDH遺伝子群やNF-1遺伝子に機能喪失変異がみられる場合がある。wild type GISTに対しては、KITやPDGFRAを標的とした治療薬ではほとんど効果を認めない¹⁻³⁾。

II. GISTの薬物治療の現状

イマチニブ、スニチニブ（sunitinib）、レゴラフェニブ（regorafenib）はKITを標的とした治療薬で、KIT・PDGFRAチロシンキナーゼの可逆的阻害剤で

表1 GISTの原因遺伝子変異の特徴

遺伝子	Hot spot		頻度と例	特徴	注意点
KIT	Exon 9	細胞膜外領域	5～10% AY502-503挿入	小腸, spindle cell	Imatinib感受性やや低い
	Exon 11	傍細胞膜領域	60～70% 様々な変異		Imatinib感受性 (+)
	Exon 13	キナーゼ領域Ⅰ	稀 missense mutation		Imatinib感受性 (+)
	Exon 17	キナーゼ領域Ⅱ	稀 missense mutation		D816Vはimatinib抵抗性 他は感受性あり
PDGFRA	Exon 12	傍細胞膜領域	稀	胃, epithelioid cell	Imatinib感受性 (+)
	Exon 14	キナーゼ領域Ⅰ	稀 missense mutation	胃, epithelioid cell	Imatinib感受性 (+)
	Exon 18	キナーゼ領域Ⅱ	5～10% missense mutation	胃, epithelioid cell	D842Vはimatinib抵抗性
SDHs	SDHA, SDHB, SDHC, SDHDの 失活を伴う変異		失活性の変異はSDHB染色 陰性となる	胃 (小腸)	Imatinib抵抗性
BRAF	Exon 15		5～10% たとえばV600E		Imatinib抵抗性
RAS	HRASとNRAS		稀 missense mutation		Imatinib抵抗性
NF-1	Neurofibromin 1 の失活を伴う変異		稀	小腸, spindle cell	Imatinib抵抗性

ある^{1, 2)}。イマチニブはKIT, PDGFR, BCR-ABL, ABLチロシンキナーゼを, スニチニブはKIT, VEGFR-1, -2, -3, PDGFRs, CSF-1R, RETを, レゴラフェニブはそれに加えFGFR, TIE2, BRAFを比較的特異的に阻害する。この3剤はautoinhibited formのキナーゼにしか結合できない標的薬である。したがって, 平衡がactivated formに傾くPDGFRA D842V変異には無効である。これまでのエビデンスから, first-lineはイマチニブ, イマチニブ耐性時や不耐容時にはスニチニブ, 両者に耐性ないし不耐容の場合にはレゴラフェニブが推奨される。

イマチニブを投与すると活性化していた変異KITやPDGFRAチロシンキナーゼの活性が阻害され, 増殖シグナルが消失, 細胞周期は止まり, 様々な程度にアポトーシスが誘導され, 腫瘍細胞死を起こす。このチロシンキナーゼ阻害効果≒臨床効果は, 遺伝子変異により異なり, 傍細胞膜領域の変異 (KITであればexon 11) は非常に感受性が高く臨床効果と治療成績は非常によいが, 細胞膜外領域のexon 9変異では感受性が低く増殖抑制は起こるが, 細胞死に至るものは少なく, 腫瘍縮小も少なく, 進行時期も早い。さらにwild type GISTと呼ばれるKITとPDGFRAに変異をもたない約10%のGISTは, 原則イマチニブ抵抗である。

進行再発GISTに対するイマチニブ400 mg/日の投与で, 治療成績は奏効率 (PRがほとんどで) 40~70%, 病変コントロール率85~90%で, 平均約2年のprogression-free survival (PFS) が得られた⁴⁾。治

療開始時より (一般的には6か月以内に) 効果が認められない場合を一次耐性, 一度はSD, PRないしCRの治療効果を認めた後に病変進行となった場合を二次耐性と呼び区別している¹⁻³⁾。一次耐性には表1に示すような初期遺伝子変異が最も強く関係している。二次耐性には, 新たに生じたKITあるいはPDGFRAチロシンキナーゼのキナーゼ領域の新規遺伝子変異が主な原因である^{1, 2)}。

Ⅲ. 一次耐性の原因と標的分子異常に準拠した治療の必要性

前述のように多くのGISTはKIT・PDGFRAに遺伝子変異をもち, イマチニブの投与で治療効果が認められる。しかし, 約10%のGISTはまったく治療効果を示さず, その詳細を遺伝子解析すると, 1. KIT・PDGFRAに遺伝子変異をもつものの平衡がactivated formに傾くPDGFRA D842VやKIT D816Vのような耐性型変異, 2. KIT・PDGFRAに遺伝子変異を認めないwild type GISTである¹⁻³⁾。

wild type GISTの原因遺伝子としては, 表1や図1にあげるような遺伝子変異が報告されている。このうちNF-1に伴うNF-1-GISTは, 最近のわれわれの研究からは, ①GIST全体の1~2%を占め, ②NF-1患者は約5%のGIST発生の生涯リスクを伴い, ③NF-1-GISTのほとんどは十二指腸~空腸に多発し, ④リン酸化のないKITを強発現するspindle cell type腫瘍で, ⑤KIT・PDGFRAに遺伝子変異をもたず, ⑥したがって, ほとんどの場合, イマチニブ治療では

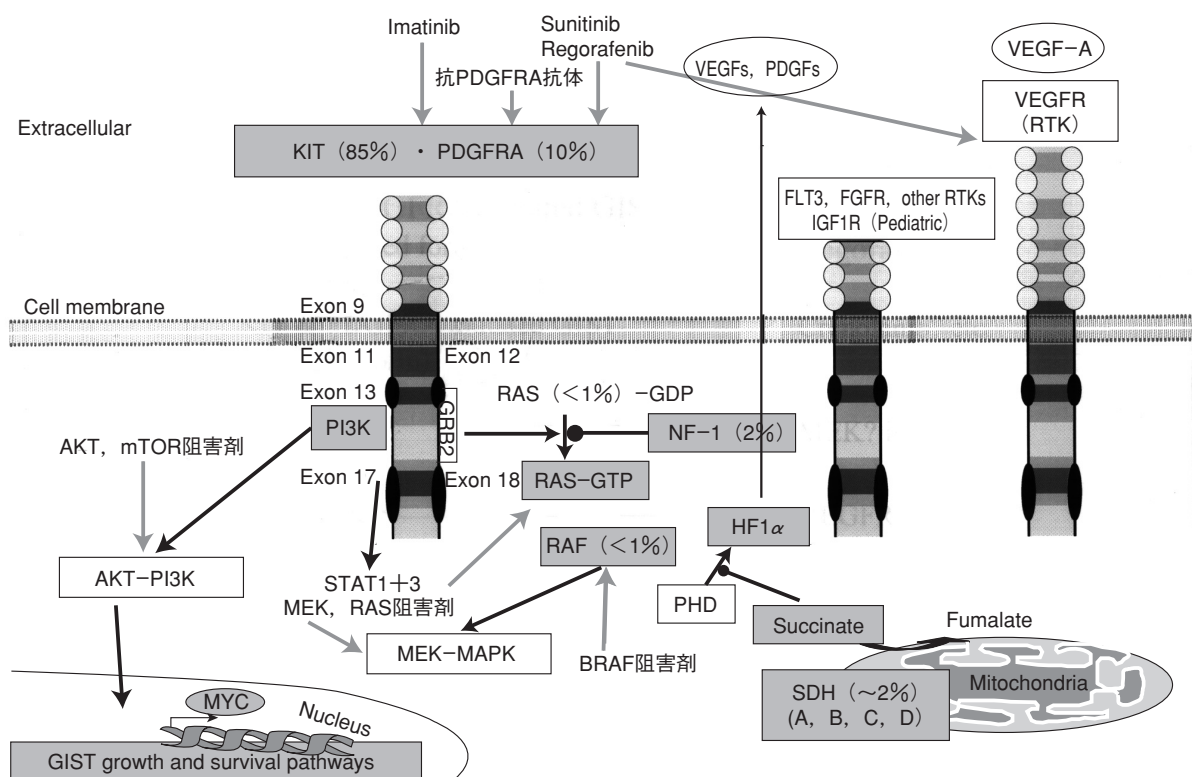


図1 原因遺伝子変異と標的治療薬 (案)

GISTの発生原因であり、増殖のキーとなる遺伝子変異には、KIT, PDGFRA, RAS, BRAF, PI3KCAのgain-of-function mutationsとNF-1とSDH complexの失活 (loss-of-function mutations) がある。この模式図は、GIST細胞での増殖原因となる重要な細胞内シグナル伝達系と上記遺伝子変異の位置関係を示している。同時に、筆者が考える今後候補となり得る標的治療薬のポジショニング (案) を提示する。

効果を認めない。*in vitro*の他のNF-1腫瘍の細胞株を用いた実験結果からは、NF-1関連腫瘍を治療する場合には、RAS阻害剤やMEK1と2の阻害剤が有効である⁵⁾。したがって、将来的にはNF-1のようなRASopathyに発生する腫瘍に対しては⁶⁾、RAS-MEK阻害剤が有望な治療と考えられ、小規模でもこのような稀少癌に対する治療を確立するproof-of-concept clinical trial (臨床試験) が望まれる (図2)。

一方、コハク酸脱水素酵素 (succinate dehydrogenase: SDH, ミトコンドリア電子伝達系のコンプレックスIIでサブユニットにSDHA, SDHB, SDHC, SDHDがある) の失活を伴う小児GISTやCarney Stratakis症候群, Carney triadでもKITやPDGFRAの活性化が原因でないため、イマチニブに治療効果は認められない。これらのGISTはepithelioid cell typeで、腫瘍進行は比較的緩徐で女性に多く、胃に多発する傾向がある⁷⁾。SDHの失活に伴い上昇しているHIF-1が腫瘍増殖の原因と考えられており (Carney Stratakis症候群やCarney triadで合併するparagangliomaもこの遺伝子変異が原因)、臨床試験の後解析からはVEGFR阻

害剤のスニチニブが比較的效果を示しているので、血管新生阻害剤がよい適応かもしれない (図2)。

前述以外に初発GISTの遺伝子変異は、非常にまれではあるがRAS, BRAF, PI3KCA遺伝子に認められている。これらのGISTは、症例数が非常に少なく、その具体的な臨床像や特徴はほとんどわかっていない。いくつかの症例経験から、このようなGISTに対しては、イマチニブは無効のようで、今後このような極端な稀少癌では大規模試験は困難であろうが、driver mutation理論に基づいた標的治療が開発されることを期待する。

IV. 標的治療の問題点と今後の開発方針

前述のようにGISTといった既成の診断、あるいは疾患概念に基づいた治療選択は、標的治療では大きくは的外さないものの、的確に疾患を絞り込んでいるわけではない。適切な治療選択～薬剤と腫瘍の組み合わせには、疾患概念よりもdriver mutationに応じた治療選択が必要と考えられる。実際、肺癌治療においては、EGFRの変異をもつ肺癌にはEGFR

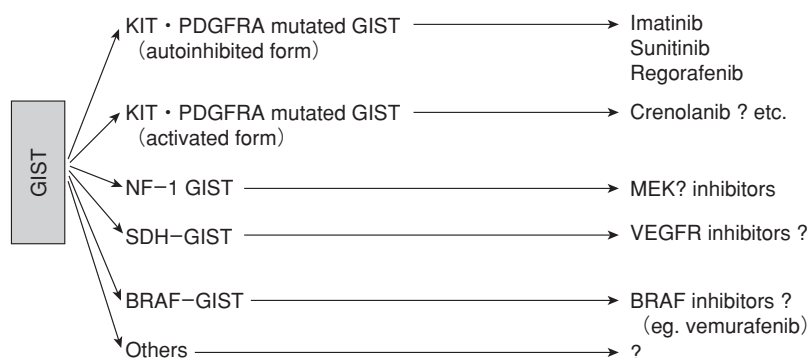


図2 GISTの分子生物学的分類に基づく治療選択（案）
遺伝子変異ごとに治療薬を考えると図のような関係になる。現在承認されている、あるいは承認間近の薬剤は、imatinib, sunitinib, regorafenibのみである。海外ではPDGFRA D842Vに対する薬剤やBRAF変異を標的とした臨床試験も行われている。

阻害剤であるゲフィチニブ（gefitinib）やエルロチニブ（erlotinib）が、ALK融合遺伝子をもつ肺癌ではクリゾチニブ（crizotinib）が特異的に治療効果を発揮し、遺伝子変異が薬剤選択上重要であることが示されている。このように、標的治療においては標的分子変化に応じた治療薬選択が必要であろう。また、実際これを実臨床で応用するに当たっては、安価で、正確に、どこでも、すぐにアクセスできる遺伝子解析システムが必要になる。すなわち標的薬で個別化医療を行うには、腫瘍遺伝子変化に応じた治療戦略の確立とともに、腫瘍遺伝子検索を日常診療で容易にアクセスできる基盤造りが必要になる。

今一つの標的薬の薬効に関する問題は、二次耐性である。イマチニブ、スニチニブ、そしてレゴラフェニブは進行再発GIST治療において画期的な予後改善効果を示した。残念ながらこれらの標的治療薬で腫瘍が完治することはない。さらに現実的な問題は、一定期間の治療後に薬剤に対する二次耐性が生じることである。イマチニブ治療のPFSは中央値で2～2.5年、スニチニブ治療のPFSは7～8か月、レゴラフェニブ治療のPFSは5か月と治療ラインの最終に近づくほど、治療効果は少なく有効期間も短くなっている^{4, 8-10)}。この原因は明確ではないが、悪性度の上昇と腫瘍のheterogeneityが関与していると思われる。一方で慢性骨髄性白血病（chronic myelogenous leukemia：CML）の予後は、イマチニブ導入で革命的な改善を示し、5年全生存が90%近い¹¹⁾。しかも、約半数の患者がCML以外の疾病が原因で亡くなっており、ある意味CMLという癌に罹っていないながら“天寿をまっとう”できるようになってきた。すなわち

抗癌治療では、治療ラインの最初の薬剤ほど、よく効き、長く効き、フロントラインの治療薬に対して耐性を生じさせないことも治療成績向上に重要であろう。

チロシンキナーゼを標的とする治療薬への耐性は、CMLなど血液腫瘍、EGFR肺癌、ALK肺癌などの経験から、標的遺伝子の二次遺伝子変異（獲得遺伝子変異）が主体である。この二次遺伝子変異の発生抑制と腫瘍のもつheterogeneityに対し、適切な対応をすることで薬剤耐性を抑制できれば、治療効果をより長く継続でき、標的治療のある癌の予後はさらに改善すると期待できる。

ま と め

GISTは増殖機構が分子生物学的によく解明された腫瘍である。本研究では、この稀少腫瘍のGISTをモデルとして、癌の分子増殖機構とそれをターゲットとした標的治療薬開発の意義を明らかにしたい。この研究から薬物治療を考える時、「GIST」という従来の病理組織学的疾患概念から治療選択を考えるのではなく、腫瘍がもつ遺伝子情報（遺伝子変異）から治療ストラテジーを考えるという治療思考のパラダイムシフトの実験学的根拠を示したい。

キーワード：標的治療、遺伝子変異、耐性、網羅的遺伝子解析、個別化医療

謝辞：この度、小林がん学術振興会の第7回研究助成金をいただき、心より感謝しております。この助成金を研究遂行のため使用できることで、前途に光

がみえてきました。今後ともどうぞよろしくお願い申し上げます。

文 献

- 1) Nishida, T., Takahashi, T. and Miyazaki, Y.: Gastrointestinal stromal tumor: a bridge between bench and bedside. *Gastric Cancer* **12** (4) : 175–188, 2009.
- 2) Corless, C.L., Barnett, C.M. and Heinrich, M.C.: Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat. Rev. Cancer* **11** (12) : 865–878, 2011.
- 3) Ho, M.Y. and Blanke, C.D.: Gastrointestinal stromal tumors: disease and treatment update. *Gastroenterology* **140** (5) : 1372–1376, 2011.
- 4) Demetri, G.D., von Mehren, M., Antonescu, C.R., *et al.*: NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* **8** (Suppl.2) : S1–S41, 2010.
- 5) Jessen, W.J., Miller, S.J., Jousma, E., *et al.*: MEK inhibition exhibits efficacy in human and mouse neurofibromatosis tumors. *J. Clin. Invest.* **123** (1) : 340–347, 2013.
- 6) Stevenson, D.A. and Yang, F.C.: The musculoskeletal phenotype of the RASopathies. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* **157** (2) : 90–103, 2011.
- 7) Janeway, K.A., Kim, S.Y., Lodish, M., *et al.*: Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking *KIT* and *PDGFRA* mutations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **108** (1) : 314–318, 2011.
- 8) Blanke, C.D., Demetri, G.D., von Mehren, M., *et al.*: Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing *KIT*. *J. Clin. Oncol.* **26** (4) : 620–625, 2008.
- 9) Demetri, G.D., van Oosterom, A.T., Garrett, C.R., *et al.*: Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* **368** (9544) : 1329–1338, 2006.
- 10) Demetri, G.D., Reichardt, P., Kang, Y.K., *et al.*: Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* **381** (9863) : 295–302, 2013.
- 11) Druker, B.J., Guilhot, F., O'Brien, S.G., *et al.*: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* **355** (23) : 2408–2417, 2006.

第6回研究助成の研究結果報告（要旨）

革新的研究助成・基礎

氏 名：黒川 峰夫

所属機関：東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

研究課題：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

研究結果：白血病を起こすもとになる細胞（leukemia initiating cell：LIC）において重要な分子生物学的メカニズムを明らかにすることは、急性骨髄性白血病に対する効果的な分子標的療法を生み出すためにとっても重要である。われわれは、様々なマウス白血病発症モデルを用いて、LIC分画におけるNF- κ B経路の活性を評価し、LICでは非LICや正常造血幹/前駆細胞に比べてNF- κ B経路が活性化されていることを明らかにした。さらに、LICは自らTNF α を分泌し、positive feedbackを形成してNF- κ B活性化状態を維持していることを明らかにした。遺伝子発現制御や阻害抗体、その他の試薬でこの経路を阻害すると、白血病細胞の生存や増殖、LIC活性が障害された。ヒト白血病検体を用いた解析でもこのような傾向が認められた。LICは白血病の治療で重要な分画であり、NF- κ B/TNF α positive feedback機構はその有望な治療標的であると考えられた。

革新的研究助成・臨床

氏 名：前川 平

所属機関：京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部

研究課題：低酸素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

研究結果：慢性骨髄性白血病の治療成績は分子標的治療薬メシル酸イマチニブ（IM）の出現により大きなパラダイムシフトを遂げたが、CML幹細胞の残存が再発の原因となっている。CML幹細胞は低酸素環境下で生存している。一方、転写因子C/EBP β は緊急時の顆粒球造血に関与しているが、CMLの顆粒球系細胞の異常増殖との関連は明らかでない。CMLの異常顆粒球造血におけるC/EBP β の役割を検討したところ、慢性期のCMLの病態形成にC/EBP β の発現は必須であると同時に、C/EBP β 欠損マウスでは野生型に比べてCML幹細胞の頻度が高いことが判明した。すなわち、C/EBP β の発現はBCR-ABLの発現によって制御され、骨髄系細胞の増殖と分化を促すとともにCML幹細胞の頻度を減少させることがわかった。また、低酸素適応CML細胞株ではC/EBP β の発現が低下していることから、C/EBP β の人為的制御によりCML幹細胞を標的にした新しい治療法の開発が可能であることが示唆された。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：佐々木高明

所属機関：旭川医科大学 呼吸器センター

研究課題：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

研究結果：第二世代のALK阻害薬であるCH5424802は、これまで報告されている二次性耐性変異に対しても有効であると報告されており、クリゾチニブに対して耐性獲得後も有効性が期待できる薬剤として、日本国内ではALK陽性患者に対して臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験が終了し、46症例のうち2例CR、41例PRと奏効率93.5%と、進行肺癌の治療としては前例のない有効性を示した。しかし、これまでの研究から第二世代ALK阻害薬に対してもほぼ全症例に耐性が出現することが予想される。

われわれは、CH5424802を中外製薬（株）から提供いただき、ALK融合遺伝子陽性の肺癌細胞株（H3122）を用いてCH5424802耐性株（H3122AFR）を樹立した。この細胞株の網羅的遺伝子解析や抗体アレイを用いたキナーゼ活性のスクリーニングを行った。

H3122AFRでは、耐性機序の一つとして報告されているEML4-ALKのコピー数の増加が確認された。この遺伝子増幅部位は、focal amplificationでEML4-ALKを含む1.9Mb（EML4の5'側0.8MbとALKの5'側1.1Mb）が平均4コピーであった。

また、これまでにクリゾチニブ耐性やTAE684耐性で報告された、EGFRやMETの活性化によるバイパスシグナルの活性化が、耐性獲得機序として部分的に寄与していることを突き止めた。またEGFR阻害薬やMET阻害薬とCH5424802の併用療法が*in vivo*のH3122AF耐性株のマウス皮下移植モデルに対しても有効であることがわかり、今後臨床で経験するCH5424802耐性患者に対して有効な治療となることが示唆される。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：橋本 茂

所属機関：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：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

研究結果：癌の最大の脅威はその浸潤・転移形質の獲得にある。抗癌剤や放射線療法に対する抵抗性を獲得した癌幹細胞が転移巣形成の主要因であることが推察されている。癌細胞におけるgenetic/epigenetic変異に伴う微小環境に対する適応能の亢進が上皮-間充織形質転換（EMT）様の変化を誘導し、癌の幹細胞化、浸潤・転移形質獲得につながる可能性が示唆されているが、その分子機序には未だ多くの未解明な点が残されている。われわれは、これまでに乳癌を例とした解析において、低分子量G蛋白質Arf6を中心としたGEP100-Arf6-AMAP1シグナル経路（Arf6経路）が癌細胞の浸潤・転移形質獲得において根幹的役割を果たしていることを明らかにしてきた。本研究により、TGF β 1刺激あるいは低酸素環境によるEMTに伴う乳癌細胞の運動性・浸潤性にArf6経路が必須であることを見いだした。続いて、乳癌幹細胞様の形質を有する高浸潤性乳癌細胞におけるArf6とAMAP1の蛋白質発現亢進に関して、両分子の翻訳過程での発現抑制にかかわるmicroRNA、miR-203の発現を、幹細胞性の維持に必須のpolycomb group 蛋白質EZH2が抑制する分子機序により制御されていることを見いだした。さらに、病理学的解析から乳癌患者の放射線治療後の5年生存率がGEP100、AMAP1などの陽性群において統計的に有意に低下すること、すなわち、乳癌の放射線療法抵抗性とArf6経路の発現に相関がみられた。これらのことなどから、Arf6経路と乳癌幹細胞の浸潤・転移形質獲得との関連性が示唆された。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：安永 正浩

所属機関：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・新薬開発分野

研究課題：膵臓がんを標的にした抗間質抗体・抗がん剤複合体の開発

研究結果：Antibody Drug Conjugate (ADC) の腫瘍内浸透性を阻害している間質バリアを克服するため、抗間質ADCとしてのcancer stromal targeting (CAST) 療法の開発を行っている。今回、従来の細胞標的性ADCとの効果の違いを、(1) 血管が豊富で間質の少ない悪性リンパ種皮下移植モデルマウス (ML) と (2) 血管が少なく間質の豊富な膵臓がん皮下移植モデルマウス (PC) で比較検討した。MLでは、CAST療法剤も有効であったが、抗細胞ADC療法のほうがより優れた抗腫瘍効果を示した。PCでは、CAST療法剤が優れた抗腫瘍効果を示した。一方、抗細胞ADC療法の効果は限定的であった。以上より、間質の構成成分やその多寡により、ADC療法を使い分ける必要性が示された。また、膵臓がん同所移植モデルマウスでの治療実験も行い、CAST療法剤の抗腫瘍効果を確認することができた。さらに、KRAS, TP53変異による自然発がん系の膵臓がん遺伝子改変モデルマウスにおいて、蛍光標識抗間質抗体が腫瘍間質に効果的にデリバリーされていることを確かめることができた。今後もCAST療法剤の早期臨床応用をめざして研究開発を継続していく予定である。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：岡本 康司

所属機関：独立行政法人国立がん研究センター研究所 発がんシステム研究分野

研究課題：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

研究結果：以前の研究により、大腸がん細胞の新規転移抑制microRNAとして、miR-493を同定したが、本研究においては、miR-493の発現制御機構の解析、とりわけそのターゲット因子の同定、解析に主力をおいた研究を行った。その結果、miR-493のターゲットとして、IGF-1RおよびMapk-Aを同定した。両因子とも、その発現抑制により、肝転移の軽減が認められ、またこれらの大腸がんにおける発現上昇は、肝転移の存在と有意な相関が認められた。したがって、miR-493によるこれらの因子の抑制は、肝転移の軽減に関与すると考えられた。興味深いことに、IGF-1RとMapk-Aは、それぞれ肝細胞またはクッパー細胞由来のサイトカインにより誘導されることが知られており、下流因子の抑制を介して、転移細胞の微小環境における増殖シグナルを遮断することが、miR-493による転移抑制のメカニズムの一部であると予想された。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：川崎 善博

所属機関：東京大学分子細胞生物学研究所 癌幹細胞制御研究分野

研究課題：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

研究結果：癌抑制遺伝子APCの異常によるWntシグナルの恒常的活性化は、大腸癌発症の最も重要な原因の一つであると考えられている。われわれは、APC結合新規蛋白質としてRac1/Cdc42特異的GEF（guanine nucleotide exchange factor）分子であるAsefを見だし、APCがAsefを活性化することで、細胞接着・細胞運動を制御していることを明らかにしてきた。また、ほとんどの大腸癌でAsefの発現が亢進していること、およびその発現亢進はNotch3経路の活性化に依存していることを明らかにしていた。今回、われわれはmiR-1がNotch3/Asefの上流因子として機能し、miR-1/Notch3/Asef経路は大腸癌細胞の運動能亢進に重要であることを見だした。癌組織内では癌細胞を取り巻く血管で発現するNotch ligand（DLL4など）が、癌細胞自身のNotch 経路を活性化することで転移・浸潤能の増大を招くことが知られている。われわれはTranswellを用いた *in vitro* 実験系において、血管内皮細胞のDLL4による大腸癌細胞のNotch3/Asef経路活性化が内皮下浸潤に重要であることを突き止めた。今後、癌組織内の破綻した血管構造を原因とする癌細胞のNotch3/Asef経路活性化が転移・浸潤に与える影響を追究する。

先駆的研究助成・基礎

氏 名：石井 秀始

所属機関：大阪大学大学院医学系研究科 先進化学療法

研究課題：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

研究結果：具体的な革新的治療法の開発プロセスは、①平成24年度まで：新たな相互作用因子の治療標的としてシーズのWINDOW「正常と癌の相違、（癌）幹細胞と非（癌）幹細胞の相違」を解明、②平成25年度まで：シーズ蛋白質の立体構造に基づく結晶構造解析、ドラッグデザイン、③平成27年度まで：阻害剤としてリード化合物を取得する。

先駆的研究助成・臨床

氏 名：秋吉 高志

所属機関：がん研有明病院 消化器外科

研究課題：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

研究結果：2013年4月より“microRNA/mRNA網羅的発現解析および全エクソンシーケンス解析に基づく直腸癌術前放射線化学療法効果予測法の開発”と題した研究プロジェクトをIRBおよびヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査の承認の下開始した。2004年～2011年までに当院で術前放射線化学療法（CRT）後に手術を施行した症例（Stage II/III）のうち、術前内視鏡生検サンプルが凍結保存されている症例は効果良好群（Grade 3+2b）が26例、効果不良群（Grade 1）が79例であった。Relapse-free survival は効果良好群が効果不良群に比べ有意に良好（ $p=0.0367$ ）であり、組織学的効果が再発のsurrogateとなることが示唆された。これらの症例の凍結生検組織を用いて、レーザーマイクロダイセクションにより凍結組織中の癌細胞を切りだし、RNAの抽出を開始した。RNAの抽出が完了しだいAffymetrix miRNA 3.0 ArrayおよびAffymetrix GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 ArrayによりmiRNAとmRNAの網羅的解析を行う予定である。

先駆的研究助成・臨床

氏 名：阪埜 浩司

所属機関：慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室

研究課題：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

研究結果：子宮体癌細胞においてエピジェネティックに発現抑制されている癌抑制型microRNAとして、miR-34bを同定した。三種の子宮体癌細胞株に対しパクリタキセルとともにmiR-34bを作用させると、パクリタキセル単独よりも細胞生存率の低下が認められた。*In vivo*においてもパクリタキセル+miR-34b群は他の群に比し有意に腫瘍径の増殖抑制効果が認められた ($p<0.05$)。

先駆的研究助成・臨床

氏 名：米盛 勸

所属機関：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：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

研究結果：本研究では、主として術前補助化学療法を受けた早期乳癌患者の病理学的奏効 (pathologic complete response: pCR) を予測するgene signatureの作製を行った。76例の腫瘍検体から測定した約55,000プローブの遺伝子発現データをtraining set (49例) とvalidation set (27) に分けて、解析を実施した。具体的には、training setに対してSignificance Analysis of Microarray (SAM) を適用し、142個のプローブを抽出した (FRD<0.01)。その後、近年注目されている統計手法であるLeast Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO) を適用して、最終的には18個のプローブをpCRの予測に有用なプローブとして同定した。Validation setを用いて予測精度を検証したところ、AUCとその95%信頼区間は、0.86 (0.73, 1.00) であり、高い予測性能を有するgene signatureを作製することができた。なお、無病生存時間 (disease free survival: DFS) を予測するgene signatureの作製を試みたが、イベント (死亡または再発) 数が統計的に不足していたため、統計解析が困難であった。これについては、引き続き症例の観察を継続し、イベント数が充足した際に、再度解析を実施する予定である。

先駆的研究助成・臨床

氏 名：清井 仁

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：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

研究結果：受容体型チロシンキナーゼ (RTK) 阻害剤治療におけるリガンド刺激に基づく耐性化機構を解明することを目的とし、Ⅲ型RTKであるFLT3に対する阻害剤を用いて検討を行った。正常および変異FLT3分子を区別するために、それぞれのC末端にMyc, FLAG, HAタグを付加したcDNAを作成し、マウスIL-3依存性骨髓前駆細胞株32Dに導入し、異なるタグをもつ二種類の正常FLT3発現細胞、異なるタグをもつ二種類の変異FLT3発現細胞、正常および変異FLT3共発現細胞、さらにリガンド結合部位である細胞外領域を欠失させたFLT3変異と正常FLT3発現細胞を構築した。これらの細胞株における、可溶性FLT3リガンド (sFL) 存在下での増殖およびFLT3阻害剤による増殖抑制効果を*in vitro*で評価したところ、正常および変異FLT3共発現細胞株では、細胞増殖そのものがFL刺激により抑制され、FLT3阻害剤の効果も減弱されることが明らかとなった。また、同系マウスへの移植においても正常および変異FLT3共発現細胞株は白血病の発症を認めなかった。細胞外領域を欠失させた変異FLT3分子のみを発現する細胞株では、FLによる増殖抑制や阻害剤効果の減弱を認めず、FL中和抗体によって正常および変異FLT3共発現細胞株に対するFLの作用は解除されることから、正常FLT3分子の発現程度に応じて、FL刺激をコントロールすることによるFLT3変異陽性白血病に対する治療戦略の可能性が示唆された。

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報告

四十物由香（日立製作所日立総合病院・薬務局）

佐藤 淳也（岩手医科大学附属病院・薬剤部）

宮崎 雅之（名古屋大学医学部附属病院・薬剤部）

団長：折井 孝男（NTT東日本関東病院・薬剤部）

今回我々は，米国における最新のがん薬物療法と薬剤師の役割について情報を収集するため，2012年11月5日（月）～11日（日）の7日間にわたり，小林がん学術振興会によるがん専門薬剤師，がん薬物療法認定薬剤師海外派遣事業に参加してきた。メンバーは折井孝男団長，および研修生として四十物由香，佐藤淳也，宮崎雅之の合計4名で構成され，米国ニューヨーク州にあるMemorial Sloan-Kettering Cancer Center（以下，MSKCC）での病院実地研修と，Chemotherapy Foundation Symposiumに参加した。今回は，その研修結果を報告し，今後の本邦におけるがん専門薬剤師の業務の方向性について考察する。

I. MSKCCでの実地研修

MSKCCは，1884年がん治療専門医療機関としてニューヨークに設立して以来，がんの予防，治療，研究，教育のすべての領域に特化した米国No.1のがん治療センターである。MSKCCでの薬剤部見学やスタッフとの意見交換を行うことにより，米国でのがん薬物療法におけるがん専門薬剤師の役割および薬剤師による臨床研究の実践，若手薬剤師への教育システムについて理解を深めた。

研修は午前8時半から始まり，日本からの研修薬剤師を受け入れていただいている講師のNelly G Adel, Pharm.D., BCOP, BCPS（Oncology Residency Program Director），David Gregornik, Pharm.D.（Pediatric Oncology Residency Program Director），Charles Lucarelli Rph（Director of Pharmacy）の3名の薬剤師に対応していただいた（写真1）。

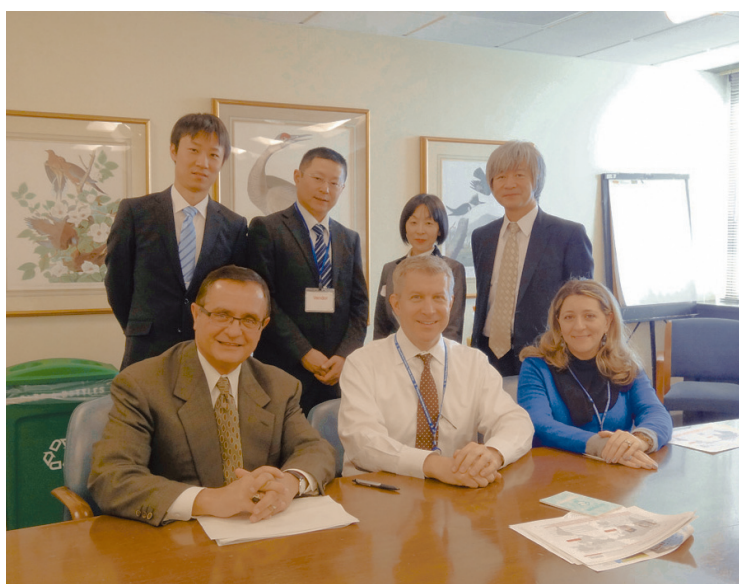


写真1 前列左からCharles Lucarelli氏
David Gregornik氏，Nelly Adel氏
後列左から宮崎，佐藤，四十物，折井（団長）

1. 自己紹介と業務に関するプレゼンテーション

今回で4回目となる本研修事業で初の試みとして、研修生3名による自己紹介と日本での業務紹介を兼ねた英語でのプレゼンテーションを行い、その内容についてMSKCCの3名の薬剤師とディスカッションを行った。

佐藤淳也は、災害時の薬剤師の役割として、東日本大震災における薬剤師の活動について報告した。まさにニューヨークは、10月31日にハリケーン「サンディ」が襲来し東海岸等に甚大な被害をもたらしたばかりであり、災害医療には非常に興味があるとのことであった。ただし、災害医療とは、地震や津波等の自然災害を想定する日本と違い、ニューヨークでの捉え方としては、病原性の高い微生物や毒素を用いるバイオテロリズムであった。これに対してワクチンや解毒剤の準備、対策を行っていた。また、佐藤より今回の震災での教訓として、電子カルテや電子的薬歴が消失した被災地においてはお薬手帳が非常に有効であったことを示し、本邦で実際に使用されているお薬手帳を各薬剤師に配布した。米国ではお薬手帳による薬歴管理という習慣はなく、災害時医療のみならず日々の臨床においてもシンプルで非常によいシステムであると賞賛を受けた。

続いて宮崎雅之は、薬物血中濃度モニタリング（以下TDM）における薬剤師の役割として、自施設におけるTDM業務と臨床研究を報告した。MSKCCにおけるTDMの実施対象薬剤は本邦とほぼ同様であり、米国ではbusulfanも測定必須となっているとのことだった。MSKCCでは、入院日数、費用を考慮して、busulfanのTDMは本投与前での試験投与は実施せず、本投与のみでの調節を行っているとのことだった。また、宮崎より自施設で実施しているオキシコドンのpharmacokinetic（以下、PK）-pharmacogenomic（以下、PG）studyについて紹介し、得られた結果を報告した。日本では、医師との合意に基づき薬剤師がTDMオーダーを入れるような取り組みも始まっているが、MSKCCではそのような薬剤師の介入はなかった。また、TDMにおける血中濃度を薬剤部で測定することもなく、解析のみが行われていた。TDMに併せて遺伝子多型を測定するなどのPK-PG研究はあまり行われておらず、本邦の薬剤師の測定スキルについて賞賛を受け、興味深くディスカッションがなされた。

最後に四十物由香より経口分子標的薬における薬剤師外来の有効性について医師診察前に薬剤師が患者面談を行い、薬物治療をサポートする運用方法を構築したこと、および薬剤師外来に関する医師・看護師へのアンケート結果を報告した。薬剤師による薬学的介入により、抗がん剤の投与期間が介入前に比べ顕著に延長したことを示した。患者へのアウトカムも明確であり、非常に有用な結果であるとの賞賛を受けた。MSKCCで薬剤師が携わる外来は、移植、白血病、リンパ腫であり、服用薬剤の複雑かつ多剤の患者のみを対象として医師の診察前に行っているとのことであった。しかも、薬学的問題のある患者のみがスクリーニングされ、部分的にコンサルトに応じるという状況であった。すでに、米国で実践されている共同薬物治療管理（collaborative drug therapy management：CDTM）は、州単位で許可に時間差があり、ニューヨーク州は2012年7月1日に認可されたばかりであり、訪問時には準備段階とのことであった。我々のイメージとして、米国の薬剤師は日本の目指す医療の逢か先を進んでいると考えていたが、その一方で、日本の薬剤師もアイディア次第では勝負できるのではないかと感じた。

今回の約2時間にわたるプレゼンテーションでは、相互の現状、知識および問題点などを意見交換することができ、非常に有用な機会となった。

2. 病院、薬剤部見学

MSKCCは、約300名のテクニシャンを含めた薬剤部スタッフ、うち220名の薬剤師が在籍している。米国では外来での治療が主となるため、平均在院日数が短く、外科で2～3日、リンパ腫の治療で2日、移植でも約20～30日である。また、退院は24時間受け付けている。薬剤部の職員はセントラルファーマシーと20カ所以上のサテライトファーマシーに分かれて各部署で勤務していた。

Adel氏の引率の下、まずは抗がん剤ミキシングルームを見学した。ここでは、入院・外来の抗がん剤調製を1カ所で実施している。さらには、MSKCCのみならず、近隣のクリニックや病院の抗がん剤も調製し、1

時間ごとにドライバーがデリバリーしていた。薬剤師である鑑査者が電子カルテにて医師の処方内容および血液検査を確認し、その管理下ですべて調製はテクニシャンが実施していた。調製の込み合う午前中の見学であり、膨大な量の抗がん剤を調製している状況を想像したが、薬剤師は淡々と処方チェックや調製した抗がん剤の鑑査のみに従事するスタッフとして活動しており、テクニシャンは調製に従事していた。テクニシャン不在の日本における薬剤師業務との差を感じた。

次に、乳腺科および血液内科の各病棟を見学した。MSKCCでは各病棟内のナースステーションの隣にサテライトファーマシーが設置されていた。夜間対応はなく日中のみの業務だが、医師・看護師と良好なコミュニケーションがとれる環境の下、病棟薬剤師業務の拠点になると共に、各サテライトには、薬剤師1名とテクニシャン1名がペアとなって臨時の内服・注射調剤および注射薬の無菌調製を実施していた。サテライトファーマシーに隣接した医師・看護師スタッフルームは、日本のナースステーションのような混雑感は一切ないのが印象的であった。日本の薬剤師による病棟常駐がこのような環境をもたらすことを願って止まなかった。

専門薬剤師を中心とした病棟薬剤師は患者への問診や服薬指導、チーム回診への参加といった臨床業務に従事し、サテライト内の薬剤師とテクニシャンは内服調剤、注射薬の無菌調製に従事し、業務分担が明確であった。各病棟の設備としては、病室ごとにカルテが閲覧・記載できるコンピューターが設置されていた。また、患者家族が食事・宿泊できる部屋やインフォームドコンセントを実施する部屋もあった。この部屋では、精神科医師等も含む医療チームでのケースカンファレンス等が行われ、麻薬中毒患者のケースもあるとのことであった。

続いてセントラルファーマシーを見学した。主な業務としては、薬剤の在庫管理と内服薬の1回分調剤（ユニットドーズ）である。MSKCCでの在庫薬剤は2,300品目あり、化学療法関連の薬剤がメインである。年間薬剤費は370ミリオンドル（なんと370億円!!）とのことで圧倒的であった。大半はジェネリックと思われるが、差益やメーカーからの研究費、品質など慎重な導入判断をしているという点は、日本の諸事情と相違なかった。

また、麻薬管理はPyxis[®] システムを用いており、メインサーバーを薬剤部に置き、各病棟にも端末を設置し、処方・在庫管理を行っていた。がんセンターであるため麻薬の在庫は非常に多く、金庫というより施錠できる麻薬部屋に管理されていた。米国は、日本の10倍の麻薬使用量があるということを驚くとともに納得した。内服薬の調剤は、多くが1回分調剤であり、日本のように数日分を処方するという入院調剤はしていない。処方変更に臨機応変に対応できる点で合理的であるが、作業量は日本より膨大になる。唯一の利点としては投薬ミスが0になるということである。テクニシャンが錠剤ピッキングマシンを用いて翌日内服分の薬剤を患者ごとにトレイにセットし、薬剤師がチェックして払い出していた。1錠剤ごとにバーコード、使用期限が添付されており、病棟で看護師が配薬実施時に確認できるシステムが構築されていた。

3. 若手がん専門薬剤師とのディスカッション

13時より昼食をとりながらAdel氏より米国でのレジデント制度について19名の若手がん専門薬剤師と共に意見交換を行った。米国において薬剤師になるには、一般の大学卒業後に、さらに4年間の薬剤師養成コースであるPharm.D.コースを修了することで薬剤師免許受験資格が与えられる。しかし、病院薬剤師になるには、さらに2年間のレジデントコースに進む必要がある。レジデントコースの受け入れ枠がそれほど多くないので、競争は厳しいとのことであった。レジデントコースは、post-graduate year 1（以下、PGY1）と呼ばれる1年目のプログラムにおいて臨床薬剤業務全般および臨床研究に関する研修を行い、PGY1修了者はさらにがん領域などの専門分野に特化した2年目のpost-graduate year 2（以下、PGY2）に進み研修を受ける。MSKCCでのPGY1はセントラルファーマシーにおける調剤業務や各種マニュアルの作成、drug information (DI) 業務からサテライトファーマシーにおける臨床薬剤師業務に至るまでの薬剤師業務を各部署1カ月ごとにローテートして広く学ぶ。また、臨床研究についてもテーマの立案、研究デザインの構築、institutional

review board (IRB) への申請, 研究の実施, 統計解析, 学会発表, 論文投稿という一連の流れすべてに主体的にかかわることが求められている。つまりPGY1では, 問題解決のために必要な知識を広い分野にわたって習得し, 臨床的判断力を高めていくことが求められている。その後すべてのレジデントがPGY2に進み, oncology specialty, infectious diseases, critical care, cardiology, patient safety, informatics, ambulatory care, geriatricsといった専門領域を深く研修している。また, レジデントの教育の成功不成功は, 指導者によるメンタリングが非常に重要であると考えられている。レジデントとの綿密なコミュニケーションやガイドも重要であるが, 各指導者は指導者研修を受け, 指導テクニックを習得している。また, ここではレジデントが指導者およびカリキュラムの評価を行う。つまり, 指導者と履修者が共に教育の質を高める制度が確立している。一方, 日本でもレジデント制度や卒後研修制度は一部の病院で始まっているが, カリキュラムの濃淡が否めないうえ, 定員内職員を増やせない施設がマンパワー補充を期待した要素も強いと思われる。レジデントとして魅力あるカリキュラムの作成には, 1年間のベーシックな部分に加え専門薬剤師による指導, 指導者の評価や研修, 臨床研究を通じたりサーチマインドの育成が重要であると感じた。

米国では, まずジェネラリストとして病院薬剤師になるにも大変であるが, そのうえに専門的認定を受けた薬剤師の所得やポストは高く設定されている。しかし日本では, 専門薬剤師(専門看護師や専門医も同様)のポストや給与設定は, 極めて曖昧である。おそらく米国では, 専門薬剤師が早くから統一された教育プログラムの下に育成され, それが社会的に認知されていることが背景にあると思われる。日本医療薬学会認定のがん専門薬剤師は, 広告可能な専門薬剤師であり, その活動の社会的評価を通じて待遇の改善が望まれると感じた。薬剤師人生を通じて専門性のみを高く追求すべきか, 将来的に管理ポストに到達する可能性もあるためジェネラルな部分も必要かとの質問には, 「専門薬剤師は, ずっと専門薬剤師として活動する。薬剤師は, 医師ほど狭く深い専門性を要求されないのだから, レジデント時代の数カ月ごとのローテーションに広い領域で, ジェネラルな部分を学べば良い」との回答であった。おそらく日本の専門薬剤師は, その活動において専門的な部分とジェネラリストの部分の両者が必要である。また, がん専門病院でない限り, がん以外にも多様な業務が求められている点で, 米国のがん専門病院での生き方とは異なるのだということを感じた。米国の真似ではなく, 日本のシステムに合った独自のプログラムを構築することが急務となり, それによってがん専門薬剤師の役割が発展し, 最終的には患者の利益に結びつくものと考ええる。

その後もスペシャルボピュレーションにおける抗がん剤投与量決定, 薬剤師主導の臨床研究, 後発医薬品の採用, 薬・薬連携などについて活発なディスカッションを行った。

II. Chemotherapy Foundation Symposium

第30回Chemotherapy Foundation Symposiumが2012年11月7日(水)～10日(土)に米国ニューヨーク州マリオットマーキスホテルで開催され, 11月7～9日の3日間のセッションに参加した。当シンポジウムはがん化学療法に関する基礎的研究から最新の臨床試験結果が発表され, 7～21時まで, がん種ごとのセッションで, 1演題約15分, 1日約30演題が発表された。7日は血液腫瘍, 大腸がん, 膵臓がんについて, 8日は婦人科がん, 頭頸部がん, 乳がんについて, 9日は, 前立腺がん, 腎細胞がん, 肺がんについてのセッションだった。現在各がん種ともに分子標的薬が中心の薬物療法となっており, 今回のシンポジウムでも日本では未導入の新規分子標的薬に関する報告が多くみられ, 日米の医薬品承認や開発力の差を感じた。新薬を世界のどの国より早く使用し, 評価し, エビデンスを構築する。これが米国のがん医療の強さであろうと感じた。学会運営についても, 日本のがん学会のように“詰め込み”, “どこも混雑”した様子は少なく, 大変リラックスした雰囲気聴講していた。1日目のランチョンセミナーでは, 大腸がん化学療法における治療戦略を会場の聴講者に質問形式で投げかけ解説していく運営方法で, 大変エキサイティングなセミナーであると感じた。今回, 血液腫瘍, 乳がんおよび腎細胞がん領域での新規薬剤からの知見を報告する。

1. 血液腫瘍 (The role of vincristine sulfate liposome injection in hematologic malignancies)

Vincristineは、古典的なビンカアルカロイド系抗がん剤で急性リンパ性白血病（以下、ALL）、非ホジキンリンパ腫（以下、NHL）など多種の血液腫瘍に用いられる薬剤であるが、神経毒性が用量規制因子であり、最大投与量が2 mg/bodyと規定されている薬剤である。そこでvincristineをリポソーム化し、神経毒性の軽減が期待できるvincristine sulfate liposomes injection（以下、VSLI）を18歳以上の再発ALL患者で、過去にvincristine投与にて神経毒性を経験した患者65名へ投与したPhase 2試験が実施された。VSLIは最大耐用量である2.25 mg/m²（最大投与量の規定なし）を1週間ごとに静脈内投与した。VSLIの投与量の中央値は4.12 mg/body、累積投与量の中央値は18 mg/bodyだった。VSLI単剤投与での生存期間中央値は7.7カ月であり、末梢神経障害の神経毒性は、Grade 3が19%、Grade 4が2%、全体で63%だった。よってVSLIはvincristineより神経毒性が悪化することなく、より高用量の投与が可能となり、VSLI単剤での抗腫瘍効果が期待できることが示唆された。今後は他剤との併用治療でのPhase 2試験、NHLでの効果が期待されている。

2. 乳がん (Targeting the PI3K pathway in breast cancer from everolimus to alpha-specific PI3K inhibitors)

ホルモン耐性の進行乳がんでは、腫瘍細胞の分化・増殖、細胞代謝、血管新生にかかわるmTOR/PI3Kシグナル経路が恒常的に活性化しているとされ、これが標準的な内分泌療法への耐性に関連しているとされる。そこでestrogen receptor（以下、ER）陽性HER2陰性進行乳がん患者に対してホルモン療法であるexemestane（25 mg/day）にmTOR阻害剤であるeverolimus（10 mg/day）を併用することでの上乗せ効果を検討したPhase 3試験が施行された。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、exemestane単剤が3.2カ月であるのに対し、everolimus併用群では7.4カ月と有意に延長した（ $p<0.01$ ）。また、副作用としては、口内炎、貧血、高血糖などがeverolimus併用群で高頻度だったが、いずれも対処可能な副作用であった。以上から、ER陽性HER2陰性進行乳がんに対して、everolimusが有用であることが示唆された。

また、PI3K α に選択性の高いPI3K阻害剤（BYL719）やpan-class I PI3K阻害剤であるBKM-120がより強力な抗腫瘍活性を示すことが基礎研究で明らかとなっており、Phase 1試験でも効果が認められていることからこれらの新規薬剤の有効性が期待されている。

3. 腎細胞がん (Tivozanib for the treatment of renal carcinoma)

Vascular endothelial growth factor（以下、VEGF）阻害剤であるtivozanibはsunitinibやsorafenibよりチロシンキナーゼ阻害活性が強力であり、axitinibよりc-kitへの選択的阻害作用が強く、かつ生物学的半減期も長い薬剤であることから、ほかのVEGF阻害薬より強力な抗腫瘍活性が期待できる薬剤である。そこで進行腎細胞がん患者の初回治療としてtivozanib（1.5 mg/day 3週間内服、1週間休薬）をsorafenib（400 mg/day連日内服）とで無作為化比較したPhase 3試験が施行された。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、tivozanib群（ $n=260$ ）で11.9カ月、sorafenib群（ $n=257$ ）で9.1カ月となり、tivozanibはsorafenibと比較して有意に延長した（ $p=0.042$ ）。また、有害事象に伴い減量を要した割合はtivozanib群で12%、sorafenib群で43%とtivozanibが有意に低かった。また、tivozanibに高頻度で認められた副作用は、高血圧であり、コントロール可能であった。以上の結果から、tivozanibは進行腎細胞がん患者の初回治療に対して、sorafenibに比べて減量を要さず良好な忍容性を示し、かつ優越性が証明された。

Ⅲ. 総 括

今回、全米一と賞賛されるMSKCCでの研修により、病棟常駐や医師の診療サポート、臨床研究、レジデント制度など日本の薬剤師が目指す方向性が間違っていないという自信につながった。また、支持療法の提案などでは、日本の薬剤師のほうが患者個人に合わせてより繊細かつ緻密な薬学的介入ができていたのではとMSKCCのがん専門薬剤師とのディスカッションで感じられた。500床前後の病院に300名以上の薬剤部ス

スタッフが働く点で、マンパワーには雲泥の差があるが、「どうせ米国には追いつけない……」と諦めるのではなく、どうしたらできるか、という発想で考えることが重要である。日本の病院薬剤師も米国に劣らない分野があり、日本の病院薬剤師が向かう方向性は間違っていない……という確信を自他施設の薬剤師に伝えていきたいと考えている。

また、Chemotherapy Foundation Symposiumに参加しがん治療の最新の研究成果に触れ、今後のがん薬物療法の方向性についても貴重な情報が得られた。日本発のエビデンスの紹介がほとんどなかった点が寂しかったが、がんに専門的にかかわる薬剤師として、きめ細やかな支持療法の臨床研究など海外学会などに発表できるように活動していきたいと考える。また、語学力の点で、もっと話せれば、もっと楽しいだろうなとやや引け目を感じることもあったが、研修で得たことは語学の困難以上に大きいものであった。さらに、今回参加した我々各自が未来のビジョンと開拓精神をもって将来の薬剤師の新たな指針となるように行動することが重要であり、今まで以上に姿勢を正し日常業務に励まなければならないと感じた。

最後に、今回このような貴重な海外研修の機会を与えていただきました小林がん学術振興会および施設見学を快く引き受けてくださったMSKCCのスタッフ、および研修に快く送り出していただきました研修者の所属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海外研修報告

小山富美子（近畿大学医学部附属病院・看護部）

中村めぐみ（聖路加国際メディカルセンター・教育研修部）

藤原 由佳（神戸大学医学部附属病院・看護部）

山田みつぎ（千葉県がんセンター・看護局）

研修期間：平成24年8月26日～9月1日

研修内容：米国，サンフランシスコ

- ・ レクチャー/ワークショップ 平成24年8月27日，28日

UCSF Laurel Heights Campus

- ・ 見 学 平成24年8月28日

UCSF School of Nursing/Medical Center

UCSF Oncology Unit/Cancer Center

平成24年8月30日

Stanford Medical Center/Cancer Center

- ・ シェドーイング 平成24年8月29日

UCSF Medical Center at Parnassus（Oncology Unit/Oncology Outpatient Clinic）

UCSF Medical Center at Mt. Zion（Cancer Center）



研修参加者

研修結果報告および感想

小山富美子（近畿大学医学部附属病院・看護部）

研修結果報告（要約）

1. UCSF Brest Care Centerのclinical nurse specialist（CNS）は、雇用された部門で専門性の高い実践を軸にした活動に専念していた。さらに、その活動を基に地域での研究に取り組むなど、成果が明確になるよう実践を組み立てていた。

2. ピアサポート，サポートプログラム，各患者・家族向け冊子などの情報提供を行う部署の専属職員，

Art For Recovery Roomなどにも専門家が配置されており、CNSは組織内のあらゆる専門家と協働し、患者教育、キャンサーサバイバー支援を早期から実践に組み込んでいた。

3. CNSやNPはOncology Nursing Society（ONS）で常に新しいケアのエビデンスを全米の看護者に伝える活動に貢献（例、Putting Evidence into Practice：PEP）。看護活動に生かせるようCNSは研究活動や博士課程での自己研鑽に高い意識をもち実施している。

感 想

UCSFのキャンパスを見学した際、目に入ってきたのは看護学部100周年の記念ポスターであった。記念の掲示物があちこちに大きく飾られ、看護学の歴史を感じさせられた。UCSFの看護学部の功績は、カリフォルニア州の看護師の地位を高めたと教えてもらったが、それらを基盤にCNS達が、実践に専念できる環境を着実に作り上げてきたことを、シャドーイングや見学をとおして理解することができた。多くの教育者とCNS、NPが目標を定めて進めてこられたのだろうと思う。私は普段の忙しさを理由に、先をみているようで実はみないできたことにこの研修で気付いた。日本のがん対策は米国に35年も遅れてやっと始まったばかりである。幸いにも私は、がん対策の一環であるがん相談に携わることができている。しかし、その機会を有効に活用できているだろうか、CNSとして何ができるのかについて、みえる形にしていかなければならないと改めて考える機会となった。

普段、目の前のことをこなすことで精一杯な時に、このような研修を受けることができたことは、私にとってたいへん大きな学びの機会となりました。この糧を無駄なく生かし、より実りある実践ができるように日々精進したいと考えます。多くの支援をいただきました関係者の皆様、二人の素晴らしいコーディネーターの講義と支援に心から感謝申し上げます。最後に、自己研鑽の場が少ないCNSにとって、本研修はたいへん貴重な研修と感じております。今後もさらにこの研修が継続されることを祈願申し上げます。

中村めぐみ（聖路加国際メディカルセンター・教育研修部）

研修結果報告（要約）

1. 米国のがん医療政策，がん看護の質保証のための管理体制
 - ・医療政策の一つとして、タバコ政策の実際（喫煙による健康被害、禁煙がもたらす意義など）とOncology CNSがかかわることの意義を学んだ。
 - ・看護の質保証については、Magnet Hospitalと認証されることを一つの指標にしていた。UCSF Medical Centerでは、院内に安全目標、優れたケアを提供する体制、職員の資格、感染予防対策などを掲示していた。
2. がん看護領域のAPN（CNS、NP、PAなど）の役割分担・連携の実際、他職種とのチーム医療の展開、チームカンファレンスやキャンサーボードのあり方
 - ・CNSとNPの役割の概要は、CNSは臨床実践が中核を占め、教育・研究・相談・リーダーシップを担い、NPは医学モデルに基づいた身体的・心理社会的アセスメント、健康または疾患管理、薬剤の供給（処方権を有する）を担っている。
 - ・医師がパートナーとして、CNS、NP、PAのうちどの有資格者と働きやすいかにも影響される。NPが患者のフォローアップや診察、判断、処方などについて、どこまで権限をもてるかも、医師との信頼関係によるところが大きい。
 - ・いずれにしても患者を中心にかかわる医療スタッフ（多職種）でカンファレンスを行う。CNSはチームワークを向上させるように努め、倫理的な調整を行い、Tumor Boardで倫理的な観点から発言することもある。
3. 化学療法に携わる看護師への教育

- ・化学療法はほとんどの場合、外来のInfusion Centerで行われていた。スタッフ教育にはONSのガイドラインを用いていた。
- 4. 薬物療法継続中の患者への教育
 - ・化学療法中の患者には、薬物の毒性、副作用の出現率、予防的対処方法、報告が必要な症状、治療を止めるべき状態などについて情報提供していた。医師・患者・家族それぞれの意向を踏まえ、患者の代弁者となるには対話が重要であり、患者の希望を奪わないよう配慮しながら、状況をみて事実を伝えるようにしていた。
- 5. がん治療とサポーターケアの連携体制
 - ・UCSFのCancer Resource Centerは、様々なイベントの紹介、患者向けパンフレットの整備、図書の管理を行っていた。
 - ・UCSF Comprehensive Cancer Centerには、Art for Recoveryというプログラムがあり、創作をとおして感情を表出すること、患者の語りを聴くこと、患者の思いを伝えること、時には皆で分かち合い対処方法とともに考えることをめざしていた。
 - ・Stanford Cancer Instituteでは、Cancer Supportive Care Programとして、講演やワークショップ、エクササイズやフィットネス、ヒーリングサービス、栄養指導、サポートグループなどが数多く開催されていた。
- 6. がんに関連する症状マネジメントの方法
 - ・CNSは、骨転移による痛みの緩和について、疫学的データ、病態生理、X線やMRI上の変化など、フィジカルアセスメントの能力が高く、ONS PEP（Putting Evidence into Practice）を活用し、エビデンスに基づいた対処を実践していた。
 - ・一方、外来での薬剤投与にかかる時間が短くなっており、その分患者にかかわる機会も少なくなってしまうことに、CNSは問題を感じていた。
 - ・UCSF Medical Centerには、最近Palliative Care Unitが開設された。
 - ・Stanford Cancer InstituteではHealth LibraryにNational Cancer Instituteが作成しているPain Controlと題した冊子が自由に取れるようになっていた。

感想

実際に病院や大学を見学したり、CNSやNPと接したり、米国で教育を受けて研究や仕事に携わっている看護師の話を聞いたり、研修者同士で話し合ったり、充実した研修であった。

シャドーイングしたCNSが担っていた活動は、自身が行ってきた活動と似ている部分が多くあった。認定看護師が限られた臨床領域で専門性を発揮するのに対し、専門看護師はより広い範囲を視野にネットワークを築き、連携調整機能やリーダーシップの発揮、患者ケアの質向上のための具体策の企画・開発などが実行可能であり、そこに存在価値があることを再認識できた。自施設においても専門看護師・認定看護師の活動をより積極的に支援していきたいと思う。

一方で、米国におけるCNSの資格認定の複雑さ、処方権を有すNPの活躍、診療報酬との絡みなども垣間みることができ、日本で専門看護師の機能や特性を明確化したり、認定看護師と役割分担したり、今後看護師特定能力認証を考えていく際に参考になると感じた。

米国では看護の質保証として、Magnetに認証されることを一つの指標にしていた。当院ではJCIの認証を受けたが、ポリシー・職務規定・資格・教育が重視される意義を確認できた。

がん治療は外来中心となっており、当院も極めて在院日数が短く、患者教育や社会資源、情報提供を充実させる必要性を痛感した。がんサバイバーのためのサポーターケアに関心があったが、多彩なプログラムが用意されており、選択肢の幅が広いことに感心した。恐らく自己管理の必然性やセルフケア意欲が基盤になっていると推察されるが、日本の医療事情や日本人の気質を踏まえつつ、がん治療とサポーターケアがバランスよくなされるよう、看護の視点からできることを考案していきたいと思う。

研修結果報告（要約）

患者力（対処能力）を高める看護介入として二点、報告する。

1. UCSF Medical Center at Mt. Zion（Cancer Center）のBreast Cancer外来で新たに診断を受けた乳がん患者に初診面談を実施しており、CNSから面談の概要の説明を受けた（以下）。

- ・CNSの初診面談は90分/回で、パンフレットを用いて、「治療方法について-手術・抗がん剤治療・放射線治療」、「情緒的な部分へのサポートに関するリソース」、「Survivorship」、「Wellness」、「臨床試験」などについて説明している。
- ・患者の治療・看護に携わるチームメンバーを紹介する。
- ・「患者は必ず乗り越えられる」と、信じて教育している。

診断後、患者の多くは衝撃を受け、先行きが不確かなために不安を抱いている。時間を確保した面談の場があることで情緒的なサポートができ、また、気持ちが安定した上で今後の治療や経過などの情報を得ることで漠然とした不安が軽減するものと考ええる。診断後、治療を開始する前に最初にしっかり時間を確保することが重要と感じた。

2. 患者が活用できるResourceの充実

Stanford Medical Center/Cancer Center, UCSF Medical Center at Mt. Zion（Cancer Center）の両方の施設において、患者用図書館やResource Centerが設置されており、患者自らが活用できるResourceの情報を入手でき、活用できるように整備されている。たとえば、UCSFでは、Bladder Cancer Support and Education, Stress management, Grief Support, Peer Support Programなどのプログラムがあり、毎日、2～3種類のプログラムが開催されている。患者は、自分に必要なプログラムを選択し、受けることができるようになっている。

感想

文献だけでは、CNS、NPの役割の違いの理解が難しかったが、今回、NPの実践の実際を見学することで、NPとCNSの役割の違いの理解につながり、さらに、自分自身のなかでCNSの役割がさらに明確になったように思う。薬物療法に関する看護の視点だけでなく、がん看護専門看護師としての役割を学ぶ機会になったことから、この研修をがん看護専門看護師の役割開発の機会と位置付けていただきたい。

研修結果報告（要約）

米国のがん化学療法にかかわるCNSやNPは、高度専門的な知識・技術を基盤に、患者家族に対し最善の医療を提供すべく、役割やフィールドに応じて様々な活動をしていた。NPについては、患者の身体面のみではなく、患者を取り巻く環境や心理面、社会面などを考慮しながら治療可否を決断し、医師や他職種と信頼関係を築き、上手く調整しつつ、患者にとって最善の医療を提供することに徹していた。

CNSについては、CNSとしてのフィルターをとおして患者や家族、医療者、医療社会全体を先見し、チームとしてどのように役割や機能を有すれば最善の医療を提供できるのか、医療・看護の質向上と拡大に向けた多岐に渡る役割を有していた。

感想

今回の研修で、がん看護にかかわる高度実践看護師（CNSやNPなど）の役割や機能、教育や登録制度、裁量の拡大に対し先駆的に取り組んでいる米国の現状を理解し、自身のCNSとしての役割や活動について再考するきっかけを得ることができた。看護師による治療の決定権や看護師の資格制度こそ米国と日本間で大きく異なるものの、がん化学療法後の副作用マネジメントや、看護師によるTelephone triage、臨床実践におけ

るスーパーバイズなど、個人の活動については、日本と大きく変わらない印象を受けた。しかし、現在の臨床実践を看護の成果としていかに可視化できるか、そしてそれらを臨床ガイドラインとしてどのように確立していくかなど、システムティックな活動については、米国と比較して不十分であると感じられた。日々の看護介入について、理論や概念を基に成果を検証することや、ケア尺度の開発を通じて看護実践の成果を客観的に評価していくことと同時に、これらにより得られた内容を、施設内のみならず関係者や団体、政府などに公表していくことで、CNSとしての価値や役割が再考され、他職種からの信頼と裁量権の拡大などを通じていくものと思われた。

また、患者の回復を促進させるべく他職種を交えた精練されたシステム構築の格差にもとても驚かされた。日本でもがん患者に対し、ようやく患者アドボカシーなどの考え方が浸透し、医療のみならず、多面的に患者をサポートしていく重要性が論じられつつあるが、実態は米国と異なり、がんサバイバー個人や患者団体による活動に特化しているのが現状である。これらの団体の機能や能力について十分に査定し、病院施設のバックアップ体制（可能性）も検討しながら、どのようにコラボレーションしていけば、より強力な患者支援システムが構築できるのか検討していきたいと考える。

今回の研修で、以上の内容について知り得ることができた。米国との国民性や文化、労働整備状況（労務環境）、資格制度の違いこそあるものの、日本の医療・看護もいずれ米国のように専門性を重視したものに発展していくことは間違いない。がん化学療法および看護の専門性を追求し続けるCNSとして、その役割を認識しつつ、常に世界最先端の医療情勢や科学的発想に触れながら、TPOに応じた柔軟性や創造性をもって議論を展開していきたいと改めて感じた。

平成24年度事業報告書及び平成25年度事業経過報告

(平成24年7月1日～平成25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7回研究助成

公募時期 平成24年11月1日～平成25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
応募結果 革新的研究基礎：11名，革新的研究臨床：8名
先駆的研究基礎：95名，先駆的研究臨床：43名
合計：157名
助成決定 平成25年5月7日選考委員会で選考，5月21日の理事会で決定
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：7名，先駆的研究臨床：5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1,800万円
表彰対象者 革新的研究：2名
贈呈式 平成25年6月22日

会誌発刊

会誌「展望」No.6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24年10月31日
刊行部数 約4,800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 応募総数：9件（4ヶ国）
選考対象総数6件

表彰者決定 平成24年2月21日の選考委員会で選考，3月19日の理事会で決定
選考結果 表彰総数：2件
助成金額 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4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日選考委員会で選考，5月14日の理事会で決定
助成対象者 がん専門薬剤師2名，がん薬物療法認定薬剤師1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 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
研修結果 平成24年12月28日に団長及び研修者3名全員の報告書を受領した。
日本病院薬剤師会誌 Vol. 49. No.2. 2013に掲載。

薬剤師学術講演会の開催

開催日時：平成25年1月30日 19時～20時30分
開催場所：コンファレンススクエア エムプラス 1階「サクセス」
開催目的：がん専門薬剤師，がん薬物療法認定薬剤師の海外派遣事業助成者の継続教育
および当該事業の認知度向上のために学術講演会を開催する。
開催内容
開会の挨拶：北田光一 先生（一般社団法人日本病院薬剤師会 会長）
講演Part 1（がん専門薬剤師，がん薬物療法認定薬剤師海外研修報告）
司会：折井 孝男 先生（NTT東日本関東病院 薬剤部長）

演者：四十物由香 先生（株式会社日立製作所 日立総合病院 薬務局）

佐藤 淳也 先生（岩手医科大学附属病院 薬剤部）

宮崎 雅之 先生（名古屋大学医学部附属病院 薬剤部）

講演Part 2（特別講演：我が国のがん対策におけるチーム医療の課題）

司会：遠藤 一司 先生（明治薬科大学 教授）

演者：門田 守人 先生（公益財団法人がん研究会 がん研有明病院 院長）

参加者：93名（関東地区のがん専門薬剤師，がん薬物療法認定薬剤師）

第5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25年1月4日～平成25年3月15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：11件

助成決定 平成25年4月5日の選考委員会で選考，5月21日の理事会で決定

助成対象者 がん専門薬剤師2名，がん薬物療法認定薬剤師1名，団長1名

研修者：①三重大学医学部附属病院 薬剤部

石橋 美紀

②財団法人日産厚生会玉川病院 医療技術部 薬剤科

小倉 敬史

③岡山大学病院 薬剤部

鍛冶園 誠

団 長： 国立がん研究センター中央病院 薬剤部長

林 憲一

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25年11月4日～25年11月10日（予定）

公益目的事業 3-2 がん看護師継続教育助成

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日選考委員会で選考，5月14日の理事会で決定

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聖路加国際メディカルセンター 教育研修部

中村 めぐみ

③神戸大学医学部附属病院 看護部管理室・がん相談室

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

研修結果 平成24年11月30日に研修者4名全員の報告書を受領した。

第3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25年1月4日～平成25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

応募総数 14件

助成決定 平成25年3月18日の選考委員会にて選考，3月25日の理事会で決定

助成対象者 団長1名，がん看護専門看護師4名

研修者： ①岩手県立中央病院 医療相談室 伊藤 奈央

②静岡県立静岡がんセンター 看護部 津村 明美

③がん研究会有明病院 看護支援センター 花出 正美

④藤沢湘南台病院 看護部 林 めり子

団 長： 前 国立がん研究センター中央病院 看護部長 丸口ミサエ

助成金額 1名50万円 総額250万円

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25年9月7日～平成25年9月14日

第7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	小川 誠司	京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座
	研究課題名	RNAスプライシング変異による骨髄異形成症候群（MDS）の発症機構の解明と新規治療薬の開発
	受賞理由	骨髄異形成症候群（MDS）発症機序に関する世界に先駆けた研究で、今後、本難病に対する治療法の開発にもつながるものと期待される。
臨床	西田 俊朗	財団法人大阪府警察協会 大阪警察病院 外科
	研究課題名	消化管間質腫瘍（GIST）の遺伝子変異（driver mutations）の網羅的解析と治療標的探索
	受賞理由	GIST研究に関して基盤的な研究から臨床治療研究に至るまで豊富な実績があり、今回のdriver mutationによる個別化治療の計画は、今後の科学的な分子標的治療のモデルとしての期待も高い。

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	地主 将久	北海道大学遺伝子病制御研究所附属感染癌研究センター
	研究課題名	抗癌剤による抗腫瘍免疫応答活性に係わる分子機構の解明
	柴田 龍弘	国立がん研究センター研究所 がんゲノミクス研究分野
	研究課題名	低分化胃がんにおける新規融合遺伝子を標的とした分子診断・治療法開発
	衣斐 寛倫	金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科
	研究課題名	KRAS変異癌に対する臓器特異的な新規治療開発
	妹尾 浩	京都大学大学院医学研究科 消化器内科学講座
	研究課題名	癌幹細胞特異的のマーカーDclk1を利用した新規癌薬物療法の開発
	原田 浩	京都大学大学院医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用治療学
	研究課題名	がん細胞の低酸素応答と治療抵抗性を担う新規遺伝子の作用機序の解明と創薬への展開
	安永晋一郎	広島大学原爆放射線医科学研究所 幹細胞機能学研究分野
	研究課題名	Gemininを標的とした新規分子標的薬物治療法の開発への基盤研究
臨床	尾池 雄一	熊本大学大学院生命科学研究部（医学系） 分子遺伝学分野
	研究課題名	がん浸潤・転移促進因子アンジオポエチン様因子（ANGPTL）2を標的とした新規がん治療法開発
	高橋 史行	順天堂大学医学部 呼吸器内科
	研究課題名	非小細胞肺癌における肺癌幹細胞を標的とした低酸素誘導性Gefitinib耐性克服の試み
	松阪 諭	公益財団法人がん研究会有明病院 消化器内科
	研究課題名	HER2陽性末梢循環がん細胞を有する切除不能・再発胃癌に対するトラスツズマブ併用化学療法の探索的臨床試験
	新城 恵子	愛知県がんセンター研究所 腫瘍病理学部
	研究課題名	臨床応用を目指した血中遊離DNAのエピゲノム異常を利用した脾臓がん高感度診断法の開発と治療標的の同定
	橋井 佳子	大阪大学大学院医学系研究科医学部 小児科学教室
	研究課題名	WT1ペプチドワクチンを用いた難治性小児血液腫瘍患者に対する同種移植後免疫療法多施設共同臨床試験
	松永 卓也	香川大学医学部 内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科学
	研究課題名	HIF-1 α 阻害剤を用いた新規の急性骨髄性白血病幹細胞根絶療法の開発

公益財団法人 小林がん学術振興会 第7回 研究助成金贈呈式



平成25年6月22日 於：経団連会館 ルビールーム



第5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	林 憲一	国立がん研究センター中央病院 薬剤部長
研修者	石橋 美紀	三重大学医学部附属病院 薬剤部
研修者	小倉 敬史	財団法人日産厚生会玉川病院 医療技術部 薬剤科
研修者	鍛冶園 誠	岡山大学病院 薬剤部

第3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	丸口ミサエ	前 国立がん研究センター中央病院 看護部長
研修者	伊藤 奈央	岩手県立中央病院 医療相談室
研修者	津村 明美	静岡県立静岡がんセンター 看護部
研修者	花出 正美	がん研究会有明病院 看護支援センター
研修者	林 めり子	藤沢湘南台病院 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	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	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
評 議 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

(2013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	森山 泰寿	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	元代表社員
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
顧 問	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
顧 問	松本 忠昌	大鵬薬品工業株式会社	顧問

(2013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
選考副委員長	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	特任教授 病院長
選 考 委 員	今村 正之	関西電力病院 京都大学	学術顧問 名誉教授
選考委員長	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	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	高知大学医学部附属病院 次世代医療創造センター	特任教授
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

(2013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	特任教授 病院長
選 考 委 員	今村 正之	関西電力病院 京都大学	学術顧問 名誉教授
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	公益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

(2013年7月1日現在)

(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	林 憲一	独立行政法人国立がん研究センター中央病院	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

(2013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	関西国際大学 同大学 保健医療学部	副学長 学部長・教授
選 考 委 員	森 文子	独立行政法人国立がん研究センター中央病院	副看護部長

(2013年7月1日現在)

<第 8 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（1963年4月1日以降生誕者対象）

応 募 期 間：平成25年11月1日～平成26年2月21日

応 募 締 切：平成26年2月21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26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26年6月

研究助成金贈呈式：平成26年6月21日（土）

研究結果提出期限：平成27年5月29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. 7** 2013

平成25年10月31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 森山泰寿
TEL：03-3293-2125 FAX：03-3293-2231
URL：http://kficc.or.jp/

印 刷 株式会社 東京IDT
