展望

Promising Vistas in Cancer Research

No.8 2014

公益財団法人 小林がん学術振興会

目　次

ごあいさつ……森山　泰寿 … 1

現状と展望

公益財団法人小林がん学術振興会創立 8 年に際して……杉村　　隆 … 3

米国癌法案 40 周年とその後の展開……大沼　尚夫 … 5

チミジンホスホリラーゼ阻害剤と大腸癌治療への応用……秋山　伸一 … 11

がん専門薬剤師の職能を活用した先進的チーム医療の実践……今村　牧夫 … 13

表彰及び助成の報告

RHOA 遺伝子変異を有する T 細胞リンパ腫の病態解明および本疾患に対する特異的治療薬の開発……千葉　　滋 … 15

胃癌の腹膜播種メカニズムの解明と sphere 形成を標的とした新しい治療技術の開発……沖　　英次 … 21

第 7 回研究助成の研究結果報告（要旨）…… 25

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報告…… 31

第 3 回がん看護専門看護師海外研修助成研修報告…… 39

法人情報

平成 25 年度事業報告及び平成 26 年度事業経過報告…… 41

第 8 回研究助成金贈呈者一覧…… 47

第 8 回研究助成金贈呈式写真…… 48

第 3 回 Kobayashi Foundation Award 表彰者一覧…… 50

第 3 回 Kobayashi Foundation Award 表彰式写真…… 50

第 6 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…… 51

第 4 回がん看護専門看護師海外研修助成者一覧…… 51

評議員，役員等及び選考委員名簿…… 52

第 9 回小林がん学術振興会研究助成応募要項…… 55

〈表紙の解説〉

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

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

杉村　隆　記

ごあいさつ

代表理事　森山　泰寿

公益財団法人「小林がん学術振興会」会誌「展望」第8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8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16件，若手研究者を対象とした先駆的治療法に対する研究142件，合計158件と過去最高の応募がございました。この事業が多くの研究者に広く，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12件の研究助成を実施致しました。先駆的研究では選考委員より，高いレベルの研究が多いとの意見により，2件助成件数を増やしました。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たKobayashi Foundation Awardの第3回表彰式を，台北で開催された第11回アジア臨床腫瘍学会で実施しました。“がん”薬物療法における治療成績向上に貢献した2名のアジア地区の研究者を表彰致しました。

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，より多くの薬剤師の先生方に研修の成果をお伝えできるように，研修結果報告会を兼ねた講演会を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患者さんのために益々，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。

日本においては2人に1人ががんになり，3人に1人ががんで死ぬという時代，政府は昭和59年度より「対がん10ヵ年総合戦略」を立て10年ごとに戦略を見直し，がん対策に取り組んできました。平成25年8月に発表された「今後のがん研究のあり方について」では，「根治・予防・共生」を掲げ，年齢，がん種などがん患者の視点に立って，社会とのかかわりのなかで，きめ細かい対策が考えられています。

そのなかで「がん本態を深く理解し，得られる知見に基づいてがんの発生，進展を強力に制御できる予防法や治療法の開発につなげることが求められる」とし，がん本態解明から早期発見を含む予防・治療の発展に力を入れています。当法人において上記の事業を通じて，「がん薬物療法分野の治療成績向上」をめざすことを支援し，そのためにがん患者さんの治療におけるチーム医療にかかわる薬剤師，看護師技術向上の支援，日本だけでなくアジア地域の治療成績向上の支援を行い，がん患者さんのがん克服のための一助にならんことを強く望んでいます。

最後になりましたが，当法人は平成 27 年 4 月 1 日をもって公益財団法人大阪癌研究会と合併することになりました。詳細は本会誌の第 9 号でご報告致しますが，公益財団法人大阪癌研究会は「癌を徹底的に解明し，その撲滅を図る」ことを掲げ，支援活動をされてきました。この基本精神を受け継ぎ，さらに充実を図り「がん患者さんのがん克服のため」の支援を続けて参りますので，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 26 年 10 月吉日

現状と展望

公益財団法人小林がん学術振興会創立８年に際して

国立がん研究センター　名誉総長
日本学士院　院長
杉村　隆

この８年の間，小林がん学術振興会は毎年毎年着実に拡大し発展をとげてきた。うれしいことである。私の専門は化学療法ではないが，いつも化学療法のことを考えて過ごしてきた。それがこの振興会の顧問を務めるようになった由来だと思うので，私の研究の進展を化学療法という点から顧みてみることをお許しいただきたい。

そもそも私個人が化学療法にかかわったのは，1951年（昭和26年）ごろのことである。当時在籍していた東京大学医学部の放射線医学教室の主任教授であった中泉正徳先生は，薬学部の石館守三教授からナイトロミンをがん化学療法物質として患者に勧めてほしいと頼まれた。早速，患者さんに静脈注射で投与したが，薬剤が少しでも漏れると注射部位に発赤，疼痛，腫脹の症状がでた。肝心要の注射部位とは異なる体の他の部分にある腫瘍は，ごくわずか縮小効果がみられるケースもあった。白血病のように体全体に腫瘍細胞がある場合，弱い放射線の全身照射法が試みられたが，副作用が強く，捗々しい効果もなかった。ナイトロミンの静脈注射による全身分布は，放射線の全身照射に似ていると思ったりした。

中泉先生は集光照射法などを工夫し発明された方であった。教室には物理学，生物学専門の方もいて，侃々諤々の討論があっておもしろかった。ナイトロミンの応用に携わってから，正常細胞，特に細胞分裂の盛んな骨髄や腸上皮細胞とがん細胞の違いについての知識が必要であると確信した。当時まだ分子生物という言葉もなかった時代なので，生化学的研究がいちばんよいと考え，東京大学から大塚にあった癌研究所に移った。中原和郎先生が当時の所長であった。ワールブルグのマノメーターで正常組織とがん組織の解糖作用をみると，がん組織は10倍くらい強い解糖能をもっていて，嫌気的でも好気的でもあまり変わらず高値であった。この差が著しいことがいちばん印象的だった。このことを化学療法の対象にすべきだと思った。

このころは何となく細菌に対する抗生物質のように効くもの（実は細菌特有で，人間にはない物質代謝があるから効くのだが）が，正常組織とがん組織の間に差があるのだから抗がん剤は見つかるものと思っていた。最初から作用機作はわからなかったが，すでに秦　藤樹先生のマイトマイシン，梅澤濱夫先生のブレオマイシンと，いわゆる抗がん性抗生物質の研究も盛んであった。

このころ，がん細胞の代謝に関する文部省の研究班に入れていただいた。当時は現在と違って，小林がん学術振興会のように研究費を支弁してくれる民間機関がなく，文部省の班会議は物心ともにありがたかった。大阪大学の山村雄一先生，愛媛大学の須田正巳先生，徳島大学の勝沼信彦先生などとの自由な討論が，四国，関西，東京で行われた。その情熱，その思考の自由さ，その討論の激しさから学ぶことは今でも多いと思う。

このグループに山村先生のお弟子さんとして藤井節郎先生がいらした。藤井先生は九州大学から徳島大学，大阪大学，そして大塚製薬へと研究の場を変えながら，現実的な化学療法剤研究の第一人者になられた。白坂哲彦先生は藤井先生のお弟子さんであった。今日の大鵬薬品工業の研究所で，なおTS-1の隔日投与療法に情熱をもって研究しておられる。

私はやがて米国国立がん研究所に留学し，J.P.グリーンスタイン博士の下で，化学構造式とその分子数の明らかである定量的，化学的液体飼料を使ったアミノ酸の栄養学に没頭した。必須アミノ酸分子の増減，またＤ型光学異性体の栄養的価値を研究して抗腫瘍細胞の条件を仔細にみたが，希望のもてる結果は得られなかった。

やがてクリーブランドにあるウェスタン・リザーブ大学に移り，コエンザイムＱの生合成の研究をす

ることになった。酵母細胞を用いたが，絶対嫌気的条件でも好気的条件の半分くらいの増殖力をもっていた。嫌気的に培養した酵母細胞を空気にさらすと急激に呼吸能が現れ，ミトコンドリア，コエンザイム Q の生成がみられた。時々，呼吸欠損菌変異株として小さいコロニーを形成するものがみられた。アクリフラビン存在下に好気的に培養すると，酵母細胞の分裂に伴い，ミトコンドリア DNA の合成ができないので，すべての細胞が呼吸欠損になる。絶対嫌気的条件でも増殖する呼吸欠損酵母細胞は，好気的条件でも生長する。ソビエト連邦のガウゼ教授の酵母の呼吸欠損菌を巧みに利用して，がん化学療法剤が発見できるという本にたどりついた。

帰国して，国立がんセンター研究所で，がんは遺伝因子変化により起こる細胞の病気であるに違いないから，突然変異原物質（MNNG のようなもの）を与えると，細胞ががんになるという研究に没頭して，がん化も老化も変異遺伝子の集積した細胞として理解できると思った。それから 10 年くらい経って，世界中でがん遺伝子，がん抑制遺伝子の発見，その生産物の機能ネットワークの解明が，がん細胞の性質の説明に役立てそうになった。ネットワークのクリティカルなポイントの変異蛋白質に関与する化学療法剤開発の時代になった。グリベックはある種の変異細胞のある遺伝子産物（リン酸化）のみを阻害する。原理的には，がん細胞にのみ作用して，正常細胞にはまったく作用しない化学療法剤ができた。消化管肉腫は完全にコントロールされる。グリベックは同じように，ある型の白血病を完全に治癒する。本邦からも，このようなタイプで肺がんに分子標的薬として効く例が発見された。残念なことに，効く肺がんは全肺がんの 5%くらいである。

このように，がん遺伝子，がん抑制遺伝子のことをまったく考えないで，がん細胞の増殖の速さ，すなわち核酸の合成の連鎖を対象として，がん化学療法剤を考えることが，化学療法の始まりと考えられた。当然，正常細胞増殖にも影響し，毛根細胞，骨髄細胞，腸上皮細胞も増殖が速いので，化学療法作用により脱毛，貧血，下痢などに悩ませられる。そうはいっても，そのような副作用の比較的少ない薬剤もある。C. ハイデルバーガーはウラシルの 5 位に F（フッ素）を導入して，5-フルオロウラシル（5-FU）を合成した。この誘導体は，激しい副作用が比較的少ない上，がん細胞にゆっくり作用して増殖を抑える。

核酸塩基の抗がん誘導体は，1969 年 6 月に小林幸雄先生が，ソ連のモスクワがん研究所総長のニコライ・ブローヒン博士に会われた際，彼の部屋に置いてあった化合物，5-FU の誘導体フトラフール（FT）の入った瓶に気付き，それを入手されたのが今日の TS-1 の出発点である。

TS-1 は藤井先生の創造力，白坂先生の実用的努力によるものと思われる。フトラフールの経口投与と同時に，消化管内に長時間とどまり消化管での 5-FU の活性化を阻害する Oxo と，さらに 5-FU の肝臓での分解を阻害する CDHP の組み合わせた経口投与剤である。TS-1 の現実化は，藤井先生と白坂先生の努力によると理解している。

がんの化学療法研究は，世界中でがん細胞の分子機構の情報に基づくものにシフトしているようである。しかし結局，副作用のあること，多くの場合は完全治癒がみられないことは残念である。放射線治療はがん細胞を標的とするが，がん組織のあるネットワークの一部を標的とするものではない。増殖細胞一般を抑える TS-1 のような細胞の増殖に伴う複合作用に基づく化学療法剤に期待することは，なお現実的である。

小林先生から財団を創り，化学療法の隆盛をめざして，研究支援をしたいというお話があった。それはとても立派なことで，ぜひ財団が認められるように，私が尊敬する古川貞二郎先生にご相談したらいかがかと申し上げた。古川先生は内閣官房副長官として 5 代の首相に仕えられ，また国立がんセンターの活動を通じ，がん対策に関してご理解の深い方である。幸い古川先生は財団の立ち上げと，評議員就任をご快諾下さったと伺い，この財団の正統性が保障されたような気がした。さらに評議員議長には，日本対がん協会会長の垣添忠生博士が就任され，助成金の選考にもあたられている。授賞式の雰囲気が毎年毎年アカデミックになってきた。特別賞受賞者の講演などは，特にがん研究に携わる者にとって印象的である。看護，さらにアジアへと発展する事業も希望をもって考えられている。

小林がん学術振興会がますますの発展することを信じている。

現状と展望

米国癌法案40周年とその後の展開

Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Tisch Cancer Institute
大沼　尚夫

1971年に，ニクソン大統領が米国癌法案（National Cancer Act）に署名してから，40年以上経過した。アメリカのアポロが月表面に着陸したのが1969年で当時は国家総動員でやれば何事もできないことはないといった高揚感がアメリカに漂っていた。

しかし，癌の征服はそう易々とできず，始めの20～30年はどこから手を付けてよいかもはっきりしていなかった。癌の原因はまだよくわかっていなかったため，治療は金で買える問題ではないのではないかといった慎重論や，マウスの癌は治るようになったが，依然として癌によって死亡する人が絶えないのではないかといった酷評が出始めていた[1-4]。

2008年のNewsweekの記事では早期発見された肺癌患者が摘出術後，2年目に脳転移が起こり放射線療法を受けたが，間もなくまた骨転移が見つかりerlotinib治療を受けたが，その甲斐もなく死亡した症例を引き合いにだして“Some people are just not going to be cured”と結論付けている[4]。

2009年2月号のJournal of Clinical Oncology（*JCO*）に“Clinical Cancer Advances 2008”[5]と題した論文が掲載されている。ニクソン大統領が米国癌法案に署名してから40年近く経過したが，この間どのような成果がみられたのだろうか。アメリカ対癌協会が発表している癌による死亡率の年次移行（**図1**）によると，アメリカで2008年に癌と診断された人の2/3は少なくとも5年生存が可能性になったこと（1970年代にはその半分であった）。そして1971年には癌生存者数は300万人であったのが，“今では1,200万人になっている”ことが発表されている。実際，癌死亡率の年次移行をみてみると，男性の場合最も多い肺癌は1990年代初頭がピークで（10万人当たり）88人であったのがしだいに減少し，2004年には68人となっており，前立腺癌においても1990年代初頭38人が2004年には22人，大腸癌は1980年代には33人が2004年には20人と確実に減少している。女性の肺癌においても2002～2003年がピークでその後，横ばい状態に転じている。The Surveillance, Epidemiology and End Results（SEER）［NCIが運営する癌に関する統計データを収集しているサイト］の1975～2005年までのデータが発表されているが，男性の全癌罹患率，癌死亡率も1993年前後を境に減少しており，肺癌，大腸癌，前立腺癌で著しい。女性の全癌罹患率，癌死亡率も1999年ごろから横ばい状態となり，さらに下降状態になっており，その傾向は乳癌で顕著である[6]。これは新しい抗癌剤の開発というより，禁煙や健康食の普及，肺癌の早期検診，*Helicobacter pylori*（*H. pylori*）の治療，HPVスクリーニングといった予防法や早期発見の普及によるものであるが，癌征服という大目標が少しずつ達成され始めていることが示唆された。

2009年米国上院ではニクソン大統領のNational Cancer Actを更新する法案を提出しており，オバマ大統領は連邦経済刺激総括提案のなかで100億ドルを癌研究に割り当てている。

2011年がNational Cancer Act成立からちょうど40周年であったが，そのころになってヒト癌研究の発展，治療の進歩に関する文献が次々と公開された[7]。特にこの年には固形癌治療に大きな進展がみられている。すなわち*BRAF*阻害剤であるvemurafenibおよびT-cell activatorであるipilimumab（anti-CTLA-4抗体）によるメラノーマ治療である。癌の臨床医は皆苦い経験をもっているはずだが，それまでどんなに強い細胞毒を試みても効果のなかったメラノーマに有効な薬剤が二つも現れ，急速の腫瘍縮小と延命効果が認められたのだから癌化学療法の臨床医は皆，唖然としたに違いない。

また，この年は免疫療法が見直された年でもある。その他，低量のコンピュータX線断層撮影法の開発で肺癌の死亡率が20％減少したこと，exemes-

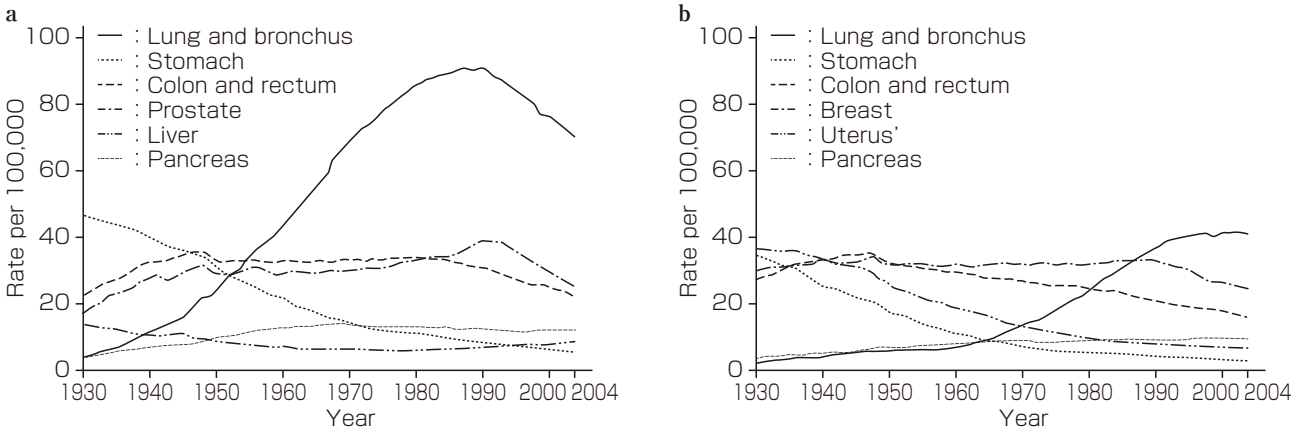


図 1　米国における癌死亡率の年次移行（a: 男性，b: 女性）
アメリカ対癌協会の“癌の実情と数値 2008 年”より（American Cancer Society: Cancer Facts and Figures, 2008）

tane の開発で閉経後の女性の乳癌発生が減少していること，再発卵巣癌に対する血管新生阻害剤 bevacizumab の併用化学療法に延命効果があることも発表された。

呼吸器癌治療の分野では *ALK* 遺伝子異常のある非小細胞肺癌（NSCLC）に対する crizotinib の発見が特筆される。

今まで治療法がなかった myelofibrosis に対する *JAK1/2* 阻害剤である ruxolitinib の治療効果が発表されたのもこの年であり，*HER2* の発現のある胃癌の治療に trastuzumab を併用することで有意の延命効果が認められたのもこの年であった。消化管間質腫瘍（GIST）治療に摘出術後 imatinib（Gleevec）1 年間投与と 3 年間投与が比較され，3 年間投与群の優位が確認された。これが GIST の標準治療となったことも取り上げられた。

泌尿器系癌の分野では abiraterone の他，*MET*，*VEGFR2*，*RET* および *KIT* 阻害剤である cabozantinib の前立腺癌に対する効果が話題を集めた。

婦人科癌では PARP 阻害剤である olaparib が卵巣癌再発の治療後の維持療法に効果ありというデータ，転移性悪性肉腫では pazopanib の治療効果が発表された[7]。

2010～2013 年に米国食品薬品局（FDA）から認可された新制癌剤と既存制癌剤で適応疾患の拡大した薬剤を**表 1**，**2** に記載した。分子標的制癌剤が大部分を占め，この分野が研究の中心であることが理解できよう。

JCO では 1964 年以来，毎年その前年のヒト癌治療の進歩を報告しているが，2013 年の 12 月号に掲載された，“Clinical Cancer Advances 2013”が最新の報告である[8]。この報告によると，2013 年には全米で 160 万人の人が癌の診断を受けることになるが，罹患率は女性では前年と変わりがないが，男性で年率 0.8％の減少となるとしている。

一方で，アフリカ系アメリカ人の小児癌の罹患率は増加するであろうことを指摘している。癌による死亡率はアメリカ全体で毎年 1.5％ずつ減少しているが，癌は依然として死因の第 2 位であり 58 万人が死亡するとされている。

2013 年の癌の臨床のハイライトを列記する。

a）予防とスクリーニングの分野では，癌による死亡率が年々減少しているにもかかわらず，HPV による癌（子宮頸癌，頭頸部癌）の罹患率が増えており，その予防が必要であることが指摘された。

b）癌の生物学と治療学開発の分野では，治療のマーカーとしての circulating tumor DNA の研究[9]，発癌の原因としての *FGFR* 融合遺伝子の研究[10]があげられた。

c）血液およびリンパ腺腫瘍分野では，治療抵抗性慢性リンパ性白血病および mantle-cell lymphoma に対する ibrutinib の有効性が見いだされ，omacetaxine mepesuccinate と ponatinib が慢性骨髄性白血病，pomalidomide が多発性骨髄腫，lenalidomide が mantle-cell lymphoma の治療薬として認可された。

d）乳癌の分野では，ER，PR 陽性の乳癌患者に対して乳癌摘出後再発防止のため投与される tamoxifen の投与期間は，5 年より 10 年のほうがより有効であることが報告された。また，*HER2* 陽性の乳癌

表 1　FDA から許可になった制癌剤: 適応疾患（文献[7,8,28]より）

2010 年 9 月～2011 年 9 月
- Denosumab: 固形腫瘍骨転移による副作用予防
- Ipilimumab: 摘出不能または転移性黒色腫の治療
- Vandetanib: 摘出不能または局所進行性，転移性間質型甲状腺癌で症状のあるもの，進行性のもの
- Abiraterone acetate: 転移性去勢術抵抗性前立腺癌で docetaxel 治療後，prednisone と併用
- Vemurafenib: BRAF V600E 遺伝子変異のある摘出不能または転移性黒色腫の治療
- Brentuximab vedotin: ホジキン氏リンパ腫患者で骨髄移植失敗例または多剤併用化学療法×2 後
- Crizotinib: *ALK* 遺伝子異常のある NSCLC で局所進行性または転移性の患者

2011 年 10 月～2012 年 10 月
- Axitinib: 制癌剤耐性進行性腎臓癌
- Vismodegib: 摘出不能性または放射線療法不能性の転移性皮膚基質癌
- Pertuzumab: *HER2* 陽性転移性乳癌の初期治療に trastuzumab および docetaxel と併用
- Carfilzomib: bortezomib および lenalidomide 耐性多発性骨髄腫
- Ziv-aflibercept: oxaliplatin 含有制癌剤耐性の大腸癌で FOLFIRI 療法と共用
- Enzalutamide: 転移性去勢術抵抗性前立腺癌で docetaxel 治療後
- Regorafenib: 転移性大腸癌で標準治療療法無効例

2012 年 10 月～2013 年 10 月
- Omacetaxine mepesuccinate: 成人 CML で TKI 2 剤以上に耐性の患者
- Cabozantinib: 進行性転移性間質型甲状腺癌の治療
- Ponatinib: 成人 CML で TKI 剤に耐性あるいは過敏症の患者
- Pomalidomide: bortezomib および lenalidomide を含んだ 2 剤以上の治療 60 日以内に進行性の多発性骨髄腫
- Ado-trastuzumab emtansine: *HER2* 陽性転移性乳癌で trastuzumab と taxane 投与後
- Radium-223 dichloride: 転移性去勢術抵抗性前立腺癌で症状のある骨転移の治療
- Dabrafenib: BRAF V600E 遺伝子変異のある摘出不能または転移性黒色腫の治療
- Trametinib: BRAF V600E，V600K 遺伝子変異のある摘出不能または転移性黒色腫の治療
- Afatinib: 転移性 NSCLC 患者で EGFR exon 19 欠如または exon 21 置換変異のある患者の初期治療

表 2　既存制癌剤で適応疾患の拡大が FDA から許可になったもの: 適応疾患（文献[7,8,28]より）

2010 年 9 月～2011 年 9 月
- Trastuzumab: *HER2* 遺伝子過度表現性のある胃癌患者に cisplatin および fluoropyrimidine と共用
- Dasatinib: 新しく診断された成人 Philadelphia 遺伝子陽性 CML の慢性期の治療
- Rituximab: 未治療の濾胞性 CD20 陽性 B-cell 非ホジキン氏性リンパ腫患者の維持療法
- Peginterferon alfa-2b: 黒色腫の患者で外科的完全摘出術後 84 日以内
- Everolimus: 膵臓由来の神経内分泌系腫瘍で摘出術不可能例，転移性の疾患
- Sunitinib: 膵臓由来の分化型神経内分泌系腫瘍で摘出術不可能例，転移性の疾患
- Denosumab: 非転移性前立腺癌で男性ホルモン喪失療法投与中，または乳癌患者でアロマターゼ阻害剤投与中，骨折の可能性が高い患者
- Eculizumab: 非形成 HUS の患者

2011 年 10 月～2012 年 10 月
- Imatinib mesylate: *Kit* 陽性 GIST の患者で完全摘出術後の補助療法として
- Pazopanib: 進行性軟肉腫の患者で前化学療法の投与例
- Cetuximab: *KRAS* 変異なしで，*EGFR* 表現性転移性大腸癌の患者で FOLFIRI との併用
- Everolimus: 進行型，ホルモン享受体陽性 *HER2* 陰性乳癌の患者で閉経後に exemestane と共用
- Vincristine sulfate liposome: Ph 陰性 ALL の成人で化学療法に 2 回以上再発しているもの

2012 年 10 月から 2013 年 10 月
- Paclitaxel protein-bound particles: 局所進行性もしくは転移性 NSCLC に carboplatin と併用で初期治療薬として
- Abiraterone acetate: 転移性去勢術抵抗性前立腺癌に prednisone と併用
- Regorafenib: 進行性 GIST の患者で摘出術不可能例および他の化学療法難治のもの
- Erlotinib: 転移性 NSCLC 患者で *EGFR* exon 19 欠如または exon 21 置換変異のある患者の初期治療
- Denosumab: 成人で摘出術不可能巨大骨腫
- Lenalidomide: bortezomib を含む 2 回の化学療法で効果のなかった MCL 患者
- Paclitaxel protein-bound particles: 末期膵臓癌の治療

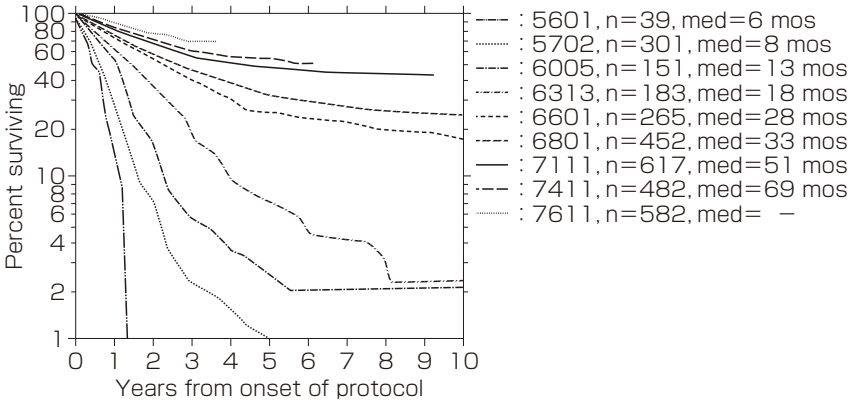


図 2　小児の急性リンパ性白血病寛解率の年次変動
プロトコールの番号の最初の2桁は治療開始の年号。新しいプロトコールほど生存率が改善さている。
（文献[14]: Fig. 5 より）

で trastuzumab と taxane 投与後の再発の治療に ado-trastuzumab emtansine が認可された。

e）消化器癌の分野では，アメリカでは転移性膵臓癌に対する gemcitabine と nab-paclitaxel 併用が標準治療法となった。ここで一つ付け加えておきたいのが，日本で膵臓癌の術後に S-1 と gemcitabine 投与の比較が行われ，中間解析結果が報告されている。S-1 vs gemcitabine の hazard ratio は 0.56 で，2 年生存率は S-1 の 70％に対し gemcitabine では 53％であった[11]。gemcitabine＋nab-paclitaxel vs S-1 の比較はまだされていないが興味がもたれる。

f）泌尿器科分野では，cabozantinib の転移性前立腺癌に対する治療効果が見直されてきた。抗 PD-L1 剤である MPDL3280A の進行性腎臓癌に対する治療効果も見いだされている。その他前立腺癌の治療に abiraterone と Radium-223 が FDA から認可されている。

g）頭頸部癌の分野では cabozantinib による間質性甲状腺癌の治療が FDA から認可された。

h）肺癌の分野では，2009 年に設立された Lung Cancer Mutation Consortium の成果が発表された。このグループは肺腺癌患者組織の標的遺伝子異常の有無を調べ，異常があればその標的の分子標的薬で治療しようとするものである。1,000 人以上の患者でドライバー遺伝子 *KRAS*，*EGFR*，*HER2*，*BRAF*，*PIK3CA*，*AKT1*，*MEK1*，*NRAS*，*ALK* および *MET* の発現の有無を調べたところ 662 例で少なくとも一遺伝子の異常がみられ，279 例で分子標的治療を行ったという。ドライバー遺伝子異常のあった 622 人のうち，分子標的治療を受けた 264 人の平均生存期間は 3.5 年であったのに対し，分子標的療法の対象とならなかった 313 人の平均生存期間は 2.4 年であった[12]。同じような研究がフランスでも行われている[13]。フランスでは肺癌の患者 1 万人で *KRAS*，*EGFR*，*HER2*，*BRAF*，*PIK3CA*，*AKT1*，*MEK1*，*NRAS*，*ALK* および *MET* 遺伝子変異を調べている。発表になった時点で治療を受けた患者は19％にすぎないが，そのうち57％の患者は遺伝子プロフィールを基に選んだ分子標的薬を使っており，この結果が待たれる。この他 dabrafenib が BRAF V600E 変異肺癌にも有効であることがわかってきた。

i）メラノーマの分野では，*BRAF* 阻害剤の dabrafenib と *MEK* 阻害剤である trametinib の併用効果が検討されている。また，免疫療法の一環として PD-1 や PD-L1 が癌免疫を抑制していることがわかってきており，その阻害剤である MPDL3280A のメラノーマに対する有効性が検討され，26％の患者で癌の縮小効果がみられている。

このように癌遺伝子の知識がますます臨床に応用され，個々の患者の治療（personalized care）に応用され始めている。癌の分子標的治療以前は，癌治療の進歩に breakthrough と呼べるものはほとんどなく，大半の制癌剤の延命効果は対照例に比べ，数か月単位の延長であった。小児疾患である急性リンパ性白血病の延命効果の進歩がその好例であろう（**図 2**）[14]。ところが癌分子標的治療では，前述のメラノーマに対する BRAF V600E および V600K 変異に対する阻害剤や，CTLA-4 に対する抗体である ipilimumab の治療効果に匹敵する著効例が多くみ

られるようになると，旧来のプロトコールの殻を破った各々の癌特有の癌遺伝子異常を検出し，その阻害剤の治験を第Ⅰ相試験から始めようという計画が発表された[15,16]。分子標的制癌剤の開発がさらに加速的に進むことが予測される。

さらに癌の原因が遺伝子の変異，染色体上での転座など，異常な活性をもつ遺伝子であることが明らかとなり，2003年のヒト全遺伝子配列の解明が細胞の癌化機序の解明を加速している。すなわち2009年に始まり，今も活発に行われている人命に最も影響をもたらすと考えられている32癌種の，癌化と癌進行の原因にかかわるすべての遺伝子の解析と目録作成を目的とした国際事業（The Cancer Genome Atlas Research Network）である[17-21]。少なくとも29のヒト癌種でこの解析結果が公表されている[20]。2013年には腎臓癌，子宮癌および急性骨髄性白血病の解析が行われた。大規模スケールでの遺伝子学的プロフィールは，腫瘍発生の要因把握，予後因子の発見，分子標的制癌剤の創製に寄与することが期待される。

たとえば，顕微鏡で同じ形態にみえる乳腺癌でも遺伝子的には，Luminal A，Luminal B，*HER2*-enriched，basal-likeおよびclaudin-lowの五つの予後の違うsubtypeに分けられ，五つの違う診断と治療が行われることになる[22]。

非常に予後の悪い脳腫瘍であるグリオブラストーマは5種のsubtypeに分けられるという（Proneural，Neural，Classical，Mesenchymal；ProneuralはさらにG-CIMPとnon G-CIMPに分けられる）[23]。治験時には，各々のsubtypes別に十分の患者の確保が重要となる。このため世界中から症例を集積するためのglobal alliance[24]が組まれている。

ニクソン大統領の米国癌法案に端を発したアメリカでの癌研究は，連邦予算に負うところが多い。米国国立衛生研究所（NIH）の予算は全米2,500の大学，医学部，総合病院，研究所の30万人の研究者を支えているが，2013年米国連邦政府債務上限法危機があり，連邦予算の差し押さえがあったのを覚えているだろうか。この時米国連邦から研究助成を受けていたすべての大学で，既存の研究費の6%が削られ，研究コントラクトは8.5%が削られてしまった。たとえば，フロリダのMoffitt Cancer Centerでは170万ドルが削減され，ミネソタ州のMayo Clinicでは2,300万ドルを失った。癌治療の研究は，遺伝子変異が癌化の中心であることがわかり，癌の遺伝子変異に基づいた標的治療が主流となった。癌研究を続けていくにはこれからも膨大な費用がかかるわけだが，ここでやっと軌道に乗ったばかりの癌研究を止めるわけにはいかない。アメリカはこの費用をどうやって工面していくのか。

第1は，啓蒙である。癌研究の必要性を人々に，特に連邦予算を司っている上院下院の議員に浸透することである。このため癌疾患治療の成功例を掲げた文献が多く見受けられるようになった[18,25,26]。啓蒙は，一般人に対しても重要である。2013年には全米で160万人が癌に罹患し，58万人が癌で死亡するとされているが，その半数は予防可能な癌によるものであり，喫煙，肥満，不摂生な食事，運動不足，過度の日光浴と紫外線照射といった発癌要因を避けることを徹底することが大切である。また，肺癌，乳癌，子宮頸癌，腸癌の早期診断も徹底しなければならない。

第2は，value-based medicine，すなわち価値のある治療法の開発である。“Value-Based Cancer Care”という組織[27]ができて4年になり，4回目の年次総会が2014年5月ロサンゼルスで行われた。“Value”とは何か。簡単に説明すると癌の治療では延命効果がいちばん大事であるが，同じ1万円のコストで，1年間延命できる薬と2年間延命できる薬では後者に2倍のvalueありと判定でき，より価値のある治療法が生き残っていくのである。

第3は，患者カルテの電子化である。電子化により各個人のカルテを異なった専門医が共有できるので，カルテの重複とそれに基づく費用を節約できる。この取り組みはもう始められている。

第4は，医療費支払いのための新しい方法の開発である。現在80%の医療費はfee-for-serviceと呼ばれ，各健康保険会社から個別の用紙を入手し，異なる治療番号を書き入れるという手続後，医療費の請求支払が行われているが，これを医療費調整サービス機構といった統一した支払いシステムを通じて支払いをする形に一本化することが議論されている。

第5には，visiting consultant program，あるいはtelemedicineといったシステムが発達し，患者と向き合わないで，診断，治療の指図ができるようになることが考えられる。

アメリカは大胆にも癌征服に挑み，今やっとその成果が開花してきた。この癌対策予算の減少という新たな危機もなんとか切り抜けていくのではなかろうか。

文　献

1) Brody JE: The cure money can't buy. The New York Times, June 7, 1981.
2) Bailar JC 3rd and Gornik HL: Cancer undefeated. *New Engl J Med* **336**(22): 1569–1574, 1997.
3) Clifton L: Why we're losing the war on cancer. Fortune 2004; なぜアメリカ人はがんで死に続けるのか？衝撃の事実，がん治療先進国アメリカの敗北（杉原啓子抄訳）．プレジデント 2004 年 5 月 17 日号.
4) http://www.newsweek.com/rethinking-war-cancer-88941
5) Winer E, Gralow J, Diller L, *et al*: Clinical cancer advances 2008: Major research advances in cancer treatment, prevention, and screening—a report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* **27**(5): 812–826, 2009.
6) Tiwari AK and Roy HK: Progress against cancer (1971–2011): how far have we come? *J Intern Med* **271**(4): 392–399, 2012.
7) Vogelzang NJ, Benowitz SI, Adams S, *et al*: Clinical cancer advances 2011: Annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* **30**(1): 88–109, 2012.
8) Patel JD, Krilov L, Adams S, *et al*: Clinical cancer advances 2013: Annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* **32**(2): 129–160, 2014.
9) Dawson SJ, Tsui DWY, Murtaza M, *et al*: Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. *N Engl J Med* **368**(13): 1199–1209, 2013.
10) Wu YM, Su F, Kalyana-Sundaram S, *et al*: Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers. *Cancer Discov* **3**(6): 636–647, 2013.
11) Fukutomi A, Uesaka K, Boku N, *et al*: Randomized phase Ⅲ trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus S-1 for patients with resected pancreatic cancer (JASPAC-01 study). *J Clin Oncol* **31**(15): 244s, 2013.(*Suppl*; abstr 4008)
12) Johnson BE, Kris MG, Berry LD, *et al*: A multicenter effort to identify driver mutations and employ targeted therapy in patients with lung adenocarcinomas: The Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). *J Clin Oncol* **31**(15): 490s, 2013.(*Suppl*; abstr 8019)
13) Barlesi F, Blons H, Beau-Faller M, *et al*: Biomarkers (BM) France: Results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). *J Clin Oncol* **31**(15): 486s, 2013.(*Suppl*; abstr 8000)
14) Holland JF: Breaking the cure barrier. *J Clin Oncol* **1**: 75–89, 1981.
15) Meropol NJ, Kris MG and Winer EP: The American Society of Clinical Oncology's blueprint for transforming clinical and translational cancer research. *J Clin Oncol* **30**(7): 690–691, 2012.
16) Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, *et al*: American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol* **32**(12): 1277–1280, 2014.
17) The Cancer Genome Atlas Network: Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* **490**(7418): 61–70, 2012.
18) Sawyers CL, Abate-Shen C, Anderson KC, *et al*: AACR Cancer Progress Report 2013. *Clin Cancer Res* **19** (20 *Suppl*): S4–S98, 2013.
19) The Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature* **455**(7216): 1061–1068, 2008.
20) http://cancergenome.nih.gov/
21) Lawrence MS, Stojanov P, Mermel CH, *et al*: Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types. *Nature* **505**(7484): 495–501, 2014.
22) Prat A, Parker JS, Karginova O, *et al*: Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res* **12**(5): R68, 2010.
23) Brennan CW, Verhaak RGW, McKenna A, *et al*: The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell* **155**(2): 462–477, 2013.
24) http://genomicsandhealth.org/
25) Emanuel EJ: A plan to fix cancer care. New York Times March 23, 2013.
26) American Society of Clinical Oncology: The state of cancer care in America 2014: A Report by the American Society of Clinical Oncology. *J Oncol Pract* **10**(2): 119–142, 2014.
27) http://avbcconline.org/
28) Roth BJ, Krilov L, Adams S, *et al*: Clinical cancer advances 2012: Annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* **31**(1): 131–161, 2013.

現状と展望

チミジンホスホリラーゼ阻害剤と大腸癌治療への応用

鹿児島大学　名誉教授
秋山　伸一

はじめに

チミジンホスホリラーゼ（TP）は，チミジンの異化に関与する酵素で，チミジンからチミンと2-deoxy-D-ribose 1-phosphateへの変換を触媒しますが，フッ化ピリミジン系抗癌剤5-FUの活性化酵素としても知られています。1986年に鹿児島大学に研究の場を移してからも，大分医科大学生化学の研究室で桑野信彦先生にご指導いただいた抗癌剤耐性の研究を続けていました。5-FU耐性のメカニズムを解明するため，ヒト癌細胞から5-FU耐性株の分離を試みましたが，なかなかうまくいきませんでした。そこで5-FU耐性へのTPの関与を調べるため，TPの遺伝子（cDNA）をクローニングし，TPを発現していないヒト癌細胞に導入することによりTP発現細胞を作製し，TPの発現と5-FU感受性との関連を調べることにしました。

Ⅰ．TP遺伝子の解析: TPは血小板由来血管内皮細胞増殖因子（PD-ECGF）と同一であることの発見

もう20年以上も前のことになりますが，ヒト胎盤からTP蛋白質を精製し，リシルエンドペプチダーゼで部分分解して，4個のペプチド断片を得てアミノ酸配列を決定しました。その配列を基にPCR用のプライマーを設計し，ヒト肝臓cDNAからPCRにより*TP*cDNAの一部（288 bp）を増幅しました。その塩基配列からアミノ酸配列を推定したところ，血管新生因子である血小板由来血管内皮細胞増殖因子（platelet-derived endothelial cell growth factor: PD-ECGF）の一部分（149-244残基）のアミノ酸配列と一致しました。4個のペプチド断片のそれぞれのアミノ酸配列についても，PD-ECGFのアミノ酸配列のなかに同じ配列のあることを確認しました。

さらに宮園浩平先生より*PD-ECGF* cDNAを送っていただき，サル腎臓由来COS細胞に導入するとTPの酵素活性が発現しました。TPが血管新生因子としての活性を有しているかを複数の実験系を用いて調べましたが，いずれにおいても血管新生作用を有していることが確認できました。これらの結果から，PD-ECGFとTPが同一であることを明らかにしました。

Ⅱ．癌細胞の5-FU感受性とTP

5-FUは，フッ化ピリミジン系の抗癌剤で消化器癌の化学療法によく用いられます。体内のTPにより5-fluoro-2′-deoxyuridine（FdUrd）に変換され，その後チミジンキナーゼにより5-fluoro-2′-deoxyuridine 5′-monophosphate（FdUMP）へ変換されます。FdUMPはチミジル酸合成酵素（TS）を阻害することにより細胞のDNA合成を抑制します。*TP*cDNAをヒト癌細胞や胃癌細胞に導入してTPを高発現させると，5-FUに対する感受性が高くなり，FdUMP合成が促進していました。

Ⅲ．TP阻害剤（TPI）の開発と血管新生阻害作用

TPによる血管新生には，TPの酵素活性が必須であることを明らかにしました。TPによるチミジンの分解産物のなかで2-deoxy-D-riboseは血管新生活性を有し，血管内皮細胞の遊走性を亢進しました。TPは多くの悪性腫瘍で発現が亢進しており，大腸癌や胃癌，腎癌ではTP発現細胞数と微小血管数との間に相関を認めました。これらの結果から，TPの酵素活性を阻害することにより，腫瘍中の血管新生を阻害し，腫瘍の増殖や転移を抑制できるのではないかと考えました。

そこで大鵬薬品工業にTP阻害剤の合成をお願いしました。大腸菌のTPの立体構造はすでに報告されていました。ヒトTPの立体構造は不明でしたが，ヒトTPの活性中心部のアミノ酸配列は，大腸菌TPの同部位のアミノ酸配列と非常に高い相同性を有し

ていました。これらの知見を基に，コンピュータ支援によるドラッグデザインが可能になり，それまで最も強力なTPの酵素活性阻害剤の一つであった6-amino-5-chlorouracilより，約1,000倍も強力な阻害剤，TPIが開発されました。

TPには，血管新生の他に腫瘍細胞の移動，浸潤・転移を促進する作用があります。また，癌細胞のアポトーシス耐性にも関与していることがわかってきました。TPIは，TPを発現している腫瘍の血管新生を阻害し，TP発現腫瘍細胞の増殖のみならず，移動，浸潤・転移も抑制しました。

Ⅳ．TPの多彩な働きとその分子機構

このように多様なTPの機能について，その分子機構を解析しました。TPによりチミジンが分解されて生じる2-deoxy-D-ribose 1-phosphateは，2-deoxy-D-ribose 5-phosphateに変換された後，解糖経路に入りATPの産生を促進し，さらにペントースリン酸経路に入り，細胞内のNADPHレベルを高めました。NADPHオキシダーゼはNADPHから活性酸素（ROS）を産生しますが，ROSは転写因子NF-κBを活性化します。血管新生因子IL-8をはじめ，その他の血管新生や浸潤・転移に関与する多くの遺伝子の発現が，NF-κBにより調節されることが知られています。TPが癌の進展に関し多様な働きをするメカニズムが大まかにわかってきましたので，これから詳細にその分子機構を解明しようとしています。

腫瘍の中心部は低酸素状態にあり，癌細胞はしばしば壊死に陥ります。壊死した癌細胞のDNAは分解酵素により切断されて，多量のチミジンが放出されている可能性があります。TPを高発現しているマクロファージが，それらのチミジンを異化し，かなりの糖（デオキシリボース）を産生していることが予想されます。胃癌や大腸癌では，グルコースの濃度が低下していることが知られています。枯渇したグルコースの代わりに，癌細胞がそれらの糖を利用して生存し増殖しているとすれば，癌治療におけるTPIの重要性は，現在考えている以上に大きいのではないかと思います。

Ⅴ．TAS-102（ロンサーフ）

大鵬薬品工業により，TPIと抗癌剤トリフルオロチミジンの合剤であるTAS-102が開発され，臨床試験が行われました。トリフルオロチミジンは，TPにより抗癌活性のないトリフルオロチミンに変換されますが，TPIはTPの作用を阻害して，トリフルオロチミジンが活性化の経路に入るように仕向けます。リン酸が1個結合したトリフルオロチミジンは，チミジル酸合成酵素の活性を阻害し，リン酸が3個結合したものは，DNAに取り込まれて，DNAの機能を障害すると考えられています。大腸癌細胞を用いた実験では，チミジル酸合成酵素が過剰発現することにより5-FU耐性になった細胞にも，トリフルオロチミジンの効果が認められており，5-FU耐性腫瘍にもTAS-102の治療効果のあることが期待されます。大鵬薬品工業のニュースリリースや学会関連のニュースなどで以下のような臨床研究の状況を知ることができました。

「臨床第Ⅱ相試験では，複数の標準化学療法に不応または不耐となった切除不能進行再発大腸癌患者169例に対して，TAS-102とプラセボの効果と安全性が比較された。TAS-102投与群は，プラセボ投与群に比べ全生存期間が延長し，死亡リスクの減少が認められた。グレード3以上の副作用のなかで最も多かったのは好中球減少で，有害事象による中止は4.6％という結果であった。この結果を受けて行われた国際共同第Ⅲ相試験では，日本，北米，欧州，オーストラリアから800名の患者登録があった。TAS-102が全生存期間と無増悪生存期間を有意に延長し，忍容性は良好で，報告された副作用は，第Ⅱ相試験と同様であった。本試験結果に基づき欧米での早期申請を目指す」など。

このような優れた臨床試験の結果を前にして，血管新生・浸潤・転移に対するTPIの抑制作用が，何らかの貢献をしているのではないかと考えています。

おわりに

2014年4月3日に小林がん学術振興会の友永さんが，私の勤務している香椎丘リハビリテーション病院に訪ねてこられました。会誌「展望」への寄稿の依頼でしたが，その折にTAS-102（ロンサーフ）が承認され，2014年6月に発売されることを知らせていただき，胸が熱くなりました。鹿児島大学，徳島大学でともに研究を推進した皆様方，温かくご支援をいただいた大鵬薬品工業の方々には，心より感謝しています。

現状と展望

がん専門薬剤師の職能を活用した先進的チーム医療の実践

一般財団法人 倉敷成人病センター　診療支援部
日本医療薬学会がん指導薬剤師・がん専門薬剤師
今村　牧夫

近年，医療技術の進歩や患者ニーズの変容，国民医療費増大への対応などから，本邦のがん化学療法は入院治療から外来治療へと急速な転換をとげた。入院治療に比して患者管理が不十分となる外来治療においては，有害事象の予防や対処に関して一層の患者指導が必要になるのは言うまでもなく，煩雑化する外来診療そのものを医療チームとして，どのように対応するかが大きな課題である。筆者は2011年11月に小林がん学術振興会のがん専門薬剤師継続教育助成第3回海外派遣事業で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: MSKCC）を視察する機会を得たので，海外視察前後での業務の変化を含めて自施設での取り組みを紹介したい。

倉敷成人病センター（当院）は，がん診療連携拠点病院に準ずる施設である岡山県がん診療連携推進病院であり，手術療法および化学療法，緩和ケアの提供を通じて積極的にがん医療に取り組んでいる。薬剤師のがん領域への関与は，2004年以前は旧来の服薬指導を行うのみであったが，2005年よりレジメンごとの説明文書を作成して，指導内容の統一化を図るとともに抗がん剤無菌調製を開始した。2006年には通院治療室移転新築に合わせて，通院治療室内にサテライト無菌調製室を設けて，専任薬剤師による無菌調製と薬剤管理指導を稼働させ，本格的に外来化学療法への参画を開始した。通院治療室での業務は，患者指導においてはアドヒアランスの向上をもたらし有効であったが，採血結果や患者モニタリング結果などから生じる主治医への処方に関する提案業務はあまり効果的ではなかった。患者の動線において，主治医の診察終了後に訪れる通院治療室で薬剤師が処方に関する提案を行っても，すでに他の患者の診察中である主治医は柔軟な対応が難しく，臨床に反映されにくい。外来がんチーム医療において薬剤師の職能を十分に発揮するためには，主治医が参照しやすいタイミングで薬剤師が提案できる運用が必要である。この教訓を生かし，化学療法や緩和ケアを受けている外来がん患者に効率よく，上質なチーム医療を提供することを目的として，院内倫理審査委員会の承認を受けて，2008年5月にがん専門薬剤師外来（サポート外来）を開設した。

サポート外来は，月曜日～金曜日の8：40～15：00に1枠30分（8：40枠だけ20分間）の予約枠を設けて，併診を希望する主治医からの完全事前予約制で運用している。主治医の診察前にがん専門薬剤師が診察を行い，問診，フィジカルアセスメント，検査結果などから治療マネジメントにおいて必要な種々の方策を主治医に提案し，安全で効果的な治療の実施に努めている。新患の紹介受付時には病状や告知状況，治療目的などを把握できるように電話，または紹介状で主治医と情報共有している。主治医がサポート外来の併診を希望する日には，主治医自身の診察予約時間の30分～1時間前に主治医自身でサポート外来の診察予約を入れる運用としている。これにより主治医の意向に沿った介入ができ，主治医の診察時にはがん専門薬剤師からの提案や情報が電子カルテで参照できるため，医師と薬剤師が各々の職能を発揮して治療方針決定に寄与するチーム医療が実現できる。がん専門薬剤師からの提案は，当日の化学療法の施行の可否や投与量に関する提案，追加すべき処方や検査項目の提案，他科コンサルテーションを勧める提案など多岐にわたるが，いずれの提案も90％超の高い採用率で臨床に反映されている。また，患者に対しては有害事象の自己管理方法や治療を継続していく上での生活指導を行う他，複数の治療候補がある際には，各々の利点や欠点を示すことで患者のライフスタイルや価値観に

合った治療を患者主導で決定できるようインフォームド・コンセントの徹底を支援している。治療導入や方針変更時には，目的や経緯を含めて患者ごとの治療の必要性を示し，当該治療の進め方などを記した文書を交付してがん患者指導管理料3の算定を行っている。

高度複雑化していくがん化学療法を安全に実施するためには，処方や臨床検査に関するきめ細かい管理が必要であるが，処方権や検査オーダー権限をもたない薬剤師は，主治医に提案することで診療を支援してきた。米国では州法で規定した共同薬物治療管理（collaborative drug therapy management: CDTM）を取り入れて，安全で質の高い薬物治療の実施に努めている。CDTMとは医師と薬剤師が個別に契約を結ぶことで，薬剤師が医師と事前に定めたプロトコールの範囲内で，患者のモニタリング結果に応じて処方や検査のオーダーを行う薬物治療管理体制である。筆者はMSKCCの実地研修でCDTMの見聞を期待していたが，残念ながら法整備の都合でニューヨーク州ではCDTMは行われていなかった。しかし，CDTMは本邦においても有用であると考え，当院ではプロトコールを定めて，がん化学療法委員会および倫理審査委員会の承認を得て，電子カルテに代行オーダー機能の追加を施して2014年4月より共同薬物治療管理を開始した。当院の共同薬物治療管理は，医師とがん専門薬剤師が書面で契約を締結することで，プロトコールに定めた処方および検査に関するオーダーをがん専門薬剤師が代行する体制としている。プロトコールには，腎機能に応じたゾレドロン酸の用量調整や院内規定制吐処方など定型処方のオーダー，B型肝炎スクリーニング検査，抗EGFR抗体薬剤など使用時の血清電解質検査，ベバシズマブ使用時の尿検査などの定型検査オーダーの他，サポート外来では患者モニタリング結果に応じて，新規処方や投与量変更，検査項目の追加などが行えるよう定めている。使用する代行オーダー権限は，医師の確定処理を必要とする未確定オーダーと医師の確定処理の必要なくオーダーが発生する確定オーダーをプロトコールで区別しており，いずれのオーダーも主治医が承認処理をすることで実施責任を負う運用である。まだ運用を開始して間もないが，大きなトラブルもなく良好に機能している。

サポート外来や共同薬物治療管理などがん専門薬剤師の積極的な職能発揮は，医療の質の向上，リスクマネジメントの強化，医師の業務負担軽減に有効であると考えられるので，先進的なチーム医療活動を継続させ，本邦発の有益なエビデンスを創出していきたい。

最後に，小林がん学術振興会には海外派遣事業の感謝を申し上げるとともに，本邦のがんチーム医療発展のためにも，がん専門薬剤師教育に対する継続的なご支援をお願いしたい。

研究助成

RHOA 遺伝子変異を有するＴ細胞リンパ腫の病態解明および本疾患に対する特異的治療薬の開発

筑波大学医学医療系　血液内科
千葉　滋

要旨　Ｔ細胞性リンパ腫は，悪性リンパ腫の10～20％を占めるにすぎない稀少性悪性腫瘍だが，異なる特徴をもつ亜型に細分類される。Ｔ細胞性リンパ腫の1/3程度は血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫（AITL），あるいはその特徴をもつ分類不能型末梢性Ｔ細胞リンパ腫（PTCL-NOS）が占めており，近年この１群についてゲノム解析に進展がみられている。われわれのグループは，この１群のＴ細胞リンパ腫の60～70％において，また，この１群に特異的にsmall GTPaseの一つRHOAをコードする遺伝子に単一アミノ酸置換変異（G17V）が生じていることを見いだした。そこで変異*RHOA*をバイオマーカーとする薬剤開発をめざすこととした。

Ⅰ．研究の背景

Ｔ細胞リンパ腫は，悪性リンパ腫の10～20％の頻度で診断されるリンパ系悪性腫瘍である。全体として稀少疾患でありながら，Ｔ細胞リンパ腫は臨床的にも病理学的にも異なる特徴をもつ亜型に細分類される[1)]。一般に難治性であり，そのほとんどでは治療法が確立しておらず，治療標的となる分子や分子経路も特定されていない。

Ｔ細胞リンパ腫のなかでは，血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫（angioimmunoblastic T-cell lymphoma: AITL），あるいはその特徴をもつ分類不能型末梢性Ｔ細胞リンパ腫（peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: PTCL-NOS）が約1/3を占めている（**図1**）。近年の大規模ゲノム解析の進展により，AITLやPTCL-NOSにおいて，*TET2*, *DNMT3A*, *IDH2*という三つのエピゲノム制御遺伝子に高頻度に変異が同定された[2)]。ただし，これらの遺伝子変異は，当初，急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群など非リンパ系造血器腫瘍で高頻度に見いだされたものであり[3)]，AITLやPTCL-NOSに特異的なゲノム異常ではない。AITLやPTCL-NOSの病態解明および新たな治療法開発のためには，これらの疾患特異的なゲノム異常の同定が有用と考えられた。

Ⅱ．AITLおよびPTCL-NOSに特異的かつ高頻度に生じている遺伝子変異の発見

３例のAITLおよび３例のPTCL-NOS患者の腫瘍組織および正常組織からDNAを抽出し，全エクソン解析を行った結果，これら６例中４例で*RHOA*遺伝子に変異が生じていることを見いだした（**図2**）。しかも，４例とも17番目のアミノ酸がグリシンからバリンに置換されるG17V変異であった。そこで約160名のAITLおよびPTCL-NOS患者サンプルについて，*RHOA*変異（*RHOA*の全エクソン，またはG17Vに相当するc.G50T変異）を探索したところ，AITLでは51/72例（71％）で，PTCL-NOSでは15/87例（17％）で*RHOA*変異が同定された

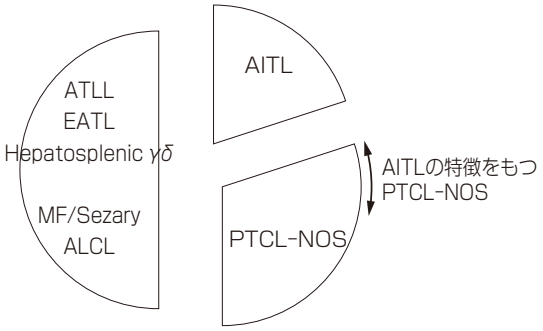


図１　Ｔ細胞リンパ腫の分類
約半数が血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫（AITL）と分類不能型末梢性Ｔ細胞リンパ腫（PTCL-NOS）が占める。PTCL-NOSの一部はAITLの特徴をもっている。

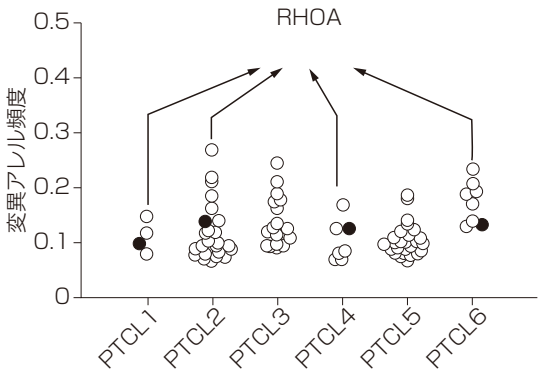


図 2　6 例の T 細胞リンパ腫における全エクソン解析の結果（文献[2]より改変）
○は一つの遺伝子変異を表す。●は*RHOA*変異。

表 1　血液がんにおける G17V *RHOA* 遺伝子変異の頻度（文献[2]より改変）

疾患名	変異陽性サンプル数（頻度）
T 細胞腫瘍	—
AITL	51/72（71%）
PTCL-NOS	15/87（17%）
AITL の特徴（＋）	13/21（62%）
AITL の特徴（－）	0/38（0%）
AITL の特徴について未検索	2/28（7%）
その他の T 細胞腫瘍	0/11（0%）
B 細胞腫瘍	0/91（0%）
非リンパ系（骨髄系）腫瘍	0/142（0%）

AITL では，G17V 以外の変異を 2 例（1 例 17 番目のグリシンの欠失，1 例で A161E 変異）含む数値である。

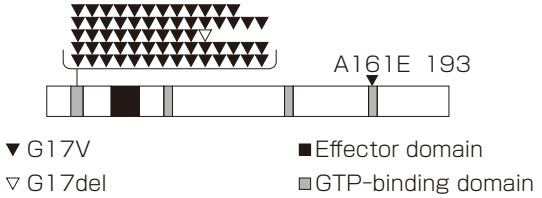


図 3　T 細胞リンパ腫における *RHOA* 変異（文献[2]より改変）
ほとんどが G17V 変異である。

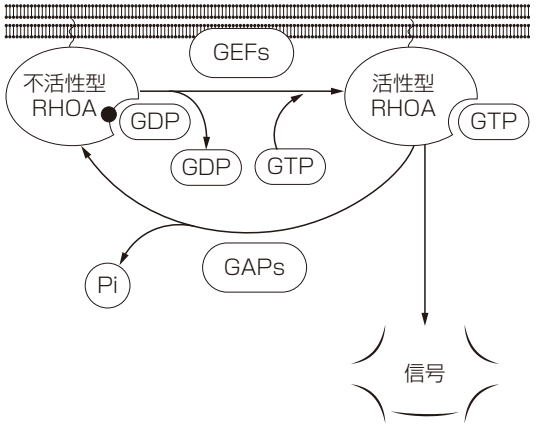


図 4　RHOA の活性化と不活化
GDP 結合型（不活性型）RHOA にグアニン・ヌクレオチド交換因子（GEFs）が作用して GDP から GTP への交換が行われ，GTP 結合型（活性型）RHOA となって細胞内に信号を伝える。活性型 RHOA に結合する GTP は，RHOA とこれに結合する GTPase-activating proteins（GAPs）により加水分解されて GDP になる。

（**表 1**）。際立っていたのは，AITL で 2 例の例外が同定された他は全例が G17V 変異であった（**図 3**）。さらに PTCL-NOS のなかでは，AITL の特徴をもつケースにかぎり 13/21 例（62%）で G17V *RHOA* 変異が検出されたが，AITL の特徴をもたないケースではまったく G17V *RHOA* 変異が検出されなかった（0/38）。また，AITL および PTCL-NOS 以外の T 細胞リンパ腫（11 例），B 細胞リンパ腫などの B 細胞系悪性腫瘍（91 例），急性骨髄性白血病など骨髄系悪性腫瘍（142 例）では，まったく G17V *RHOA* 変異は検出されなかった。したがって，この変異は血液がんのなかでは，AITL およびその特徴をもつ PTCL-NOS に極めて特異的である（**表 1**）。

Ⅲ．変異 RHOA 蛋白質の機能

RHOA は small GTPase ファミリーに属し，GTP 結合型（活性型）と GDP 結合型（不活化型）とを行き来する。すなわち，GDP 結合型はグアニン・ヌクレオチド交換因子（guanine nucleotide exchange factors: GEFs）によって GDP から GTP に置き換えられ，GTP は RHOA 自身およびこれに結合する GTPase 活性化蛋白質（GTPase-activating proteins: GAPs）により加水分解されて GDP に変化する（**図 4**）。この化学変化によって種々の細胞内シグナルのオン・オフを切り替えるため分子スイッチと呼ばれる。生理的には細胞の骨格や運動，分裂などを制御する他，細胞死の制御など様々な細胞活動にかかわっている。

三次元構造から RHOA 蛋白質は分子構造内に入り込んだ水分子を介して GTP と結合していることが知られている。17 番目のグリシンがバリンに置換されると水分子が入り込めず，GTP に結合できなくなると推察された（**図 5**）。実際 GTP 結合能を評価する標準的な実験法である Rhotekin 結合実験では，野生型 RHOA では GTP 結合型が検出されるのに対

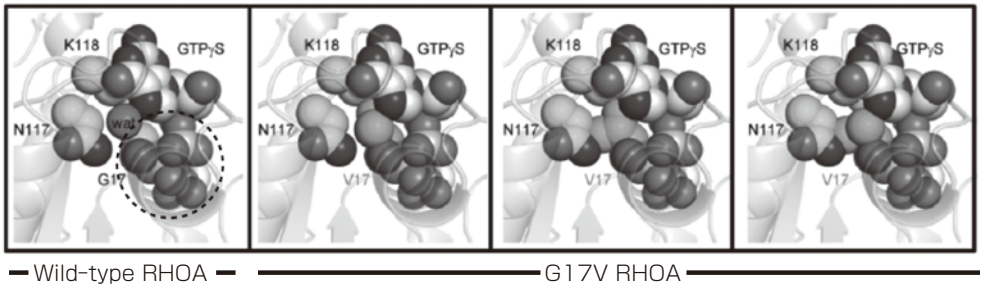


図 5　RHOA の三次元モデル（文献[2]より引用）
17 番目のグリシンがバリンに変換すると，バリンの側鎖がいずれの方向に回転する構造になっても，水分子（wat）が入り込むスペースがなくなる。その結果，GTP/GDP が結合できなくなると推察された。

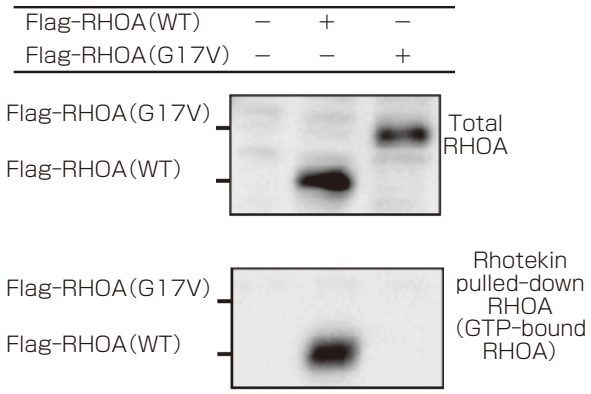


図 6　G17V 変異 RHOA は GTP に結合できない。野生型［Flag-RHOA（WT）］および G17V 変異［Flag-RHOA（G17V）］RHOA を NIH3T3 に発現させ（上図），Rhotekin ビーズでプルダウンした（下図）。Flag 抗体でウェスタンブロット法でそれぞれの RHOA を検出している（文献[2]より引用）。

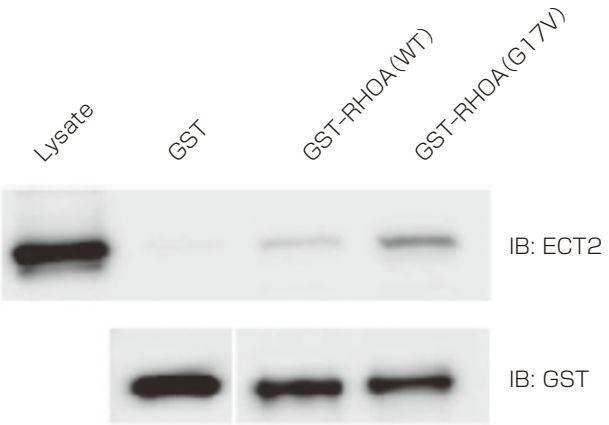


図 7　G17V 変異 RHOA は GEFs に強く結合する。GEFs の一つである ECT2 を NIH3T3 細胞に強制発現させ，GST と融合させた野生型，または G17V 変異 RHOA ビーズでプルダウンして ECT2 抗体でウェスタンブロットした（文献[2]より引用）。

し，G17V 変異 RHOA では GTP 結合型が検出されなかった（**図 6**）。

さらに G17V 変異 RHOA は野生型 RHOA に比べ，GEFs の一つである ECT2 に強く結合する（**図 7**）ことから，野生型の RHOA から GEFs を奪いその GTP 結合型への変換を阻害する可能性が示唆された。そこで線維芽細胞株である NIH3T3 細胞に野生型 RHOA，G17V 変異 RHOA，その他のコントロール RHOA を強制発現させ，野生型 RHOA の基本的な機能の一つであるアクチン・ファイバーの形成を観察した。その結果，野生型 RHOA はアクチン・ファイバー形成を促進したが，G17V 変異 RHOA は，内在性のアクチン・ファイバー形成を抑制した（**図 8**）。この結果から，G17V 変異 RHOA はドミナント・ネガティブに野生型 RHOA の機能を阻害していると推察された。

一方，T 細胞白血病株である Jurkat に野生型 RHOA を強制発現させると細胞増殖が阻害されたことから，野生型 RHOA が T 細胞に対して腫瘍抑制的に作用する可能性が示された。しかし，G17V 変異 RHOA はこのような細胞増殖の抑制を示さなかったことから，G17V 変異により腫瘍抑制能が障害されていることが示唆された。

Ⅳ．*RHOA* 変異と既知の遺伝子変異との関連

一方，*RHOA* 変異をもつ AITL や PTCL-NOS のケースは，全例が *TET2* 変異を有していた（**図 9**）。したがって，これら二つの異常が何らかの形で相互に関連し合い，T 細胞リンパ腫発症に重要な役割を演じると推察される。

それぞれのケースで *RHOA* 変異と *TET2* 変異のアレル頻度を比較すると，*TET2* 変異のアレル頻度は *RHOA* 変異のアレル頻度より有意に高いか同等かのいずれかであり，*RHOA* 変異のアレル頻度のほ

うが有意に高いケースはなかった。いずれの変異もヘテロ接合性変異であると仮定すると，この観察結果は腫瘍組織のなかで，*TET2* 変異を有する細胞の頻度が，*RHOA* 変異を有する細胞の頻度と同等かそれより有意に高いことを意味する。すなわち細胞の腫瘍化の過程で *TET2* 変異が先に生じていることを示唆する。

AITL や AITL の特徴をもつ PTCL-NOS の腫瘍細胞は，濾胞性ヘルパー T（TFH）細胞の特徴をもっている。したがって，それぞれの変異は造血幹細胞から TFH 細胞への分化過程のいずれかの段階で獲得されたと考えられる。このような変異獲得の分化段階について，興味深い知見が得られた。すなわち正常コントロールのために調整した骨髄や末梢血（病理学的に腫瘍浸潤がないと判定された検体）由来の DNA に，腫瘍組織由来 DNA で同定された変異と同一の変異が，*TET2* 遺伝子や *DNMT3A* 遺伝子に同定された（**表 2**）。しかも多くのケースで骨髄細胞由来 DNA における変異アレルの頻度は，腫瘍組織由来 DNA における変異アレル頻度と同定度であった。このことは，腫瘍組織が形成される以前の骨髄に局在している段階の細胞（TFH 細胞から分化過程をはるかにさかのぼった造血幹細胞や胸腺に移動する以前の前駆細胞）の段階で，すでに *TET2* や *DNMT3A* に変異をもつクローンが成立していることを意味する。ただし，骨髄に局在している段階では生物学的には腫瘍細胞ではなく，正常に造血を営んでいると考えられる。以上は文献[2]に報告した内容である。

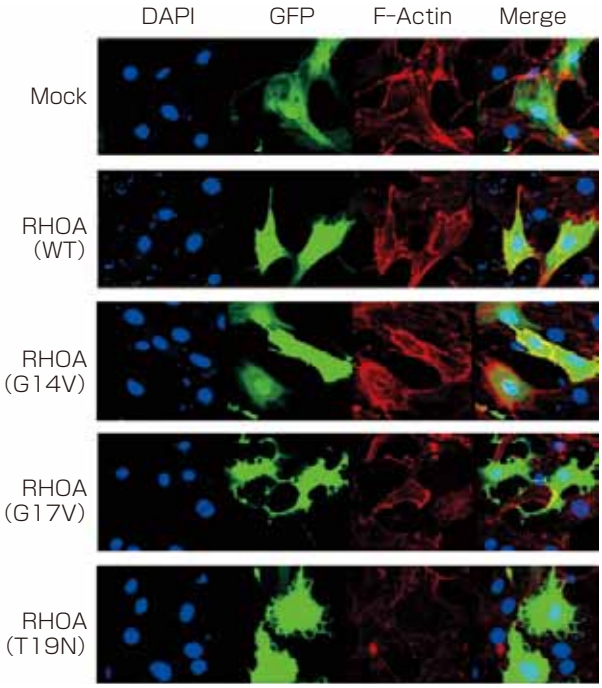


図 8　G17V 変異 RHOA は，野生型 RHOA の重要な役割であるアクチン・ファイバーの形成を阻害する。野生型 RHOA［RHOA（WT）］の導入（GFP は導入マーカー）によりアクチン・ファイバー（F-Actin）形成は亢進し，G17V 変異 RHOA［RHOA（G17V）］の導入によりアクチン・ファイバー形成は，むしろ導入されなかった周辺の細胞より減弱している（文献[2]より引用）。

われわれは現在，細胞ソーティング技術やマイクロダイセクション技術を用いて，患者末梢血や腫瘍組織から分化系列ごとに細胞を抽出してシークエンスを行っている。これによって個々の遺伝子変異が分化のどの段階で生じているかが明らかになりつつある。現段階でこの知見を総合的に考慮すると，少なくとも一部の AITL ないし類縁の T 細胞リンパ腫の発症過程は，**図 10** に示すようであろうと考えられる。

V．創薬への展開

細胞のがん化や浸潤，転移などへの RHOA の関与については，過去 20 年にわたり研究が積み重ねられてきた[4]。その多くは，RHOA の活性化による細胞運動や分裂が，がん化やその進展に関与するというものであった（**図 11**）。しかしながら，ヒト悪性腫瘍における *RHOA* 遺伝子の異常についてのまとまった報告は，最近のわれわれの報告[2]（同時に米国

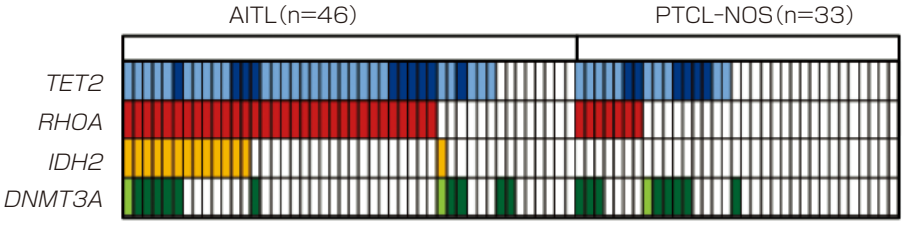


図 9　*RHOA* 変異と既知の遺伝子変異との関係（文献[2]より引用）
RHOA 変異を有するケースでは全例で *TET2* 変異が同定された。

表 2　正常骨髄細胞における *TET2* および *DNMT3A* 変異（文献[2]より改変）

Sample ID	Source of Ref	*TET2*		*RHOA*		*IDH2*		*DNMT3A*	
		Tumor	Ref	Tumor	Ref	Tumor	Ref	Tumor	Ref
PTCL1	PB	p	n	p	n	n	n	n	n
PTCL2	BM	p	p	p	n	p	n	p	p
PTCL3	BM	p	n	n	n	n	n	p	n
PTCL4	BM	p	p	p	n	p	n	p	p
PTCL7	PB	n	n	n	n	n	n	n	n
PTCL8	BM	p	n	p	n	p	n	p	n
PTCL10	BM	p	p	n	n	n	n	n	n
PTCL12	BM	p	n	n	n	n	n	n	n
PTCL14	BM	p	p	n	n	n	n	p	p

p は変異同定，n は変異非検出を示す。*RHOA* や *IDH2* の変異は腫瘍組織由来 DNA でのみ同定された。一方，*TET2* や *DNMT3A* 変異は，一部のケースで腫瘍組織由来 DNA で同定された変異と同一の変異が，腫瘍細胞浸潤のない骨髄細胞由来 DNA でも同定された。

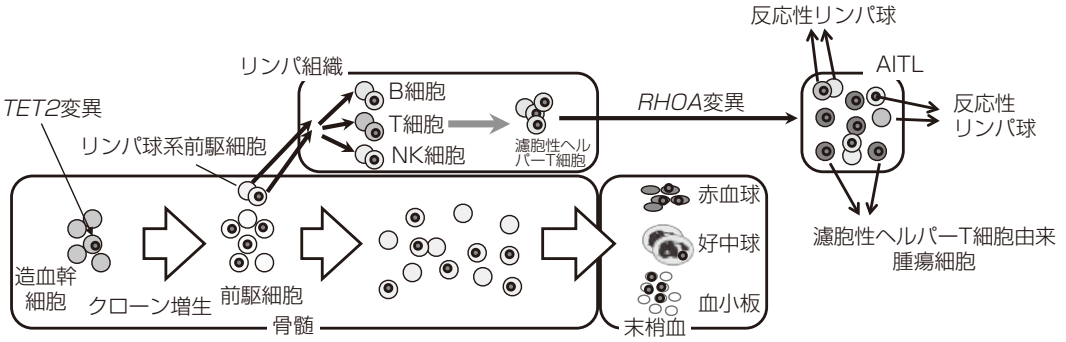


図 10　血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）発症過程の予想図
造血幹細胞に *TET2* 変異が生じるとクローン増生を開始するが，クローン細胞は正常に分化して造血を営む。*TET2* 変異クローンは種々のリンパ球にも分化するが，特に濾胞性ヘルパー T 細胞の増生を促す。そこに *RHOA* 変異が加わることにより腫瘍細胞に進化する。一方，AITL は腫瘍細胞の他に種々の反応性リンパ球に富む腫瘍であるが，これらの反応性リンパ球の一部も *TET2* 変異クローンに由来する。

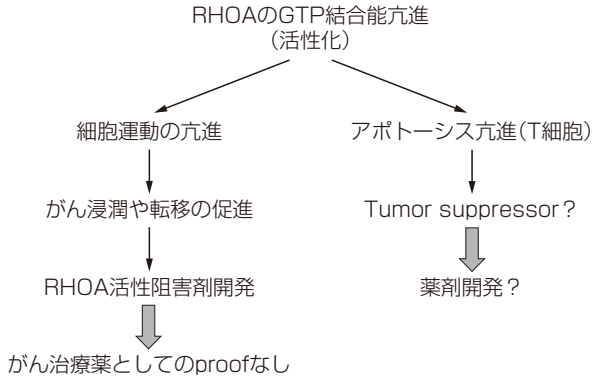


図 11　既成の概念とこれまでの創薬戦略

の研究グループからも同様の主旨の論文が報告されている[5]）以前にはなされていなかった。

今回高頻度に発見された G17V 変異は，これまで想定されてきた「GTP 結合型 RHOA によるがん化」という概念とは相容れない結果であった。この新たな知見に基づくと，腫瘍細胞がすでに small GTPase に欠陥をもつことを利用し，合成致死薬を開発する戦略が考えられる。このためには，G17V *RHOA* 変異を有する AITL のモデルとなる細胞ないし動物が必要である。残念ながら AITL の細胞株は存在しないため，われわれは現在 G17V 変異 RHOA をコンディショナルに発現するノックイン・マウスを作製している。

一方，AITL に続いてごく最近，浸潤型胃癌の 14～25％で *RHOA* 変異が検出されることが報告された[6,7]。胃癌における *RHOA* 変異には G17V 変異は認められず，Y42C，G17E，R5Q/W，L57V が多くを占めていた。このうち Y42C と L57V については，GTP 結合能が減弱していると報告されている[6]。一方，G17E *RHOA* 変異を有する大腸癌細胞株 SW948 は，G17E 特異的な siRNA の導入により

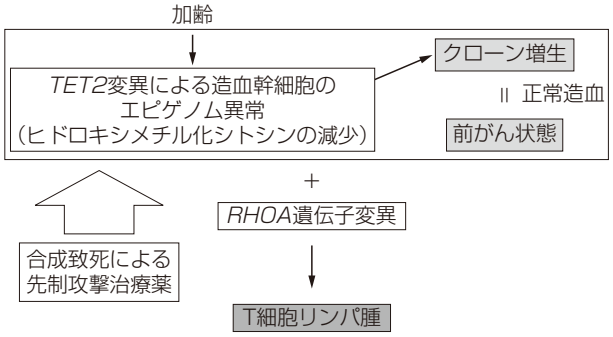


図 12　合成致死による先制攻撃治療戦略

増殖が明らかに抑制され，このsiRNAに耐性のシークエンスによるG17E，あるいはY42C変異RHOAの発現により増殖能が回復する[7]。この結果は，変異RHOAにおいてGTP結合能が障害されていて野生型RHOAの機能を抑制するというシナリオでも説明が可能だが，変異RHOAが何らかの新規の腫瘍促進機能を獲得しているというシナリオも想起させる。本研究では，このような新規機能の同定も試みる。このため変異RHOAに特異的に結合する蛋白質をスクリーニングしている。新規機能が同定されれば，これを阻害する薬剤開発も視野に入れる。

また，**図 10** で示した *TET2* 変異をもつ前がん細胞を先制攻撃によって駆除することができれば，前がん細胞から再度がん化して再発するという憂いを除くことができる（**図 12**）。特に *TET2* 変異をもつ造血幹/前駆細胞クローンが，健常高齢者では一定頻度で出現する[8]という知見に基づけば，健常高齢者における血液がん発症予防法にもつながる可能性があり，医療経済への貢献も期待できる。*TET2* 変異との合成致死薬開発という方向性も検討している。

キーワード: T細胞リンパ腫，血管免疫芽球性T細胞リンパ腫，RHOA，TET2

付記: 本研究申請の基盤となった文献[2]は，筑波大学血液内科と小川誠司博士（京都大学腫瘍生物学：前東京大学医学部附属病院），竹内賢吾博士（がん研究会がん研究所），中村直哉博士（東海大学病理診断学），宮野　悟博士（東京大学医科学研究所・ヒトゲノム解析センター），濡木　理博士（東京大学理学研究科生物科学専攻）らの研究グループおよび伊豆津宏二博士（虎の門病院血液内科），清水誠一博士（土浦協同病院血液内科）らをはじめとする多くの血液内科医らとの共同研究チームにより行われたものである。

文　献

1) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Eds by Swedlow SH, Campo E, Harris NL, *et al*). Fourth Ed, IARC, Lyon, 2008.
2) Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, *et al*: Somatic *RHOA* mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Nat Genet* **46**(2): 171-175, 2014.
3) Shih AH, Abdel-Wahab O, Patel JP, *et al*: The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies. *Nat Rev Cancer* **12**(9): 599-612, 2012.
4) Karlsson R, Pedersen ED, Wang Z, *et al*: Rho GTPase function in tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta* **1796**(2): 91-98, 2009.
5) Palomero T, Couronné L, Khiabanian H, *et al*: Recurrent mutations in epigenetic regulators, *RHOA* and *FYN* kinase in peripheral T cell lymphomas. *Nat Genet* **46**(2): 166-170, 2014.
6) Wang K, Yuen ST, Xu J, *et al*: Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer. *Nat Genet* **46**(6): 573-582, 2014.
7) Kakiuchi M, Nishizawa T, Ueda H, *et al*: Recurrent gain-of-function mutations of *RHOA* in diffuse-type gastric carcinoma. *Nat Genet* **46**(6): 583-587, 2014.
8) Busque L, Patel JP, Figueroa ME, *et al*: Recurrent somatic *TET2* mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. *Nat Genet* **44**(11): 1179-1181, 2012.

研究助成

胃癌の腹膜播種メカニズムの解明と sphere 形成を標的とした新しい治療技術の開発

九州大学大学院　消化器・総合外科
沖　英次

Ⅰ．研究の背景

最近の診断技術と三大標準治療（手術，放射線，化学療法）の進歩により，癌患者の生命予後はしだいに改善している。しかしその一方で，これらの寄与が低く，依然難治性である癌種・病態も存在する。その最も重要なものは消化器癌の腹膜播種である。腹膜の特性から，播種性悪性腫瘍は初期から広範に散布されている場合が多く，局所療法としての手術・放射線療法の適応となる場合が少ない。したがって，その治療法は主として化学療法に限られるが，播種性悪性腫瘍は各種化学療法剤に対する抵抗性が極めて高いことから，有意な生命予後の改善につながっていないのが実情である。特に胃癌の腹膜播種はその患者の予後を最も左右する病態であり，既存の治療である手術，薬物治療，放射線治療などすべてに抵抗性である。昨今胃癌に trastuzumab[1] や ramucirumab[2] など効果的な分子標的薬が使用できるようになったが，腹膜播種治療を特に目的とした薬剤は未だに開発されていない。われわれが行っている研究は胃癌の腹膜播種の分子・細胞メカニズムを明らかにし，新しい考え方に基づいた新規治療法の開発を目的とするものである。現在，動物実験モデルで腹膜播種細胞の生着と増殖について，ケモカインに着目した検討を行い腹膜播種に特異的な治療の臨床開発を行っている。

Ⅱ．基礎検討における方法など

1．マウス大腸癌細胞株

細胞株 CT26 は American Type Culture Collection（ATCC）より購入したものを使用，10% FBS，1%ペニシリン添加 RPMI-1640 培地で 5% CO_2 および 37℃下で培養した。マイコプラズマのコンタミネーションは適宜 PCR にて確認した。Green fluorescent protein（GFP）標識 CT26 は simian lentiviral vector（SIV）-GFP（DNAVEC 社，筑波）を使用し，限界希釈法にて単細胞クローンより分離した。浮遊培養で sphere 形成実験を行う場合は MPC 処理プレート（Nalge Nunc International 社，東京）を使用し，培養開始後 24～72 時間経過した sphere をサンプルとした。

2．マウス腹膜播種モデル

7～8 週齢雄の BALB/c マウスを KBT オリエンタル株式会社（佐賀県鳥栖市）より購入した。マウスは特定の病原体のない人道的な状況下で飼育し，九州大学動物実験審査委員会の承認を得て行った。GFP で標識させた CT26 マウス大腸癌細胞を 1 個体当たり 2×10^6 個腹腔内注射し作製。播種抑制実験では AMD3100（0.25 mg/頭，Sigma-Aldrich 社，東京），あるいは mitomycin C（MMC 10 μg/mL for 1 h），aphidicolin（0.1 μg/mL for 24 h）で処理した CT26 を使用した。接種後 24 時間で腸間膜を採取し，ポリリジンコートスライドガラスに広げ，DAPI-containing Vectashield で染色後に BZ-9000 顕微鏡（Keyence 社，大阪）で観察した。

3．フローサイトメトリー（FACS）

細胞は FITC-CXCR4 モノクローナル抗体（Biolegend 社，サンディエゴ）を使用し，陰性コントロールとして適切なアイソタイプ IgG を用いた。細胞は CellQuest ソフトウェア（Becton Dickinson 社，東京）と FlowJo 7.6 ソフトウェア（Tree Star 社，アシュランド）で FACS Calibur を使って分析した。

4．免疫染色

En face: マウス腸間膜をポリリジンコートスライドガラス（VWR 社，ベルギー）に広げ，PBS にて洗浄，One Histo（ナカライテスク，東京）でブロッキング行った後，一次抗体として抗 SCF 抗体（ポリクローナル，抗マウスウサギ抗体，Sigma-Aldrich 社，東京，400 倍希釈），抗 CXCL12 抗体（ポリクローナル，抗マウスヤギ抗体，Santa Cruz 社，サン

タクルズ，100倍希釈）にて反応させた。二次抗体はDyLight 549-labelled anti-rabbit IgG抗体（Biolegend社，サンディエゴ，500倍希釈），CF488A-labelled anti-goat IgG抗体（Biotium社，250倍希釈）を使用した。各過程後は十分にPBSで洗浄し，スライドはDAPI-containing Vectashield（Vector Laboratories社，バーリンガム）包埋し，BZ-9000顕微鏡で観察した。

Fresh-frozen cross section: SCFとCXCL12は*en face*の方法と同様に染色を行った。sphereのCXCR4免疫染色では抗CXCR4抗体（ポリクローナル，抗マウス抗体，Santa Cruz社，サンタクルズ，100倍希釈）を使用し，同様にBZ-9000顕微鏡で観察した。

Ⅲ．結果および考察

1．腹膜播種の分子・細胞メカニズム

われわれはBALB/cマウスの腸間膜を採取し，遠隔転移に関連があると予想されるCAR（CXCL12-abundant reticular）細胞を組織学的に検索した。するとマウス腸間膜には造血幹細胞・造血前駆細胞を含む造血コロニーが存在し，nicheを構成すると考えられるCAR細胞に補足され，これらが主に傍血管脂肪組織辺縁（起始部）に分布していることが明らかとなった（**図1**）。

そのniche構成細胞について，膜結合型SCFの発現を指標に検索したところ，reticular/vascular nicheを構成する細網状細胞[3]は散在性に分布し，その一部に接する細胞クラスターで「異所性造血」が行われていることを発見した。

マウス大腸癌細胞株CT26はヌードマウスの腹腔内に投与すると高頻度に腹膜播種結節を形成するが，この細胞はCXCL12の受容体であるCXCR4を発現している。また，この細胞は腹腔内投与後翌日（1日後）には，すでに腹膜CAR細胞周辺に0.5 mmに達する細胞集積による微小結節を形成する。このCT26による腹膜播種はCXCR4 antagonist（AMD3100）ならびに活性中和抗体にて強く阻害されることが確認できた（**図2**）。

*in vitro*でCT26の癌細胞集団であるsphereを形成させ，FACSおよび凍結切片による免疫染色を行ったところ，CT26はsphereを形成することでCXCR4の発現が亢進していることが明らかとなった。したがって，癌細胞クラスター形成が播種成立に重要であることが推測される（**図3**）。

さらに，マウス腹膜播種モデルにおける癌細胞の動態を調べるため，癌細胞接種後経時的にPBSで腹腔内を洗浄し，腹腔内癌細胞を回収（peritoneal cavity lavage fluid: PCLF）した。CT26GFPは接種後より速やかに細胞クラスターを形成し，6時間後にはほぼ可視可能な結節となっていた。これは*in vitro*によるsphere形成速度よりはるかに速く，腹腔内では細胞クラスター形成能が上昇すると考えられた。われわれはCXCR4発現調節因子である転写因子Sp1に注目し，その特異的阻害物質であるMithramycin Aを使用したCXCR4抑制実験を行っている。Sp1で処理したCT26 sphereをFACSで解析すると，CXCR4発現はMithramycin A濃度依存的に抑制されることがわかった。さらに同様条件で処理したCT26GFPのマウス播種モデルでは，コントロール群と比較して有意に播種を抑制することがわかった。これよりCT26のCXCR4発現はSp1により規定されると考えている。

2．新しい考え方に基づいた新規治療法の臨床開発

これまでの胃癌に対する臨床試験では，腹膜播種のみを対象とした治療法の開発はほとんど行われていない。JCOG0106試験は画像上の腹膜播種がある症例に対して，5-FUの持続静注療法と5-FU/methotrexate療法を比較した唯一の第Ⅲ相試験であるが，経口摂取可能例の1年生存率は，30.1～33.3%と極めて低い[4]。したがって，腹膜播種を呈する症例の予後は通常の臨床試験結果に比較すると極めて悪いことが予想される。われわれはこれら予後の悪い集団を対象とした新たな治療法の開発が急務であると考えている。現在，腹膜播種症例を対象とした二つの第Ⅲ相試験が行われている。PHOENIX-GC試験は腹膜播種初回治療例を対象として，現在の標準治療であるS-1/CDDP併用療法とS-1/パクリタキセル静注および腹腔内併用療法を比較しており，すでに登録が終了している[5]。また，さらに予後の悪い高度の腹膜播種の初回治療例を対象として，5-FU/*l*-LV療法vs FLTAX（5-FU/*l*-LV＋PTX）療法のランダム化第Ⅱ/Ⅲ相比較試験がJCOG1108試験として行われている（UMIN000010949）。今回，これまでほとんど行われていない初回治療を行った後の腹膜播種症例を対象とした試験を計画している。

これまでの基礎検討による腹膜播種形成過程の観

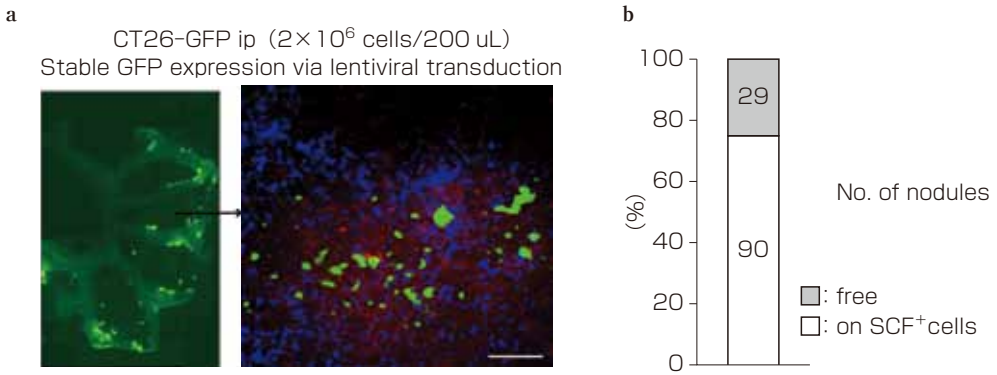


図 1　マウス腹膜播種モデルにおける GFP 陽性播種細胞の分布
播種は 24 時間で形成され（a），その分布は CAR 細胞に一致した（b）。
a: ip 後 24 時間のマウス腸間膜像，播種部蛍光免疫染色拡大像（赤: 造血幹細胞，緑: CT26-GFP，青: DAPI）。
b: 播種結節分布。

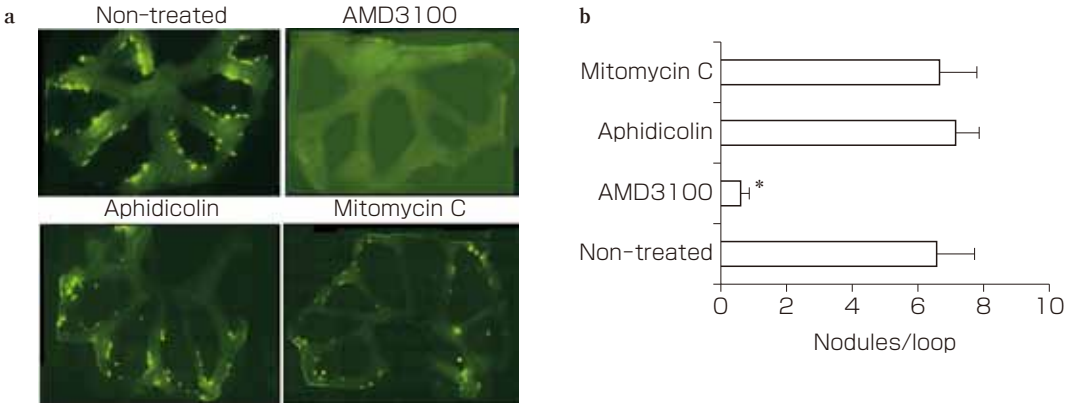


図 2　マウス腹膜播種抑制実験
a: ip 後 24 時間のマウス腸間膜像，b: 播種結節集計グラフ。
Mitomycin C や aphidicolin には播種抑制効果を認めないが，AMD3100 ではほぼ完全に抑制される。

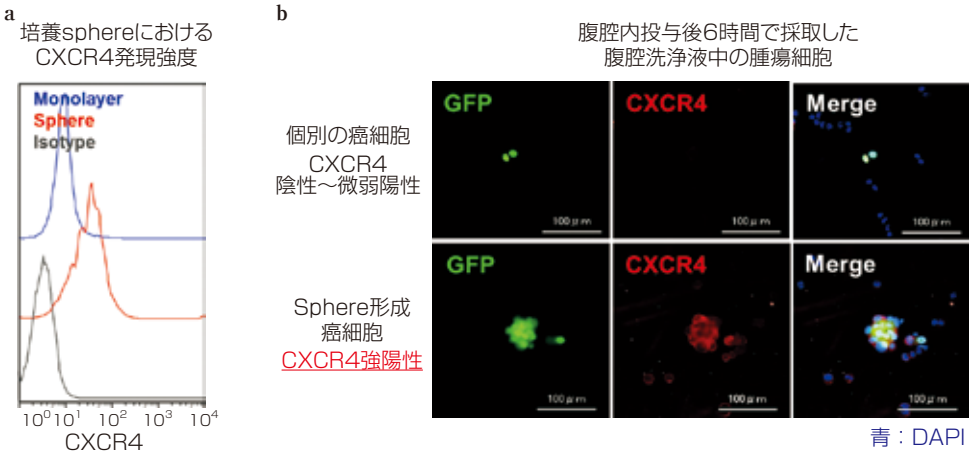


図 3　Sphere 形成による CXCR4 発現亢進
a: CT26 sphere 像および CXCR4 FACS ヒストグラム，b: sphere 凍結切片免疫染色像（緑: GFP，赤: CXCR4）。

察から，CXCL12/CXCR4 系阻害により癌幹細胞の維持を断ち切ることが，腹膜播種の抑制や化学療法などの感受性増強に効果的であることが想定される。しかしながら癌性腹水中には，CXCL12 のみならず EGFR リガンド，特に amphiregulin，HB-EGF が多量に存在し，CXCR4 発現胃癌細胞（EGFR 高発現）に対して強力な細胞増殖作用を有することが報告されている[6)]。われわれはこれまで共同研究者

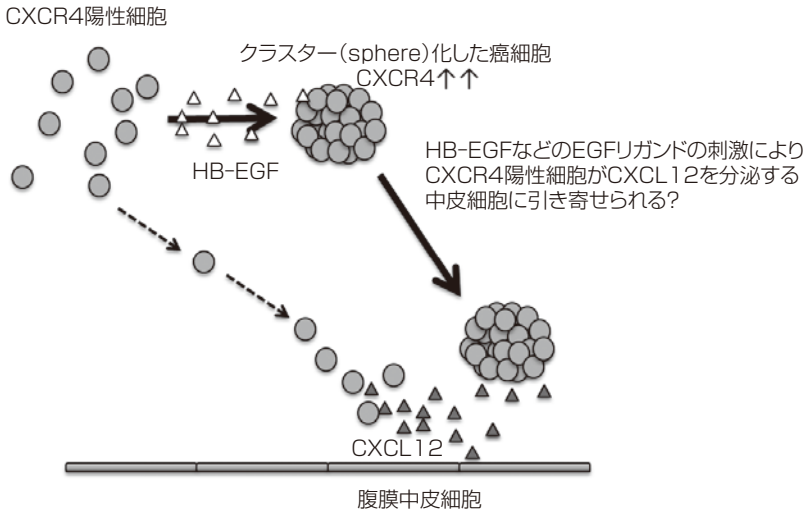


図 4　胃癌腹膜播種における CXCL12-CXCR4 axis と細胞クラスター HB-EGF の関係（想定図）

とともに HB-EGF の阻害効果が癌治療に重要であること[7,8]，胃癌細胞に HB-EGF が高発現していることを報告してきた[9]。今回計画している HB-EGF を特異的に阻害する BK-UM を用いた治験やその付随的研究は，胃癌腹膜播種に対する新しい考え方の治療法であり，ひいては腹膜播種メカニズムの解明につながる可能性があると考えている（**図 4**）。BK-UM の主成分である CRM197 はジフテリア毒素の 52 番目のグリシンがグルタミン酸に変異した蛋白で，ジフテリア毒素としての毒性はほとんどもたないが，HB-EGF と特異的かつ高い親和性で結合し，HB-EGF の腫瘍増殖作用を抑制する分子である。すでに BK-UM の効果について，胃癌 xenograft を用いたマウス実験にてパクリタキセルとの併用効果を確認している。現在，厚生労働省科学研究費補助金を得て，胃癌腹膜播種症例に対する医師主導臨床試験を開始するための準備を行っている。

謝辞: 本研究は九州大学大学院薬学研究院・革新的バイオ医薬創成学 米満吉和教授，福岡大学大学院医学研究科・産婦人科学教室 宮本新吾教授，大阪大学微生物病研究所 目加田英輔教授，九州大学大学院・消化器・総合外科 笠木勇太（大学院），同・前原喜彦教授らによる共同研究である。この度本研究に対し研究助成金をいただき，小林がん学術振興会の皆様には深謝致します。今後ともご指導ご鞭撻のほど，何卒よろしくお願い致します。

文　献

1) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, *et al*: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* **376**(9742): 687-697, 2010.
2) Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, *et al*: Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* **383**(9911): 31-39, 2014.
3) Sugiyama T, Kohara H, Noda M, *et al*: Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches. *Immunity* **25**: 977-988, 2006.
4) Shirao K, Boku N, Yamada Y, *et al*: Randomized phase Ⅲ study of 5-fluorouracil continuous infusion vs. sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy in far advanced gastric cancer with peritoneal metastasis (JCOG0106). *Jpn J Clin Oncol* **43**(10): 972-980, 2013.
5) 石神浩徳，北山丈二，山口博紀・他: 胃癌腹膜播種の克服をめざした集学的治療戦略. 癌と化学療法 **40**(10): 1269-1273, 2013.
6) Yasumoto K, Yamada T, Kawashima A, *et al*: The EGFR ligands amphiregulin and heparin-binding egf-like growth factor promote peritoneal carcinomatosis in CXCR4-expressing gastric cancer. *Clin Cancer Res* **17**(11): 3619-3630, 2011.
7) Yotsumoto F, Tokunaga E, Oki E, *et al*: Molecular hierarchy of heparin-binding EGF-like growth factor-regulated angiogenesis in triple-negative breast cancer. *Mol Cancer Res* **11**(5): 506-517, 2013.
8) Yotsumoto F, Oki E, Tokunaga E, *et al*: HB-EGF orchestrates the complex signals involved in triple-negative and trastuzumab-resistant breast cancer. *Int J Cancer* **127**(11): 2707-2717, 2010.
9) Sanui A, Yotsumoto F, Tsujioka H, *et al*: HB-EGF inhibition in combination with various anticancer agents enhances its antitumor effects in gastric cancer. *Anticancer Res* **30**(8): 3143-3149, 2010.

第７回研究助成の研究結果報告（要旨）

＜革新的研究助成・基礎＞

RNA スプライシング変異による骨髄異形成症候群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系研究科　腫瘍生物学講座
小川　誠司

研究結果: 骨髄異形成症候群（MDS）は，無効造血による血球減少と急性骨髄性白血病（AML）への移行を特徴とする，高齢者に好発する難治性造血器腫瘍であるが，現時点で唯一の根治的治療法である同種造血幹細胞移植は高齢患者への適応が制約されることから，疾患特異的な分子病態の解明と侵襲性の少ない治療薬剤の開発が強く望まれる。当研究室では近年，全エクソンシーケンス解析を通じて，MDS において RNA スプライシング因子の系統的な変異が特異的，かつ高頻度（45～85％）に生じていることを明らかにし，本症の病態解明に大きな突破口が開かれている（Yoshida K, *et al*: *Nature* 2011）。本研究では，MDS のなかでも特に環状鉄芽球の増加を特徴とする病型に高頻度に認められる遺伝子変異標的である *SF3B1* のヘテロ欠失マウスを用いて，造血系における表現型の詳細な解析を行った。その結果，SF3B1 は造血幹細胞の制御において重要な働きを果たしていることが示唆された一方で，*SF3B1* 遺伝子の片アリルの欠失によっては MDS の発症や環状鉄芽球の出現は認められなかった。そこで MDS 症例において認められる変異アレルが MDS の発症において果たす分子メカニズムを検討するために，主要な四つの遺伝子標的をターゲットとした MDS マウスモデル（*SF3B1*，*SRSF2*，*U2AF1* に関する条件的ノックインマウスおよび *ZRSR2* 遺伝子の条件的欠失マウス）の構築を行った。

＜革新的研究助成・臨床＞

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

独立行政法人国立がん研究センター東病院
西田　俊朗

研究結果: 消化管間質腫瘍（GIST）の約 90％は，*KIT* あるいは *PDGFRA* 遺伝子変異で発症する。これら GIST にはイマチニブなどの標準治療薬があり治療効果もよい。GIST の約 10％には *KIT* ならびに *PDGFRA* 遺伝子変異を認めず，「wild type GIST」と呼ばれる GIST がある。wild type GIST の代表に，神経線維腫症 1 型（neurofibromatosis type 1: NF-1）に合併する GIST がある。NF-1-GIST の臨床病理学的特徴は不明で，標準治療薬の有効性にも十分なエビデンスがない。本研究から，*KIT*・*PDGFRA* 遺伝子変異を伴わない wild type GIST の一つである NF-1-GIST は，sporadic GIST の約 1～2％を占める。成人 NF-1 患者での罹患率は 600/10 万人・年となり，NF-1 患者は通常の人に比べ GIST にある確率が約 300 倍高いと推測される。NF-1-GIST の特徴は，若年発症で小腸由来，多発発生で増殖能が低いことである。*NF-1* 遺伝子の失活が，カハール細胞

の過増殖やGISTの発生に関連していると推測された。しかし，NF-1-GISTは一度転移をしたり再発したりすると，通常sporadic GISTで治療効果が期待できるイマチニブの臨床効果は期待できず，*NF-1*遺伝子産物であるneurofibromin機能（ないし発現）喪失がその原因と考えられた。NF-1関連腫瘍（NF-1の失活が原因で発症する腫瘍）の治療に関しては，従来報告されていたMEK阻害剤のなかではMEK-1・-2が有望で，臨床的には問題が残るもののRAS阻害剤も細胞レベルでは有力と考えられた。

＜先駆的研究助成・基礎＞

抗がん剤による抗腫瘍免疫活性に関わる分子機構の解明

北海道大学遺伝子病制御研究所　感染癌研究センター
地主　将久

研究結果: 化学療法の治療応答性における宿主免疫調節機構の重要性が，その制御を司る責任分子やシグナル経路の解明をとおして明らかにされつつあるが，抗がん内科療法の主流になりつつある分子標的療法における抗腫瘍応答や治療耐性に宿主免疫制御が果たす役割については不明な点が多い。本研究では腫瘍内マクロファージ特異的な分子としてTIM-4を同定し，その詳細な機能解析を行った。TIM-4は抗がん剤による誘導されるアポトーシス腫瘍細胞の貪食を介してオートファジー活性を誘導し，腫瘍抗原の過剰分解と抗原提示能抑制を通じて，抗原特異的免疫応答の抑制に寄与することを同定した。さらにマクロファージによるTIM-4-オートファジー経路を介した獲得免疫抑制は，抗がん剤応答の低下に大きく寄与していた。以上の成果は，抗がん剤治療応答に腫瘍内マクロファージに特異性のある分子が果たす役割の一端を解明した点で，斬新な制がん法開発につながる成果と考えられる。

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

国立がん研究センター研究所　がんゲノミクス研究分野
柴田　龍弘

研究結果: 低分化胃がん臨床検体を対象としたRNAシークエンス解析から，染色体10番長腕に存在するRETキナーゼと同じく10番染色体長腕に存在する遺伝子の融合遺伝子（GCP1-RET）を同定した。GCP1-RET融合遺伝子全長cDNA，さらにRETのキナーゼ活性領域に点変異を導入し活性を失った変異体（GCP1-RET-KD）cDNAを作製し，NIH3T3細胞に導入した。軟寒天培地内で足場非依存性増殖能について検討したところ，GCP1-RET発現NIH3T3細胞ではコロニーを形成したが，GCP1-RET-KDを導入したNIH3T3細胞にはコロニーがみられなかった。GCP1-RET発現細胞はヌードマウスの皮下腫瘍形成を示したが（8/8），GCP1-RET-KD発現細胞では腫瘍形成はみられなかった（0/6）。GCP1-RET発現がん細胞に対してRET阻害剤による分子標的治療の有効性について検討するために，2種類の低分子RET阻害剤vandetanib（CAPRELSA®）ならびにXL184（cabozantinib）について，軟寒天培地内でのコロニー形成能を指標として評価した結果，いずれの阻害剤もGCP1-RETによるコロニー形成を著明に抑制した（コントロールと比較して，vandetanib: 50%，XL184: 70%の抑制効果を示した）。

KRAS 変異癌に対する臓器特異的な新規治療開発

金沢大学がん進展制御研究所　腫瘍内科
衣斐　寛倫

研究結果: KRAS 変異腫瘍に対する臓器特異的な新規治療を提唱するため，特に膵臓癌について検討を行った。膵臓癌では EGFR 阻害剤であるエルロチニブが認可されているが，その作用機序について解析し，ERK シグナルの一時的抑制が重要であることを示した。また，エルロチニブによる ERK シグナルの抑制は上皮系細胞株でのみ認められ，間葉系マーカーであるビメンチンを発現する細胞株では，エルロチニブによる ERK シグナルの抑制および増殖抑制を示さなかったことから，エルロチニブの感受性規定因子として，上皮間葉移行がバイオマーカーとなる可能性を示した。一方でエルロチニブによる膵臓癌細胞株の増殖抑制，アポトーシスの誘導は十分なものとはいえず，また，EGFR 阻害剤は PI3K シグナルに対してほとんど影響を与えなかった。膵臓癌における PI3K シグナルの制御機構を解析したところ，受容体 X と受容体 Y が主に制御を行っていることが判明した。興味深いことに PI3K シグナルは，上皮系腫瘍では X，間葉系では Y に依存していた。研究者はこれまで大腸癌に対し，IGF-IR 阻害剤と MEK 阻害剤の併用を提唱してきたが，膵臓癌については上皮間葉移行の状態に応じ，個別化治療が必要である可能性が示された。

癌幹細胞特異的マーカー Dclk1 を利用した新規癌薬物療法の開発

京都大学大学院医学研究科　消化器内科学講座
妹 尾　浩

研究結果: 新規癌治療法の開発をめざして，癌幹細胞マーカー Dclk1 に加えて Hes1 を標的とする癌幹細胞治療を検討した。ヒト大腸癌細胞株に Dclk1-siRNA は増殖抑制効果を示さなかったが，Hes1-siRNA は増殖抑制効果を示した。次に ApcMin マウスに対する抗 Dckl1 抗体およびゼラチン含有 Hes1-siRNA など核酸医薬や抗体療法の検討を試みた。さらに ApcMin マウス腸腫瘍から Dclk1 陽性細胞を FACS で単離して，Dclk1 細胞特異的に発現する因子を同定し，腫瘍幹細胞特異的に発現する因子を検討した。これらの研究の結果，Dclk1 に加えて Hes1 も標的とする「正常幹細胞を傷害しない癌幹細胞治療法」樹立につながる基礎的知見を得た。

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

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
原 田　浩

研究結果: われわれは，低酸素誘導性転写因子 HIF-1 の活性化を担う遺伝子を独自の系でスクリーニングし，三つの新規遺伝子を獲得，HIF-1-Promoting Factors（HPF-1，-2，-3）と命名した。これらの遺伝子が HIF-1 を活性化する機序を解明すること，また，がんの進展における役割を解明することを目的に研究を実施し，以下の成果を得た。まず HPF-1，-2，-3 が，それぞれ α-ケトグルタル酸量の低下によって HIF-1α 蛋白質を安定化する活性（HPF-1），HIF-1α 蛋白質の脱ユビキチン化によって HIF-1α 蛋白質を安定化する活性（HPF-2），

HIF-1α 遺伝子の転写を亢進する活性（HPF-3）によって HIF-1 を活性化することを明らかにした。また，HPF-1，-2，-3 がそれぞれグルコース代謝系を調整して腫瘍増殖を促進する活性（HPF-1），がん細胞の転移能を亢進する活性（HPF-2），そして腫瘍血管新生を誘導する活性（HPF-3）をもっていることを解明した。さらに HPF-1，-2 の腫瘍内発現量とがん患者の生命予後不良が相関することを突き止めた。以上，HPF-1，-2，-3 が予後予測因子および治療標的となり得ることを実験的に証明した。

Geminin を標的とした新規分子標的薬物療法の開発への基盤研究

広島大学原爆放射線医科学研究所　放射線災害医療研究センター　幹細胞機能学研究分野
安永晋一郎

研究結果: Geminin は，細胞の増殖と分化を制御する鍵分子であると考えられている。研究代表者は，造血幹細胞活性制御において重要な転写制御因子であるポリコーム複合体 1 や Hox 蛋白質が Geminin 蛋白質に対する E3 ユビキチンリガーゼを構成し，Geminin 蛋白質を分解に導くというまったく新たな分子機能をもつことを発見し，Geminin 蛋白質の発現レベルが，造血幹細胞の活性を支持する上で重要な役割の一端を担っていることを明らかにした。Hox 蛋白質，なかでも Hoxa9 は，白血病幹細胞活性の支持にも重要な役割を果たすことが知られており，その制御下にある Geminin 蛋白質の発現レベルの調節は，造血幹細胞のみならず白血病幹細胞においても，その細胞増殖活性の賦与や未分化性の維持に対して重要な働きを行っているのではないかと考えた。そこで本研究において代表者は，Hoxa9 の高発現が白血病幹細胞の活性維持に必須であることが知られている MLL 遺伝子転座をもつ白血病や慢性骨髄性白血病の幹細胞制御分子機構における Geminin の役割を同定し，その発現レベルを操作することにより白血病幹細胞活性を制御することを可能にしたいと考えた。代表者は，小林がん学術振興会の助成を受け，レトロウイルスベクターを用いた Geminin 発現制御系を確立するとともに，Geminin の発現動態を可視化することのできる Geminin-EYFP ノックインマウスを作製した。そして，このノックインマウス由来の未分化骨髄細胞にレトロウイルスベクターを用いて赤色蛍光と共発現する MLL-AF9，Hoxa9＋Meis1a および BCR-ABL を導入し，Geminin-EYFP 発現強度によりセルソーターを用いて分画し，放射線照射を行ったレシピエントマウスに移植する実験を行った。それらの実験結果の解析および評価は今後の課題である。

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

熊本大学大学院生命科学研究部（医学系）　分子遺伝学分野
尾池　雄一

研究結果: 組織における ANGPTL2 の持続的高発現は，慢性炎症を誘導し発がんの感受性を高めるとともに，がん細胞から分泌される ANGPTL2 は，パラクライン的にその周囲の非がん細胞に作用し，血管・リンパ管新生や炎症・免疫細胞の集積など，がん微小環境の慢性炎症を誘導するとともに，がん細胞自身には，オートクライン的に作用しがん細胞の転移に関与している。本研究により，ANGPTL2 の高発現環境は，DNA 修復酵素のプロモーター部位のメチル化を亢進し，発がんの感受性を高めていることを見いだした。また，ANGPTL2 高発現のがんにおいては，ANGPTL2 プロモーター部位のメチル化がほとんどみられないのに対し，ANGPTL2 低発現のがんにおいては，メチル化の割合が高いことを見いだし，がん細胞における ANGPTL2

高発現獲得能のメカニズムを解明した。さらに ANGPTL2 蛋白が分解酵素 TLL1 によって切断され，切断された ANGPTL2 は，がん転移を促進させる機能を失っていることを見いだした。ANGPTL2 は，肺がんや乳がんのがん細胞の浸潤能を増強することでがん転移を促進させることから，TLL1 による ANGPTL2 の切断を促進することが，新たな抗がん転移薬の開発につながるものと期待される。

＜先駆的研究助成・臨床＞

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

順天堂大学医学部　呼吸器内科
高橋　史行

研究結果: 癌幹細胞は抗癌剤や分子標的治療薬に対して抵抗性であることが知られている。本研究において，われわれは epidermal growth factor receptor（EGFR）に対する tyrosine kinase inhibitor（TKI）である gefitinib に高感受性・非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）細胞株である PC9 および HCC827 を用いた *in vitro* 細胞培養系において，gefitinib 治療後に残存し抵抗性を示す gefitinib-resistant persisters（GRPs）は，肺癌幹細胞マーカー CD133 や山中因子である Oct4，Sox2，あるいは他の幹細胞因子である Nanog，CXCR4，ALDH1A1 などを高発現していることを見いだした。また NOG マウスへの高い腫瘍生着率も示し，自己複製能を反映する sphere formation assay においても著明な sphere の形成促進を認めたことから，gefitinib に耐性を示す GRPs は極めて幹細胞性の高い細胞集団であると考えられた。これら GRPs においては，insulin-like growth factor 1 receptor（IGF1R）の活性化も認められ，そして癌幹細胞の niche であることが知られている低酸素環境において IGF1R の活性化は亢進していた。低酸素環境においては幹細胞マーカー陽性の GRPs の比率は増加していたが，これらは IGF1R 阻害剤である AEW541 や HIF1α 阻害剤である YC-1 により著明に抑制された。これらの結果より，癌幹細胞性の高い細胞集団である GRPs は NSCLC における EGFR-TKI 耐性に寄与しており，その耐性機序に HIF1α と IGF1R pathway の関与が考えられた。

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

公益財団法人がん研究会有明病院　消化器内科
松 阪　　諭

研究結果: CTC-HER2 陽性（原発巣 HER2 陰性）切除不能・再発胃癌に対する XP＋trastuzumab 療法の臨床効果と安全性について探索的に検討した。プラマリーエンドポイントは全奏効率である。本臨床試験は，CTC 上の HER2 陽性症例に対する XP＋H 療法の有用性が未確認であることから，Two stage design で実施し，1st stage，2nd stage の二つのパートからなる。1st stage で 15 例中 4 例以上の奏効例があれば，2nd stage の 10 例を追加する。Step 1 において，プライマリーエンドポイントである奏効率が 53.3％と期待奏効率 50％より良好な結果となった。また PFS は 6.1 か月（95％ CI: 2.1-10.0）で，OS は 14.4 か月（11.0-17.8）であった。ともに ToGA study における XP/FP 症例の PFS，OS と比べ良好な結果であった。Step 1 終了時点で 8 症例の奏効例を認め，15 例中 4 症例以上の奏効例を示し，Step 2 を開始している。

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膵臓がん高感度診断法の開発と治療標的の同定

愛知県がんセンター研究所　腫瘍病理学部
新城　恵子

研究結果: 膵臓がんは難治性のがんであり，予後の改善のためには早期発見が不可欠であり，発がんの早期から比較的簡便に検査可能な膵臓がんの診断マーカーの開発が急務である。本研究では血中遊離 DNA のエピゲノム異常を利用した，革新的 DNA メチル化検出法の開発と治療標的の同定を目的とする。

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

大阪大学大学院医学系研究科　小児科学教室
橋井　佳子

研究結果: WT1 遺伝子はほとんどの小児血液腫瘍に発現しており，悪性細胞としての機能維持に重要な働きをしている。化学療法の進歩により小児血液悪性腫瘍の治療成績は向上したが，難治例では化学療法や放射線照射に対し抵抗性をもっている。このためこうした難治症例に対して移植後免疫療法として WT1 ワクチンを接種することを計画し，臨床試験として行った。18 例が解析対象となり，再発高リスク群で 57％の非再発率が得られた。graft versus host disease（GVHD）の増悪は 3 例にみられたがいずれもステロイドの投与で改善した。また，WT1 特異的 CTL 数を検討したところ接種前と比べ有意に増加していた。また，再発例では cytotoxic T lymphocyte（CTL）数の増加がほとんどみられなかった。さらに骨髄における WT1 特異的 CTL のフェノタイプを検討したところ，エフェクター，セントラルメモリー T 細胞が増加していた。こうしたメモリー T 細胞の増加が寛解維持につながっていると考えられた。今後，抑制系の検討を行うとともに新規多施設臨床試験を行う体制を構築し実行することとしている。

HIF-1α 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

香川大学医学部　内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科学
松永　卓也

研究結果: 本研究において，申請者は HIF-1α 阻害剤と抗癌剤の併用投与により急性骨髄性白血病（acute myelogenous leukemia: AML）幹細胞の根絶が可能か否かを，AML 細胞株ではなく患者由来新鮮 AML 幹細胞を用いて検討した。具体的には，CD34 陽性 CD38 陰性の表現型を有する患者由来新鮮 AML 幹細胞を用いた *in vitro* 解析（細胞障害アッセイ）および免疫不全マウスに患者由来新鮮 AML 幹細胞を移植して作製したヒト AML モデルマウスを用いた *in vivo* 解析（生存期間の測定）を行った。その結果，HIF-1α 阻害剤と抗癌剤の併用投与により，抗癌剤の単独投与では達成できない AML 幹細胞の根絶が可能であることを明らかにした。

第５回がん専門薬剤師，がん薬物療法認定薬剤師 海外派遣事業報告

鍛治園　誠（岡山大学病院・薬剤部）
小倉　敬史（日産厚生会玉川病院・薬剤科）
石橋　美紀（三重大学医学部附属病院・薬剤部）
林　　憲一（国立がん研究センター中央病院・薬剤部）
＜団長＞

はじめに

小林がん学術振興会では，海外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，毎年，全国のがん専門薬剤師，がん薬物療法認定薬剤師の応募者のなかから派遣候補者を選定し，団長とともに，がん領域の薬剤師の活動では世界でも最先端の施設の１つである米国のがん専門病院に派遣して研修を行っている。第５回目となる2013年は，11月4～10日の７日間，米国ニューヨーク州にあるMemorial Sloan-Kettering Cancer Center（以下，MSKCC）で病院実地研修を行った後，ニューヨーク市で開催されたChemotherapy Foundation Symposiumに参加した（**写真1**）。本稿では，そこで得られた知見として日米のがん専門薬剤師の比較およびMSKCCの薬剤師レジデント制度の概要並びにがん薬物療法における最新の動向を報告する。

MSKCCでの実地研修

MSKCCは，第1～4回の海外派遣事業報告[1~4]でも紹介されているように，125年以上の歴史を有する全米有数のがん専門民間病院である。マンハッタン区のアッパーイーストサイドにあり，National Cancer Instituteが指定する，がんの予防，治療，研究，教育のすべての領域をカバーするがんセンター（全米で41機関が指定されている）の１つである。病院規模を示すデータ（2012年）を以下に示す。病床数470床，病床稼働率87％，全職員数12,400

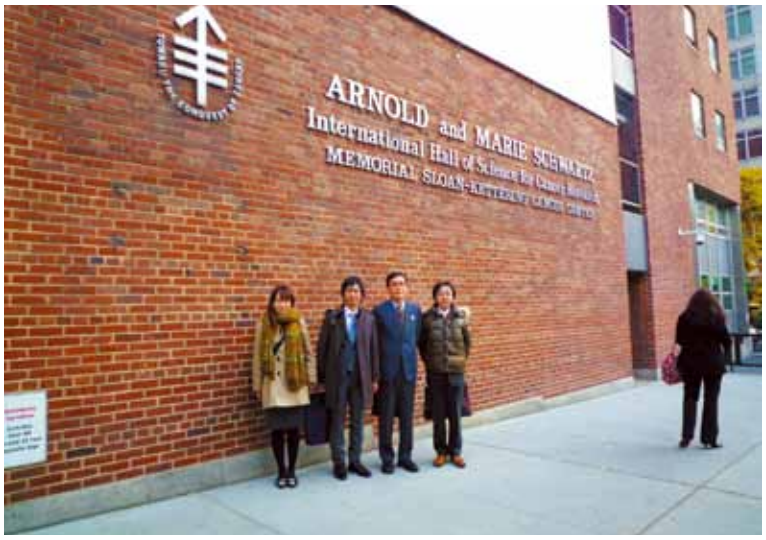


写真 1　MSKCC前にて（左から石橋，小倉，林，鍛治園）

人（うち医師 880，看護師 2,100），入院患者数 24,600 人，外来患者数 131,000 人（MSK 地区のみ）。病院に隣接して 1,000 人超の研究者を擁するリサーチラボがあり，本院以外に 5 つの外来治療センターがある（2015 年には 6 つ目のサイトが開院予定）。年間予算は 280 万ドルでその約 8 割は診療収入だが，ロイヤリティや研究費収入，慈善活動からのサポートやボランティアの協力なども多い。

午前のディスカッション

MSKCC での研修は例年通り午前 8 時半から始まり，簡単な自己紹介の後，Oncology Residency Program Director である Nelly Adel 氏から，MSKCC 薬剤部の概況について説明を受けた。MSKCC 薬剤部には薬剤師とテクニシャン合わせて約 350 人のスタッフが働いており，マンパワーに関しては，薬剤師が患者に対しどれだけ貢献しているかや教育機能の重要性などを病院幹部に強く訴えることでこれだけのスタッフ数を確保できているという説明があった。日米のスタッフ数の差は圧倒的であるが，増員にあたって訴求する点はほとんど違いがないことがわかって興味深かった。また，教育も大事な仕事であると話されていたのが印象的であった。

次に 2012 年度からの試みで，日本側の研修生 3 名による自己紹介と日本での業務紹介を兼ねた 15 分程度の英語によるプレゼンテーションを，午前のディスカッション時，ランチョンミーティング時，午後のスペシャリストとのディスカッション時の 3 回に分けて行い，それをきっかけに日米それぞれの薬剤師の活動について議論を交わした。

最初に，鍛治園誠が岡山大学病院薬剤部における普段の業務を中心にプレゼンテーションを行い，Adel 氏のほかに Pediatric Oncology Residency Director に 2013 年昇格した Sherry Mathew 氏も加わってディスカッションを行った。鍛治園から「外来患者への関与の仕方，特にオピオイド使用患者には積極的に薬剤師が介入するようにしているが，すべての患者に介入することは難しい」と説明したところ，Adel 氏より「MSKCC でも同様の問題がある，血液腫瘍内科に薬剤師を常駐させ，クライテリアを決めて入院から外来に変わった患者，服用法が複雑な患者，初めて外来にきた患者を中心に薬剤師がフォローするかどうか決めている。ペインマネジメントプログラムがあり，薬剤師が痛みのある患者をみている。対象は外来がほとんどだが一部入院もある」とのコメントがあった。また，患者は「痛み日記」をどこでどのタイミングで受け取るのか質問があり，鍛治園から「入院中にオピオイドの初回投与を受ける際に渡している。薬剤師の介入をスルーした人には地域の薬局から渡し，その旨を病院にも報告してもらうようお願いしている」と回答した。ニューヨーク州では最近，不正使用防止のためにオピオイドの投与を受けているすべての患者に関する電子的な報告義務が病院に課せられたとのことであった。

次に Adel 氏から MSKCC のフォーミュラリーの紹介があり，米国食品医薬品局（FDA）の認可を受けたすべての医薬品および院内レジメンが掲載され，オンライン上で院内のどの職種の人もみられるようになっている。薬剤部の大勢の薬剤師が分担して作成し，それを drug information（DI）室の 2 人の薬剤師が中心になってチェックしているということであった。新規採用薬がある時は，薬剤部で臨床試験の結果等をまとめた資料を用意し，Pharmaceutical & Therapeutic Committee でプレゼンテーションを行って採用が認められること，入院患者の化学療法オーダー歴や検査結果等の患者情報は電子カルテに入力されて医師，看護師，薬剤師らが閲覧できるようになっていることなども紹介されたが，これらの仕組みは日本の病院とほぼ同様であると思われた。

院内の薬局の見学

続いて Adel 氏の引率で院内の薬局を見学した。まず，地下の薬局の麻薬室をみせてもらったが，麻薬の在庫は非常に多く，Pixis® システムで管理しているという説明があった。次に入院患者への調剤部門をみたが，テクニシャンが錠剤ピッキングマシンを使って，翌日服用分の内服薬を患者ごとにセットしていた。患者ごとにラベル記載したワンドーズ調剤であった。外来調剤部門では入院患者の退院時処方を調剤し，それを各病棟担当の臨床薬剤師が説明して渡しているということであった。院外処方せんの割合を質問したところ，「患者が加入している保

険によるので割合はわからない，かつては保険の患者はみなかった（全米トップのがん専門病院であり，保険に加入していなくても支払いに困らない人が集まってきたため）が，現在は病院収益の観点から保険の患者もみるようになった」ということであった。

次に5階の抗がん剤ミキシングルームを見学した。もともとは病院地下にすべてのファシリティーがあったが，米国薬局方（USP）Chapter〈797〉が正式採用されたのをうけて，Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizationから，すべての静脈内注射薬はクリーンルームで調製しなければならないという勧告が出たため，抗がん剤の無菌調製は5階に移した。MSKCCはこのように対応済みだが，クリーンルーム設置には費用がかかるため，まだ対応できていない病院もあるとのことであった。

クリーンルームは3つに分かれ，そのうちの2つは抗がん剤注射薬調製のため陰圧に，1つは抗がん剤以外の注射薬調製のため陽圧に保たれていた。注射薬のオーダーは，薬剤師が患者に本当にその抗がん剤が投与されてよいのか，エビデンスがきちんと存在するのかをチェックしないと次のテクニシャンによる混注に進むことができない仕組みになっているが，その背景には，院内に日本のようなレジメン審査委員会が存在しないことも関係しているようである。患者のベッドサイドへはかつては薬局から近かったので行っていたが，現在は離れてしまったため電話で済ますこともあるとのことであった。

5階の薬局ではMSKCCに在籍10年になる日本人薬剤師，緒方園子氏からも話を聞くことができた。緒方氏によれば，テクニシャンには医療系の専門学校やインターネットのプログラムを通じて勉強し，試験を受けてなることができる。給与は薬剤師の半分くらい。薬剤師の給与は訴訟対策の観点から周辺病院の給与水準の調査を病院が行い，ほぼ同水準に保たれている。薬剤師からの処方変更の提案は大体の医師は受け入れている。院内に適応外使用を審査する委員会はなく，薬剤師がエビデンスを調べて判断し医師が最終確認する。判断が難しいものは上司に判断を仰ぐとのことであった。

病棟は血液腫瘍内科の成人と小児およびそれぞれに併設されたサテライトファーマシーを見学した。特に小児の病棟は外来とも行き来できるようになっており，サテライトファーマシーは薬剤の確認（verification）だけでなく，外来で問題が起きた時のトラブルシューティングにも当たっているということであった。

薬剤師レジデントとのランチョンミーティング

ランチョンミーティングではLucarelli薬剤部長も加わり，MSKCCに在籍する5名のレジデントと昼食をとりながら意見交換した。Lucarelli氏は漢方薬に大変興味があるようで，研修生の小倉敬史の日産厚生会玉川病院における外来経口抗がん剤服用患者における診察前問診の取組みを紹介したプレゼンテーション終了後，臨床薬剤師は何人いるのか，漢方薬を西洋薬と一緒に使っている患者はいるのかなどの質問があり，玉川病院ではがん専門薬剤師は小倉のみであること，消化器外科手術後の炎症の早期改善にエビデンスが証明されている漢方薬を用いることがあることを紹介した。

レジデントからは，米国では薬学部卒業後の進路としてレジデント以外に病院の薬局，地域薬局，ナーシングケアセンター，企業の研究職，教育職などに就職する道がある。がん領域の臨床薬剤師になるためにはレジデンシープログラムを修了するかこの分野で一定期間業務経験を積むしかないため，MSKCCのレジデントになった。米国では薬剤師の役割が以前と比べずいぶん広がっており選択肢が多いと同時に競争も激しい。卒業後は2年のレジデント経験があれば4年の業務経験にカウントされるため有利になるという説明があった。

Adel氏によれば，レジデントになるためのプログラムはかなりハードで，MSKCCに入ってくる人たちはすでに他病院でpost graduate year one（以下，PGY1）と呼ばれる1年目のプログラムで臨床薬剤業務全般を学び終えた後，12月に全米のレジデンシープログラム関係者と会って話を聞くミーティングがあり，ここで説明を聞いたうえで応募する。プログラム側も大学在学時のリサーチの経験等を聞いて候補者を面接に呼ぶことになる。面接を受けてレジデントになれるのは応募者の約半分（2012年は応募者6,000人に対し，レジデンシーコースに入れたのは3,500人）ということであった。採用手続はコンピューターによるマッチングシステム（米国病

院薬剤師会（以下，ASHP）がスポンサーになってマッチングのルールを決め，National Matching Services Inc. という会社が実施）を通じて進められ，応募者は志望機関をランク付けし，機関のほうでも学生をランク付けして両者が合致すればプログラムに入れる。マッチングで選考に落ちた者には2次マッチングが行われ，このプロセスが繰り返される。post graduate year two（PGY2）はPGY1よりずっと数が少なくoncologyの45プログラムに対して65名の応募があった。これもマッチしなければ2次募集か翌年応募することになる。小児の血液腫瘍内科はより大変で，全米で2プログラム，4ポストしかない。MSKCCの強みは，成人の血液腫瘍内科もあり成人と小児をローテーションできるので，レジデント卒業後に必ずしも小児科でなくても働き口がある点である。レジデントの給与は決して高くはないが，卒業後は普通の病院薬剤師よりも高いサラリーからスタートし，勉強したことを直接患者のケアに生かすことができるし選択肢も広がるとの説明があり，モチベーションの高さが窺われた。一方，MSKCCのレジデントからは，日本の小児科の状況や日本でがん領域の臨床薬剤師になるためにはどのようなステップを経るのか，日本の薬学教育では4年で薬剤師になれるコースは残っているのかといった質問があり，活発なディスカッションを行った。

スペシャリストとのディスカッション

午後はAdel氏，Mathew氏のほかに3名のスペシャリスト（感染制御1名，血液腫瘍内科2名）も加わり，まず，研修生の石橋美紀から，三重大学医学部附属病院薬剤部における日常業務と自身が行ったボルテゾミブによる末梢神経障害等の発症にイトラコナゾールの併用が影響している可能性があるとの研究報告についてプレゼンテーションを行った。スペシャリストからは，大学病院の病床数，薬剤師数，テクニシャンはいるのかと質問され，日本の状況を説明すると数の少なさに驚かれた。プレゼンテーションのなかで学生実習のことにも触れていたため，日本では何年生で臨床実習を行い期間はどれくらいかといったことも聞かれた。また，ボルテゾミブの皮下注は日本でも使えるのか，静注から皮下注にかわって末梢神経障害は減ったかという質問もあった。

また，MSKCCにおける抗生剤使用の規則について説明があり，感染制御専門薬剤師の鑑査を受けなければオーダーできないシステムになっており，それを2人のスペシャリストが行っている。彼らはinfectious disease consultation serviceも行い，医師からの相談に回答している。抗生剤の使用に関してそれだけ厳しいルールを強いる以上，鑑査する薬剤師には24時間連絡がとれるようになっている。ニューヨーク州では初めての試みだったが，今では多くの病院が同様の取組みを行っているということであった。日本での抗生剤使用について質問があったので，感染制御専門薬剤師の存在やinfection control team（ICT）の活動について説明した。

一方，当方からは，レジデントの指導にあたるpreceptorに対する教育，レジデンシーコースのカリキュラム，病院から大学薬学部カリキュラムへの介入の有無などについて質問したところ，マネジメントの面では全員がASHPが毎年8月に開催する3日間のトレーニングコースに参加している。また，MSKCCでは人事部と協力して独自に2日間のトレーニングモジュールを作成して研修を行っているほか，preceptor自身もレジデントからのフィードバックを得て指導のやり方を見直している。レジデンシーコースのカリキュラムは毎年見直している。診療科のローテーションは4週間ごとという説明があった。

その後も，内服や注射剤の払い出し方法，病棟薬剤師とそれ以外の薬剤師はどのようなjustificationに基づき分けているか（MSKCCでもセントラル業務についている薬剤師が病棟担当の薬剤師をうらやむ（envy）ことはあるとのこと），日米の入院期間の違いなどについて活発なディスカッションを行った。

Chemotherapy Foundation Symposium XXXI

11月6〜9日はニューヨーク市Marriot Marquise Hotelで開催された第31回Chemotherapy Foundation Symposiumに参加した。Chemotherapy Foundation Symposiumは，化学療法を含む革新的治療法を通じたがんの制御，治療，予防に特化した公的財団であり，シンポジウムや特別な教育機会を通じ

て医療関係者や患者の啓発を図っている。財団の活動は1968年にMount Sinai School of Medicine医学部のなかに腫瘍内科部が設置されたことに遡る。その後1970年にこの活動はChemotherapy Foundationに引き継がれ，研究助成プログラムの運営に加え，がん領域の医療従事者対象の継続教育プログラムの一環としてこの領域の最新の治療法や現在進行中の臨床試験などの知見を提供し，患者がその恩恵にあずかれるようにということで毎年このシンポジウムが開催されている。

シンポジウムは，これまでの研修報告にもあるように，主ながん種ごとにがん化学療法の基礎から臨床に至る最新の成果が発表され，朝は7～8時から夜は8時過ぎまでおよそ15分きざみで1日30演題のプレゼンテーションが行われるものである。このようにプログラム・スケジュールが非常にタイトなので，2013年から質問者はiPhone等を通じて質問を司会者に送付し，そのなかから重要なものを司会者が選んで質問者に訊くCyber Q&Aと呼ばれるやり方が取り入れられていたが，なかなか時間通りに進行しないセッションの遅れを最小限にするためには効果的なやり方であろう。以下，血液がん，乳がん，大腸がんの各セッションから興味深かった報告をいくつか紹介する。

Ⅰ．血液がん

1．再発難治性FLT3/ITD AMLに対するquizartinibの臨床試験

急性骨髄性白血病（以下，AML）の約20～25%にFms-like tyrosine kinase 3（以下，FLT3）のmutationが発現している。FLT3のmutationは，チロシンキナーゼが恒常的に活性化されるため病勢の悪化を招き，予後不良因子となっている。

QuizartinibはFLT3阻害薬で，Phase Ⅰ試験において200 mg/dayが最大耐用量（MTD）とされ，response rateは53%であった。副作用として，悪心，嘔吐，味覚障害，QT延長が報告された［J. E. Cortes *et al.*: *JCO*, **31**, 3681-3687(2013)］。

Quizartinibによって，再発・難治性のFLT3/ITD AMLに対して，Phase Ⅱ試験では，45～55%の寛解率が得られた。部分奏効（PR）以上の効果が得られた患者の服用中央値は56週であり，grade 3以上の副作用は，血球減少のほかQT延長であった。quizartinib内服後，完全奏効（以下，CR）に到達した患者に対して，同種造血幹細胞移植を施行した群と施行しなかった群の1年生存率はそれぞれ36.2%と17.7%であり，quizartinibの導入によって長期生存が見込める結果となった。2014年に再発1次治療としてのrandomized試験が予定されている。

2．CLL治療におけるofatumumabとobinutuzumab（CD20の抗体製剤）

Ofatumumabは，単独治療において高齢の未治療慢性リンパ性白血病（以下，CLL）に対する忍容性があり，リツキシマブと同等以上の有効性が得られる可能性が2012年の米国血液学会（ASH）で示されている。その他の臨床試験の結果として，high dose dexamethasone（DEX）またはlenalidomideとの併用でフルダラ使用後の再発症例に対する高い寛解率が認められている。

Obinutuzumabは，初のヒト化抗CD20モノクローナル抗体で，リツキシマブと同様にB細胞表面のCD20を選択的に認識するが，抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性やアポトーシス誘導活性が強化されている。多施設無作為化Phase Ⅲ試験で，治療歴のないCLL患者に対して，クロラムブシル単剤とクロラムブシル＋obinutuzumab群の無増悪生存期間（以下，PFS）の中央値は有意に長く（11.1ヵ月 vs 23.0ヵ月），併用群の増悪または死亡のハザード比（以下，HR）は0.16（95%信頼区間（以下，CI）: 0.11-0.24，$p<0.0001$）と報告された。全奏効率は，併用群が75.9%，クロラムブシル単剤群が32.1%で，CRと判定された患者も27.8%と0.9%と顕著な差を示した。対照群に比べ介入群に多くみられたgrade 3/4の有害事象は，血小板減少症（3%と11%），好中球減少症（16%と34%）だった。現在，ofatumumab, obinutuzumabとの併用療法の臨床試験が行われており，その結果も注目される。

Ⅱ．乳がん

1．Adjuvant Endocrine Therapy: How Long is Long Enough?

現在，本邦においてもホルモン受容体陽性乳がんの術後補助療法としてホルモン療法が一般的となっている。現時点では通常閉経前，閉経後ともに実臨

床では5年間内服している。ところが最近，抗エストロゲン剤については5年以上の内服のほうが予後を改善するのではないかともいわれており，今回，これまでの関連試験をまとめた現時点での標準療法について報告がなされた。

まず，ホルモン療法が術後療法として一般的になった各試験についてまとめられた。乳がんにおけるホルモン受容体陽性率は60～70％であり，これまでNSABP B-14試験やATLAS試験の結果が示された。次に2013年のAmerican Society of Clinical Oncology（以下，ASCO）で報告された「Long-term effects of continuing adjuvant TAM to 10 years versus stopping at 5 years」の要約が示され，再発率（28％ vs 32％，p＝0.003），死亡率（24％ vs 21％，p＝0.06）ともに10年間内服したほうがよい結果であった。

以上の結果より，閉経前であればタモキシフェン（以下，TAM）の内服を開始し，5年後にまだ閉経前であればTAMの継続内服，閉経後であればTAMを続けるか，またはアロマターゼ阻害剤（以下，AI）への変更のいずれかを選択すること，また閉経後であればTAMまたはAIで開始し，TAMで開始した場合はTAMまたはAIでのextendedな選択肢があり，AIで開始すれば現状では5年内服とまとめられた。ホルモン剤は化学療法に比べれば副作用も軽微なものが多くコントロールしやすいため，患者の日常生活動作（ADL）を保ちながらどのような内服パターンが再発率や死亡率を低下させるか，今後の検討が期待される。

2．New Agents and Approached for Treatment of Her2 Positive Breast Cancer

HER2をターゲットとした転移性乳がんの治療は，米国においては1998年にtrastuzumab，2007年にlapatinib，2012年にpertuzumab，2013年にtrastuzumab-DM1（以下，TDM-1）と多くの抗Her2抗体が上市され，予後が悪いとされていたHer2陽性乳がんの治療が大きく変わってきた。本邦においても2013年10月現在，TDM-1以外の抗Her2抗体が使用できる。それぞれの位置づけ，使用方法についてまとめられたセッションについて報告する。

1）Pertuzumab

Trastuzumabとpertuzumabのneo-adjuvantのPhaseⅡ試験であるNEOSPHERE trial, TRY-PHAENA trial, trasutuzumabとpertuzumabのadjuvantのPhaseⅢ試験であるAPHINITY試験などの結果を踏まえ，転移性乳がんに対する1st line, neo-adjuvant療法に対しては使用可，adjuvant療法としては試験が進行中である。

2）TDM-1

Lapatinib＋capecitabineと比較したEMILIA試験，trastuzumab＋docetaxelと比較した試験，TDM-1の1st lineとしての使用を調べたPhase Ⅲ試験であるMARIANNE試験の結果から，転移性乳がんの2nd lineとしては使用可だが，1st line, adjuvant療法，neo-adjuvant後のadjuvant療法は試験が進行中とのことであった。

3）新しいチロシンキナーゼ阻害剤であるneratinib

Neo-adjuvant療法としてのNSABP FB7試験，グローバルなPhase Ⅲ試験であるNALA試験などから，現時点ではneo-adjuvant療法，転移性乳がんの3rd line, Her2 mutationに対して試験が進行中であるとのことであった。同じタンパク質を標的とした各種薬剤の使用方法について今後の結果が待たれる。また，新たなHer2抗体薬であるmargetuximabや現段階ではなかなか新たな治療法の報告がないtriple negative乳がんに対して効果が期待されているanti-Trop-2 antibody-drug conjugateのPhase Ⅰ試験の結果についての速報など，今後の結果が楽しみな薬剤の報告もあった。

Ⅲ．大腸がん

1．TAS-102: A novel antimetabolite

切除不能進行・再発大腸がんに対し，本邦では2013年にregorafenibが承認され，治療の選択肢が広がった。しかし現時点において化学療法で治癒を望むことは依然として難しく，腫瘍増大を遅延させ，症状コントロールを行うことができる新規薬剤の登場が望まれている。

本セッションではフルオロチミジン系の新規抗悪性腫瘍薬であるTAS-102についての報告が行われた。TAS-102は，DNAに取り込まれることで抗腫瘍効果を発揮するtrifluorothymidine（以下，FTD）と体内でFTDの分解を阻害するチピラシル塩酸塩（TPI）（5-chloro-6-(2-iminopyrrolidin-1-yl)

methyl-2, 4（1H，3H）-pyrimidinedione hydrochloride）を配合した新規作用機序を有する経口のヌクレオシド系抗悪性腫瘍剤である。

本邦で実施された臨床第Ⅱ相試験では，2レジメン以上の標準化学療法に不応または不耐となった患者を対象として，TAS-102を70 mg/m^2/日，1日2回，5日間連続投与後に2日間休薬を2回繰り返し，その後14日間休薬する28日を1コースとした投与スケジュールが施行された。本試験でランダム化割り付けされた患者は，TAS-102群で112例，プラセボ群で57例であり，全生存期間（以下，OS）の中央値はTAS-102群で9.0ヵ月，プラセボ群で6.6ヵ月であった（HR＝0.56，95%CI: 0.39-0.81，p＝0.0011）。TAS-102群における主なgrade 3/4の薬物有害反応は，好中球減少症57例（50%），白血球減少症32例（28%），および貧血19例（17%）であった。プラセボ群ではgrade 3/4の好中球減少症および白血球減少症は認められなかったが，3例（5%）にgrade 3/4の貧血が認められた。

TAS-102は標準治療に不応または不耐な切除不能進行・再発大腸がん患者に対して有効性を示し，忍容性も良好であった。現在，国際共同第Ⅲ相試験であるRECOURSE試験が進行しており，結果が期待される。

2．Maintenance Strategies in Colorectal Cancer: New Perspectives

切除不能進行・再発大腸がんの治療において，oxaliplatin（以下，L-OHP）は化学療法のキードラッグであるが，L-OHPを含む化学療法レジメンは，蓄積性の末梢神経障害による有害事象により治療継続が困難となるケースがある。この対策として，L-OHPを含むレジメンにて一定の治療効果が得られた後にL-OHPを計画的に休薬した維持療法を行い，病勢が進行した後に再投与を行う試験が幾つか検討されてきた。

本セッションではFOLFOX療法においてL-OHPを計画的に休薬するOPTIMOX試験の紹介が最初に行われた後，2013年のASCOでも紹介されたcapecitabine-oxaliplatin（以下，CAPOX）＋bevacizumab療法後の維持療法としてcapecitabine＋bevacizumab療法の有用性を検討した第Ⅲ相試験であるCAIRO3試験の結果が報告された。CAIRO3試験の主要評価項目であるPFS2は，経過観察群10.5ヵ月に対してcapecitabine＋bevacizumab療法群11.8ヵ月と後者で有意に延長した（HR＝0.81，95%CI: 0.67-0.98，p＝0.028）。一方でOSは，経過観察群18.2ヵ月，capecitabine＋bevacizumab療法群21.7ヵ月と両群間で有意差は認められなかった（HR＝0.87，95%CI: 0.71-1.06，p＝0.156）が，ベースラインの患者背景因子の補正を行った解析では，経過観察群に比べてcapecitabine＋bevacizumab療法群で有意なOS延長が認められた（HR＝0.80，p＝0.035）。

切除不能進行・再発大腸がんに対して，CAPOX＋bevacizumabによる導入療法の後にcapecitabine＋bevacizumabによる維持療法を行うことは，治療効果を減弱させずに末梢神経障害のマネジメントを行ううえで有用であると考えられる。

総　括

MSKCCと我々日本の病院とでは薬剤部のマンパワーの差は歴然としていたが，薬剤師による病棟活動や医師・看護師らの診療サポート，臨床研究，レジデント制度など日本の病院薬剤師の活動内容のあり方や方向性は，2012年の研修報告の総括で折井孝男氏らも述べられているように，MSKCCに比べてそれほど遜色はなく，むしろある部分では日本の薬剤師のほうが患者個人に合わせたよりきめ細やかな薬学的介入ができているという確信を深めた。しかし仔細にみていくと，日本では薬剤師レジデントコースが米国ほど充実していなかったり（コースのある施設が少なく，マッチングシステムもない），レジデント指導者の教育やエビデンスに基づく介入といった点でまだ及ばなかったりするように感じられた。今回のMSKCC見学およびChemotherapy Foundation Symposiumへの参加を通じて，日本の病院薬剤師の活動が院内はもちろん，社会全体から一層評価されるようになるためには，「薬剤師教育のさらなる充実」が鍵になると思われ，その意味で今回の派遣研修は今後我々日本の病院薬剤師が目指すべき方向性を考えていくうえで大変参考になるものであった。見学の際，Adel氏も指摘されていたが，日米のいずれがより進んでいるということではなく，お互いの違いからよいところを学びとりそれを日米の医療に適合させる形で相互に業務の質の向上につなげていければ理想的であろう。

最後にこのような貴重な機会を与えていただいた小林がん学術振興会，毎年施設見学を快く引き受けてくださっているNelly Adel氏ほかMSKCCのスタッフの方々，我々を1週間にわたり快く送り出していただいた各施設の皆様に厚く御礼申し上げるとともに，本研修で得られた知見をこれからの業務に還元できるようさらなる研鑽を積みたいと思う。

引用文献

1) 神林祐子，村上通康ほか: 平成21年度がん専門薬剤師海外派遣事業報告(小林がん学術振興会助成)，日本病院薬剤師会雑誌，**46**, 691-694(2010).

2) 牛山美奈，組橋由記ほか: 平成22年度がん専門薬剤師海外派遣事業報告(小林がん学術振興会助成)，日本病院薬剤師会雑誌，**47**, 753-758(2011).

3) 河原昌美，今村牧夫ほか: 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(小林がん学術振興会助成)，日本病院薬剤師会雑誌，**48**, 1230-1233(2012).

4) 四十物由香，佐藤淳也ほか: 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報告(小林がん学術振興会助成)，日本病院薬剤師会雑誌，**49**, 177-182(2013).

第３回がん看護専門看護師海外研修助成研修報告

丸口ミサエ（前国立がん研究センター中央病院・看護部長）
＜団長＞

はじめに

2013年9月7日～9月14日まで米国サンフランシスコにおける第３回がん看護専門看護師海外研修に4名のがん看護専門看護師とともに参加させていただいた。

この研修事業の目的は，米国がん専門病院における高度実践看護師［oncology clinical nurse specialist（OCNS），nurse practitioner（NP）］の実践活動をとおして，それぞれの役割・機能を学び，今後の本邦における clinical nurse specialist（CNS）の活動をさらに発展させていくための情報を得ることである。以下に研修の概要を示す。

研修参加者

伊藤　奈央（岩手県立中央病院）
津村あけみ（静岡県立静岡がんセンター）
花出　正美（がん研究会有明病院）
林　ゑり子（藤沢湘南台病院）

研修内容

１．レクチャー/ワークショップ:
2013年9月8日，10日

石井素子
「Advanced Practice Nurse & がん臨床試験」
「新しいがん治療薬のキーポイント」
「UCSF Decision service についての紹介」

Mr. Micheal Nixon（NP）
「最新の化学療法と NP/CNS」
「Case Study“化学療法と患者教育”」
（**写真 1**）

金森祐子
「看護師と医療政策」

金森祐子・石井素子
「シャドーイングに備えての Medical English

写真 1　Mr. Micheal Nixon（右），左後ろ向き（石井素子氏）

写真 2　Ms. Debby Hasmolsky（後ろ右から２人目）: カンファレンスの後

とコミュニケーションの方法」

2．見学: 2013 年 9 月 9 日

・Stanford Medical Center/Cancer Center: 救急部門と病棟を見学

・Genentech: 抗がん剤の製薬過程を見学

・UCSF School of Nursing/Medical Center: Resource Center，Art for Recovery，Patient Health Library，Shop の見学，Genetics Tumor Board Meeting の見学

3．シャドーイング: 2013 年 9 月 11 日，12 日

・UCSF Medical Center at Parnassus（Oncology unit/Oncology Outpatient Clinic）

・シャドーイング経験についてのカンファレンス Tour & Discussion at Mt. Zion Breast Cancer Center UCSF: Ms. Debby Hasmolsky，AOCNS（**写真 2**）

感　　想

今回の研修生４名は，がん看護専門看護師として実践のなかからそれぞれが課題をもって研修に臨んでおり，５日間という短期間で非常に意欲的に研修に取り組み，研修目的を達成でき大きな成果をもって研修を修了することができたと確信している。筆者自身も UCSF の OCNS，NP の実践活動について直接話を聞くことができ，それぞれの役割を明確にすることができた。

研修生のシャドーイングは，事前のレクチャー/ワークショップで米国の医療や制度の背景，特徴などについて知ることができるようにプログラムされていたために，実践場面での OCNS，NP の活動の理解を深めることができた。これはコーディネーターの金森祐子氏，石井素子氏が UCSF の卒業生であり，研修生がシャドーイングする現場の状況を把握し，研修生の目的に合ったプログラムが立てられていた所以である。

米国における OCNS，NP，PA（physician assistant）の制度が作られた背景を知ることで，本邦における OCNS の役割の重要性を再認識し，今後の活躍を期待したいと改めて感じた。

以上のような研修を受ける機会を与えていただき，本邦の医療システムのよさを改めて認識し，それぞれの臨床での OCNS としての実践を発展させていけることと思う。研修にかかわっていただきご支援・ご協力いただいた国内外の関係者の方々にお礼と感謝を申し上げます。現地でプログラム・コーディネートしてくださいました金森祐子氏，石井素子氏には，サンフランシスコでの日常生活までを含めてご支援いただき心より感謝を申し上げます。また，小林がん学術振興会には，心よりお礼と感謝を申し上げます。

平成 25 年度事業報告及び平成 26 年度事業経過報告

（平成 25 年 7 月 1 日～平成 26 年 6 月 30 日）

Ⅰ．事業報告

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 8 回研究助成

公募時期　平成 25 年 11 月 1 日～平成 26 年 2 月 21 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: 12 名，革新的研究臨床: 4 名
先駆的研究基礎: 92 名，先駆的研究臨床: 50 名
合計: 158 名

助成決定　平成 26 年 5 月 7 日選考委員会で選考，同年 5 月の理事会で決定

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: 300 万円（1 件につき），先駆的研究 100 万円（1 件につき）
総額 1,800 万円

表彰対象者　革新的研究: 2 名

贈 呈 式　平成 26 年 6 月 21 日

会誌発刊

会誌「展望」No. 7 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。

刊行時期　平成 25 年 10 月 31 日

刊行部数　約 3,000 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 3 回助成

公募時期　平成 25 年 8 月 1 日～平成 25 年 10 月 31 日

公募方法　当法人，アジア臨床腫瘍学会及び第 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: 14 件（6 か国）

選考対象総数: 8 件

選　　考　平成 26 年 1 月 23 日開催の選考委員会で選考，1 月 31 日の書面による理事会で決定

助成金額　100 万円（1 件につき）

総額 200 万円

表 彰 式　平成 26 年 5 月 4 日: 第 11 回アジア臨床腫瘍学会（台北: 台湾）で開催

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　がん薬剤師継続教育助成

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　鍛治園　誠

団　　長　国立がん研究センター中央病院・薬剤部長　林　憲一（選考委員）

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～平成 25 年 11 月 10 日

研修結果　平成 25 年 12 月 27 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. 50. No. 2. 2014 に掲載，展望 No. 8 に掲載

薬剤師学術講演会の開催

開催日時　平成 26 年 1 月 25 日　17 時～18 時 45 分

開催場所　野村コンファレンスプラザ日本橋　6 階「大ホール」

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　一般社団法人 日本病院薬剤師会会長　北田　光一先生

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：国立がん研究センター中央病院・薬剤部長　林　憲一先生
演者：三重大学医学部附属病院・薬剤部　石橋　美紀先生
財団法人日産厚生会玉川病院・医療技術部薬剤科　小倉　敬史先生
岡山大学病院・薬剤部　鍛治園　誠先生
講演 Part 2（特別講演: 外来化学療法における薬剤師の役割）
司会：明治薬科大学教授　遠藤　一司先生
演者：国立がん研究センター東病院・呼吸器内科医長　後藤　功一先生
参加者：61 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 6 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 26 年 1 月 6 日～平成 26 年 3 月 14 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: 12 件
助成決定　平成 26 年 4 月 14 日の選考委員会で選考，5 月の理事会で決定
助成対象者　がん専門薬剤師，がん薬物療法認定薬剤師 5 名
助成金額　1 名 45 万円，総額 225 万円
①九州大学病院・薬剤部　末次　王卓
②国立がん研究センター東病院・薬剤部　鈴木　真也
③琉球大学医学部附属病院・薬剤部　鈴木　毅
④社会医療法人厚生会木沢記念病院・薬剤部　平出　耕石
⑤がん・感染症センター都立駒込病院・薬剤科　宮澤　真帆
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 26 年 11 月 3 日～平成 26 年 11 月 9 日（予定）

公益目的事業 3-2　がん看護師継続教育助成

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
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　ゑり子

団長：前国立がん研究センター中央病院・看護部長　丸口ミサヱ（選考委員）

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日実施

研修結果　平成25年10月27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.8に掲載

第4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26年1月6日～平成26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　8件

助成決定　平成26年3月17日の選考委員会にて選考，3月17日の理事会で決定

助成対象者　がん看護専門看護師4名

①静岡県立総合病院・看護部　鈴木かおり

②大阪市立大学医学部附属病院・看護部　鶴田　理恵

③藤枝市立総合病院・看護部　水島　史乃

④滋賀県立成人病センター・看護部　吉田　智美

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26年9月6日～平成26年9月13日実施

Ⅱ．法人運営（理事会・評議員会）

『平成24年度評議員会』定時評議員会

開催時期　平成25年6月20日

開催場所　京阪大手町ビル1階プレテンルーム

議　　案　平成24年度事業報告および平成25年度事業経過報告，平成25年度事業計画書，収支予算書並びに資産調達及び設備投資の見込みを記載した書類報告，平成24年度計算書類及びこれらの附属明細書承認，平成24年度収支計算書及び財産目録承認，定款の変更承認，理事1名選任，評議員1名選任，公益財団法人大阪癌研究会との合併についての検討

『平成25年度評議員会』定時評議員会

開催時期　平成26年6月16日

開催場所　京阪大手町ビル1階プレテンルーム

議　　案　平成25年度事業報告および平成26年度事業経過報告，平成26年度事業計画書，収支予算書並びに資産調達及び設備投資の見込みを記載した書類報告，平成25年度計算書類及びこれら

の附属明細書承認，平成 25 年度収支計算書及び財産目録承認，公益財団法人大阪癌研究会との合併の承認，定款変更の承認

【第 14 回理事会】

開催時期　平成 25 年 5 月 21 日

開催場所　丸ビルホール＆コンファレンススクエア 8 階 Glass Room

議　　案　平成 24 年度事業報告，丙選考委員会方針の改定，丁選考委員会方針の改定，その他（第 7 回贈呈式，会誌「展望」第 7 巻について），平成 24 年度計算書類及びこれらの附属明細書承認，平成 24 年度収支計算書及び財産目録承認，第 7 回研究助成金贈呈候補者の承認，第 5 回がん専門薬剤師及びがん薬物療法認定薬剤師海外派遣候補者の承認

甲選考委員 7 名選任の承認，定時評議員会招集承認，その他（第 15 回理事会について）

【第 15 回理事会】

開催時期　平成 25 年 6 月 21 日

開催場所　経団連会館 5 階　507 号室「平安の間」

議　　案　代表理事選定，顧問 2 名選任承認，その他（第 16 回の理事会の日程等）

【第 16 回理事会】

開催時期　平成 25 年 11 月 18 日

開催場所　コンファレンススクエア　エムプラス　ルーム A

議　　案　平成 25 年度事業経過報告，大阪癌研究会との合併の経過報告

甲選考委員 1 名選任の承認，選考委員会規定改定の承認，

その他（次回の理事会の日程等）について

【第 17 回理事会】（決議の省略）

開催時期　平成 25 年 12 月 20 日

議　　案　甲選考委員 1 名選任の承認

【第 18 回理事会】（決議の省略）

開催時期　平成 26 年 1 月 31 日

提案の内容

理事会の目的である事項

議　　案　公益目的事業 2（第 3 回 Kobayashi Foundation Award）の表彰者の承認

【第 19 回理事会】

開催時期　平成 26 年 3 月 17 日

開催場所　丸ビルホール＆コンファレンススクエア 8 階 Glass Room

議　　案　平成 25 年度事業経過報告，大阪癌研究会との合併に関する報告

公益目的事業 3-1 の日本病院薬剤師会への事業移管に関する報告

公益目的事業 3-2 の日本がん看護学会への事業移管に関する報告

第 4 回がん看護専門看護師海外研修助成候補者の承認
平成 26 年度事業計画書等承認，その他（次回の理事会の日程について）

【第 20 回理事会】

開催時期　平成 26 年 5 月 19 日

開催場所　コンファレンススクエア　エムプラス　ルーム A

議　　案　平成 25 年度事業報告，その他の件（第 8 回贈呈式，会誌「展望」第 8 巻），平成 25 年度計算書類及びこれらの附属明細書承認，平成 25 年度収支計算書及び財産目録承認，第 8 回研究助成金贈呈候補者承認，第 6 回がん専門薬剤師及びがん薬物療法認定薬剤師海外派遣候補者承認，大阪癌研究会との合併の承認，定時評議員会招集承認，その他（第 21 回理事会について）

第 8 回研究助成金贈呈者一覧

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）

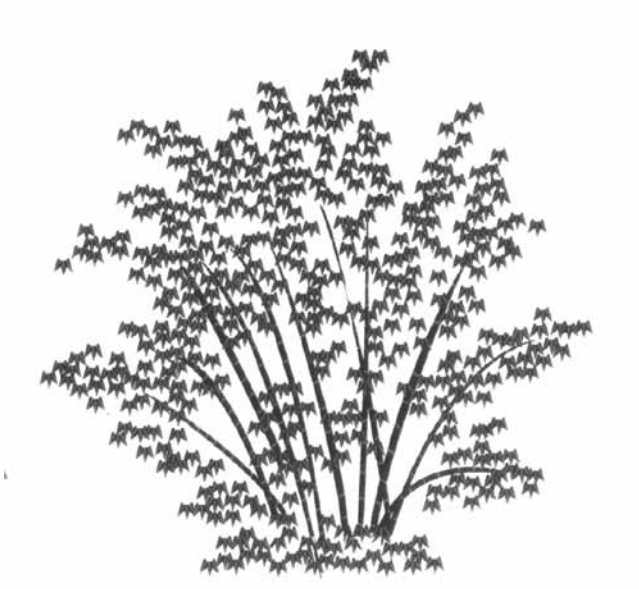
	研究者氏名	所 属 機 関 名
基礎	千葉　　滋	筑波大学医学医療系　血液内科
	研究課題名	*RHOA* 変異を有する T 細胞性リンパ腫に特異的な治療薬の開発研究
	受 賞 理 由	T リンパ腫における *RHOA* 変異は申請者が 2014 年同定したもので世界をリードする研究であり，今後，T 細胞リンパ腫の新しい治療薬および診断システムの開発が期待できる。
臨床	沖　　英次	九州大学大学院医学研究院　臨床医学部門外科学講座　消化器・総合外科
	研究課題名	胃癌の腹膜播種メカニズムの解明と sphere 形成を標的とした新しい治療技術の開発
	受 賞 理 由	有効な治療法がない腹膜播種に対して，腹膜細胞形成クラスター秩序の解明から阻害剤開発を試みる革新的研究で，今後，新しい治療法として期待できる。

がん薬物療法に関する先駆的治療法に対する研究助成（先駆的研究）

	研究者氏名	所 属 機 関 名
基礎	本橋ほづみ	東北大学加齢医学研究所　遺伝子発現制御分野
	研究課題名	難治性がんの治療に向けたがん細胞特異的な Nrf2 経路抑制方法の開発
	解良　恭一	群馬大学大学院医学系研究科　がん治療臨床開発学講座
	研究課題名	進行非小細胞肺癌における xCT（シスチントランスポーター）発現のがん薬物耐性機構
	梅津　知宏	東京医科大学　先端分子探索寄附講座
	研究課題名	多発性骨髄腫におけるエクソソーム含有マイクロ RNA を標的とした新規治療法の開発
	越川　直彦	神奈川県立がんセンター臨床研究所　がん生物学部
	研究課題名	EphA2 断片を標的とした癌抑制シグナルを誘導する新規癌治療薬開発
	祝迫　惠子	京都大学大学院医学研究科　標的治療腫瘍学講座
	研究課題名	肝胆膵領域の難治性固形癌に対する治療法開発を目的とした基礎研究―iPS 細胞を用いた免疫療法を目指して―
	眞田　　昌	京都大学大学院医学研究科　腫瘍生物学講座
	研究課題名	骨髄異形成症候群における RNA スプライシング機構変異に伴う腫瘍化メカニズムの解明と治療標的としての検討
	福田　晃久	京都大学医学部附属病院　消化器内科
	研究課題名	クロマチンリモデリング因子を標的とした膵臓癌の新規分子標的治療の開発への基盤研究
臨床	廣橋　良彦	札幌医科大学医学部　病理学第一講座
	研究課題名	ヒトがん幹細胞特異的抗原分子 OR7C1 を標的としたペプチドワクチン療法の開発
	小坂　威雄	慶應義塾大学医学部　泌尿器科学教室
	研究課題名	抗がん剤耐性前立腺癌に対する，がん幹細胞性遺伝子ネットワークを標的とした革新的新規治療戦略
	山本　博幸	聖マリアンナ医科大学　内科学（消化器・肝臓内科）
	研究課題名	分泌型膜小胞の次世代統合解析に基づく胃癌の薬物療法・超早期診断・予防の革新的一体化
	上久保靖彦	京都大学大学院医学研究科　人間健康科学専攻医療検査展開学
	研究課題名	造血器悪性腫瘍・固形癌における共通エピジェネティックス機構の解明と万能抗癌剤開発
	野尻　　崇	独立行政法人国立循環器病研究センター研究所　生化学部
	研究課題名	心房性ナトリウム利尿ペプチドの血管制御による画期的癌治療法の開発

公益財団法人 小林がん学術振興会　第 8 回研究助成金贈呈式

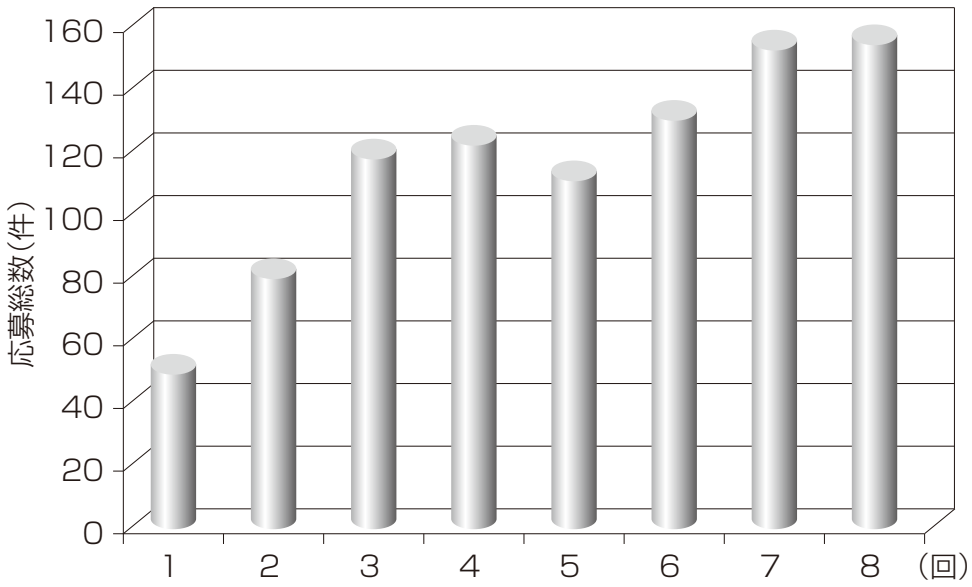
平成 26 年 6 月 21 日　於：経団連会館 ルビールーム



＜参考＞

研究助成（第１回～第８回）の応募数と助成数の推移

		応募数	助成数			応募数	助成数
第１回（平成 18 年度）	革新的研究（基礎）	4	1	第５回（平成 22 年度）	革新的研究（基礎）	6	1
	革新的研究（臨床）	1	0		革新的研究（臨床）	6	1
	先駆的研究（基礎）	26	7		先駆的研究（基礎）	67	6
	先駆的研究（臨床）	22	5		先駆的研究（臨床）	36	4
第２回（平成 19 年度）	革新的研究（基礎）	4	1	第６回（平成 23 年度）	革新的研究（基礎）	7	1
	革新的研究（臨床）	3	1		革新的研究（臨床）	8	1
	先駆的研究（基礎）	50	6		先駆的研究（基礎）	78	6
	先駆的研究（臨床）	27	4		先駆的研究（臨床）	41	4
第３回（平成 20 年度）	革新的研究（基礎）	10	1	第７回（平成 24 年度）	革新的研究（基礎）	11	1
	革新的研究（臨床）	4	2		革新的研究（臨床）	8	1
	先駆的研究（基礎）	69	6		先駆的研究（基礎）	95	7
	先駆的研究（臨床）	39	4		先駆的研究（臨床）	43	5
第４回（平成 21 年度）	革新的研究（基礎）	9	1	第８回（平成 25 年度）	革新的研究（基礎）	12	1
	革新的研究（臨床）	3	1		革新的研究（臨床）	4	1
	先駆的研究（基礎）	82	7		先駆的研究（基礎）	92	7
	先駆的研究（臨床）	32	3		先駆的研究（臨床）	50	5



第 3 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
Peripheral T Cell Lymphoma（PTCL）and NK/T Cell Lymphoma：（NKTL）From Genomics To Therapeutics, a National Translational Lymphoma Research Program	National Cancer Centre Singapore	Soon Thye Lim	Singapore
表　彰　理　由			
T 細胞リンパ腫，特に NKTCL の先駆的研究者で，分子生物的研究を行い，新しい遺伝子変異を見つけるなどの基礎研究を臨床にもつなげ，その成果は一流誌にも掲載され，国際的にも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
Developing novel treatment strategies for gastrointestinal cancers-Progress in the management of pancreatic adenocarcinoma	National Institute of Cancer Research, National Health Research Institutes	Li-Tzong Chen	Taiwan, Republic of China
表　彰　理　由			
難治癌である膵癌に対し積極的に臨床試験を実施し，成功させており，その成果は一流誌に掲載されている。			

第 3 回 Kobayashi Foundation Award 表彰式

平成 26 年 5 月 4 日：第 11 回アジア臨床腫瘍学会（台北：台湾）

第 6 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

がんの専門的な知識・技能を有する薬剤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

	氏　名	所属施設名・部門名
研 修 者	末次　王卓	九州大学病院・薬剤部
研 修 者	鈴木　真也	国立がん研究センター東病院・薬剤部
研 修 者	鈴木　　毅	琉球大学医学部附属病院・薬剤部
研 修 者	平出　耕石	社会医療法人厚生会木沢記念病院・薬剤部
研 修 者	宮澤　真帆	がん・感染症センター都立駒込病院・薬剤科

（五十音順）（敬称略）

第 4 回がん看護専門看護師海外研修助成者一覧

がんの専門的な知識，技能を有する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

	氏　名	所属施設名・部門名
研 修 者	鈴木かおり	静岡県立総合病院・看護部
研 修 者	鶴田　理恵	大阪市立大学医学部附属病院・看護部
研 修 者	水島　史乃	藤枝市立総合病院・看護部
研 修 者	吉田　智美	滋賀県立成人病センター・看護部

（五十音順）（敬称略）

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	常務理事 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

（2014 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 国立がん研究センター	院長 名誉総長
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	特別相談役
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

（2014 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＞

職　名	氏　名	所　属	役　職
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
選考副委員長	今井　浩三	東京大学医科学研究所 医療イノベーション推進室	室長・特任教授
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	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	前原　喜彦	九州大学大学院　消化器・総合外科	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
選考委員	山本　雅之	東北大学大学院医学系研究科 医化学分野 東北メディカル・メガバンク機構	教授 機構長

（2014 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＞

職　名	氏　名	所　属	役　職
選考委員長	赤座　英之	東京大学先端科学技術研究センター	特任教授
選考副委員長	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	今井　浩三	東京大学医科学研究所 医療イノベーション推進室	室長・特任教授
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	門田　守人	公益財団法人がん研究会　有明病院	病院長

（2014 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＞

職　名	氏　名	所　属	役　職
選考委員長	遠藤　一司	一般社団法人日本病院薬剤師会	専務理事
選考副委員長	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　眞人	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 薬物動態学分野	教授

（2014 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＞

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	飯野　京子	国立看護大学校　成人看護学	教授
選考委員	武田　祐子	慶應義塾大学看護医療学部	教授
選考委員	中村めぐみ	聖路加国際大学　FDSD 部	部長

（2014 年 8 月 1 日現在）

＜第 9 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（1964年4月1日以降生誕者対象）

応 募 期 間：平成26年11月4日～平成27年2月20日

応 募 締 切：平成27年2月20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27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27年6月

研究助成金贈呈式：平成27年6月13日（土）

研究結果提出期限：平成28年5月27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.8** 2014

平成26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　三報社印刷株式会社