

# 展望

*Promising Vistas in Cancer Research*

No. **9** 2015



## 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9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は9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14件、若手研究者を対象とした先駆的治療法に対する研究143件、合計157件とたくさんの応募がございました。選考委員会による厳正、かつ公正な選考に基づき、革新的研究2件の研究助成と表彰及び先駆的研究11件の研究助成を実施致しました。これらの研究の内容については本誌に掲載されておりますが、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。

上記の研究助成事業に加えて、がん治療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、がんの薬物療法の向上とチーム医療の進展のために、がん専門薬剤師及びがん薬物療法認定薬剤師並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に対する助成を実施致しております。本年より、この事業の認知度向上と研修の成果がより多くの薬剤師、看護師の方々に共有できるように、専門の法人の事業として助成させていただくようになりました。平成27年度は薬剤師では日本病院薬剤師会、看護師では日本がん看護学会に助成させていただくことになりました。

研修時期、研修場所、内容は従来どおりで、看護師は9月上旬、薬剤師は11月上旬に米国で実施される予定です。より充実した研修とその内容が広く共有されることを期待しております。

また、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、がん薬物療法の治療成績に著しく貢献したアジアの研究者を表彰する事業を実施しております。本年は8月より第4回の公募を開始させていただきましたが、従来のがん薬物療法に貢献した研究者に対する表彰に加え、各国のがん治療に尽力された医師、薬剤師、看護師の医療チームに対しても表彰させていただくことになりました。

実際のがん治療に携わっている医療関係者の方々に対して支援することにより、アジア地域のがんの治療成績の向上のために寄与していきたいと考えています。

多くのアジアの医療関係者に認知していただくために、各国のがん関連学会のホームページ、学術雑誌などを通じて幅広く公募を実施させていただきました。

平成27年4月1日をもちまして、当法人とその存立目的を同じく致します公益財団法人大阪癌研究会と統合致しました。

大阪癌研究会は昭和10年の設立以来、がんの解明とその征圧を目的に長年にわたりわが国のがん研究に寄与して参りました。

その歴史と事業につきましては、大阪癌研究会が発刊しておりました「癌と人」の第42号に詳しく述べられておりますが、その長年の努力に敬意を表すとともに、その貴重な意思を継ぐ

べく、当法人の新しい事業として、「第1回がんの予防，診断，治療の基礎的研究」の助成の公募を本年の秋より開始させていただきます。

この統合により，がん征圧の実践のための支援に対してさらに充実を図り，その成果を広く社会に還元して参る所存でございます。

さて，来年は公益目的事業1を開始して10年目を迎えます。この記念すべき時期に合わせて「小林がん学術賞」を付与致します。この賞は選考委員長の上田龍三先生はじめ選考委員の先生方のわが国の創薬への熱い期待により実現したものです。

革新的研究の応募者より2件お選びいただく予定でございます。

また，きらりと光るユニークな萌芽的研究にも光を当てようとのことより，先駆的研究の応募のなかから選考委員の先生方よりご推薦いただき，この趣旨にふさわしい研究を1件お選びいただく予定でございます。このような新しい賞の受賞も含め，来年は第10回記念贈呈式を開催する予定です。

2030年には全世界のがん罹患者数は2,140万人に達すると予測され，そのうち1,320万人ががんで死亡すると推定されています。わが国においても国立がん研究センターの予測によると，2015年のがん罹患者数は98万人，がんで死亡する人は37万9,000人と高齢化などにより，益々増えることが予測されております。このようななかで，がんの死亡率の減少やがんになっても豊かな生活ができるなど，がんの征圧に向けての努力がわが国を含むアジアでも行われております。当法人におきましても，がん薬物療法の向上，がんの基礎研究の発展，がんに対する専門的知識，技能を有する薬剤師，看護師等のメディカルスタッフのさらなる質の向上，さらにアジア地域のがん治療に対する支援というこれらの事業を通じて，わが国を含むアジア地域のがんの征圧のために，当法人の使命を果たしたいと存じます。

引き続き皆様方の温かいご理解と力強いご支援，ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

平成27年10月吉日



Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY.  
大沼 尚夫

## Cancer Anorexia and Cachexia—Their Mechanisms and Treatments

Takao Ohnuma, MD, PhD.

Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY.

**Summary:** Cachexia is a wasting syndrome accompanied by various chronic illnesses including cancer, chronic obstructive pulmonary disease, AIDS and rheumatoid arthritis. It is associated with anorexia, increases of proinflammatory factors and decreased quality of life, poor responses to pharmacologic treatment and shortened survival. Recently, new definition and classification of cancer cachexia have been developed. In this article, etiology and mechanisms of cancer anorexia and cachexia as well as pharmacological interventions are extensively reviewed. Identification of several muscle atrophy related genes, such as MAFbx/atrogen-1 and MuRF1 seemed to have solved mechanisms of cancer cachexia, but in humans etiology/mechanisms of cancer cachexia were more diverse and complex. In the treatment arena anamorelin has emerged as potentially the first drug of choice.

### 序 論

“何々さんが最近癌になり、かわいそうに骨と皮ばかりになって亡くなられた”といういい方をよく耳にする。これがいわゆる癌性悪液質 (cancer cachexia) といわれるもので、昔からよく知られていた。原因的には後期の肺結核, リウマチ性関節炎, 慢性閉塞性肺疾患, エイズなど悪液質に似たものであり<sup>1)</sup>, この形の悪液質の特徴は, 骨格筋と皮下脂肪の消耗, 食欲不振, 疲労, 貧血, 微熱, 頻脈など全身の炎症性反応を伴い一般的な栄養補給法が効かない。このような悪液質の患者は, 手術, 化学療法あるいは放射線療法が効きにくく間もなく死亡してしまう<sup>2-5)</sup>。癌性悪液質の患者は主に食道癌や胃癌, 肝臓癌, 膵臓癌といった消化器癌によくみられるが, 小さな肺癌が見つかった患者で体重減少が主症状だったなどということもよくあり, 小さい癌でも癌から食欲不振や体重減少を起こす物質が分泌されているのではないかと思わせる患者に出会うこともしばしば経験する。

ミシガン大学で7.7%の癌患者を含む1,453人の患者で, 手術前後に第4腰椎骨の高さでCT scanによる人体断面図を作り大腰骨筋の面積を測ったとこ

ろ, 大腰筋面積 1,000 mm<sup>2</sup>の減少で死亡率 45%の上昇をみたという<sup>6)</sup>。大腰筋面積の減少が予後を決定する端的な例で, 同じようなことを副腎皮質癌や悪性黒色腫の患者で試みられ筋肉萎縮と患者の予後との関係が明らかにされている<sup>7,8)</sup>。

最近, 欧州の癌共同体でヒトの癌性悪液質について二つの重要な合意 (consensus) を作り上げた。1. 悪液質の新しい定義とステージ, 2. 癌性悪液質の積極的な処理である。ここ 10 年前後, 悪液質とはどういうものかの理解は進んできたが, 一般的に受け入れられている定義, 診断基準, 分類がなく, これが癌悪液質の臨床治療の進歩を妨げてきた。2010 年 European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC), the Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders, the National Cancer Research Institute (NCRI) Palliative Care Clinical Studies Group (UK) および the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Special Interest Group on Cachexia の会員が集まり癌悪液質の定義と分類を作り上げた (表 1, 2)<sup>9)</sup>。さらに 2012 年 12 月 the European School of Oncology 主催の下 a group of clinicians with a background in medical oncology, surgery, dietetics, cancer nurs-

表 1 癌悪液質の診断（文献<sup>9)</sup>より改変）

項目	数値	コメント
体重減少	>5%	6か月間継続 (単純な飢餓は除く)
または体格指数 またはサルコペニアを伴う付属骨格筋指数	<20	体重減少が2%以上の場合
二重エネルギー X線吸収法 (DXA)	男性 < 7.26 kg/m <sup>2</sup> 女性 < 5.45 kg/m <sup>2</sup>	体重減少が2%以上の場合
人体測定	男性 < 32 cm <sup>2</sup> 女性 < 18 cm <sup>2</sup>	上腕
	男性 < 55 cm <sup>2</sup> 女性 < 39 cm <sup>2</sup>	腰部 CT イメージング
生体電気インピーダンス	男性 < 14.6 kg/m <sup>2</sup> 女性 < 11.4 kg/m <sup>2</sup>	肥満や浮腫がある場合は信憑性がない

表 2 癌悪液質の進行度（文献<sup>9)</sup>より改変）

進行度	特徴	コメント
前悪液質	食欲不振 体重減少 ≤ 5%	代謝異常
悪液質	体重減少 > 5% または BMI < 20 と体重減少 > 2% またはサルコペニア (筋肉減少症) と体重減少 ≤ 5%	6か月以内の飢餓状態を伴わない体重減少 食欲不振と全身性炎症変化
難治性の悪液質	悪液質 進行性の異化状態 通常治療が不応の癌 全身状態が悪い 予測生存期間が < 3か月	

ing or palliative care が集まり協議が行われ、以下のような要約が作られた。近いうちに有効な新治療法や既存の栄養のもと洗練された補給法の出現が期待できることから、患者の栄養状態の早期評価と悪液質の早期発見が大事なこととされた。治療の焦点は末期の消耗状態時期だけではなく、だんだん複雑になっていく長期の対癌治療すべての期間で、患者の栄養と機能性をサポートすることである。そうすれば初期に不十分な栄養摂取がみられる時は通常の栄養補給ですむ。全身の炎症性疾患/代謝異常(悪液質)がみられる場合は、新しい治療剤を含む複相の取り上げ方をしなければならないだろう。すべての癌患者で癌専門医は、①十分なエネルギーと蛋白質を摂取すること、②筋量を保つため運動を続けること、③全身の炎症性疾患を和らげることの三つの補助療法を考えなければならない。新しいターゲット療法(サイトカイン, グレリン受容体, アンドロゲン受容体, マイオスタチンなど)の第Ⅱ/Ⅲ相試験はここ2年で終わるが、もし有効な治療法がでく

るとすれば、栄養不良と悪液質の早期発見と時を得た介入は患者の予後の好転を伴うことになり、益々重要なことになるだろうと考えられた<sup>10)</sup>。

それでは癌性悪液質の治療と現状はどうなっているのか、これは後に詳しく述べるが、いちばん今使われているのは megestrol acetate ではなかろうか<sup>11)</sup>。確かに痩せ衰えた末期癌の患者に投与し、食欲や頬のこけたのが改善したりして、患者に感謝されることがよくある。しかし、megestrol acetate による治療効果は体内組織脂肪と水分が増えただけで<sup>12)</sup>、骨格筋が元に戻ったわけでもなく延命効果もみられていない。この他、グルココルチコイド投与、栄養液の静注などが試みられているが気休めにすぎない。

今このような昔の考え方が大きく変わり、新しい治療法が生まれてきている。ここで癌の食欲不振と悪液質の原因と最近の治療法の進歩をヒトでの報告を中心に検討してみたい。

表 3 癌による食欲不振の主な原因 (文献<sup>157)</sup>より改変)

名 称	役割 (性質)
サイトカイン	TNF- $\alpha$ IL-1 IL-6
神経ペプチド	脳回路の機能不全
セロトニン, 血清乳酸	血清および中枢神経系での増加, 腫瘍産生物質
グルカゴンおよび類似ペプチド	
サチエチン	血漿より単離した蛋白質
高カルシウム血症	特殊な腫瘍随伴症状
ボンベシン	小細胞肺癌からの神経ペプチド
Toxohormone-L	肝臓癌の患者の腹水から分離した脂肪分解因子
抗癌剤 (催吐性のある)	シスプラチン, ドキソルビシン, ナイトロジェンマスタード, その他

## I. 癌性悪液質の原因

癌性悪液質の原因は大きく, 1. 食欲不振と早期満腹感, 2. 胃腸障害, 3. 代謝異常に分けられる。

### 1. 食欲不振と早期満腹感

食欲不振と早期満腹感の原因は, 牛肉, 豚肉, 鶏肉など肉類に対する他, チョコレートなどの甘味料にも及ぶ嗅覚味覚異常によることが知られている<sup>13, 14)</sup>。その他の要因もいろいろ見つかっている (表 3)。このなかでも大事なものは, サイトカイン (cytokines), セロトニン (serotonin) および神経ペプチド回路の機能障害である。サイトカインのなかでは TNF- $\alpha$  と IL-1 が脳に直接作用するとともに, 胃腸粘膜にも働いて胃粘膜のペリスタルシスの減少にかかわることが知られている<sup>15)</sup>。動物実験で IL-1 を静注すると脳のトリプトファン (tryptophan) とセロトニン値の上昇がみられ, 一方, IL-1 を脊髄液中に入れても脳中にセロトニンが増加し, 腫瘍の増大による IL-1 の分泌増大も脳でのトリプトファン変換の増加として現れ, セロトニンの食欲不振作用は昔から知られており, 多くの要因がセロトニンの増加という形で食欲不振につながる事が知られている<sup>16)</sup>。

メチルコラントレンを投与して作った癌をもっている食欲不振のラットでは, 癌組織内で IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  および interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) mRNA の上昇がみられたが, 脳では IL-1 $\beta$  とその受容体の上昇のみが認められ, 他の mRNA は不変であった。このことから IL-1 $\beta$  とその受容体だけがこの種の癌では食欲不振に直接関係あると考えられた<sup>17)</sup>。

癌患者では, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IFN- $\gamma$  の血中

濃度と食欲不振や悪液質の程度が平行しないことから<sup>18, 19)</sup>, melanocortin といった中間因子の存在が考えられている<sup>20)</sup>。サイトカインは食欲不振作用の他に直接悪液質発生機構にかかわっており, これは次章で改めて述べる。

神経ペプチド回路 (neuropeptidergic circuit) というのは食欲のコントロールを司るコレシストキニン, グルカゴン様ペプチド-1 などの消化器管にある飽満シグナルとレプチン, インスリンといった脂肪過多シグナルに代表される。飽満シグナルは迷走神経を通過して脳 (arcuate nucleus) にいき食欲不振ペプチドである pro-opiomelanocortin (POMC), cocaine-and amphetamine-regulated transcript (CART) の分泌を促す。飽満シグナルはここで脂肪過多シグナルと融合する。一方, 脂肪過多シグナルは脳で neuropeptide Y (NPY) や agouti-related peptide (AGRP) に働き, paraventricular nucleus で thyrotropin releasing hormone (TRH), corticotropin releasing hormone (CRH), oxytocin といった食欲不振物質を作りだし, lateral hypothalamus/perifornical area では orexin-A, melanin concentrating hormone (MCH) といった食欲増強物質の分泌を促す<sup>21)</sup>。

悪液質のある担癌動物で血中レプチン濃度の低下と脂肪細胞内レプチン mRNA の減少がみられるのに食欲不振が回復せず<sup>22)</sup>, 進行性肺癌や胃癌患者では血中レプチン濃度の低下が見つかっており<sup>23, 24)</sup>, この回路の機能障害が指摘されている。

食欲は実際インスリンとレプチンだけで説明できるものではなく, 食欲増進神経ペプチドと食欲抑制神経ペプチドのネットワークによるものであ

表 4 食欲増進と食欲抑制の神経ペプチド  
(文献<sup>157)</sup>より引用)

食欲増進因子
Neuropeptide Y (NPY)
Agouti-related protein (AGRP)
Melanin-concentrating hormone (MCH)
Hypocretin 1 and 2 (Orexin A and B)
Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART)
Galanin
Norepinephrine
Opioids
Ghrelin
食欲抑制因子
$\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH)
Corticotropin-releasing hormone (CRH)
Thyrotropin-releasing hormone (TRH)
Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART)
Pro-opiomelanocortin (POMC)
Insulin
IL-1 $\beta$
Urocortin
Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)
Oxytocin
Neurotensin
Serotonin
Dopamine
Histamine
Cholecystokinin
Bombesin
Calcium-gene related peptide
Pituitary adenylate-cyclase-activating polypeptide
Leptin

り<sup>25, 26)</sup>(表 4), 最近話題になっているグレリン (ghrelin)<sup>27)</sup>もその一つである。グレリンは消化器粘膜のグレリン細胞から分泌される神経ペプチドで中枢神経に作用する。グレリンは空腹感を規制するだけではなく、人体エネルギーの分布および使用の割合も規制している。胃袋が空になるとグレリンが分泌され、胃がいっぱいになると分泌が停止する。グレリンは視床下部の細胞に作用して飢餓感を増加し、胃液の分泌を促し胃の動きを活発にし、食物の吸収を促す。グレリンの受容体はレプチンの受容体をもつ脳細胞にあり、お互い反対の作用をする。

グレリンは GHRL 遺伝子にコードされており、prepropeptide ghrelin/obestatin の開裂 cleavage によってできる。preproghrelin は promotilin と同じもので両方とも motilin 族に含まれる。グレリンは食欲増進と食物摂取を増やす<sup>28, 29)</sup>。グレリンは28の

アミノ酸と1個の脂肪酸からなる特殊な構造をしており、成長ホルモン受容体と結合するだけではなく、いろいろな物質と多様性に代謝を行う<sup>27)</sup>。グレリンは一部胃細胞でアシル化され、非アシル化のグレリンとともに血中にあるが、かなりの間アシル化されたグレリンだけが活性のあるグレリンとされていた。実際、アシル化されたグレリンだけが視床下部や脳下垂体部に広く分布している成長ホルモン受容体-1a (GHSR-1a) と結合し、成長ホルモンの分泌を促し、食欲増進と脂肪組織の増加を行うとされていた。今では非アシル化グレリンも生理的または病的な生体作用にかかわっていることがわかってきた。実際アシル化グレリンも非アシル化グレリンにも多様な受容体が共通して存在しており、中枢神経や脂肪組織だけではなく、腸管、肝臓、骨や心筋でも共同して作用している。グレリンの生理学的作用は食欲増進、成長ホルモンの分泌増加、エネルギーと糖分のホメオスタシス、抗炎症作用、心臓血管系作用、胃腸管運動の規制、生殖作用と多岐にわたっている。成長ホルモン受容体は脳内に広く分布しており、感情表現、記憶や学習機能も支配している<sup>27)</sup>。

グレリンは健康体のヒトでも飢餓感を亢進させるのに中心的な役割をもっており、この作用は弓状核内での c-fos の転写因子の亢進、視床下部での AGRP や NPY 受容体の亢進、あるいはオレキシン値の上昇といった、いくつかの有機体反応系を通じて行われる。最近では視床下部での mammalian target of rapamycin (mTOR) シグナルがグレリンによる食欲増進にかかわっていることや自律神経がエネルギー消費にかかわって脂肪沈着を起こすことがわかってきた。癌患者でグレリン血中濃度を調べているが増加しているという報告もあれば<sup>30, 31)</sup>、減少しているという報告もあり<sup>32)</sup>結果はまちまちである。

## 2. 胃腸障害 (alimentary tract dysfunction)

口腔、咽頭、食道、胃、膵臓、肝臓、腹膜の癌では構造的にも経口栄養摂取が障害され悪液質の原因となる。膵臓癌患者で膵機能不全、あるいは小腸や腸間膜のリンパ腫で栄養吸収障害を起こした症例が報告されている<sup>33, 34)</sup>。胃腸器官への癌浸潤や胃粘膜の萎縮性変化が起こると胃でのペリスタルシスの低下と排泄機能低下が起こり早期満腹感の原因となる<sup>35, 36)</sup>。

胃腸の手術は味覚の変化, 嚥下障害, 消化吸収障害を起こす。口腔, 咽頭への放射線療法は口腔炎, 口腔乾燥症, 味覚や嗅覚の変化を起こし, 腹部への放射線療法は食欲不振, 悪心, 嘔吐, 下痢, 消化吸収障害の原因となる。

### 3. 生化学的または代謝性異常 (biochemical and metabolic derangement)

1) グルコース利用度の増加と無駄な基質代謝 (increased glucose utilization and futile substrate cycles)

高度なグルコース利用度と乳酸の排出は癌組織の特性でありワールブルク効果 (Warburg Effect) と呼ばれている。担癌マウス系で癌組織でのグルコースの消費は脳に次いで二番目であることが知られている<sup>37)</sup>。グルコース代謝の最初のステップがヘキソカイネース (hexokinase) であるが, これが癌組織では高度に過剰表現されている。すなわち癌組織ではヘキソカイネースがミトコンドリア膜の表面に位置しており, ミトコンドリアで産生された ATP を優先的に利用している<sup>38)</sup>。ヘキソカイネースはグルコースを glucose-6-phosphate に変え, glucose-6-phosphate は ATP の原料になるばかりではなく癌細胞増殖の中間体ともなる。AS-30 肝臓癌細胞でみられる II 型のアイソフォームのヘキソカイネースの促進因子 (promotor) はホルモン制御に抵抗性があることが知られている<sup>39, 40)</sup>。

グルコースメタボリズムで産生された乳酸は他の組織でエネルギーとして使われるか, 肝臓に運ばれてグルコースに再合成される。癌細胞で解糖によってグルコースが乳酸に変化し (glycolysis), 逆に肝臓でグルコースに戻る (gluconeogenesis) サイクルを Cori 回路と呼ぶが, 癌細胞で解糖によってグルコースが乳酸に変化する時 2 分子の ATP が作られ, 乳酸が肝臓でグルコースに戻るのに 6 分子の ATP が消費される。したがって, 癌組織の存在はエネルギーの消費あるいはエネルギーの無駄遣いサイクルが行われる原因となり, これが悪液質の原因であるという説がある<sup>41)</sup>。一方, 85% の乳酸が gluconeogenic pathway を通り, 15% が TCA サイクルを通過して酸化されるとすると, 宿主のエネルギーバランスは中性となる。したがって, Cori 回路よりも癌細胞の高度のグルコース利用性自身が悪液質の本体という考え方もある<sup>42)</sup>。

近年, ワールブルク効果の広範な再検討が行われている<sup>43)</sup>。簡単に述べるとワールブルク効果とは, 酸化的リン酸化による ATP 生成から解糖による ATP 生成への移行をいい, 正常な酸素濃度下でもこれが生じる。その結果, 大部分の正常細胞とは異なり, 多くの形質転換細胞はそのエネルギーの多くを好氣的解糖によって得られるようになる。入ってきたグルコースは, 酸化的リン酸化によってミトコンドリア内で代謝されるのではなく, そのほとんどが乳酸に変換される。解糖による ATP 産生は酸化的リン酸化による産生に比べて迅速ではあるが, 消費されるグルコースの単位当たりの ATP 産生量という点では, はるかに非効率的である。そのためこの移行によって腫瘍細胞は, エネルギー, 生合成, 酸化還元需要増大に応えるために, 異常な速度でグルコース取り込みを行わなければならない。この変化は初期の腫瘍組織内での無血管のため低酸素状態に対する順応のためで, さらに乳酸の過剰産生が組織の微小環境の酸性度を高め, これが解糖の表現型の進化につながったのである。

好気性解糖は, 腫瘍細胞にとって生合成の面でも有利になると提案されている。すなわち, 解糖により基質の高度の排出が行われることになり, 生合成の主要な副経路にも炭素を効果的に分流させることが可能になったわけである。これらの作用は phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI3K), 低酸素誘導因子 (HIF), p53, MYC, AMP 活性化プロテインカイネース (AMPK)/肝カイネース B1 (LKB1) 経路によって調節されている。腫瘍の代謝適応はワールブルク効果だけではない。細胞のエネルギー需要と同じく重要な高分子構成単位および酸化還元バランス維持のニーズとのバランスが, 代謝変化によって保たれていることも明らかになりつつある。その目的のために, 変化した癌代謝によって生じる重要な分子の一つが, 還元型ニコチナミドアデニンダイヌクレオチドリドリン酸 (NADPH) である。NADPH は補因子として機能し, 高分子生合成に不可欠な多くの酵素的反応の力を抑制する働きをする。また, NADPH は抗酸化物質でもあり, 急激な増殖の際に生じる活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) に対する防御の一端を担っている。高濃度の ROS は高分子を傷つけ, 老化やアポトーシスを誘発する可能性がある。細胞は還元型グルタチオン (GSH)

やサイオレドキシシン (TRX) などの抗酸化分子を産生することで ROS の有害な影響を中和する。GSH や TRX を含む複数の抗酸化システムは、その活性維持を NADPH の還元力に頼っている。腫瘍細胞の代謝を変化させる遺伝子変化に加え、低酸素、pH、低グルコース濃度などの異常な腫瘍微小環境も腫瘍細胞の代謝表現型の決定に重要な役目を果たしている。

この概念は癌細胞の微小環境にも適応されている。癌細胞はその周辺に過酸化水素を分泌しているが、この結果癌組織内の線維芽細胞にオートファジー、マイトファジー、好氣的解糖を起こさせることになる。この寄生的代謝が間質を乳酸といったリサイクルされた高エネルギー栄養剤の供給源になるという。間質から Caveolin-1 (Cav-1) の消費が低酸化、酸化ストレス、オートファジー、“Reverse Warburg Effect” のバイオマーカーとなっており、腫瘍の再発または予後不良を表すものと考えられている<sup>44)</sup>。この考え方を全身で表したものが癌性悪液質といえる<sup>45)</sup>。

## 2) サイトカイン

サイトカインの食欲不振作用は前章で述べたが、宿主や癌細胞から分泌される TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 およびそのサブファミリーである ciliary neurotrophic factor (CNTF) や leukemia inhibitory factor (LIF)、IFN- $\gamma$  は直接宿主の悪液質の起因となっている<sup>46-49)</sup>。これらのサイトカインは procachectic factors と呼ばれ、食欲低下、体重減少、急性蛋白反応、蛋白質と脂肪の分解、血中コルチゾールとグルカゴン値の増加とインスリン値の減少、インスリン抵抗、貧血、微熱、エネルギー消費の増加を起こす。これらの procachectic factor に対立するのが anticachectic factor で IL-4、IL-10、IL-12、IL-15、INF- $\alpha$  や insulin-like growth factor 1 (IGF-1) がある。

## 4. 腫瘍副産物

種々の薬理作用をもった腫瘍副産物が報告されている。

### 1) 脂肪溶解因子 (lipolytic factors)

三種の脂肪溶解因子が報告されている。toxohormone-L、LIF および lipid-mobilizing factor (LMF) または Zinc-alpha-2-glycoprotein: ZAG) である。toxohormone-L は悪性リンパ腫の患者の胸液と卵巣癌と肝癌患者の腹水から 1984 年に見つけられ

た<sup>50,51)</sup>。酸性の蛋白で分子量が 65~75 kDa、試験管のなかで脂肪組織から脂肪酸をださせラットに注射すると食物摂取減少を起こす。LIF は Krebs II 腹水癌の培養液から骨髄性白血病細胞を分化する要因として見つかったが、同じ物質を SEKI 黒色腫細胞株の培養液から抽出して調べたところリポ蛋白分解酵素の阻害剤であることがわかり、各種のヒト黒色腫を移植したヌードマウスを調べると、LIF の mRNA の出現とマウスの悪液質の出現に相関がみられた<sup>52)</sup>。最近の報告によるとヒト癌の異種移植モデルで LIF の表現が見いだされている<sup>53,54)</sup>。

LMF は英国で MAC16 マウス腺癌組織とヒト癌悪液質患者の尿から抽出された<sup>55,56)</sup>。酸性のペプチドでトライペプチドライペース活性はない。分子量は 43 kDa で血漿蛋白である ZAG と同じものである<sup>55)</sup>。LMF/ZAG は直接の脂肪溶解作用があり、マウス脂肪細胞膜のアデニル酸サイクレースを亢進し、脂肪細胞からグリセロールを排泄する。LMF/ZAG によるアデニル酸サイクレースの亢進とそれに伴う褐色脂肪組織 (brown adipose tissue: BAT) からの酸素消費は beta-3 adrenergic receptor によって仲介されている<sup>57,58)</sup>。褐色脂肪細胞は多量の beta-3 adrenergic receptor をもっている<sup>57)</sup>。MAC16 担癌マウスでは褐色脂肪組織中の脱共役蛋白質 (uncoupling protein: UCP) UCP1 mRNA レベルが対照に比べ多いが、ヒトでも肩甲骨間褐色脂肪組織での酸素摂取の増加は LMF によるエネルギー支出の増加を表すものであり、この増加が UCP の増加を表しているものと思われる<sup>59)</sup>。UCP には三種が知られているが、UCP1 は BAT にだけ存在し、UCP2 はもっと普遍的に存在している。UCP3 はヒトで主に骨格筋、ネズミやラットでは BAT にみられる。LMF は BAT の UCP1-3 の表現を増加し、肝臓や骨格筋の UCP2 の表現を増加する<sup>60)</sup>。ネズミやラットでは腫瘍増大時には骨格筋の UCP2/UCP3 mRNAs は増加していた<sup>61)</sup>。

野生型の C57BL/6 マウスでは Lewis 肺癌や B16 黒色腫を注射すると腫瘍ができ、white adipose tissue (WAT) の損失と gastrocnemius 筋の減少が起こる。一方、adipose triglyceride lipase (ATGL) 欠損担癌マウスでは WAT の脂肪分解抵抗、筋細胞アポトーシスおよびプロテアゾームによる筋分解に抵抗をみせ、正常脂肪組織と gastrocnemius 筋を正常

表 5 癌悪液質におけるシグナルの検出 (文献<sup>157</sup>)を改変)

シグナル	発 現	機 能
NF- $\kappa$ B dependent pathway (IL-1/TNF- $\alpha$ /TWEAK and PIF $\uparrow$ $\rightarrow$ TRAF6 $\rightarrow$ NF- $\kappa$ B/ JNK/p38/ERK $\rightarrow$ caspases $\rightarrow$ MyoD mRNA) (Also TWEAK $\rightarrow$ NF- $\kappa$ B $\uparrow$ $\rightarrow$ MuRF1 $\uparrow$ $\rightarrow$ MyHC loss)	$\uparrow$	アポトーシス 蛋白質の分解の促進
Ubiquitin-proteasome pathway (UPP) (muscle-specific ubiquitin ligases MAFbx/atrogen-1 $\uparrow$ and MuRF1 $\uparrow$ $\rightarrow$ degradation of myofibrillar protein)	$\uparrow$	筋原組織蛋白質の分解の促進
Myostatin/activin pathway (Myostatin/ActR II B $\rightarrow$ Smad2, 3 $\rightarrow$ UPP $\downarrow$ AKT $\rightarrow$ MAFbx and MuRF1)	$\uparrow$	筋原線維蛋白質の負の制御
Autophagic-lysosomal pathway (FOXO3A $\rightarrow$ autophagy $\rightarrow$ cathepsin B/L)	$\uparrow$	促進蛋白質の分解
IL-6, JAK/STAT pathway (IL-6 $\rightarrow$ gp130 $\rightarrow$ JAK $\rightarrow$ STAT3 $\rightarrow$ pSTAT3)	$\uparrow$	促進蛋白質の分解 (筋原線維蛋白質とサルコメア蛋白質の分解)
Dystrophin glycoprotein complex (DGC) (Defects in myofiber outer membranes and alterations in extracellular matrix proteins $\rightarrow$ MAFbx/atrogen-1 $\uparrow$ and MuRF1 $\uparrow$ )	$\uparrow$	筋原線維蛋白質の損傷と筋消耗
Calcium-dependent proteolysis system, (IL-1/TNF- $\alpha$ $\rightarrow$ p38/JAK $\rightarrow$ cathepsin $\rightarrow$ calpains and caspase-3 $\rightarrow$ apoptosis)	$\uparrow$	筋原線維蛋白質の分解 (癌悪液質において不均一な筋肉の分布があることが 報告されている)
IGF-1 pathway (IGF-1 $\downarrow$ $\rightarrow$ PI3K $\rightarrow$ AKT $\rightarrow$ mTOR $\rightarrow$ $\downarrow$ protein synthesis)	$\downarrow$	蛋白質の分解の促進とアポトーシスの増加 MAFbx and MuRF1 に対する拮抗
Mitogen-activated protein kinases (MAPKs), PGC-1 $\alpha$ and caspase pathway (p38 MAPKs $\rightarrow$ PGC-1 $\alpha$ $\rightarrow$ ERK1/2 $\rightarrow$ JAK $\rightarrow$ caspase-8)	$\uparrow$	発熱作用の抑制, 骨格筋の抑制
Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP $\uparrow$ $\rightarrow$ apoptosis $\uparrow$ $\rightarrow$ MyoD protein $\downarrow$ )	$\uparrow$	MyoD の調整と同様に筋肉の DNA 切断とアポトーシス

PIF: proteolysis-inducing factor, MyHC: myosin heavy chain, PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR $\gamma$ : PPAR gamma, PGC-1 $\alpha$ : PPAR gamma coactivator 1 $\alpha$ , PARP: poly (ADP-ribose) polymerase.

に保った。これらの所見は癌性悪液質の病理学上、機能的脂肪分解が必須であることを示唆している<sup>62)</sup>。

最近の報告によると ZAG は特定の腫瘍から分泌されるだけでなく、BAT や白色脂肪組織からも分泌されることが知られた<sup>63)</sup>。副腎皮質ホルモンは ZAG 表現を増加することで脂肪溶解を進めるが、マウス悪液質の脂肪組織内の ZAG 表現にもかかわっている<sup>64)</sup>。これらの所見は悪液質患者にみられる副腎皮質ホルモンの増加が ZAG による脂肪溶解の原因と考えられている。ZAG の多様性についてレビューがでている<sup>65)</sup>。

体重減少を起こしている癌患者では、血中あるいは尿中の LMF/ZAG レベルは非癌患者より増加しているが<sup>66)</sup>、治療により癌が改善するとその改善度に比例して血中 LMF/ZAG が正常化した<sup>67)</sup>。

2) 蛋白溶解誘導因子 (proteolysis-inducing factor: PIF)

MAC16 腺癌担癌マウス血清および体重減少の著

しい癌患者の尿や血漿から、骨格筋溶解因子が見つけれられ PIF と名付けられた<sup>68, 69)</sup>。マウス由来 PIF もヒト由来 PIF も同じもので、分子量 24 kDa の硫酸化糖蛋白である。PIF は悪液質の癌患者で容易に見つけられるが、健康人あるいは外傷や感染に伴う体重減少のある患者にはない。骨格筋溶解因子による体重減少は心臓機能や肝機能の変化を伴わない<sup>69)</sup>。マウスの実験であるが、PIF による溶筋作用はユビキチン-プロテアゾーム連鎖反応系を通じて行われていること<sup>70)</sup>、そして胃癌患者の病状の程度も骨格筋のプロテアゾーム反応系の活性と平行していた<sup>71)</sup>。

TNF- $\alpha$  も PIF も癌患者の骨格筋萎縮の原因であるが、両方ともユビキチン-プロテアゾーム連鎖反応系を通じて行われ、両方とも eukaryotic initiation factor 2 (eIF2)  $\alpha$  のリン酸化によって蛋白合成が阻害された。大部分の発表では PIF レベルと悪液質の出現が平行していたが、そうではない場合もあった。しかし、PIF のアンタゴニストだけが癌悪液質

患者の骨格筋のロスを予防したのでPIFの作用が最も重要と考えられた<sup>72)</sup>。

#### 5. 癌性悪液質におけるシグナル伝達系 (signaling pathway) (表5)

サイトカインや腫瘍副産物が折り重なり、シグナル伝達系を通して最終的に脂肪細胞や筋細胞の変性と壊死を起こさせる経路がわかってきた。

##### 1) NF- $\kappa$ B 依存性シグナル伝達系 (NF- $\kappa$ B dependent signaling pathway)

NF- $\kappa$ B が癌性悪液質にかかわっていることが最初に考えられたのは、NF- $\kappa$ B が TNF- $\alpha$  と IFN- $\gamma$  の両者を通してマウスの筋細胞の転写因子である MyoD に作用し、筋分化をブロックすることが見つけられてからである。この作用には TNF- $\alpha$  と IFN- $\gamma$  の両者が必要であり、マウス骨格筋での MyoD の mRNA も down-regulate された<sup>73)</sup>。

筋芽細胞の培養では、TNF- $\alpha$  と IFN- $\gamma$  の両者でマイオシンの重連鎖の低下が選択的に起こり、トロポニン T、トロポマイオシン A や B、アクチンやアクチニンには影響がみられなかった<sup>74)</sup>。

TNF と IFN の相乗効果はさらに C2C12 筋細胞培養で調べられた。この実験系では IFN による TNF の NF- $\kappa$ B 活性化の相乗効果はみられず、IFN の作用は TNF による NF- $\kappa$ B 活性化の最初の段階ではなく、もっと down stream で起こると考えられた。TNF だけで C2C12 筋管 (myotube) 内の NF- $\kappa$ B が二層性に活性化された<sup>75)</sup>。

##### [TWEAK]

TNF 関連弱アポトーシス誘導因子 (TNF-related weak inducer of apoptosis: TWEAK) は、TNF スーパーファミリーの一員で細胞表面の受容体である線維芽細胞増殖因子 Fn14 と結合の対象になる細胞に作用する。TWEAK は 249 のアミノ酸からなる細胞膜蛋白で蛋白分解により活性化され、156 アミノ酸のサイトカインとなる。TWEAK 蛋白は細胞増殖、血管造成、破骨細胞形成、アポトーシスといったいろいろな生化学反応を起こす。TNF- $\alpha$  と異なり、TWEAK は生来の免疫から適応免疫への移行を弱める。また、TWEAK は NF- $\kappa$ B の signaling pathway を活性化し、NF- $\kappa$ B 支配下の炎症性サイトカインや細胞付着分子の活性化を行い組織の炎症性反応の重要な役割を担う。TWEAK とその受容体である Fn14 は骨格筋も含めいろいろな組織で表現され

ている。TWEAK は myotubes の培養系でユビキチン-プロテアゾームの活性を促し、atrogin-1 や MuRF1 の活性を高め、蛋白分解と細胞萎縮を起こす。TWEAK は myotubes で PI3K/Akt pathway の活性化を抑制する。TWEAK に誘導された筋蛋白の分解には NF- $\kappa$ B 転写因子がかかわっている。TWEAK を続けてマウスに投与すると筋萎縮が起こる。TWEAK トランスジェニックマウスでは骨格筋量が減少している<sup>76)</sup>。TWEAK は E3 ライゲースである MuRF1 の活性化とサルコメアの太いフィラメントでの myosin heavy chain (MyHC) の分解が起こり、マウスで悪液質の形状が作られる<sup>76, 77)</sup>。TWEAK は NF- $\kappa$ B 通じて MuRF1 の up-regulation を起こし、MyHC のロスが起こる。古典的な NF- $\kappa$ B の抑制で腫瘍誘導による筋ロスを起こされる<sup>76-78)</sup>。

##### 2) ユビキチン-プロテアゾーム連鎖反応系 (ubiquitin-proteasome pathway) 筋特有のユビキチン結紮酵素 (muscle specific ubiquitin ligases, MAFbx/atrogin-1 と MuRF1 genes $\rightarrow$ degradation of myofibrillar protein)

ユビキチン-プロテアゾーム連鎖反応系<sup>79)</sup> は三大蛋白分解系の一つで、この系では E1 ユビキチン活性化酵素、E2 ユビキチン接合酵素、E3 ユビキチン結紮酵素からなっており、ユビキチンはまずユビキチン活性化酵素 (E1) で活性化され、活性化されたユビキチンは E2 に移され E3 から基体の lysine 基を受け取り、それぞれの蛋白がユビキチネイトされる。各種 E3 蛋白はそれぞれ特殊な蛋白をユビキチネイトするので、E3 はプロテアゾームで分解されるターゲットを決める重要な役割をもっている。

筋萎縮の際にはユビキチン-プロテアゾーム連鎖反応系の構成要素の活性化がみられるが、二つの研究グループがマウスモデルで別々に muscle atrophy F-box (MAFbx)/atrogin-1 gene を報告している<sup>80, 81)</sup>。食料を与えられないマウス群では骨格筋の萎縮がみられる前に MAFbx/atrogin-1 mRNA レベルの上昇がみられた。別の筋肉特有のユビキチンライゲースである muscle ring finger 1 (MuRF1) も癌をはじめ筋萎縮を起こす種々の疾患で見つかった<sup>81)</sup>。MuRF1 は E3 ユビキチン結紮酵素に必要な RING-finger domain, "B-box", MuRF2 とヘテロダイマーを作るのに必要な coiled-coil ドメインの三つのドメインをもっている。筋萎縮のトリガーは違

うが、筋ロスは筋蛋白溶解を刺激する共通のプログラムによるものである。

始めはヒト悪液質も実験動物と同じくユビキチン-プロテアゾーム連鎖反応系の亢進が主体と思われたがこの仮説は当たらなかった。ヒトではカルペインの増加がみられ、胃癌患者ではMAFbx/atrogen-1やMuRF1といった筋萎縮関連遺伝子の表現がまったくみられていない<sup>82)</sup>。

### 3) マイオスタチン/アクチビン依存性シグナル伝達系

マイオスタチン (myostatin) は transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) スーパーファミリーに属し骨格筋量をネガティブに規制している。活性をもったマイオスタチンは propeptide として、あるいは follistatin などと結合して血液中を循環しており、マイオスタチンの活性はマイオスタチンとその生理学的阻害物質とのバランスによって規制されている。マイオスタチンはアクチビン (activin) type II B 受容体 (ActR II B) またはそれと関連した ActR II A と結合し、type I receptors ALK (activin receptor like-kinase)-4 または ALK-5 をリクルートしリン酸化する<sup>83, 84)</sup>。これに続いて SMAD ファミリーに属する転写因子 [mammalian homologue of *Drosophila Mad* (mothers against decapentaplegic gene)] を活性化する<sup>85-89)</sup>。マイオスタチンはその他 ERK/MAPK (extracellular signal-regulated kinase/mitogen activated protein kinase) カスケードといった別の経路のシグナルも行う<sup>89)</sup>。また、マイオスタチンは NF- $\kappa$ B と無関係に FOXO-1 や E3 ユビキチンライゲース遺伝子、MAFbx/atrogen-1 を誘導する。

最近の研究によると癌細胞におけるミトコンドリアの代謝異常にマイオスタチンが関与していることがわかってきた<sup>90)</sup>。マイオスタチンはグルコース代謝を解糖に方向付け、癌細胞のアポトーシスを誘導する。マイオスタチンはミトコンドリアの形態的、生理学的および作用上の変化を起こし、ミトコンドリア由来のアポトーシスを起こしてしまう。マイオスタチンはヘキソカイネース II (HK II) と電圧由来の (voltage-dependent) anion channel 1 (VDAC1) という二つの糖代謝規制蛋白の量に影響を与えている。ミトコンドリア代謝の変化は HK II のミトコンドリアからの解離を起こし、Bax をマ

イトコンドリアへの移行をさせる。これが代謝的ストレスによるアポトーシスである。特にマイオスタチンに感受性のある細胞では VDAC1 が高度に up-regulate され、一方で HK II は down-regulate されミトコンドリアから解離していく。マイオスタチンは Bax のサイトゾルからミトコンドリアへの移行を助け、VDAC1 の knockdown はマイオスタチンによる Bax の移行とアポトーシスを阻止した。これはアポトーシスの変化が ATP の補充または HK II の表現で矯正できることを示し、ミトコンドリア代謝の異常がそのアポトーシスに結び付いていることを示している<sup>90)</sup>。

最近、体重減少のない肺癌および胃癌患者 33 人の腹筋の生検体でマイオスタチンの発現が調べられたが、胃癌患者ではマイオスタチンおよびリン酸化 GSK-3 $\beta$  の両者が上昇していたのに対し、ステージ III と IV の肺癌患者ではマイオスタチン値はコントロールと同様であった。しかし、リン酸化 GSK-3 $\beta$  は有意に減少していたという。この報告はマイオスタチンの変化が悪液質の発現前に現れ、しかも癌の種類によって異なることを示唆している<sup>91)</sup>。さらにデータの積み重ねを期待したい。

### [FOXO1, FOXO3]

forkhead box O (FOXO) 転写因子、FOXO1 は forkhead box をもっている転写因子の一員で細胞分裂の規制、分化、ストレス反応、アポトーシスなどいろいろな細胞反応に携わっている。FOXO1 は絶食状態、癌、糖尿などのエネルギー欠乏状態の骨格筋で up-regulate されている<sup>92)</sup>。

骨格筋肥大を起こすシグナルと萎縮を起こすシグナルとの階層が明らかになってきた<sup>93)</sup>。すなわち、IGF-1/PI3K/Akt 反応系が筋肥大を起こし、MAFbx, MuRF1 といった筋萎縮因子の誘導を阻止する。この阻止は AKT 由来の FOXO ファミリーの転写因子阻止のメカニズムにもかかわっている。変異を起こしている FOXO1 は Akt のリン酸化を防ぎ、Akt 伝導による MuRF1 の抑制と MAFbx の up-regulation を阻止するということになる。培養中の myotube の萎縮の際には PI3K/Akt 系の活性が減少し、FOXO 転写因子が活性化され、MAFbx/atrogen-1 の誘導が起こる。さらに活性化された FOXO3 は MAFbx/atrogen-1 の promoter に作用して、その転写を促し myotube と筋線維の萎縮を起こす。

癌が疑われ膵臓摘出術が行われた患者16人で、術前の体重検査で8人ずつ悪液質の有無で分けられた。これらの患者で骨格筋と肝臓組織のPI3K/Akt反応系の八つのシグナル転写蛋白が調べられたが、悪液質のある患者の筋肉ではマイオシン重鎖とアクチンが有意に減少していた。Akt蛋白レベルも減少していた。転写因子FOXO1とFOXO3aのリン酸化も1/4近く減少していた。リン酸化型のmTORとp70S6Kも減少していた。一方で肝臓組織では、PI3K/Aktカスケードの活性化とリン酸化型Aktレベルの上昇がみられた。これらの所見はヒト骨格筋では蛋白合成機構の作用減少と蛋白分解の活動増加を伴った悪液質に伴うAkt由来のシグナルの欠損を示している<sup>94)</sup>。

#### 4) Autophagic-lysosomal pathway

動物実験では大部分の筋萎縮はユビキチン-プロテアゾーム連鎖反応系によるものであったが、ヒトで調べてみるともっと複雑であることがわかってきた。筋肉量は筋肉蛋白の合成と蛋白分解とのダイナミックな平衡状態によって保たれているわけであるが、蛋白分解にはユビキチン-プロテアゾーム連鎖反応系以外にも、オートファジー-ライソゾーム反応系、カススペース由来のアポトーシス系、カルペイン蛋白分解系と様々な反応系が知られている。

肺癌患者36人と対照例10人で手術の際にlatissimus dorsi筋の生検を行い、上記の蛋白分解系の構成要素が調べられた<sup>95)</sup>。カテプシンBのmRNA値は肺癌患者で上昇していたが、ポリユビキチン、C2 $\alpha$ プロテアゾームサブユニット、14 kDaユビキチン担体蛋白、ユビキチン活性化蛋白などユビキチン-プロテアゾーム連鎖反応系のmRNA値に変化はみられなかった。肺癌患者のカテプシンBのmRNA値は患者の除脂肪量指数と癌のステージと相互関係がみられ、喫煙者で上昇していた。これらのデータからカテプシンBが肺癌患者の筋萎縮の原因と考えられた。

別の臨床例であるが、食道癌患者14人と体重減少のない8人の対照例で、食道リフレックス症の手術が行われたが、この時腹壁筋の生検材料を使って、プロテアゾーム、オートファジー-ライソゾーム、カルペイン、カススペースといった蛋白分解系の関与の有無が調べられた。プロテアゾーム、カルペイン、カススペース3活性は対照群と違いはなかったが、カ

テプシンB/Lは90%上昇していた。これらの結果はオートファジー-ライソゾーム反応系が癌悪液質の出現に寄与していることを示唆していた<sup>96)</sup>。

最近の臨床例のレビューによれば、ユビキチン-プロテアゾーム連鎖反応系の関与は1例にすぎず、ユビキチン-プロテアゾーム連鎖反応系はまれなものと考えられた。

#### 5) IL-6, JAK, STAT3 pathway

IL-6は宿主の防御や病理的過程に寄与する多作用性サイトカインである<sup>97)</sup>。IL-6を分泌する細胞は宿主の筋萎縮と脂肪消耗を起し、宿主は最後には死亡してしまう<sup>98, 99)</sup>。多くの悪液質の動物実験系では血中IL-6が上昇しており、Colon 26 (C26) やYumoto担癌マウスでは筋肉消耗の原因と考えられている<sup>100)</sup>。IL-6とその受容体との結合拮抗剤であるsuraminはC26担癌宿主の悪液質を好転し、IL-6中和抗体はYumoto担癌マウスの悪液質の悪化を引き止めている<sup>101)</sup>。IL-6は小細胞肺癌や大腸癌患者を含むいろいろな癌患者で体重減少の敏感な予言者であり、IL-6値の上昇は患者の生存率の低下を表している<sup>102)</sup>。IL-6ばかりではなく、CNTF<sup>103, 104)</sup>やLIFといったIL-6ファミリーのサイトカインも筋肉萎縮に関与している<sup>105, 106)</sup>。

IL-6および関連するライガンド(配位子)は、細胞膜結合状態でも溶解した状態でもライガンド特定の受容体 $\alpha$ と結合してシグナルを活性化する[IL-6ではIL-6受容体 $\alpha$ 、またはGp80, CNTF, oncostatin M(OSM)ではそれぞれCNTF-R, OSM-R]<sup>107, 108)</sup>。これらのライガンド受容体複合体はI型タイプサイトカイン受容体、IL-6シグナル変換体(signal transducer)/gp130と結合し、signal transducers and activators of transcription 1 and 3 (STAT 1/3), EKRおよびPI3K/Akt経路の三者を活性化する<sup>109)</sup>。前者はgp130と結合してJanus kinase (JAK)を活性化し、STAT3を含むSH2含有蛋白をリクルートする。STAT3のチロシン705の活性により二量体化、核移行、DNA結合そしてターゲット遺伝子規制が行われる。このシグナルはサイトカインシグナル蛋白サプレッサー(SOCS)を含む、STAT3ターゲット遺伝子を通じたフィードバック抑制によりJAKまたはSTAT3のレベルで対抗される<sup>110)</sup>。STAT3の非リン酸化はT細胞核と細胞質にある蛋白チロシンフォスファタースによる<sup>111)</sup>。

IL-6 ライガンドに刺激される経路のなかでは ERK 系が癌による悪液質と筋消耗にかかわっていると含意されており (NF- $\kappa$ B pathway)<sup>112)</sup>, Akt は骨格筋の主要な同化作用系である (IGF-1 pathway)<sup>113)</sup>。STAT3 活性化は悪液質のマウス筋で報告されており, STAT3 の筋サイズ調節作用が明らかになっている<sup>114, 115)</sup>。

IL-6 ファミリーライガンドで活性化される経路に JAK/STAT3 系がある。骨格筋 STAT3 リン酸化, 核内移動, そしてターゲット遺伝子表現が IL-6 ファミリーライガンドの高い癌モデルである C26 マウス癌悪液質で活性化されていた。STAT3 活性化は筋消耗の一般的な現象でいろいろな種類の癌で見られ, 筋肉内の IL-6 によって活性化される。その上, STAT3 活性化は筋消耗にとって必要にして十分なものであり, これらの所見は STAT3 が高度の IL-6 ファミリーシグナルによって癌悪液質の際に起こる筋消耗の主要な調停役を務めていることを示している<sup>115)</sup>。

#### [IL-10, IL-12 and IL-17]

ヒトの悪液質では IL-10, IL-12, IL-17 といった他のサイトカインもかかわっているかもしれない。一つの研究によれば食道癌, 胃癌, 膵癌, 大腸癌, 直腸癌の患者で CRP, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , VEGF-A, VEGF-C, VEGFR1 および leptin の血清値が対照例に比べ有意に上昇していたが, 血清アルブミン, ミッドカイン, アディポネクチン, そしてグレリン値は減少していた<sup>32)</sup>。同じような結果は他の研究者からも報告されており, 各種のサイトカイン, ケモカイン, ホルモンの血中値は上昇し, グループ内で大きな変動がみられ, そのうち IL-10 値だけが悪液質の度合いと有意に関連していた<sup>116)</sup>。三番目の報告では phytohemagglutinin, または *Staphylococcus aureus* によって刺激された末梢血単球中での IL-4, -6, -10, -12, IFN- $\gamma$  といったサイトカインの産生能を調べている。これは胃癌患者 25 人, 大腸癌患者 39 人, 正常健康人ボランティア 39 人で調べられたが, IL-12 産生が病気の進行によって有意に減少し, 遠隔転移と悪液質のある患者では最低であった。IFN- $\gamma$  産生はすべての癌患者で減少していたが, 癌の種類とは無関係であった。しかしながら, 同じ癌患者を 2.5 か月後に追試してみるとこれらのサイトカインは上昇してい

た。これらのデータは Th1 細胞の誘発が比較的前期に抑えられており, 癌の末期になって Th2 細胞が増加したものと解釈された<sup>117)</sup>。これらの患者では IL-17 の産生が対照群に比べ有意に高く, myeloid-derived suppressor cell (MDSC) レベル, 栄養障害, 免疫低下や慢性疾患のマーカーと関連していた。また, IL-17 値は好中球の数と好中球/リンパ球比 (NLR) とも関連し, 細胞関連免疫反応指標や患者の栄養状態とは反対の関連性がみられた。これらの所見は, ヒトの消化器癌で IL-17 を含む慢性炎症が免疫低下と悪液質を増加させる重要な原因であることを示唆している<sup>118)</sup>。

#### 6) Dystrophin glycoprotein complex (DGC)

その他に重症の筋萎縮を伴う疾患に筋ジストロフィーがある。デュシェンヌ/ベッカーその他の四肢や下肢帯の筋ジストロフィーは筋線維膜と関連した多蛋白構造である DGC の成分をコードする遺伝子の突然変異に関係があり<sup>119-121)</sup>, DGC の中核をなすのがジストロフィンでこれはアミノ末端に F-actin をもち, sarcolemma と  $\beta$ -ジストログリカン ( $\beta$ -DG) を連結している 427 kDa の蛋白である。 $\beta$ -DG は  $\alpha$ -ジストログリカン ( $\alpha$ -DG) と結合し, ラミニニン-2 との相互作用の下, 細胞外のマトリックスと結び付く。したがって, DGC は細胞骨格と細胞外のマトリックス間の強固なつながりをなしており, 細胞の収縮による障害を防いでいる<sup>122)</sup>。それに加え DGC は, Grb2 や nNOS との相互作用をしてシグナル形質導入パスウェイ (signal transduction pathway) の活性化を保っている。ジストロフィンやその他の DGC 遺伝子の変異は, 機械的な結び付きやシグナル経路を中断し, 細胞膜損傷, 壊死, 筋萎縮を起こす<sup>123)</sup>。癌性悪液質と筋ジストロフィーとのもとの機構は違うものであるが, DGC の機能障害はこの二つの疾患の共通リンクと思われる<sup>122)</sup>。

消化器癌患者で骨格筋の生検が行われ DGC が調べられたが, 体重減少のあった患者はジストロフィンの大きな減少がみられた。ジストロフィンの減少は DGC 蛋白の hyperglycosylation と関連しており, DGC の規制緩和は対照群では皆無であったのに対し, 癌患者では 60% の胃食道腺癌標本で見つけられた。これらの結果から筋ジストロフィーの場合と同じく, 癌による筋消耗にも DGC の機能不全が重要な役割をしていることが示された<sup>122)</sup>。

## 7) Calcium-dependent proteolysis system (cathepsin→calpains and caspase system)

カルシウム依存性の蛋白分解酵素系にはカルペイン (calpain) を含むものも加えいくつか知られている。カルペインは多くの細胞プロセスを規制している基質の開裂を司る細胞内、非ライソゾーム系、カルシウム依存性のシステインプロテアーゼである<sup>124)</sup>。カルペインは量が多くなると細胞骨格、イオン系路、他の酵素系、細胞粘着分子、細胞表面の受容体などの分解作用をもっている。偏在するカルペイン1と2(または $\mu$ と $m$ )は筋消耗に際しマイオフィブラープロテインの初期分解と筋ジストロフィーの際の筋壊死にかかわっているとされている<sup>125, 126)</sup>。また、カルペインはmyotubeの培養でサルコメアと細胞骨格蛋白の分解にかかわっているとされている<sup>127)</sup>。カルペイン活性は内因性の抑制因子であるカルパスタチン (calpastatin) のコントロールを受けており、カルパスタチン活性の down-regulation が筋萎縮の原因とも考えられている。一方、カルパスタチン活性の over-regulation で筋萎縮の治療ができるかもしれない。動物系でカルパスタチン遺伝子導入により筋ジストロフィーによる筋壊死の緩解がみられている<sup>126)</sup>。平均1%というわずかな体重減少がみられた胃癌患者でも腹筋のカルペイン活性が対照より70%も高かったことから、カルペインがヒトの癌性悪液質に早期から関与していることが示唆された<sup>78, 127)</sup>。

## 8) IGF-1 pathway

IGF-1/PI3K/Akt/mTOR/p70S6K pathway は筋肥大の重要な細胞内調節装置である。upstream のライガンドである IGF-1 によって PI3K が活性化され、細胞膜の phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate が phosphatidylinositol 3, 4, 5-trisphosphate にリン酸化され、Akt と呼ばれるセリン/スレオニンキナーゼにより細胞膜に脂質結合箇所が設けられるが、Akt 活性化はラパマイシンの哺乳動物ターゲット (mTOR) 賦活酵素 (キナーゼ) のリン酸化と活性化を起し、これが一転して p70S6K のリン酸化と活性化、ならびに遺伝情報翻訳と蛋白合成の重要な調節蛋白である eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1 (4E-BP-1) をリン酸化し蛋白合成を促進する<sup>128, 129)</sup>。

骨格筋の萎縮は筋肥大の簡単な反対方向を指すも

のではないが、IGF-1/PI3K/Akt pathway の非活性化と蛋白溶解遺伝子の活性化とが密接に関連していることがわかってきた。すなわち、IGF-1 とインスリンは PI3K および Akt の活性化を通じて筋蛋白合成を促進するのみならず、MuRF1 や MAFbx/atrogen-1 の表現も抑えた<sup>130)</sup>。dexamethasone で myotube の萎縮が起こるが、これには MAFbx や MuRF1 の表現上昇を伴いこれらの上昇は PI3K/Akt pathway に作用する IGF-1 を加えることで拮抗された。さらに萎縮を伴う myotube の培養系では、PI3K/Akt pathway の活性は減少した。一方で PI3K の抑制や dominant-negative Akt の表現は、培養系の myotube の大きさの減少をもたらした。したがって、筋量のコントロールに当たって IGF-1/PI3K/Akt pathway は、筋蛋白の合成増進のみならず筋蛋白分解抑制と筋萎縮関係のユビキチンライゲースの表現抑制にも働いている<sup>131)</sup>。Akt はこの多細胞 signaling pathway の十字路に立っていることになり、下流の増殖因子受容体、その他の PI3K 活性化を起こす受容体の仲介者となっている。

最近、eukaryotic translation factor 3 (eIF3) の規制サブユニットであり、蛋白翻訳を IGF-1/Akt/mTOR dependent にコントロールしている mTOR/S6K1 scaffolding protein でもある eIF3f が、筋萎縮における MAFbx/atrogen-1 の作用の鍵となる標的であることがわかってきた。eIF3f は *in vitro* でも *in vivo* でも筋肥大を起こす筋蛋白合成の効率を高める “translational enhancer” として作用しているようである<sup>132)</sup>。

## 9) Mitogen-activated protein kinases (MAPKs), peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma coactivator-1 (PGC-1) and caspase activation

IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\beta$  などの炎症性サイトカインがどうやって PPAR $\gamma$  の共同活性化因子である PGC-1 を仲介として悪液質を形成するのかが調べられた。サイトカインの多くは p38 MAPK を通じて PGC-1 のリン酸化と活性化を刺激しており、サイトカインまたは lipopolysaccharide (LPS) による PGC-1 の活性化は、筋細胞培養系でも体内の筋肉でもミトコンドリアでのアンカップリングやエネルギー消費と連結した遺伝子の表現の増加を認めた。これらの所見は、PGC-1 を通じてサイトカインと

p38 MAPK による直接の熱発生を説明するものである<sup>133)</sup>。

筋消耗の体外モデルを使ったサイトカインの一つである TNF- $\alpha$  が起こす退化過程が明らかにされた。C2 骨格筋芽細胞を TNF- $\alpha$  で処理すると形態的あるいは生化学的な分化が抑制されるだけではなく、初期の細胞分裂増加を経てアポトーシスを起こした。この TNF- $\alpha$  による多様な変化は p38, ERK1/2 and c-Jun N-terminal kinase (JNK) といった MAPK 系の早期から、そして長期にわたる活性化によるものであった。MAP kinase はアポトーシス過程の中心となるものではなく、カスパーズ-8 活性の上昇によるものであり、Jun1 の持続的な Jun2 の短期の活性化を伴っていた。PI3K は TNF- $\alpha$  由来の死から細胞を保護することにかかわることはない。その一方、TNF- $\alpha$  の存在の下 NF- $\kappa$ B の抑制は細胞周期を進行させ、gadd45b の表現を低下し、早熟的に細胞死を起こす。これらの結果は MAPK, JNK, NF- $\kappa$ B と gadd45b 間のバランスとでも定義され、TNF- $\alpha$  の根底にある急性細胞分裂促進や非アポトーシス役の機構を特徴付け始めている。これらの分子の一つでも抑制されるとカスパーズ活性化後に起こるように、慢性異化作用状態で骨格筋再生に必要な幹細胞が排除されることになりかねない<sup>134)</sup>。

10) Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP  $\uparrow$  apoptosis  $\uparrow$  MyoD protein  $\downarrow$ )

Busquets らは、1 か月平均 5% の体重減少を起こしている消化器癌患者 16 人と体重減少がなく悪性腫瘍のない 11 人の対照群とで腹筋の生検と血液検査を行ったが、前者で腹筋の DNA laddering が対照群に比べ 3 倍も上昇しており、PARP cleavage を示す 85 kDa の蛋白片が 5 倍近く増えていた。しかも、MyoD 蛋白の量は 1/4 であった。血液検査では体重とアルブミンの減少がみられたが、CRP, sTNF-R-75 と IL-6 は増加がみられた。癌悪液質患者では PARP 上昇と MyoD 減少をつなぐアポトーシス系が上昇していることが示された<sup>135)</sup>。

## 6. 反応性酸素種 (ROS), 酸化ストレス (oxidative stress), 酸化窒素 (nitric oxide)

癌性悪液質は癌細胞による全身反応であって癌から離れたところで酸化ストレス、炎症およびオートファジーの発生を仲介している。癌性悪液質は

HIF-1 $\alpha$ , NF- $\kappa$ B および TGF- $\beta$  に規制されている高 IL-6 値を伴っている。癌の周辺もその遠隔地でも、その炎症、細胞間シグナル伝達系、反応酸素種および物質代謝の相互の掛け合い問答が行われている。

脂肪と筋肉のロスを伴った脂肪、筋肉、肝臓組織での異化作用、オートファジー、代謝のリプログラミングは癌性悪液質を起こす。血液中の高レベルのフリー脂肪酸は癌性悪液質と末期癌の重要な特徴である。<sup>14</sup>C-labeled palmitate とグルコースの血中からの減少と <sup>14</sup>C-ラベルの CO<sub>2</sub> 発生を調べると、フリー脂肪酸は癌性悪液質では優先的な分解物であることがわかる。細胞増殖の重要なエネルギー源は脂肪細胞からのフリー脂肪酸の放出である。フリー脂肪酸は癌細胞によって代謝され acetyl-CoA, ケトン体または ATP となる。つまり癌細胞が遠隔の脂肪細胞や筋細胞の及ぼす作用は癌細胞周辺の線維芽細胞や CAFs と同じである。

ATGL や hormone sensitive lipase (HSL) は、脂肪細胞からフリー脂肪酸を産生する重要な酵素系であるが、これらの酵素系は筋細胞のアポトーシスと筋量減少を起こすことにもかかわっているとされている。ATGL および HSL deficient の担癌マウスでは WAT の脂肪溶解、筋細胞のアポトーシス、ユビキチンでの筋細胞分解などができにくい。また、悪液質を呈している癌患者 12 人の剖検例で WAT 内の ATGL や HSL を調べたところ、対照例に比べ有意に増加していた。これらのデータは ATGL や HSL による脂肪分解がヒトの癌悪液質の病理に必須なものであることを示している<sup>136)</sup>。

癌性悪液質に対する酸化ストレスの役割は臨床例でもみられ、血清中のネオプテリン値の増加が好例であろう<sup>137, 138)</sup>。ネオプテリンは IFN- $\gamma$  らの刺激によって活性化された宿主の単球やマクロファージから分泌される。ヒト血清および尿中のネオプテリン値の上昇はウイルス感染、自己免疫疾患、同種異系移植やある種の悪性疾患といった細胞由来の免疫反応の活性化を示す。癌患者でみるとネオプテリン値は癌のステージと相互関係にあり、血清、尿、あるいは腹水中のネオプテリン値が高ければ高いほど再発や予後の悪化を示すことになる。分泌されるネオプテリンの分泌量は、活性化された単球やマクロファージの反応性酸素種の解放能力に比例してお

り、体液中のネオプテリン濃度は細胞由来の免疫反応における酸化ストレス度合いの間接的な目安となる。さらにネオプテリンは酸化ストレスによる毒性を増強する。これらの所見は反応性酸素種の増加がネオプテリンの濃度上昇を意味し、癌細胞の増加と宿主の生存率を調整していることを示す。

好炎症性のサイトカインである IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , C 反応性蛋白 (CRP) やフィブリノーゲンといった急性期蛋白 (acute phase proteins), レプチン, ROS, 抗酸化酵素であるグルタサイオンペルオキシダーゼ (glutathione peroxidase: GPx), 過酸化ディスムターゼ (superoxide dismutase: SOD) などいろいろな進行性癌患者で調べられた。ROS 値は増加しており, GPx や SOD 値は低下していた。IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  血清値は上昇しており, IL-2 やレプチンの血清値は低下し, CRP やフィブリノーゲンの血清値は上昇していた。レプチンの血清値と人体容積インデックス (body mass index: BMI) に有意な相関がみられた。すなわち, 進行性癌患者では高度の酸化性ストレスと慢性の炎症性状態を示し, 抗酸化剤である  $\alpha$ -lipoic acid, N-acetylcysteine, amifostine などは細胞回転を通して血中単球の progression を亢進していた<sup>139)</sup>。これらの所見は進行性癌疾患の患者でその免疫組織の復活作用の可能性を示しており, さらなる臨床試験の必要がある。

マウス筋肉芽細胞での cDNA microarray で一酸化窒素 (nitric oxide: NO) 合成酵素遺伝子が NF- $\kappa$ B の重要な下流ターゲットであることがわかり, NO が MyoD mRNA 変質の直接原因ではないかと考えられている<sup>140)</sup>。

## 7. micro RNA

micro RNA (miRNA) は遺伝子表現の転写後調節装置 (posttranscriptional regulators of gene expression) として働いており, ヒトの蛋白をコードしている遺伝子の 30% 以上を調節している。miRBase version 20.0<sup>141)</sup> によれば, 現在 1,872 の前駆体と 2,578 の成熟型の miRNA が見つけられている。最近マウス denervation muscle atrophy モデルで miRNA-206 と miRNA-21 の二つが筋萎縮に必要な miRNA とみられた<sup>142)</sup>。別のマウスモデルでは Dgcr8, Fmr1, Ago2 を含む miRISC 遺伝子の up-regulation がみられた<sup>143)</sup>。ヒト悪液質モデルでは脂

肪細胞の脂肪溶解の増加は miR-378 とリンクしていた<sup>144)</sup>。他の報告では癌細胞培養系と患者からのサンプルで調べているが, 腫瘍細胞由来の微細小胞は骨格筋細胞のアポトーシスを起こした。この好アポトーシス活性は Toll 様受容体 7 (Toll-like receptor 7: TLR7) を通して, マウス筋芽細胞で細胞死をプロモートするシグナルで miRNA のカーゴ (cargo) である miR-21 を仲介して行われていた。この報告は癌細胞が筋細胞のロスを起こさせる特異な経路があることを示しており, 癌性悪液質の原因と治療について大きな洞察を与えている<sup>145)</sup>。胃癌患者で miRNA 表現とシグナル経路の相関性が詳細にわたって調べられている<sup>146)</sup>, 癌性悪液質は言及していない。この分野は新しいので現在のデータは未だ断片的である。

## 8. Hormonal aberration

ホルモン状態異常が癌の悪液質に関与している。動物での特異な内分泌腫瘍モデルが癌悪液質の原因とされている<sup>147)</sup>。男性の進行癌患者でテストステロン値が異常に低かった。つまり, 性腺機能低下症の患者で体重減少と不利な結果が相関関係にあった<sup>147-149)</sup>。血漿コルチゾール値と動脈血中のグルカゴン値が対照群に比べ癌患者で異常に増えている<sup>150, 151)</sup>。これらの所見は癌性悪液質の患者でグルココルチコイドが筋細胞での蛋白分解に関与しているという仮説に一致する。

## 9. Prostaglandin elevation

最近, プロスタグランジン (prostaglandin: PG) と PG を作るサイクロオキシジェナーゼ (cyclooxygenase: COX) 種が癌性食欲不振と悪液質の原因になるかが調べられた<sup>152)</sup>。マウスの移植癌モデルで食欲不振, 食事パターンをみると食事回数の減少がその原因であった。非選択性の COX 制御剤であるインドメサシンを与えると食欲不振はよくなり, 腫瘍増大は弱まった。食欲不振が明白な時にインドメサシンを与えると食欲不振はよくなり体重減少は予防できたが, 腫瘍の大きさに影響はなかった。担癌マウスの脳血管で COX2 誘導が起こるにもかかわらず, 選択性 COX2 制御剤 (SC560) は食欲不振と無関係というより, むしろ食欲不振になる時期を遅らせた。腫瘍の増大は血中の PGE レベルの上昇を伴い, これはインドメサシンや SC560 によってブロックされたが, パレコキシブ (parecoxib) ではブロッ

クされなかった。脳脊髄液中の PGE<sub>2</sub> レベルの増加はみられなかった。抗体で血漿 PGE<sub>2</sub> レベルを中和しても食欲不振は治まらず、ノックアウトマウスを使って mPGES-1 (マイクロゾーム中の PGE 合成酵素遺伝子-1) を削除しても食欲不振や腫瘍増大に影響はみられなかった。さらに神経系に EP4 受容体をもっていない担瘤マウスでも食欲不振がみられた。これらの所見は COX 酵素, 特に COX-1 が癌性食欲不振と体重減少にかかわっており, これらの現象が宿主の mPGES-1, PGE, 神経性 PE4 シグナルと無関係に発生することを示していた。

#### 10. Tumor parasitism

腫瘍が宿主と栄養素の奪い合いをするという腫瘍の寄生物的存在が悪液質の原因という考えがある。動物実験で窒素の宿主から腫瘍に移行する量は宿主の窒素消費のほとんどを占めており, 腫瘍が有効な窒素の落とし穴になっている<sup>153, 154</sup>)。しかし, 非常に小さい癌でも悪液質を起し, ヒトの癌は 0.5 kg を超えることはほとんどないので, 簡単な窒素の奪い合いが悪液質の原因とは考えにくい。

#### 11. Metabolic derangement produced by treatment

手術後の体重減少はストレス反応と食事量の減少による。膵癌の摘出術後の膵臓外分泌および内分泌腺不全は脂肪便症や糖尿病を起し, 肝臓切除は術後代謝異常を起す。また, 大量の小腸切除は栄養素の吸収障害を起す。多くの化学療法剤には毒性があり, いろいろな代謝障害を起す。L-アスパラギナーゼと IL-12 がその代表的なもので, 高度の体重減少や低アルブミン血症が知られている。

#### 12. Complexity of cancer related signaling molecules leading to muscle wasting

癌の悪液質について学べば学ぶほど複雑であり, 高度に規制されていることがわかってくる。実験動物での disuse muscle atrophy のシグナル伝導系について書いてある論文をここに紹介するが<sup>155</sup>)、筋萎縮のシグナル経路が様々あり, それらが互いに相互作用あるいは相互依存をしている。一つの経路の活性化または抑制が筋細胞蛋白のバランスに連鎖反応を起している。その上一つの経路がその過程の唯一の規制体という証拠もない。たとえば, NF- $\kappa$ B の活性化は筋特有のユビキチン結紮酵素である MuRF1 の表現を高めユビキチン依存性の蛋白分解

作用を増加するのだが, Akt は NF- $\kappa$ B を活性化することが知られている。Akt カイネーゼの活性化は蛋白合成系路を増加させるだけではなく, MuRF1 と MAFbx の up-regulation を抑えると報告されている。同じく筋細胞内で ROS は NF- $\kappa$ B と FOXO 両方のシグナル経路を活性化するが, 後者は別のユビキチン結紮酵素である MAFbx/atrogen-1 の表現も進める。癌性悪液質の際の ROS の増加は NF- $\kappa$ B または FOXO, あるいは両方のシグナル経路活性化の引き金となり, ユビキチン-プロテアゾーム系を介して蛋白分解の増加につながっている可能性もある。最近の研究によると分化した C2C12 myotube で活性化された FOXO-1 は, マイオスタチン mRNA を増加しマイオスタチンプロモーター受容体構造物 (myostatin promoter reporter construct) の活性化を高めている。二つ以上の足場材料となっているシグナル経路での連絡がとければ筋萎縮の複雑さももっと理解できると思われるが, たくさんのシグナルを一つ一つブロックしていかなければならない<sup>155</sup>)。

それに加え, 動物実験ではユビキチン-プロテアゾーム系が筋分解と悪液質の主要な経路であったが, 臨床例では一定ではない。たとえば, 最近の例で胃癌患者 38 人と良性腹部疾患 12 人の対照例で腹壁筋の生検を行い, atrogen-1, MuRF1, マイオスタチン, follistatin, アクチビン A および inhibin  $\alpha$  遺伝子の表現を調べているが, atrogen-1 と MuRF1 の mRNA 表現は癌患者と対照例で同じで, 癌のステージや体重減少の度合いと無関係であった。マイオスタチンや follistatin の転写値も癌患者と対照例と同じで癌のステージや体重減少の度合いと無関係であった。アクチビン A や inhibin  $\alpha$  遺伝子の表現も癌患者と対照例で同じであった。骨格筋では, atrogen-1, MuRF1, マイオスタチン, follistatin, アクチビン A, inhibin  $\alpha$  遺伝子の表現は癌の存在, ステージまたは体重減少に左右されていなかった<sup>156</sup>)。

今回は癌の悪液質に対する今まで行われてきた治療と最近の進展を紹介致しましょう。

## 文 献

- 1) Fearon KCH, Glass DJ and Guttridge DC: Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic path-

- ways. *Cell Metab* **16**(2): 153-166, 2012.
- 2) von Haehling S and Anker SD: Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **1**(1): 1-5, 2010.
  - 3) Thomas DR: Distinguishing starvation from cachexia. *Clin Geriatr Med* **188**(14): 883-891, 2002.
  - 4) Ross PJ, Ashley S, Norton A, *et al*: Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers ? *Br J Cancer* **90**(10): 1905-1911, 2004.
  - 5) Laine AI, Iyengar P and Pandita TK: The role of inflammatory pathways in cancer-associated cachexia and radiation resistance. *Mol Cancer Res* **11**(9): 967-972, 2013.
  - 6) Englesbe MJ, Lee JS, He K, *et al*: Analytic morphomics, core muscle size, and surgical outcomes. *Ann Surg* **256**(2): 255-261, 2012.
  - 7) Miller BS, Ignatoski KM, Daignault S, *et al*: Worsening Central sarcopenia and increasing intra-abdominal fat correlate with decreased survival in patients with adrenocortical carcinoma. *World J Surg* **36**(7): 1509-1516, 2012.
  - 8) Sabel MS, Lee J, Cai S, *et al*: Sarcopenia as a prognostic factor among patients with stage III melanoma. *Ann Surg Oncol* **18**(13): 3579-3585, 2011.
  - 9) Fearon K, Strasser F, Anker SD, *et al*: Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* **12**(5): 489-495, 2011.
  - 10) Aapro M, Arends J, Bozzetti F, *et al*: Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. *Ann Oncol* **25**(8): 1492-1499, 2014.
  - 11) Maltoni M, Nanni O, Scarpi E, *et al*: High-dose progestins for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. *Ann Oncol* **12**(3): 289-300, 2001.
  - 12) Loprinzi CL, Schaid DJ, Dose AM, *et al*: Body-composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. *J Clin Oncol* **11**(1): 152-154, 1993.
  - 13) DeWys WD and Walters K: Abnormalities of taste sensation in cancer patients. *Cancer* **36**(5): 1888-1896, 1975.
  - 14) Nielsen SS, Theologides A and Vickers ZM: Influence of food odors on food aversion and preference in patients with cancer. *Am J Clin Nutr* **33**(11): 2253-2261, 1980.
  - 15) Plata-Salamán CR, Oomura Y and Kai Y: Tumor necrosis factor and interleukin-1 $\beta$ : suppression of food intake by direct action in the central nervous system. *Brain Res* **448**(1): 106-114, 1988.
  - 16) Laviano A, Meguid MM, Yang ZJ, *et al*: Cracking the riddle of cancer anorexia. *Nutrition* **12**(10): 706-710, 1996.
  - 17) Turrin NP, Ilyin SE, Gayle DA, *et al*: Interleukin-1 $\beta$  system in anorectic catabolic tumor-bearing rats. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **7**(4): 419-426, 2004.
  - 18) Maltoni M, Fabbri L, Nanni O, *et al*: Serum levels of tumour necrosis factor alpha and other cytokines do not correlate with weight loss and anorexia in cancer patients. *Support Care Cancer* **5**(2): 130-135, 1997.
  - 19) Jatoi A, Egner J, Loprinzi CL, *et al*: Investigating the utility of serum cytokine measurements in a multi-institutional cancer anorexia/weight loss trial. *Support Care Cancer* **12**(9): 640-644, 2004.
  - 20) Wisse BE, Schwartz MW and Cummings DE: Melanocortin signaling and anorexia in chronic disease states. *Ann N Y Acad Sci* **994**: 275-281, 2003.
  - 21) Valassi E, Scacchi M and Cavagnini F: Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **18**(2): 158-168, 2008.
  - 22) Lopez-Soriano J, Carbó N, Tessitore L, *et al*: Leptin and tumor growth in rats. *Int J Cancer* **81**(5): 726-729, 1999.
  - 23) Alemán MR, Santolaria F, Batista N, *et al*: Leptin role in advanced lung cancer. A mediator of the acute phase response or a marker of the status of nutrition ? *Cytokine* **19**(1): 21-26, 2002.
  - 24) Arpaci F, Yilmaz MI, Ozet A, *et al*: Low serum leptin level in colon cancer patients without significant weight loss. *Tumori* **88**(2): 147-149, 2002.
  - 25) Inui A: Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key ? *Cancer Res* **59**(18): 4493-4501, 1999.
  - 26) Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, *et al*: Central nervous system control of food intake. *Nature* **404**(6778): 661-671, 2000.
  - 27) Molfino A, Gioia G, Muscaritoli M: The hunger hormone ghrelin in cachexia. *Expert Opin Biol Ther* **13**: 4565-4568, 2013.
  - 28) Hassouna R, Zizzari P, Viltart O, *et al*: A natural variant of obestatin, Q90L, inhibits ghrelin's action on food intake and GH secretion and targets NPY and GHRH neurons in mice. *PLoS One* **7**(12): e51135, 2012.
  - 29) Chen CY and Tsai CY: Ghrelin and motilin in the gastrointestinal system. *Curr Pharm Des* **18**(31): 4755-4765, 2012.
  - 30) Wolf I, Sadetzki S, Kanety H, *et al*: Adiponectin, ghrelin, and leptin in cancer cachexia in breast and colon cancer patients. *Cancer* **106**(4): 966-973, 2006.
  - 31) Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, *et al*: Increased plasma ghrelin levels in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res* **9**(3): 774-778, 2003.
  - 32) Kemik O, Kemik AS, Beğenik H, *et al*: The relationship among acute-phase response proteins, cytokines, and hormones in various gastrointestinal cancer types patients with cachectic. *Hum Exp Toxicol* **31**(2): 117-125, 2011.
  - 33) Wakasugi H, Hara Y and Abe M: A study of malabsorption in pancreatic cancer. *J Gastroenterol* **31**(1): 81-85, 1996.
  - 34) Sena Teixeira Mendes L, Attygalle AD, Cunningham D, *et al*: CD4-positive small T-cell lymphoma of the intestine presenting with severe bile-acid malabsorption: a supportive symptom control approach. *Br J Haematol* **167**(2): 265-269, 2014.
  - 35) Armes PJ, Plant HJ, Allbright A, *et al*: A study to investigate the incidence of early satiety in patients with advanced cancer. *Br J Cancer* **65**(3): 481-484, 1992.
  - 36) Davis MP, Walsh D, Lagman R, *et al*: Early satiety in cancer patients: a common and important but under-recognized symptom. *Support Care Cancer* **14**(7): 693-698, 2006.
  - 37) Mulligan HD and Tisdale MJ: Metabolic substrate utilization by tumour and host tissue in cancer cachexia. *Biochem J* **277**(Pt2): 321-326, 1991.
  - 38) Pedersen PL, Mathupala S, Rempel A, *et al*: Mitochondrial bound type II hexokinase: a key player in the growth and survival of many cancers and an ideal prospect for therapeutic intervention. *Biochim Biophys Acta* **1555**(1-3): 14-20, 2002.
  - 39) Mathupala SP, Rempel A and Pedersen PL: Glucose Catabolism in cancer cells: Isolation, sequence, and activity of the promotor for type II hexokinase. *J Biol*

- Chem* **270**(28): 16918–16925, 1995.
- 40) Mathupala SP, Rempel A and Pedersen PL: Glucose metabolism in cancer cells: identification and characterization of a marked activation response of the type II hexokinase gene to hypoxic conditions *J Biol Chem* **276**(46): 43407–43412, 2001.
  - 41) Gold J: Cancer cachexia and gluconeogenesis. *Ann NY Acad Sci* **230**: 103–110, 1974.
  - 42) Lundholm K, Edström S, Karlberg I, *et al*: Glucose turnover, gluconeogenesis from glycerol and estimation of net glucose cycling in cancer patients. *Cancer* **50**(6): 1142–1150, 1982.
  - 43) Cairns RA, Harris IS and Mak TW: Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer* **11**(2): 85–95, 2011.
  - 44) Pavlides S, Vera I, Gandara R, *et al*: Warburg meets autophagy: cancer-associated fibroblasts accelerate tumor growth and metastasis via oxidative stress, mitophagy, and aerobic glycolysis. *Antioxid Redox Signal* **16**(11): 1264–1284, 2012.
  - 45) Martinez-Otschoorn UE, Whitaker-Menezes D, Pavlides S, *et al*: The autophagic tumor stroma model of cancer or “battery-operated tumor growth”: A simple solution to the autophagy. *Cell Cycle* **9**(21): 4297–4306, 2010.
  - 46) Ramos EJ, Suzuki S, Marks D, *et al*: Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokines and neuropeptides. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **7**(4): 427–434, 2004.
  - 47) Deans C and Wigmore SJ: Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **8**(3): 265–269, 2005.
  - 48) Henderson JT, Mullen BJM and Roder JC: Physiological effects of CNTF-induced wasting. *Cytokines* **8**(10): 784–793, 1996.
  - 49) Whitehouse S and Tisdale MJ: Increased expression of the ubiquitin-proteasome pathway in murine myotubes by proteolysis-inducing factor (PIF) is associated with activation of the transcription factor NF- $\kappa$ B. *Br J Cancer* **89**(6): 1116–1122, 2003.
  - 50) Masuno H, Yoshimura M, Ogawa N, *et al*: Isolation of lipolytic factor (toxohormone-L) from ascites fluid of patients with hepatoma and its effects on feeding behavior. *Eur J Cancer Clin Oncol* **20**(9): 1177–1185, 1984.
  - 51) Kajimura N, Iseki H, Tanaka R, *et al*: Toxohormones are responsible for cancer cachexia syndrome in nude mice bearing human cancer cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* **38**(Suppl): S48–S52, 1996.
  - 52) Mori M, Yamaguchi K, Honda S, *et al*: Cancer cachexia syndrome developed in nude mice bearing melanoma cells producing leukemia-inhibitory factor. *Cancer Res* **51**(24): 6656–6659, 1991.
  - 53) Terawaki K, Sawada Y, Kashiwase Y, *et al*: New cancer cachexia rat model generated by implantation of a peritoneal dissemination-derived human stomach cancer cell line. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **306**(4): E373–E387, 2014.
  - 54) Kamoshida S, Watanabe K, Suzuki M, *et al*: Expression of cancer cachexia-related factors in human cancer xenografts: an immunohistochemical analysis. *Biomed Res* **27**(6): 275–281, 2006.
  - 55) Todorov PT, McDevitt TM, Meyer DJ, *et al*: Purification and characterization of a tumor lipid-mobilizing factor. *Cancer Res* **58**(11): 2353–2358, 1998.
  - 56) Hirai K, Hussey HJ, Barber MD, *et al*: Biological evaluation of a lipid-mobilizing factor isolated from the urine of cancer patients. *Cancer Res* **58**(11): 2359–2365, 1998.
  - 57) Lowell BB and Flier JS: Brown adipose tissue,  $\beta$ 3-adrenergic receptors, and obesity. *Annu Rev Med* **48**: 307–316, 1997.
  - 58) Hyltander A, Daneryd P, Sandström R, *et al*:  $\beta$ -adrenoceptor activity and resting energy metabolism in weight losing cancer patients. *Eur J Cancer* **36**(3): 330–334, 2000.
  - 59) Bing C, Brown M, King P, *et al*: Increased gene expression of brown fat uncoupling protein (UCP) 1 and skeletal muscle UCP2 and UCP3 in MAC16-induced cancer cachexia. *Cancer Res* **60**: 2405–2410, 2000.
  - 60) Bing C, Russell ST, Beckett EE, *et al*: Expression of uncoupling proteins-1, -2 and -3 mRNA is induced by an adenocarcinoma-derived lipid-mobilizing factor. *Br J Cancer* **86**(4): 612–618, 2002.
  - 61) Busquets S, Sanchis D, Alvarez B, *et al*: In the rat, tumor necrosis factor  $\alpha$  administration results in an increase in both UCP2 and UCP3 mRNAs in skeletal muscle: a possible mechanism for cytokine-induced thermogenesis? *FEBS Lett* **440**(3): 348–350, 1998.
  - 62) Das SK, Eder S, Schauer S, *et al*: Adipose triglyceride lipase contributes to cancer-associated cachexia. *Science* **333**(6039): 233–238, 2011.
  - 63) Bing C, Bao Y, Jenkins J, *et al*: Zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein, a lipid mobilizing factor, is expressed in adipocytes and is up-regulated in mice with cancer cachexia. *Proc Natl Acad Sci USA* **101**(8): 2500–2505, 2004.
  - 64) Russell ST and Tisdale MJ: The role of glucocorticoids in the induction of zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein expression in adipose tissue in cancer cachexia. *Br J Cancer* **92**(5): 876–881, 2005.
  - 65) Hassan MI, Waheed A, Yadav S, *et al*: Zinc  $\alpha$ 2-glycoprotein: a multidisciplinary protein. *Mol Cancer Res* **6**(6): 892–906, 2008.
  - 66) Groundwater P, Beck SA, Barton C, *et al*: Alterations of serum and urinary lipolytic activity with weight loss in cachectic cancer patients. *Br J Cancer* **62**(5): 816–821, 1990.
  - 67) Beck SA, Groundwater P, Barton C, *et al*: Alteration in serum lipolytic activity in cancer patients with response to therapy. *Br J Cancer* **62**(5): 822–825, 1990.
  - 68) Belizario JE, Katz M, Chenker E, *et al*: Bioactivity of skeletal muscle proteolysis-inducing factors in the plasma proteins from cancer patients with weight loss. *Br J Cancer* **63**(5): 705–710, 1991.
  - 69) Cariuk P, Lorite MJ, Todorov PT, *et al*: Induction of cachexia in mice by a product isolated from the urine of cachectic cancer patients. *Br J Cancer* **76**(5): 606–613, 1997.
  - 70) Lorite MJ, Thompson MG, Drake JL, *et al*: Mechanism of muscle protein degradation induced by a cancer cachectic factor. *Br J Cancer* **78**(7): 850–856, 1998.
  - 71) Bossola M, Muscaritoli M, Costelli P, *et al*: Increased muscle proteasome activity correlates with disease severity in gastric cancer patients. *Ann Surg* **237**(3): 384–389, 2003.
  - 72) Tisdale MJ: Are tumoral factors responsible for host tissue wasting in cancer cachexia? *Future Oncol* **6**(4): 503–513, 2010.
  - 73) Guttridge DC, Mayo MW, Madrid LV, *et al*: NF- $\kappa$ B-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia. *Science* **289**(5488): 2363–2366, 2000.
  - 74) Acharyya S, Ladner KJ, Nelsen LL, *et al*: Cancer cachexia is regulated by selective targeting of skeletal muscle gene products. *J Clin Invest* **114**(3): 370–378, 2004.
  - 75) Ladner KJ, Caligiuri MA and Guttridge DC: Tumor

- necrosis factor-regulated biphasic activation of NF- $\kappa$ B is required for cytokine-induced loss of skeletal muscle gene products. *J Biol Chem* **278**(4):2294-2303, 2003.
- 76) Dogra C, Changotra H, Wedhas N, *et al*: TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) is a potential skeletal muscle-wasting cytokines. *FASEB J* **21**(8): 1857-1869, 2007.
  - 77) Mittal A, Bhatnagar S, Kumar A, *et al*: The TWEAK-Fn14 system is a critical regulator of denervation-induced skeletal muscle atrophy in mice. *J Cell Biol* **188**(6): 833-849, 2010.
  - 78) Johns N, Stephens NA and Fearon KC: Muscle wasting in cancer. *Int J Biochem Cell Biol* **45**(10): 2215-2229, 2013.
  - 79) Hershko A and Ciechanover A: The ubiquitin system. *Annu Rev Biochem* **67**: 425-479, 1998.
  - 80) Gomes MD, Lecker SH, Jagoe RT, *et al*: Atrogin-1, a muscle-specific F-box protein highly expressed during muscle atrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* **98**(25): 14440-14445, 2001.
  - 81) Bodine SC, Latres E, Baumhueter S, *et al*: Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science* **294**(5547): 1704-1708, 2001.
  - 82) D'Orlando C1, Marzetti E, François S, *et al*: Gastric cancer does not affect the expression of atrophy-related genes in human skeletal muscle. *Muscle Nerve* **49**(4): 528-533, 2014.
  - 83) Lee SJ: Regulation of muscle mass by myostatin. *Annu Rev Cell Dev Biol* **20**: 61-86, 2004.
  - 84) Tsuchida K, Nakatani M, Uezumi A, *et al*: Signal transduction pathway through activin receptors as a therapeutic target of musculoskeletal diseases and cancer. *Endocr J* **55**(1): 11-21, 2008.
  - 85) Zhu X, Topouzis S, Liang LF, *et al*: Myostatin signaling through Smad2, Smad3 and Smad4 is regulated by the inhibitory Smad7 by a negative feedback mechanism. *Cytokine* **26**(6): 262-272, 2004.
  - 86) Walsh FS and Celeste AJ: Myostatin a modulator of skeletal-muscle stem cells. *Biochem Soc Trans* **33**(Pt6): 1513-1517, 2005.
  - 87) Graham H and Peng C: Activin receptor-like kinases: structure, function and clinical implications. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* **6**(1): 45-58, 2006.
  - 88) Allen DL and Unterman TG: Regulation of myostatin expression and myoblasts differentiation by FoxO and SMAD transcription factors. *Am J Physiol Cell Physiol* **292**(1): C188-C199, 2008.
  - 89) Costelli P, Muscaritoli M, Bonetto A, *et al*: Muscle myostatin signalling is enhanced in experimental cancer cachexia. *Eur J Clin Invest* **38**(7): 531-538, 2008.
  - 90) Liu Y, Cheng H, Zhou Y, *et al*: Myostatin induces mitochondrial metabolic alteration and typical apoptosis in cancer cells. *Cell Death Dis* **4**(2): e494, 2013.
  - 91) Aversa Z, Bonetto A, Penna F, *et al*: Changes in myostatin signaling in non-weight-losing cancer patients. *Ann Surg Oncol* **19**(14): 1350-1356, 2012.
  - 92) Sanchez AM, Candau RB and Bernardi H: FoxO transcription factors: their roles in the maintenance of skeletal muscle homeostasis. *Cell Mol Life Sci* **71**(9): 1657-1671, 2014.
  - 93) Stitt TN, Drujan D, Clarke BA, *et al*: The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. *Mol Cell* **14**(3): 395-403, 2004.
  - 94) Schmitt TL, Martignoni ME, Bachmann J, *et al*: Activity of the Akt-dependent anabolic and catabolic pathways in muscle and liver samples in cancer-related cachexia. *J Mol Med* **85**(6): 647-654, 2007.
  - 95) Jagoe RT, Redfern CP, Roberts RG, *et al*: Skeletal muscle mRNA levels for cathepsin B, but not components of the ubiquitin-proteasome pathway, are increased in patients with lung cancer referred for thoracotomy. *Clin Sci (Lond)* **102**(3): 353-361, 2002.
  - 96) Tardif N, Klaude M, Lundell L, *et al*: Autophagic-lysosomal pathway is the main proteolytic system modified in the skeletal muscle of esophageal cancer patients. *Am J Clin Nutr* **98**(6): 1485-1492, 2013.
  - 97) Naka T, Nishimoto N and Kishimoto T: The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res* **4**(Suppl 3): S233-S242, 2002.
  - 98) Goodman L and Stein GH: Basal and induced amounts of interleukin-6 mRNA decline progressively with age in human fibroblasts. *J Biol Chem* **269**(30): 19250-19255, 1994.
  - 99) Tsujinaka T, Fujita J, Ebisui C, *et al*: Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice. *J Clin Invest* **97**(1): 244-249, 1996.
  - 100) Strassmann G, Fong M, Freter CE, *et al*: Suramin interferes with interleukin-6 receptor binding in vitro and inhibits colon-26-mediated experimental cancer cachexia in vivo. *J Clin Invest* **92**(5): 2152-2159, 1993.
  - 101) Tamura S, Ouchi KF, Mori K, *et al*: Involvement of human interleukin 6 in experimental cachexia induced by a human uterine cervical carcinoma xenograft. *Clin Cancer Res* **1**(11): 1353-1358, 1995.
  - 102) Seruga B, Zhang H, Bernstein LJ, *et al*: Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. *Nat Rev Cancer* **8**(11): 887-899, 2008.
  - 103) Espat NJ, Auffenberg T, Rosenberg JJ, *et al*: Ciliary neurotrophic factor is catabolic and shares with IL-6 the capacity to induce an acute phase response. *Am J Physiol* **271**(1 Pt 2): R185-R190, 1996.
  - 104) Henderson JT, Seniuk NA, Richardson PM, *et al*: Systemic administration of ciliary neurotrophic factor induces cachexia in rodents. *J Clin Invest* **93**(6): 2632-2638, 1994.
  - 105) Akiyama Y, Kajimura N, Matsuzaki J, *et al*: *In vivo* effect of recombinant human leukemia inhibitory factor in primates. *Jpn J Cancer Res* **88**(6): 578-583, 1997.
  - 106) Metcalf D and Gearing DP: Fatal syndrome in mice engrafted with cells producing high levels of the leukemia inhibitory factor. *Proc Natl Acad Sci USA* **86**(15): 5948-5952, 1989.
  - 107) Boengler K, Hilfiker-Kleiner D, Drexler H, *et al*: The myocardial JAK/STAT pathway: from protection to failure. *Pharmacol Ther* **120**(2): 172-185, 2008.
  - 108) Jones SA, Scheller J and Rose-John S: Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. *J Clin Invest* **121**(9): 3375-3383, 2011.
  - 109) Fischer P, Hilfiker-Kleiner D: Survival pathways in hypertrophy and heart failure: the gp130-STAT axis. *Basic Res Cardiol* **102**(5): 393-411, 2007.
  - 110) Heinrich PC, Behrmann I, Müller-Newen G, *et al*: Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem J* **334**(Pt2): 297-314, 1998.
  - 111) Yamamoto T, Sekine Y, Kashima K, *et al*: The nuclear isoform of protein-tyrosine phosphatase TC-PTP regulates interleukin-6-mediated signaling pathway through STAT3 dephosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun* **297**(4): 811-817, 2002.
  - 112) Penna F, Costamagna D, Fanzani A, *et al*: Muscle wasting and impaired myogenesis in tumor bearing

- mice are prevented by ERK inhibition. *PLoS One* **5** (10): e13604, 2010.
- 113) Glass DJ: Signaling pathways perturbing muscle mass. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **13**(3): 225–229, 2010.
  - 114) Baltgalvis KA, Berger FG, Pena MM, *et al*: Interleukin-6 and cachexia in *Apc*<sup>Min/+</sup> mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **294**(2): R393–R401, 2008.
  - 115) Bonetto A, Aydogdu T, Kunzevitzky N, *et al*: STAT3 activation in skeletal muscle links muscle wasting and the acute phase response in cancer cachexia. *PLoS One* **6**(7): e22538, 2011.
  - 116) Chiba F, Soda K, Yamada S, *et al*: The importance of tissue environment surrounding the tumor on the development of cancer cachexia. *Int J Oncol* **44**(1): 177–186, 2014.
  - 117) Shibata M, Nezu T, Kanou H, *et al*: Decreased production of interleukin-12 and type 2 immune responses are marked in cachectic patients with colorectal and gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* **34**(4): 416–420, 2002.
  - 118) Yazawa T, Shibata M, Gonda K, *et al*: Increased IL-17 production correlates with immunosuppression involving myeloid-derived suppressor cells and nutritional impairment in patients with various gastrointestinal cancers. *Mol Clin Oncol* **1**(4): 675–679, 2013.
  - 119) Dalkilic I and Kunkel LM: Muscular dystrophies: genes to pathogenesis. *Curr Opin Genet Dev* **13**(1): 231–238, 2003.
  - 120) Durbeej M and Campbell KP: Muscular dystrophies involving the dystrophin-glycoprotein complex: an overview of current mouse models. *Curr Opin Genet Dev* **12**(3): 349–361, 2002.
  - 121) Blake DJ, Weir A, Newey SE, *et al*: Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol Rev* **82**(2): 291–329, 2002.
  - 122) Acharyya S, Butchbach ME, Sahenk Z, *et al*: Dystrophin glycoprotein complex dysfunction: a regulatory link between muscular dystrophy and cancer cachexia. *Cancer Cell* **8**(5): 421–432, 2005.
  - 123) Lapidos KA, Kakkar R and McNally EM: The dystrophin glycoprotein complex: signaling strength and integrity for the sarcolemma. *Circ Res* **94**(8): 1023–1031, 2004.
  - 124) Costelli P, Reffo P, Penna F, *et al*: Ca<sup>2+</sup>-dependent proteolysis in muscle wasting. *Int J Biochem Cell Biol* **37**(10): 2134–2146, 2005.
  - 125) Barta J, Tóth A, Édes I, *et al*: Calpain-1-sensitive myofibrillar proteins of the human myocardium. *Mol Cell Biochem* **278**(1–2): 1–8, 2005.
  - 126) Tidball JG and Spencer MJ: Expression of a calpastatin transgene slows muscle wasting and obviates changes in myosin isoform expression during murine muscle disuse. *J Physiol* **545**(Pt3): 819–828, 2002.
  - 127) Smith IJ, Aversa Z, Hasselgren PO, *et al*: CALPAIN activity is increased in skeletal muscle from gastric cancer patients with no or minimal weight loss. *Muscle Nerve* **43**(3): 410–414, 2011.
  - 128) Sartorelli V and Fulco M: Molecular and cellular determinants of skeletal muscle atrophy and hypertrophy. *Sci STKE* **2004**(244): re11, 2004.
  - 129) Satchek JM, Ohtsuka A, McLary SC, *et al*: IGF-I stimulates muscle growth by suppressing protein breakdown and expression of atrophy-related ubiquitin ligases, atrogin-1 and MuRF1. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **287**(4): E591–E601, 2004.
  - 130) Sandri M, Sandri C, Gilbert A, *et al*: Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell* **117** (3): 399–412, 2004.
  - 131) Csibi A, Tintignac LA, Leibovitch MP, *et al*: eIF3-f function in skeletal muscles: to stand at the crossroads of atrophy and hypertrophy. *Cell Cycle* **7**(12): 1698–1701, 2008.
  - 132) Frescas D and Pagano M: Deregulated proteolysis by the F-box proteins SKP2 and  $\beta$ -TrCP: tipping the scales of cancer. *Nat Rev Cancer* **8**(6): 438–449, 2008.
  - 133) Puigserver P, Rhee J, Lin J, *et al*: Cytokine stimulation of energy expenditure through p38 MAP kinase activation of PPAR $\gamma$  coactivator-1. *Mol Cell* **8**(5): 971–982, 2001.
  - 134) Stewart CEH, Newcomb PV and Holly JMP: Multifaceted roles of TNF- $\alpha$  in myoblast destruction: A multitude of signal transduction pathways. *J Cell Physiol* **198**(2): 237–247, 2004.
  - 135) Busquets S, Deans C, Figueras M, *et al*: Apoptosis is present in skeletal muscle of cachectic gastro-intestinal cancer patients. *Clin Nutr* **26**(5): 614–618, 2007.
  - 136) Das SK, Eder S, Schauer S, *et al*: Adipose triglyceride lipase contributes to cancer-associated cachexia. *Science* **333**(6039): 233–238, 2011.
  - 137) Murr C, Fuith LC, Widner B, *et al*: Increased neopterin concentrations in patients with cancer: indicator of oxidative stress? *Anticancer Res* **19**(3A): 1721–1728, 1999.
  - 138) Sucher R, Schroecksnadel K, Weiss G, *et al*: Neopterin, a prognostic marker in human malignancies. *Cancer Lett* **287**(1): 13–22, 2010.
  - 139) Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, *et al*: Antioxidant agents are effective in inducing lymphocyte progression through cell cycle in advanced cancer patients: assessment of the most important laboratory indexes of cachexia and oxidative stress. *J Mol Med* **81**(10): 664–673, 2003.
  - 140) Di Marco S, Mazroui R, Dallaire P, *et al*: NF- $\kappa$ B-mediated MyoD decay during muscle wasting requires nitric oxide synthase mRNA stabilization, HuR protein, and nitric oxide release. *Mol Cell Biol* **25**(15): 6533–6545, 2005.
  - 141) <http://www.mirbase.org/>
  - 142) Soares RJ, Cagnin S, Chemello F, *et al*: Involvement of microRNAs in the regulation of muscle wasting during catabolic conditions. *J Biol Chem* **289**(32): 21909–21925, 2014.
  - 143) Mercader JM1, González JR, Lozano JJ, *et al*: Aberrant brain microRNA target and miRISC gene expression in the *anx/anx* anorexia mouse model. *Gene* **497**(2): 181–190, 2012.
  - 144) Kulyté A, Lorente-Cebrián S, Gao H, *et al*: microRNA profiling links miR-378 to enhanced adipocyte lipolysis in human cancer cachexia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **306**(3): E267–E274, 2014.
  - 145) He WA, Calore F, Londhe P, *et al*: Microvesicles containing miRNAs promote muscle cell death in cancer cachexia via TLR7. *Proc Natl Acad Sci USA* **111**(12): 4525–4539, 2014.
  - 146) Zhang Z, Li Z, Li Y, *et al*: MicroRNA and signaling pathways in gastric cancer. *Cancer Gene Ther* **21**(8): 305–316, 2014.
  - 147) Mordes JP, Longcope C, Flatt JP, *et al*: The rat LTW (m) Leydig cell tumor: cancer anorexia due to estrogen. *Endocrinology* **115**(1): 167–173, 1984.
  - 148) Greenway B, Iqbal MJ, Johnson PJ, *et al*: Low serum testosterone concentrations in patients with carcinoma of the pancreas. *Br Med J (Clin Res Ed)* **286** (6359): 93–95, 1983.
  - 149) Heber D and Tchekmedyan NS: Pathophysiology of

- cancer: hormonal and metabolic abnormalities. *Oncology* **49**(Suppl 2): 28–31, 1992.
- 150) Schaur RJ, Fellier H, Gleispach, *et al*: Tumor host relations. I. Increased plasma cortisol in tumor-bearing humans compared with patients with benign surgical diseases. *J Cancer Res Clin Oncol* **93**(3): 281–285, 1997.
- 151) Knapp ML, al-Sheibani S, Riches PG, *et al*: Hormonal factors associated with weight loss in patients with advanced breast cancer. *Ann Clin Biochem* **28**(Pt5): 480–486, 1991.
- 152) Ruud J, Nilsson A, Engström Ruud L, *et al*: Cancer-induced anorexia in tumor-bearing mice is dependent on cyclooxygenase-1. *Brain Behav Immun* **29**: 124–135, 2013.
- 153) Radcliffe JD and Morrison SD: Histidine deficiency, food intake and growth in normal and Walker 256 carcinosarcoma-bearing rats. *Nutr Cancer* **3**(1): 40–45, 1981.
- 154) Torosian MH and Nguyen HQ: Tumors-effective nitrogen traps independent of protein intake. *J Surg Res* **47**(5): 456–459, 1989.
- 155) Zhang P, Chen XP and Fan M: Signaling mechanisms involved in disuse muscle atrophy. *Med Hypothesis* **69**(2): 310–321, 2007.
- 156) D’Orlando C, Marzetti E, François S, *et al*: Gastric cancer does not affect the expression of atrophy-related genes in human skeletal muscle. *Muscle Nerve* **49**(4): 528–533, 2014.
- 157) Ohnuma T: Cancer anorexia and cachexia. In *Cancer Medicine* Bast (eds by RC Jr, Croce CM, Hait WN, Hong WK, Kufe DW, Pollack RE, Weichselbaum RR, Holland JF), 9th Ed, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ 07030, 2015. (in press)
-



## がんを知り，がんと共に生きる

公益財団法人佐々木研究所 附属佐々木研究所 所長  
関谷 剛男

1915年、山極勝三郎博士はコーラートをウサギの耳に塗擦して、世界で初めて人工のがんとして皮膚がんを作りだしました。1934年、現在筆者が所長を務めている研究所の初代所長、佐々木隆興博士は構造既知の化学物質 *o*-アミノアゾトルエンをラットに連続経口投与して肝臓がんを成生させ、世界で初めて内臓に人工がんを作ることに成功しました。当時の体内物質に原因を求める考えに対し、外因性の化学物質が上皮細胞をがん化させることを最初に示した業績です。佐々木博士の逝去一周忌記念の講演会で二代目所長であり、佐々木博士の実験を担当するとともに、後に吉田肉腫を創生した吉田富三博士が、がんに対する見解を述べています。がん研究においては、20世紀の終わりまでには明るい面白い世界がきて、がんを治す薬ができていようであろう。見通しとしては、基本的な問題を残しながらもがんは治されてしまうのではないかと、少なくともがんをもっているけれどもがんでは死なない状態を作りだされていると思うと述べられています。佐々木、吉田博士から30年後、国立がんセンター研究所の杉村隆博士は、変異原物質である *N*-メチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン (MNNG) の経口投与でラットに胃がんを成生させることで、がんはDNAの病気であることを証明されました。世界に冠たる日本の発がん研究の始まりから100年後の現在、DNA異常が様々な分子機構でがんを作りだすことが明らかにされ、基本的な問題の多くは解明されています。がん研究の進展を背景とした抗がん薬もたくさんできています。しかし、21世紀に入って15年の現在、がんは治されてしまうのではないかとの見通しへの答えは限定的です。

2014年度の第73回日本癌学会学術総会のテーマが、「がんを知り，がんを制する」でした。DNA塩基配列決定技術の飛躍的発展をはじめとするがんの分子生物学の進歩で発がん機構が詳細に解析され、

様々な遺伝子異常とその結果としての特定蛋白質の異常発現、あるいはその消失が次々と明らかにされました。がんで異常発現する蛋白質に対しては、分子標的薬が開発され有効な治療が行われています。しかし、がんを一生懸命知ってもなかなか制することができていないのが現状です。そこで制することは少し置いておいて、「がんを知り，がんと共に生きる」、吉田博士のがんをもっているけれどもがんでは死なない状態を作りだす工夫を探ることも一つの道ではないかと考えます。

人が生活していくかぎり、様々な発がん性物質に曝され、DNAに傷が付き、複数の異常遺伝子が蓄積してしまうことは必然です。したがって、がんの発生はわれわれにとって避けられない自然現象です。このがんへの対応として、これまではがんの撲滅が大前提でがん細胞を殺すことが至上命令でした。臓器を切除し、正常細胞を犠牲にして、副作用を覚悟の上でがん細胞すべてを殺し、取り除く努力をしてきました。しかし、がんによる粗死亡率年次推移は、公益財団法人がん研究振興財団発行の「がんの統計'14」に掲載されたデータでは、右肩上がりのままです。最近までの約50年をたどってみると、1960年の死亡率100.4から毎年平均3.5ポイントずつ上昇し、2013年には290.3に達しています。上昇カーブの角度は上向きのままで下がる傾向はみられません。この間、国をあげてのがん研究は、1984～2013年までの30年間、三度の対がん10か年総合戦略を繰り返して、努力してきました。しかし、がんの死亡率でみるかぎり、その努力は報われていません。

なぜ未だがんを制することができないのか、その答えもがんの分子生物学の進展が教えています。がんを作りだしている複数異常遺伝子のセットは、がんの種類が違えばもちろん違い、同じ臓器のがんでも患者が違えば違います。また、同じ患者の同じ臓器に出現したがんの間でも違います。さらに患者の

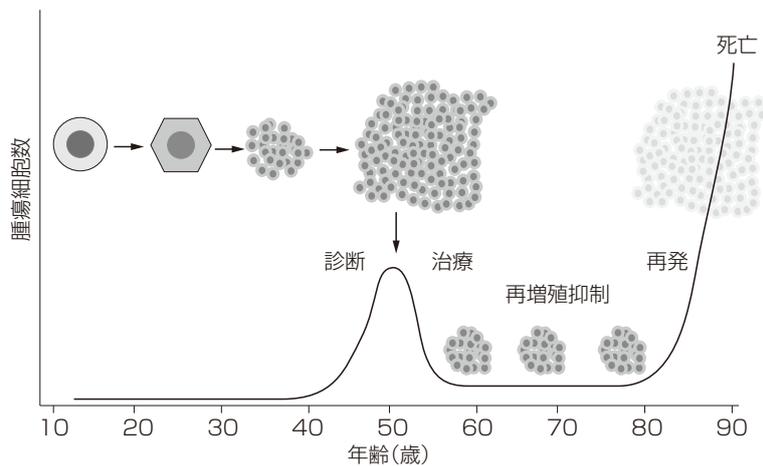


図 1 がんと共に生きる

がんを構成しているがん細胞の間でも蓄積異常遺伝子の構成が違ってきます。まったく同じ異常遺伝子構成のがん細胞は一つとしてないことが明らかにされています。このがんの不均一性が大部分を除去しても、どうしても残ってしまうがん細胞の存在を許し、その再増殖が人の命を奪っています。

これまで多くの研究は、がん細胞自体の中身を分子レベルに調べていくことが中心でした。しかし、それでは何が明かかなかったわけです。それならば逆にその中身はどうであれ、できてしまったがんを増殖制御の効かない悪性新生物として外側から眺めることが必要と考えます。どうせいつかはできるものであれば、できてしまったものはしかたがないと考え、生活の質にかかわる部分は手術などで取り除くが、その生活の質までを犠牲にして完全に取り除く努力は控えて、残った部分は自分の身内にとらえ、何とかする工夫をしてはどうかということです。残ったがん細胞が再増殖し、がんの再発と診断されるまで、がんによって、また患者個人によって異なりますが、数か月から数十年と様々です。再増殖を開始するまでの期間、がんは細胞分裂をしない休眠状態、ドーマント状態にあるとされています。この期間の長さが再発までの期間を決めています。ドーマント状態の期間を長くする工夫ができれば、「がんと共に生きる」道が開けるのではないかと考えます。

図 1 に「がんと共に生きる」状況を描いてみました。正常細胞の一つに遺伝子変異が起こって、その細胞ががん化の道を歩み始め、20年ほどの期間にさらに遺伝子変異の蓄積で増殖制御の効かない細胞集団ができます。この細胞集団がある大きになるとがんが診断されます。診断されたがんに対しては治

療が行われます。治療の結果、がん細胞の数を減らすことはできます。しかし、すべてを取り去ることはたいへん難しく、がん細胞が残されることになります。治療後、薬剤抵抗性で取り残されたがん細胞、静止期にとどまっているがん幹細胞、転移したがん細胞などが、それぞれを取り巻く微小環境のなかで、再発までの数か月から数十年の間ドーマント状態にいるわけです。がんが診断される前の正常細胞から、がん化への道をたどってきた細胞集団にもこのドーマント状態はあると考えられます。このドーマント状態を生涯を全うするまで保つことができれば、「がんと共に生きる」こととなります。

がん細胞のドーマント状態からの増殖再開は、その細胞の新たな遺伝子変化でもたらされるものではなく、取り巻く環境を形成している様々な細胞で構成される間質細胞とのネットワークにおける相互作用でもたらされると考えられています。がんそのものを標的とするのではなく、がんの外側、がんの微小環境をうまく利用することで、ドーマント状態のがん細胞を休眠したままに保つ工夫があるはずだと考えます。

がん組織、あるいはがん細胞自体の解析から遺伝子レベル、蛋白質レベルなど様々な切り口でがん側の実態が明らかにされてきました。この実態解明を踏まえて、間質細胞ネットワークで大きく包まれたがんの外側からみたがんの実態解明の研究が重要と思われれます。そこにがんを殺さず、生かさず、生涯付き合っていくので、どうぞおとなしくして欲しいという願いをかなえてくれる、「がんを知り、がんと共に生きる」道が見いだされるのではないかと考えます。



## I. 神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor: NET) の概念と現在の課題

NETは細胞内に分泌顆粒を有する細胞に由来すると考えられる腫瘍で、全身の臓器から発生するが消化器系NETが多い。従来、過剰なホルモンに基づく症状で患者を悩ませる機能性NETに関心が寄せられる傾向があったが、近年、非機能性NETの増加が顕著で、その悪性化への対処が臨床上の重要課題となっている。切除術が唯一の完治の道である。いったん肝転移すれば治療は難渋する。分子標的薬の有効性が示されて、治療法の選択肢が増えたことは朗報であるが、多くの治療法をどのように組み合わせる治療するかについては、コンセンサスはない。稀少疾患であるために臨床試験が困難であるが、国際的共同臨床試験に本邦も参加している。

## II. 本邦でのNETの発生頻度

NETは、従来まれな腫瘍と考えられていたが、国際的なNET患者数の増加が報告されている。米国のSEER Databaseの登録例の解析では、①最近20年間で全NET患者数が約5倍に増加していること、②消化器NETが全体の約60%を占め、次に肺・気管支・胸腺が約25%であること、③初診時に肝転移を伴っている場合が約25%、リンパ節転移を伴う場合が約25%と高いことが報告された<sup>1)</sup>。本邦でItoらが実施した調査結果を表1, 2に示す<sup>2, 3)</sup>。2005年の結果では、1年間の膵NETの新規発症数は10万人当たり1.01人、消化管NETのそれは2.10人であったが、2010年に行った調査では、膵NETが1.27人、消化管NETが3.51人と2005年に比して膵NET、消化管NETともに発生数の増加を認めている。2010年の調査では、膵NETは非機能性膵NETの増加が著しい。本邦での消化器NETは直腸と胃・十二指腸領域に多く発生して、欧米で発生頻度

の高い気管支狭窄や心臓の弁膜疾患（いわゆるカルチノイド症候群）を引き起こす小腸NETは少ない。この傾向は韓国や台湾でも同じでアジアに共通と考えられる<sup>4, 5)</sup>。

## III. NETの病理学的分類の変遷

NETは当初、小腸NETをカルチノイドと命名し、浸潤傾向に乏しく良性で転移しない腫瘍と推測されたが、浸潤し肝転移を来すことが明らかにされ、NETを悪性化する腫瘍と把握することの重要性が認識された。2000年WHOの消化器系腫瘍病理分類でカルチノイドの呼称が消えた。2010年には客観的なKi67指数を用いるGrade分類(図1)に基づく、neuroendocrine neoplasia (NEN)分類が採用され現在に至っている(表3)<sup>6)</sup>。この分類の理論的根拠はNET患者の予後調査において、G1, G2, G3と分け生存曲線を描くと、それらが統計的に有意に分離することにある(図2)<sup>7, 8)</sup>。しかし、Ki67指数の区切り方に関しては異論が有り、将来変更される可能性も考えられる。進行度分類としてTNM分類が利用されるが、米国とEUのTNM分類に違いがあり、両者の統合が望まれている<sup>9)</sup>。

一方、臨床的にNET患者を診察する際に、ホルモン症状の有無、発生臓器はどこか、遺伝性疾患に随伴するNETかなどをチェックして診療を進めることが重要である。それぞれによって治療が異なってくるからである(表4)。

## IV. 機能性NETの診断と治療

インスリノーマやガストリノーマ、VIPオーマ、グルカゴノーマなどの機能性NETは、腫瘍が小さい時から特有のホルモン症状を発現して患者を悩ませる。低血糖や消化性潰瘍、激しい下痢、糖尿病や皮疹などの患者を診て、それぞれに対応する機能性NETを想起することが第一歩である。それができ

表 1 膵内分泌腫瘍の疫学の推移

2005年*	1年間の受療者数(人)	有病患者数(人) (人口10万人当たり)	1年間の新規発症率(人) (人口10万人当たり)
機能性腫瘍	1,627	1.27	0.50
非機能性腫瘍	1,218	0.95	0.51
全体	2,845	2.22	1.01
2010年**	1年間の受療者数(人)	有病患者数(人) (人口10万人当たり)	1年間の新規発症率(人) (人口10万人当たり)
機能性腫瘍	1,105	0.88	0.40
非機能性腫瘍	2,274	1.81	0.87
全体	3,379	2.69	1.27

\*:文献<sup>2)</sup>, \*\*:文献<sup>3)</sup>より引用

表 2 消化管神経内分泌腫瘍の疫学の推移

2005年*	1年間の受療者数(人)	有病患者数(人) (人口10万人当たり)	1年間の新規発症率(人) (人口10万人当たり)
前腸	1,338	1.05	0.64
中腸	423	0.33	0.20
後腸	2,645	2.07	1.26
全体	4,406	3.45	2.10
2010年**	1年間の受療者数(人)	有病患者数(人) (人口10万人当たり)	1年間の新規発症率(人) (人口10万人当たり)
前腸	2,107	1.67	1.20
中腸	290	0.23	0.15
後腸	5,690	4.52	2.12
全体	8,087	6.42	3.57

\*:文献<sup>11)</sup>, \*\*:文献<sup>12)</sup>より引用

腫瘍細胞の増殖性の程度(Grade)による分類

Grade	G1	G2	G3
Ki67 指標 (%)	≤ 2	3-20	> 20
核分裂像数 (MI)	< 2	2-20	> 20

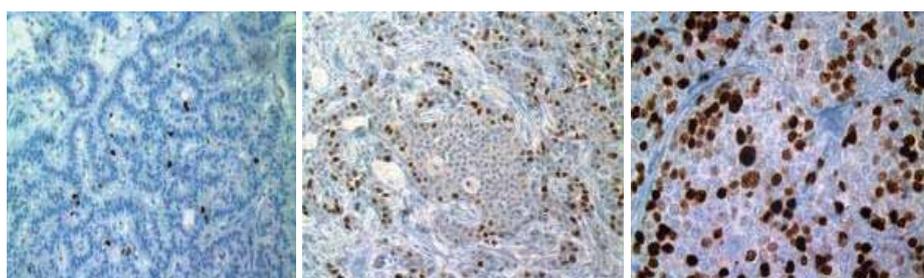


図 1 病理分類 (EU/WHO/米国, 文献<sup>6)</sup>より引用)

れば鑑別診断へ進んで早期診断が実現する(表 5)。機能性 NET は、症状発現時に 1 cm 以下のことも多く、通常の画像診断法で描出が困難で診断が遅れる原因の一つとなっている。膵・十二指腸領域の機能性 NET の局在診断には今村法と呼ばれる選択的動脈内刺激薬(セクレチン, カルシウム)注入法(SASI test)が有用である<sup>10)</sup>。SASI test は 1987 年に *Ann*

*Surg* 誌上に報告したが、膵・十二指腸領域の機能性 NET の栄養動脈を同定することにより、ガストリノーマや VIP オーマ, グルカゴノーマなどとともに腫瘍を形成しない focal nesidioblastosis の局在診断に有用である<sup>11-14)</sup>。外科的切除術の術前局在診断法として欠かせない。また, NET が細胞膜上にソマトスタチン受容体 (SR) を有していることを利用し

表 3 膵・消化管 NET の WHO 病理分類 2010 (文献<sup>6</sup>より引用)

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
I. カルチノイド	1. 高分化内分泌腫瘍 (WDET) 2. 高分化内分泌癌 (WDEC) 3. 低分化内分泌癌/小細胞癌 (PDEC)	1. NET G1 2. NET G2 3. NEC (大細胞または小細胞癌)
II. Mucocarcinoid	4. 混合腺・内分泌癌 (MEEC)	4. 混合腺・内分泌癌 (MANEC)
III. Mixed forms carcinoid-adenocarcinoma		
IV. Pseudotumor lesions	5. 腫瘍様病変 (TLL)	5. 過形成・前癌病変

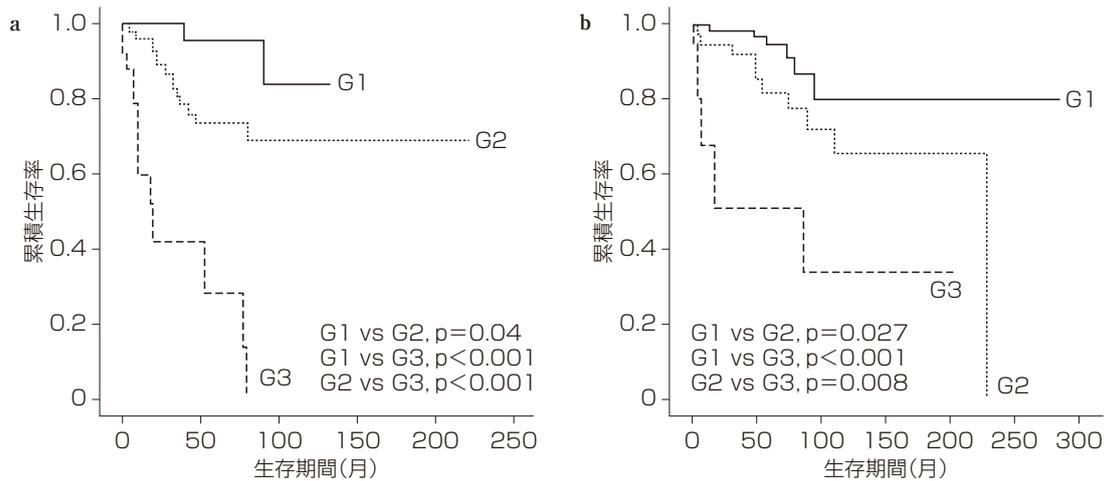


図 2 Grade 別生存率

a: 前腸 NET。(文献<sup>7</sup>より引用)

b: 中腸および後腸 NET。(文献<sup>8</sup>より引用)

表 4 診療に際して考慮すべき NET 分類

ホルモン症状の有無	機能性 NET, 非機能性 NET
発生部位	前腸: 肺・気管支, 胃, 膵・十二指腸 中腸: 小腸, 虫垂, 結腸右半 後腸: 結腸左半, 直腸
遺伝性疾患に随伴するか, 否か	NET が発生する遺伝性疾患 多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1) Von Hippel-Lindau 病 神経線維腫症 1 型 (NF1) 結節硬化症 (TSC)
病理分類	WHO 分類 (2010 年版) NET G1: Ki67 < 2% G2: Ki67 2-20% NEC: Ki67 > 20% 腺癌と混合: MANEC 過形成と前腫瘍性病変 TNM 分類: 進展度分類 T: NET の大きさと浸潤性の程度 N: リンパ節転移の有無とその程度 M: 肝転移などの遠隔転移の有無

た<sup>111</sup>In (インジウム) オクトレオチド・シンチグラフィ (SRS: 間もなく承認予定) は NET の全身分布の検索に有用である<sup>15)</sup>。最近<sup>16)</sup>は<sup>68</sup>Ga-DOTATOC/

PET/CT (未承認) がより精度が高い診断法として国際的に使用されている。このような NET に特有な画像診断法は診療に必須と考えられる<sup>15, 16)</sup>。

表 5

機能性 NET	好発部位	悪性 (%)	ホルモン症状
ガストリノーマ	胃, D, P	90	胃酸過剰分泌, DU, RE
インスリノーマ	P	10	低血糖
VIP オーマ	P, D	40	水様性下痢, 脱水
グルカゴノーマ	P	70	DM, 紅斑
ソマトスタチノーマ	P, D	80	DM, 胆石
セロトニン産生腫瘍	小腸・肺気管支	60	カルチノイド症候群
非機能性 NET	P, 直腸, 胃	80	無症状

D: 十二指腸, P: 膵臓, DU: 十二指腸潰瘍, RE: 逆流性食道炎, DM: 糖尿病  
 説明: インスリノーマとグルカゴノーマは、専ら膵臓に発生する。他の NET も膵・十二指腸領域の発生が多いが腸管にも発生する。ガストリノーマは肝臓や卵巣、胸部の心膜に発生する。

機能性 NET の最善の治療は、治癒切除術である。しかし、遠隔転移を来した場合や再発に対しては治療法が種々あり、その選択が課題となる。オクトレオチド LAR 注射が症状緩和と腫瘍増殖抑制に有用であり、消化管 NET に承認されている<sup>17, 18)</sup>。肝転移に対しては、腫瘍量削減による症状緩和のための肝切除術や radiofrequency ablation (RFA) と肝動脈塞栓療法などの局所療法、それに抗 NET 薬を用いる集学的治療が行われる<sup>19)</sup>。薬物治療に関しては次章で述べる。

## V. 非機能性 NET の増加と治療薬の開発

非機能性 NET 患者が近年増加しているが、初診時に肝転移を伴う NET 患者が約 25% と多い。一方、画像診断法でたまたま見つかる小さな非機能性膵 NET を切除すべきか、否かで悩む医師がいるかもしれないが、本邦のガイドライン<sup>20)</sup>では NCCN のガイドライン<sup>21)</sup>と同様に膵 NET は、すべて切除が推奨される。しかし、患者が高齢の場合は年齢や健康状態などを勘案して、治療法を患者と相談しながら進めるのがよいと考えられる。若い患者の場合には、信頼できる膵臓外科医に切除を依頼することが推奨される。非機能性 NET の治療の原則は治癒的切除であるが、進行例に対しては抗 NET 薬治療が必要となる。最近、開発された mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害薬のエベロリムスとマルチキナーゼ阻害薬であるスニチニブの二つの分子標的薬は、膵 NET (G1, G2) に対する大規模臨床試験で progression free survival が偽薬に比し有意に延長することが示されている<sup>22-24)</sup>。また、長らく本邦で承認されていなかったストレプトゾシンが、

ようやく抗 NET 薬として承認された<sup>25)</sup>。NEC に対しては小細胞肺癌に準じた白金製剤をベースとして、イリノテカンまたはエトポシドを併用する治療が推奨されている<sup>24)</sup>。分子標的薬に関しては、副作用に特徴があるので個々の患者の状態を勘案して選択されている。

## VI. 多発性神経内分泌腫瘍症 1 型 (multiple endocrine neoplasia type 1: MEN1) に伴う膵・十二指腸 NET

遺伝性疾患に伴う NET のなかで最も頻度の高いのが、MEN1 の膵・十二指腸 NET である。本邦の MEN に関する研究者集団として MEN コンソーシアムが Sakurai らによって設立されて、患者登録事業を行っている。すでに MEN 診療ガイドブックを出版して、インスリノーマやガストリノーマについての論文をまとめている<sup>26)</sup>。NET は多発性、若年発症のインスリノーマが多く<sup>27)</sup>、ガストリノーマは、①必ず十二指腸に発生し、②半数以上は多発性で時に無数であり、③その一部が膵ガストリノーマを合併し、④治癒切除術が可能であることが報告されている<sup>28)</sup>。

## VII. SR に着目した治療薬

徐放性製剤のオクトレオチド LAR<sup>®</sup> の NET の増殖抑制作用が、大規模な無作為化臨床試験で進行性中腸 NET に対して証明され<sup>24)</sup>、本邦でも消化管 NET の治療薬として承認された。peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) は、SR に親和性のあるソマトスタチン類似化合物 DOTATO など<sup>98Y, <sup>117</sup>Lu</sup>などの放射性同位元素を結合させて静

脈から投与して、 $\beta$ 線によるNET細胞死をもたらす内照射治療である<sup>29)</sup>。PRRTは、骨髄抑制による全血球減少症や白血病発症が約4%などと重篤な副作用があるものの、CR+PRが約33%、腫瘍制御率が約85%という好成績が報告されている<sup>30)</sup>。

## VIII. 日本神経内分泌腫瘍研究会の設立と 未来への展望

2012年9月に公的NET研究会として日本神経内分泌腫瘍研究会 (Japan NeuroEndocrine Tumor Society: JNETS) が設立された。①肺・気管支・胸腺NETと消化器NETの登録事業、②診療ガイドラインの改定、③プロジェクト研究の促進、④学術集会の開催などを事業として活動している。全国の300を超える診療科が施設会員に登録していただいた。NETの基礎的、臨床的試験促進の場として順調に発展して欲しいと願っている。診療環境の改善については、当分の間国際的に後れをとっているSRSの承認やPRRTの導入、血液マーカーの承認などがテーマとなる。

## 文 献

- 1) Yao JC, Hassan M, Phan A, *et al*: One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* **26**(18): 3063-3072, 2008.
- 2) Ito T, Sasano H, Tanaka M, *et al*: Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* **45**(2): 234-243, 2010.
- 3) Ito T, Igarashi H, Nakamura K, *et al*: Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol* 2014 Feb 6. [Epub ahead of print]
- 4) Tsai HJ, Wu CC, Tsai CR, *et al*: The epidemiology of neuroendocrine tumors in taiwan: a nation-wide cancer registry-based study. *PLoS One* **8**(4): e62487, 2013.
- 5) Cho MY, Kim JM, Sohn JH, *et al*: Current Trends of the Incidence and Pathological Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs) in Korea 2000-2009: Multicenter Study. *Cancer Res Treat* **44**(3): 157-165, 2012.
- 6) Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, *et al*: WHO Classification of Tumours of the Digestive System, Fourth Edition. IARC Press, Lyon, 2010.
- 7) Pape UF, Berndt U, Müller-Nordhorn J, *et al*: Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* **15**(4): 1083-1097, 2008.
- 8) Jann H, Roll S, Couvelard A, *et al*: Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer* **117**(15): 3332-3341, 2011.
- 9) Klöppel G, Rindi G, Perren A, *et al*: The ENETS and AJCC/UICC TNM classification of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* **456**(6): 595-597, 2010.
- 10) Imamura M, Takahashi K, Adachi H, *et al*: Usefulness of selective arterial secretin injection test for localization of gastrinoma in the Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* **205**(3): 230-239, 1987.
- 11) Imamura M, Takahashi K, Isobe Y, *et al*: Curative resection of multiple gastrinomas aided by selective arterial secretin injection test and intraoperative secretin test. *Ann Surg* **210**(6): 710-718, 1989.
- 12) Service FJ, Natt N, Thompson GB, *et al*: Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab* **84**(5): 1582-1589, 1999.
- 13) Nakayama S, Yokote T, Kobayashi K, *et al*: VIPoma with expression of both VIP and VPAC1 receptors in a patient with WDHA syndrome. *Endocrine* **35**(2): 143-146, 2009.
- 14) Okauchi Y, Nammo T, Iwahashi H, *et al*: Glucagonoma diagnosed by arterial stimulation and venous sampling (ASVS). *Inter Med* **48**(12): 1025-1030, 2009.
- 15) 中本裕士: NETの局在診断, ソマトスタチン受容体シンチグラフィ (SRS). *コンセンサス癌治療* **11**(3): 162-164, 2012.
- 16) Kroiss A, Putzer D, Decristoforo C, *et al*: <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC uptake in neuroendocrine tumour and healthy tissue: differentiation of physiological uptake and pathological processes in PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **40**(4): 514-523, 2013.
- 17) Oberg KE, Reubi JC, Kwekkenboom DJ, *et al*: Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy. *Gastroenterology* **139**(3): 742-753, 2010.
- 18) Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, *et al*: Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* **27**(28): 4656-4663, 2009.
- 19) 大塚隆生, 田中雅夫: 集学的治療. 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診断・治療実践マニュアル (監/今村正之), 総合医学社, 東京, 2011, pp195-202.
- 20) JNETS膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン作成委員会/編: 膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン. 第1版, 金原出版, 東京, 2015.
- 21) National Comprehensive Cancer Network: Neuroendocrine tumors of the pancreas (Islet cell tumors). In Neuroendocrine tumors, NCCN Guidelines Ver 1, 2012, <http://www.NCCN.org/>
- 22) Yao JC, Shah MH, Ito T, *et al*: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* **364**(6): 514-523, 2011.
- 23) Ito T, Okusaka T, Ikeda M, *et al*: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumours: a subgroup analysis evaluating Japanese patients in the RADIANT-3 trial. *Jpn J Clin Oncol* **42**(10): 903-911, 2012.
- 24) Raymond E, Dahan L, Raoul JL, *et al*: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* **364**(6): 501-513, 2011.
- 25) Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, *et al*: Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **346**(2): 85-91, 2002.
- 26) Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, *et al*: Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database. *Clin Endocrinol (Oxf)* **76**(4):

- 533-539, 2012.
- 27) Sakurai A, Yamazaki M, Suzuki S, *et al*: Clinical features of insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: analysis of the database of the MEN Consortium of Japan. *Endocr J* **59**(10): 859-866, 2012.
- 28) Imamura M, Komoto I, Ota S, *et al*: Biochemical curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *World J Gastroenterol* **17**(10): 1343-1353, 2011.
- 29) Kumar Gupta S, Singla S, Damle NA, *et al*: Diagnosis of Men-I Syndrome on  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC PET-CT and Role of Peptide Receptor Radionuclide Therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE. *Int J Endocrinol Metab* **10**(4): 629-633, 2012.
- 30) Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, *et al*: Radiolabeled somatostatin analog [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTATA<sup>0</sup>, Try<sup>3</sup>] octretate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* **23**(12): 2754-2762, 2005.
-



## がん専門薬剤師海外研修から得たもの

徳島赤十字病院 薬剤部  
組橋 由記

1994年米国で抗がん薬の過剰投与による医療事故「ダナ・ファーバー事件」は本邦にも大きな衝撃をもたらした。本邦でも同様の抗がん薬による医療事故が多く発生し、社会問題となっている。薬剤師には医師の処方指示の監査、疑義照会の義務がある。しかし、がん薬物療法は進歩が早く、また複雑かつ多種多様な投与方法、投与スケジュールであるため監査実施者の経験や知識に依存することになる。その結果、十分な監査、疑義照会ができない場合は抗がん薬による医療事故の原因となり得る。事故を未然に防ぐには抗がん薬、輸液、支持療法などを時系列に記載したレジメンの作成、それらの理解と管理が重要である。筆者は2010年11月に小林がん学術振興会の第2回がん専門薬剤師継続教育助成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充実を含めて自施設での取り組みを紹介したい。

徳島赤十字病院(当院)は地域がん診療連携拠点病院であり、多くの職種が協力し、手術、放射線治療、化学療法、緩和ケアの提供をとおして地域の患者に貢献できるよう取り組んでいる。院内全体のシステム整備としては、抗がん薬の適正使用と曝露対策が重要である。

適正使用については、院内で使用される抗がん薬レジメンの審査を委員会で検討し、病院全体として適正使用を確認していく必要がある。当院では、2006年より薬剤師が医療安全の観点から、レジメンを審査する委員会(抗がん剤適正使用委員会)の運営を行い、審査レジメンの適正を医師らとともに検討した後、制吐薬や過敏症対策、ハイドレーションなどの支持療法をセット化して電子カルテに登録している。特に外来化学療法では多くの患者が治療を受けることになり、医師の指示確認や点滴投与準備

など看護師の業務は煩雑になるが、セット化によって業務の効率化につながったと考えられる。また、支持療法に関するガイドラインに沿った標準的な対策を行うことによって、副作用の初期マネジメントが可能となった(たとえば予測される悪心・嘔吐に対する制吐薬)。

次に曝露対策においては、抗がん薬の適正な取り扱いの啓蒙を行い、職業曝露の予防の実践が必要である。当院では、ほぼすべての抗がん薬の調製を薬剤部内の無菌調製室にてクラスⅡBの安全キャビネットを使用し、薬剤師が交代で行っている。複数の薬剤師が調製しており、個々のバイアル操作が未熟であれば汚染を引き起こす可能性がある。当院は、入職1年目で高カロリー輸液や一般注射薬の調製を経験しながら2か月間で一般的操作を習得し、その後、抗がん薬調製のトレーニングを開始している。そのためか幸いにも今日まで抗がん薬の曝露事故は発生していない。また、シクロフォスファミドやベンダムスチン、イフォスファミドのような揮発性の抗がん薬については、閉鎖式器具を用いて調製しており、投与時も閉鎖式の点滴セットを用いて投与している。今後はすべての抗がん薬調製に拡大していきたいと考えている。

さらに患者の最も近くで行える医療安全対策は、副作用対策と考えられる。海外研修の前より外来化学療法室専従の薬剤師として、注射抗がん薬だけでなく経口抗がん薬、分子標的薬の薬剤管理指導にかかわっていたが、帰国後は副作用モニタリングの効率化と副作用対策の充実を課題として取り組んだ。従来は医師の診察終了後に薬剤師が副作用モニタリング・アセスメントを行い、血液検査の結果を評価した後に抗がん薬調製開始の連絡を行っていた。副作用モニタリングの結果、支持療法の変更や追加が必要な場合は随時医師へ提案していたが、一度診察が終了していることから、十分な情報提供ができな

かったこともあった。患者のいちばん近くでの安全対策が不足していた可能性もある。

2014年より必要な条件を満たした薬剤師（がん専門薬剤師など）が、抗がん薬に関する必要事項を患者の同意の下指導することにより、「がん患者指導管理料3」を算定できるようになった。これまでは注射抗がん薬を投与される患者に薬剤師がかかわることにより、外来化学療法加算を包括で算定していたが、経口抗がん薬単剤、経口分子標的薬単剤を使用する患者に薬剤師が専門的にかかわることに対しても評価されるようになった。われわれは、この「がん患者指導管理料3」をきっかけに、薬剤師による副作用モニタリング・アセスメント、それに続く支持療法などの処方提案を円滑に実施できるよう、医師、看護師、医療業務課などと検討し、医師の診察前面談を開始した。患者は来院すると血液検査を行い、その結果がそろそろまでの間、待合室で待機している。この時間を利用して、プライバシーに配慮した診察室でがん専門薬剤師と面談を行っている。

副作用のモニタリング・アセスメントにはスキルが必要である。患者が自宅で困っていた症状、現在も続いている症状などについてあらゆる角度から話を聴取し、薬剤の影響なのか、病状によるものなのか、併存疾患によるものなのかを推論しながら面談を進めていく。そのなかで追加で必要と思われる血液検査やエコー検査などについては、診察前に医師と検討することができる。当院は地方の病院であり、70歳を超える高齢者が大半を占める。自分の症状を医療者へ適切に伝えることができない場合もあり、副作用対策を十分に行いながら抗がん薬の効果を最大限に発揮していくためにも専門薬剤師による面談は重要であると感じている。特にTS-1やカペシタビンは胃がん、大腸がんのkey drugであるが、悪心や食欲低下、手足症候群が原因となり継続して服用できない症例もみられる。適切な悪心対策、保湿・保護対策を行うこと、症状に応じた適切な減量をそれぞれ提案することによって治療継続をサポートすることができ、治療完遂に貢献できると考えら

れる。また、肺がんではEGFR-TKIによる皮膚障害が問題となる。高齢の男性の場合は保湿の習慣がないことも多く、早期から皮膚乾燥や痤瘡様皮疹を経験することとなり、効果があるにもかかわらず治療継続を拒否する場合もみられる。丁寧に面談し、看護師と情報共有を行いながら、外用薬の使用方法の再指導や患者教育にかかわっている。また、間質性肺炎は致命的な副作用であり、初期症状を十分理解してもらい、早期に対処できるよう患者指導に注意している。面談の度に繰り返し説明することによって、患者の理解が進むと感じている。

さらに自宅で副作用を経験した場合、救急外来を受診する場合もある。当院の過去の救急受診調査の結果では、悪心や下痢などの消化器症状による受診が最も多く、支持療法によってマネジメント可能であった事例が大半であると考えられた。安全に適正に外来化学療法を施行するためには、在宅でマネジメントできる症状に対する薬剤をあらかじめ準備し、それらの薬剤を適切に使用できるよう指導している。また、現在の支持療法が適切であるかどうか、定期的な救急受診調査を行って現状を把握し、不足している点や過剰な点についても検討を重ねていく必要があると考えている。

近年、分子標的薬や免疫チェックポイント薬など従来の抗がん薬とは異なった薬剤の承認が加速しており、今後、様々ながん種において多くの新しい機序をもつ薬剤を使用することが可能になると考えられる。地域の総合病院ではそれぞれの症例は多くないが多種多様な疾患を経験するため、がん専門薬剤師は様々な薬剤の知識を習得し、目の前の患者に対応していかなければならない。専門薬剤師として新しい知識を得ながら経験を積み、多職種と協働して地域の患者のため取り組んでいきたいと考えている。

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、日本全国のがん専門薬剤師教育に対する継続的な支援をお願いしたい。



近畿大学医学部附属病院 看護部  
小山富美子

## はじめに

今から3年前の2012年8月26日～9月1日の7日間、小林がん学術振興会 第2回がん看護専門看護師海外研修助成事業に参加させていただく機会を得た。本稿では、その研修での学びとその後の専門看護師活動における成果について報告する。

### I. 研修の概要

4日間の研修はカリフォルニア州サンフランシスコにあるUCSF Medical Center at Mt. Zion (Cancer Center), Medical Center at Parnassus (Oncology Unit/Oncology Outpatient Clinic), UCSF School of Nursing/Medical Center, Stanford Medical Center Out Patients Areaでの見学とclinical nurse specialist (CNS)の活動を知るためのシャドーイング、CNS, nurse practitioner (NP)として活躍されている二人の高度実践看護師(advanced practice nurse: APN)によるCNS活動やAPN教育システムについてのレクチャー、さらに在米の日本人で看護師および看護教育者である二人のコーディネーターによる米国でのCNSの活用や看護管理、看護教育および政策、シャドーイング前の英語トレーニングといった豊富な内容のカリキュラムであった。筆者自身が研修を受けるに当たって目的としたことは三つである。①CNS, NPががん看護の質向上を実現するための組織での責任と実践の仕組みについて知ること、②がん治療を受ける患者・家族への支援体制、教育体制と、それに対するCNS, NPが果たす役割を理解し、自施設の支援体制を検討することで病院から地域につなぐがん看護の在り方への示唆を得ること、③CNS, NPの実践と研究の実際、エビデンスの構築や活用の実際を知り、自己の活動に生かす示唆を得ることであった。

## II. 研修での学び

これらの目的については、以下のことが得られた。

①UCSF Breast Care CenterのCNSは、雇われた部門で専門性の高い実践を軸にした活動に専心し、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、各冊子などの情報提供を行う部署の専属職員、Art for Recoveryなど専門家が配置され、CNSは組織内のあらゆる専門家と協働し、患者教育、がんサバイバー支援を早期から実践に組み込んでいた。③CNSやNPはONS (oncology nursing society)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 put evidence practice: PEPの構築)しており、看護活動に生かせるよう、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た。これらの学びから特にCNSの制度と活用、CNSの活動と姿勢について以下に述べ、次に筆者のCNS活動への研修後の活動と研修成果の活用について述べたい。

## III. CNSの制度と活用

本邦の専門看護師の英語表記はcertified nurse specialist (CNS)であり、米国ではclinical nurse specialist (CNS)である。どちらも大学院修士課程のCNSコースを修了し、認定試験の合格を得ること、5年ごとの更新審査があるといった教育や認定制度は共通しており、それぞれの特定分野における高度看護実践とその活動を基にした研究や教育など専門性の高い実践と幅の広い活動を担う点でも共通している。まず、本邦の専門看護師制度について説明すると、1996年に開始され「複雑で解決困難な看護問題を持つ個人、家族及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ための、特定の専門看護分野の知識・技術を深めた専門看護師を社会に

送り出すことにより、保健医療福祉の発展に貢献し併せて看護学の向上をはかること」を目的としている。専門看護師制度は日本看護協会が日本看護系大学協議会と連携して教育課程の特定、教育課程の認定・認定更新、専門看護分野の特定、認定審査・認定更新審査などを行っており、がん看護は1996年の制度開始時より精神看護とともに最初に領域認定された分野である。現在がん看護専門看護師は581人が認定され全国で活動している。

米国は1950年代に誕生しており、歴史は古く活動の場も多彩である。カリフォルニア州は看護学部が古くから発展しており、研修に訪れた2012年は、UCSF看護学部の100周年記念の掲示物があちらこちらに見受けられ看護の歴史の深さを感じることができた。看護学部の功績によってカリフォルニア州の看護師の地位が高められ、看護の質向上に寄与していた。カリフォルニア州ではCNSの雇用や活用が他の州に比べて盛んである理由もそこにあることであった。米国ではCNSを活用することが、①患者のためになる、②病院のためになる、③ジェネラルナースおよびベッドサイドナースのためになり、看護師の士気を向上させるという理由で看護管理者が雇用しており、看護力の向上をめざす病院や病棟管理者はCNSを雇用する傾向にあるといわれていた。また、NPは医師に雇用されることが多く、この傾向は地域によって異なることであった。

本邦ではCNSが看護管理を兼任することが行われているが、米国ではCNSなどが看護管理を兼任することはなく、専門分野での高度実践を発揮できるよう配置されていた。UCSFではCNSに対し、根拠に基づく看護の実践(evidence based nursing)のリーダーシップ、研究/QIリーダーとしての役割や看護師のための臨床ガイドライン作成による看護実践の向上、そして看護師としてのキャリア充実を実現するモデルとしての役割を期待していた。UCSFで設けられているエビデンスに基づいた臨床を実践するためのフェローシップ制度でCNSの位置付けが明確にされ、CNS活用促進につながっていた。このフェローシップ制度は、エビデンスに基づく臨床実践を促進するために研究/QIの機会を与えること、過程を明確にしていること、有給の研究日、補助金の支給があり、それを実施するに当たりCNSがサポートすることとなっている。このように臨床

でCNSを活用する方法について、制度につなげていることは、たいへん重要なことであると理解できた。

#### Ⅳ. “I am Your Nurse” CNSの活動と姿勢

レクチャーおよびシャドーイングでのCNSへのインタビューから、CNSはがん患者の支援への取り組みとして、リンパ浮腫などの症状マネジメントやエクササイズ、サバイバー支援などについて意図的に患者にかかわり、サポートグループやサポートチームにつなげられるよう治療の早い段階から取り組んでいる。また、患者が抱える共通の問題については、地域と連携して研究やミーティングを行うなど組織を超えて活動を行っていた。それについては看護の声の代表であることをCNSとしての重要事項として意識し活動していると話されており、CNSとしての価値や存在意義とCNS活動に一貫性を感じた。さらにCNSは常に患者にとって、“I am Your Nurse”であると話しており、患者のケアに責任をもつ専門家として、また、患者の擁護者としての意識を高くもち、それを着実に具現化し、エネルギーに生き生きと活動を展開させ、まさにリソースとしての活動を行っていた。彼女らの揺るぎないCNSとしての立ち方や姿勢は、非常に力強く感銘を受けた。日々実践と管理との狭間で疲弊しつつある自分にとって、再度CNSとしてのアイデンティティとは何か？を問うことから日々の活動や将来の展望を見つめ、「CNSとして今できることは何か」について、広い視野で考える大きなきっかけとなった。

#### Ⅴ. 研修後の活動

筆者はがん看護専門看護師(CNS)として現在12年目であり、特定機能病院に活動を移してから7年目である。海外研修に参加した時点では10年目の専門看護師更新審査を受ける前であった。研修3年後の今でも、まだその成果は途中段階であると感じているが、がん相談支援センターの相談員実務者として、また、がん治療部門と緩和ケアの看護部門の管理者、そして院内の専門看護師および認定看護師の活用を支援する管理者として、研修での学びを軸に活動してきた。その内容は、1. がん患者・家族のためのサポートグループの開始、2. 患者どうしのサポート力を高めるサバイバー支援、3. 治療支援パン

### 「リボンの会」のご案内

「健康な生活の会」をがん患者と家族の会にリニューアルしました。年齢、性別も問いません。がん患者や家族もがんご家族・がんの方などでもお気軽に参加してください。ご家族も参加できます。

**「リボンの会」**  
14:00～15:00  
PET棟3階大会議室にて

医師や看護師などによるレクチャーと交流会  
※年間計5回、前後をご参加下さい。

**患者サロン**  
15:00～16:00  
外来食堂 アフタロケットにて  
(参加費:お席代として100円)

患者・家族のみが中心による語りを中心とした会です。がん経験者やケアマネージャーなどに関心して頂いて頂くと、もっとがんに関心したい方、お気軽に参加してください。

申し込み不要

問い合わせ: 近畿大学医学部附属病院 がん相談支援センター  
月～金 10:00～18:00 072-264-7099

### 患者会「リボンの会」の予定

日程	テーマ
5/27 (水)	「患者と医療者がともに考えあうがんチーム医療」 腫瘍内科 中川 医師 「がん体験者からの話」 がん体験者 山崎あ紀子さん
6/26 (金)	「食道がん術後の回復過程 体の変化と生活について」 外科 船橋 医師 「食道がん術後の食事についての工夫」 看護師
7/23 (水)	「治療を決めることと 医師とのコミュニケーション制約」 消化器内科 寺井 医師 「がんのことを話せていますか? 患者会とのコミュニケーション」 がん相談支援センター 看護部 石山
8/27 (水)	「肺がん術後の回復過程 体の変化と生活について」 外科 光瀬 医師
9/25 (金)	「骨転移の治療と生活を語る」 整形外科 西村 医師 「がん治療中の口唇ケアについて」 看護師

これは随時スケジュール調整次第でご案内いたします。

問い合わせ: 近畿大学医学部附属病院 がん相談支援センター  
月～金 10:00～18:00 072-264-7099

図 1 サポートグループ:リボンの会の案内

フレットの作成, 4. 社会保険労務士と協働企画した就労支援, 5. リソースナース (CNS および CN) の活動システムの構築の検討である。

### 1. がん患者・家族のためのサポートグループ

2014年2月より月に1回、院内で開催している。当初は乳がん、女性がん患者を中心としたサポートグループであったが、2015年4月より、すべてのがん種の患者・家族が参加できるものに拡大し、がん治療と生活をよりよく過ごすためのコーピング力の強化と獲得、相互支援、語りの場の提供を目的として、20分レクチャーと語りで合計1時間の会を開催している(図1)。サポートグループのアンケートでは、満足度は非常に高く、「このような会があってよかった」、「気持ちが楽になった」と参加者は8～20名程度であるが非常に満足され、患者どうしの相互支援ができていく様子が見受けられる。

### 2. 患者どうしのサポート力を高めるサバイバー支援

サポートグループの参加者から、「もっとたくさん語りたい」との要望を踏まえ、病院事務部門と協働してサポートグループ終了後に外来食堂での患者サロンを企画した。ピアサポーターの支援を得て開催している(図2)。アンケートでの満足度も高く、「初めて来てとてもよかった」、「気持ちが明るくなったのは久しぶり」などと話されている。女性のみならず男性の参加があり、回を重ねるごとに参加者が増えてきている。

### 3. 治療支援パンフレットの作成

相談業務より、がん治療や療養に関する相談内容



図 2 患者サロンの様子

や困りごとを検討した結果、患者・家族が陥りやすい誤解や問題に対して、ワンポイントの資料で次のアクション(だれかに相談する、支援を得ること)につながるパンフレットが必要と考え、視覚的で問題を抱えている人がすぐに手に取りやすい資料の作製を試みた。がん化学療法中の相談者のなかに、「いろんな心配が重なり、治療の前にウィッグのことまで頭が回らなかった」という相談者が多かったことから、治療の前に脱毛に備えてもらうことに気付くパンフレットを作成した。現在、診察室のブースや相談室前、通院治療センター(外来抗がん剤治療室)に設置している。また、仕事の困りごとについて、よくある相談をまとめたパンフレットを作製した(図3)。評価はまだできていないが、設置したパンフレットはどんどん減っているのが活用されていることと見受けられる。今後、種類を増やし評価して



図 3 治療支援パンフレット

いく。

#### 4. 社会保険労務士と協働企画した就労支援

がん患者の就労に関する総合支援事業「がんと仕事の教室」を2014年8月より、①がん患者や家族が治療と仕事の情報を得て問題解決に向けて取り組めるよう支援する、②辞める前に相談できる病院内システムの構築、③医療従事者などの就労相談知識・スキルアップを目的として、2か月に1回程度で開催している。内容は社会保険労務士によるレクチャー20分と看護師がファシリテートする交流会30分で構成している(図4)。仕事のことは診察ブースでは話すことができず、病院内で話せる場所があってよかったという言葉など、アンケートによる参加者の満足度はとても高く、相談員や社会保険労務士も実際の患者・家族からの相談、患者どうしの会話から、埋もれている問題や支援のポイントに気付くことができ、次の相談支援業務に生かすことができている。また、この成果を第28回日本サイコオンコロジー学会で発表する機会を得た。

#### 5. リソースナース(CNS および CN)の活動システムの構築の検討

CNS および CN は緩和ケアチームや感染対策室、褥瘡対策室の専従以外は、各所属部署でメンバーや主任、看護師長の役割をもちながら活動している。そのため当院ではコンサルテーションの機能や文化が育っておらず、リソースナースが必要な患者や家族に対して、適切でタイムリーな活用ができていないことが長年の課題であった。しかし、高齢多死社会を迎えるに当たり、外来看護の充実、地域包括医療を推進していくためには、院内の CNS および CN



図 4 「がんと仕事の教室」パンフレット

などリソースナースが組織横断的に活躍することは非常に重要である。そこでリソースナースの活動時間を確保し、それを足掛かりに現状把握からケアシステムの構築に能動的に関与していくことを目的とし、2015年度より看護部の委員会活動としての承認を得て活動を保証する方法を取り入れる交渉を実現した。まだ経過途中だが、まずは院内の正式な活動として、CNS および CN の組織横断的活動の一つずつ着実に実施し、高度実践看護師としての根拠ある実践を説明できるよう互いに成長を促し合い、向上できるように支援していきたいと考えている。

#### おわりに

研修で学んだ米国での看護の土壌や医療システムの違いがあるが、CNS から学んだ姿勢である“I am Your Nurse”患者と家族のケアを中心に据え、CNS としてがん医療システムや管理にアクティブに働きかける姿勢と在り方を学ぶことができた。そのおかげで、「難しいかも」、「無理かも」と滞っていた自分の思考を変化させ、一歩踏みだすための心の anchor を得られたことは、CNS 活動を継続する上でたいへん重要な機会であったと振り返る。

このような機会をいただいた小林がん学術振興会および関係者の皆様に心より感謝を申し上げ、今後さらに地域のがん看護、がん医療に役立てるよう精進していきたいと考える。



## 固形がんの嫌氣的微小環境を標的とした 持続的抗腫瘍性物質産生系の開発

信州大学先鋭領域融合研究群 バイオメディカル研究所 先端疾患予防学部門  
谷口俊一郎

**要旨** 近年の抗体医薬を含めたがん分子標的薬の開発は目覚ましい。しかし、固形がん治療では標的の特異性の限界と薬剤デリバリーの非選択性から生じる副作用、薬剤耐性がん細胞出現による再発が依然課題である。これは従来のがん薬剤療法における問題と本質的には同じといえる。また、新規抗がん分子標的薬や抗体医薬の薬価は一般に極めて高い。このことは患者はもとより、超高齢社会のわが国の医療経済面で深刻な問題である。これらの状況を鑑み、固形がん局所でのみかつ持続的に抗がん性物質を産生できる治療法の開発をめざしている。そのためにヒト由来嫌気性ビフィズス菌を用い、固形がんの低酸素環境選択的に抗がん性物質を産生し続けるマイクロ工場となる生物製剤の創製を試みている。

### 1. 研究の背景

近年のがん研究は、がん遺伝子やがん抑制遺伝子に関する分子生物学的手法によって細胞周期制御や増殖シグナル制御機構の解明をもたらし、生命の理解に多大な貢献をしてきた。

最近、がん細胞が強く依存している増殖シグナルとその driver gene の情報を基盤とする分子標的がん治療薬開発が目覚ましく進展し、注目を集めている。しかし、それらの顕著な進歩にもかかわらずがん細胞の不安定性、そしてその細胞集団の不均一性ゆえに薬剤耐性細胞が出現し、十分な治療効果を得ることは依然困難である<sup>1)</sup>。また、骨髄障害や消化管障害などの副作用が従来に比して軽減しているとはいえ、異質な副作用の出現など依然課題は多い。このような状況は従来のがん化学療法と類似している。

がん分子標的薬の進展に加え、最近のがん治療研究のトピックスとして免疫チェックポイント (ICP) 阻害剤の開発があり、かつてない顕著な臨床効果が報告され始めた<sup>2)</sup>。代表的なものとしては抗 PD1 抗体、抗 CTLA4 抗体などである。ただし、この ICP 阻害治療系においては、その原理からして必然的に自己免疫疾患様の副作用が強く問題である。

われわれは、不均一ながん細胞集団を丸ごと標的として攻撃する外科的手術のような固形がん組織選

択的な薬剤治療法をめざしてきた。固形がん組織の特徴として低 pH や低酸素などが古くから知られており、それらを標的とするのである。変動しやすい多様な個々がん細胞の「化学的物質」ではなく、がん細胞集団の「物理的状態」がより標的として安定し合理的という考えである。

固形がんの低酸素状態は放射線療法が効きにくい理由として認識され、最近ではそれが薬剤耐性をもたらす要因の一つとして、またがん細胞の悪性化をもたらす環境として注目されている<sup>3)</sup>。一方、低酸素において HIF-1 $\alpha$  の安定化が生じ、それに伴い血管新生促進因子 VEGF の発現が促進することも関心を集めてきた。がん組織での VEGF などによる血管新生は無秩序かつ不安定でシャント形成が生じ、新鮮血の供給が不十分ゆえに低酸素環境が生じる血流動態と考えられる<sup>4)</sup>。

われわれは厄介とされる固形がんの低酸素状態を標的として、逆利用し固形がんので大量の抗腫瘍物質を持続的に産生する治療系の開発を進めている<sup>5,6)</sup>。この低酸素環境における抗腫瘍物質の生産工場として、われわれが用いているのが動物の腸内に生息している偏性嫌気性ビフィズス菌である。

ビフィズス菌は整腸剤などプロバイオティックスとして用いられているものの、これらを血管内全身投与する用い方は菌血症状態をもたらすわけで常識的ではない。当然ながら安全性の面から懸念があっ

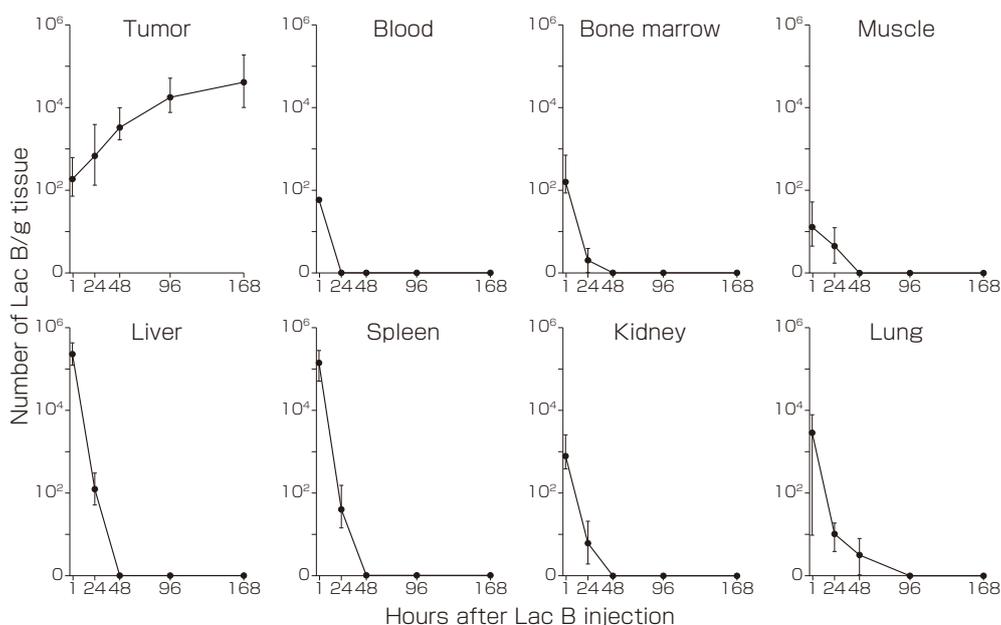


図1 *Bifidobacterium bifidum* (*B. bifidum*:Lac B) 静脈内投与後の担がんマウス体内における菌動態  
 担がん (Ehrlich 腹水がん細胞, 乳がん細胞など) マウスに *B. bifidum* を静脈内投与すると正常組織からは速やかに消失し, 腫瘍では菌が生存しかつ増殖した<sup>8)</sup>。他の移植がん, ラット化学発がんの実験系でも同様のことが認められた。

たが, 動物での安全性試験を経て, 現在はその結果を基に臨床試験が進捗している。

## II. ビフィズス菌を用いるに至った経緯

われわれのビフィズス菌を用いる発想は, 1955年 Malmgren 博士によるマウスへの破傷風菌芽胞の静脈内投与実験にまでさかのぼる。この芽胞投与実験では正常マウスは生存し, 担がんマウスのみが死亡すると報告された<sup>7)</sup>。この事実は低酸素状態を有する腫瘍内でのみ芽胞が発芽して, 神経毒素が産生され宿主が死に至ったと考えられる。このように低量でも宿主を殺す猛毒を産生する菌は当然ながらがん治療には使用できない。そこで毒素を産生しない偏性嫌気性菌にプラスミドを導入し, 制がん物質を腫瘍局所で産生させることをもくろみ, ヒトに経口で投与されている整腸剤ビフィズス菌を用いることになった。

## III. 担がんマウスへのビフィズス菌投与<sup>8)</sup>

市販のビフィズス菌整腸剤 [*Bifidobacterium bifidum* (*B. bifidum*):Lac B, 日研化学] を担がんマウス尾静脈から全身投与し, 菌の体内動態を調べた。経時的に各組織のホモジネートを調製し, 組織中の菌数/g組織を嫌氣的培養によって測定した。菌は投

与直後の数時間は血中や肝臓などに多数検出されたが, 正常臓器からは約 48 時間程度で消失した。48 時間を経過すると菌は腫瘍内のみで検出され, その後増菌が観察された (図 1, 文献<sup>8)</sup>より引用)。嫌気的環境があるとされる骨髄での着床と増菌が懸念されたが, 骨髄からは速やかに消失した。既述した破傷風菌の芽胞も骨髄では発芽しなかったと示唆されるが, その結果と整合する結果である。

この菌投与実験において急性の顕著な毒性は観察されず, 生存期間も対照群との間に差がなく, 菌投与による慢性毒性はないと考えられた。そして抗腫瘍効果もみられなかった。このビフィズス菌が腫瘍のみに定着し増菌する現象は, 後に用いた *Bifidobacterium longum* (*B. longum*) の場合も, また種々の担がん動物でも認められた。

これらの事実を踏まえ, ビフィズス菌にプラスミドを導入し抗がん性物質を産生する菌の創製を企てたが, 当時は遺伝子工学の台頭期で *E. coli* のプラスミドのみが使用可能で, ビフィズス菌で機能するプラスミドは得ることができなかった。

## IV. ビフィズス菌への遺伝子導入と制がん実験

その後, 京都薬科大学の加納康正博士によってビフィズス菌での発現ベクターが開発され, ビフィズ

ス菌に抗がん性物質を産生させる研究が可能となった<sup>9-11</sup>。手始めに大腸菌由来のシトシンデアミナーゼ (CD) (シトシンの脱アミノ基反応によってウラシルに変換する) を組み込んだ発現ベクターを構築してビフィズス菌 (*B. longum*) に導入した。これによって低毒性の 5-FC (5-フルオロシトシン, 抗腫瘍薬 5-FU の前駆体) からアミノ基を除き, 5-FU (5-フルオロウラシル) を産生する系が構築され<sup>10, 11</sup>, 制がん実験を企画するに至った (図 2)。CD はヒト

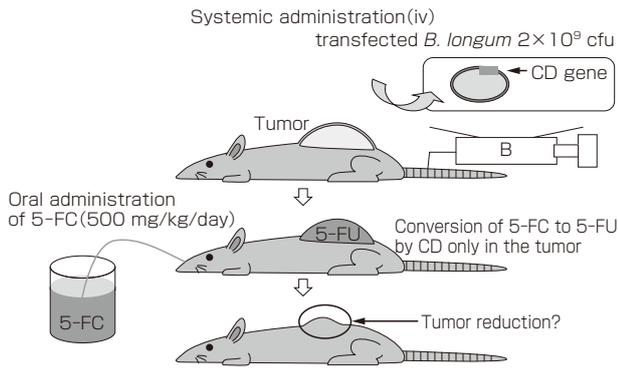


図 2 *Bifidobacterium longum* (*B. longum*) における発現ベクターの開発とがん治療実験のコンセプト

細胞には存在せず, 真菌が有することから 5-FC は抗真菌剤としてすでに市販され用いられている。

この治療系において, 予想どおり腫瘍選択的 5-FU 産生と抗腫瘍効果が観察された (図 3, 文献<sup>5</sup>より引用)。なお, 深刻な副作用はみられなかった<sup>5, 12</sup>。このような結果は, 免疫不全ヌードマウス・ラットへのヒトがん移植系での治療実験においても同様に確認された<sup>5</sup>。

ビフィズス菌静脈内投与による安全性を大動物でも確認すべく, サルやイヌを用いて複数回投与による毒性試験を行ったが, 顕著な有害事象は認められなかった。ovalbumin による強烈な反応がみられるギニアピッグを用いたアナフィラキシーショックテストでもビフィズス菌による反応はほとんど観察されなかった<sup>12</sup>。

また, ビフィズス菌をマウスに静脈内投与した際, 血中での炎症性サイトカイン誘導がないことがマウスで認められた。一方, *E. coli* では敗血症に相当する IL-6 などの炎症性サイトカインが強く誘導された (図 4)<sup>5</sup>。

なお, 生体イメージングで菌は投与直後 (30 分位) 肝臓に多くみられるが, 数時間後には消えて脾臓内で好中球に貪食されている像が観察された (未発

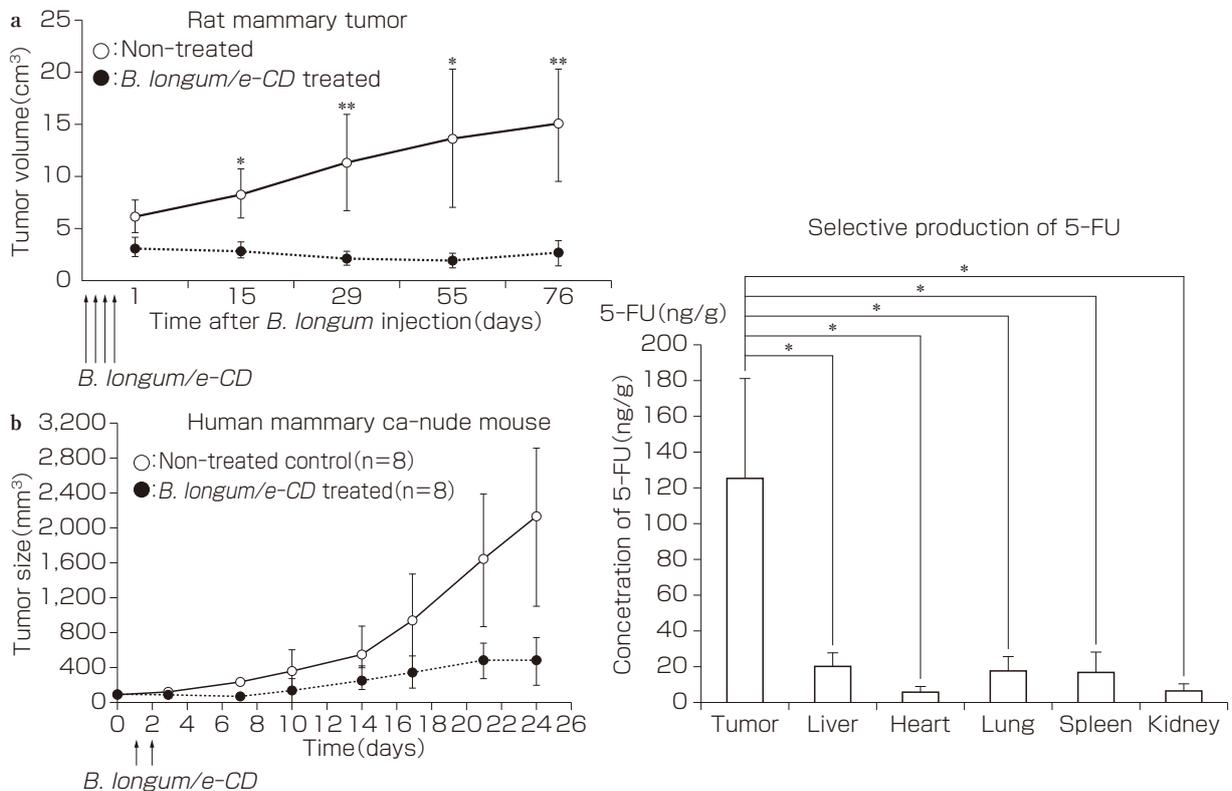


図 3 CD (cytosine deaminase) 発現 *B. longum* によるラット乳がん (DMBA による化学発癌) や免疫不全ヌードマウスに移植されたヒト乳癌の治療実験。組換え菌 (iv) と 5-FC (po) の併用で腫瘍部のみでの 5-FU 産生と抗腫瘍効果が観察され, 顕著な体重減少など全身毒性は観察されなかった。

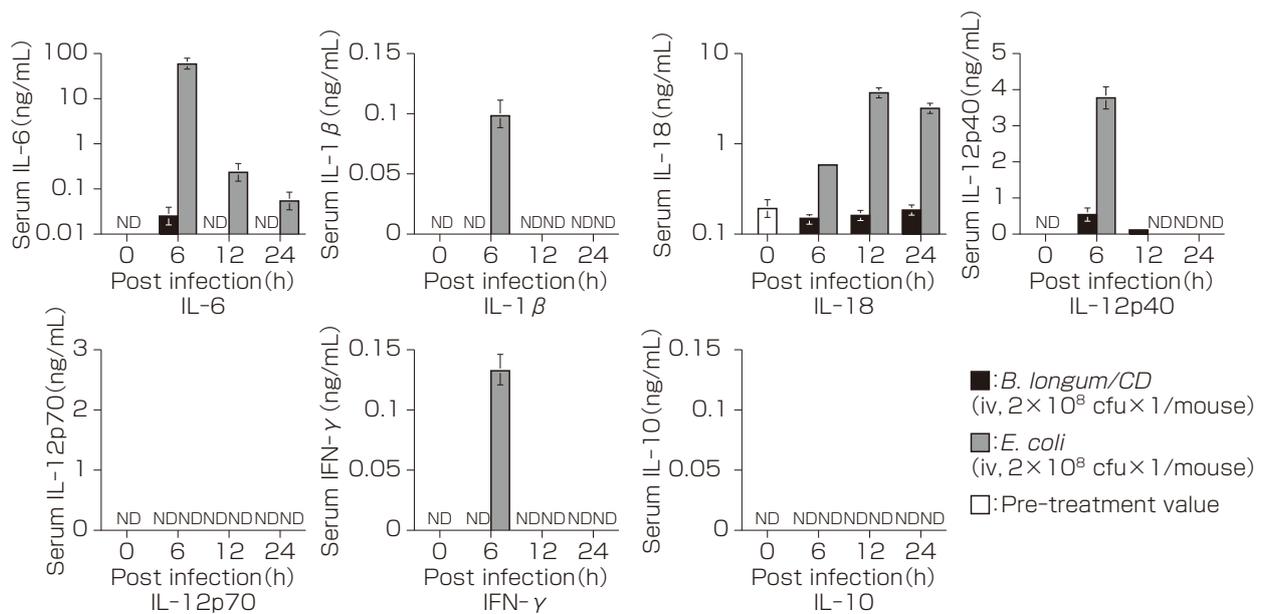


図4 菌投与後の血中炎症性サイトカイン測定<sup>5)</sup>  
 対照群の大腸菌 (■) では炎症性サイトカインが誘導されるが、ビフィズス菌 (■) では炎症性サイトカインの誘導がほとんど認められなかった。

表)。ビフィズス菌の静脈内全身投与後に炎症性サイトカインが血中に検出されることなく除去されるわけであるが、この現象についての分子免疫学的レベル解析は今後の課題である。

## V. 臨床への応用

われわれはこれらの基礎研究成果を受けて、さらに大動物での安全性試験を繰り返し、CDを発現するビフィズス菌を生物製剤とするために、通常の合成化合物を薬剤にする際に必要な Chemistry, Manufacturing and Control (CMC), Good Manufacturing Practice (GMP) の結果を米国FDAに対し Investigational New Drug (IND) 報告・申請し、規格や安全性の問題点についてアドバイスを受けてつ複数回にわたってディスカッションを重ねた。その結果、第I相臨床試験開始が認可され現在進行中である。

世界で初めてビフィズス菌製剤をヒトに静注するわけで、多くの検査項目を設け慎重に進捗している。現在までのところ深刻な有害事象はなく、腫瘍内でのみ5-FUが検出されている。臨床試験を進めながらCMC, GMPについてはさらに改善を進めている。

われわれの他に、日本国内において本研究のようにバクテリアを固形がん標的DDSに用いる動物実

験が最近乳酸菌で報告された<sup>13)</sup>。米国においては、菌類を運び屋として用いる固形がんの治療法がいくつか試みられている。たとえば非病原性化した嫌気性菌の *Clostridia* の芽胞を用いた検討<sup>14)</sup>、また栄養要求性菌の *Salmonella typhimurium* を腫瘍ターゲティングに用いて<sup>15)</sup>第I相臨床試験が行われた<sup>16)</sup>。しかし、*Clostridia* は本来ヒトの体内において病原性を有するものであるから、逆変異化の恐れと懸念がある。また、*Salmonella typhimurium* については毒性を抑制した変異株を用いることで安全性をうたっているが、同菌は通性嫌気性(酸素があっても生存できる)であり、肝臓への集積が少なからず認められる。さらにサルモネラ菌の鞭毛は細胞質内の自然免疫反応である inflammasome を活性化し、IL-1βを産生する<sup>17)</sup>と懸念される。

われわれが用いるビフィズス菌は上記二つの例に比すると安全性、固形がん組織選択性の点で優位にあると考えている。

従来、菌の血中全身投与は敗血症をもたらすとして先験的に受け入れ難い傾向があったが、サルモネラ菌などを用いる上記の研究などが注目され、Nature Reviews Cancer にバクテリアを利用するがん治療に対する総説も現れ始めた<sup>18, 19)</sup>。

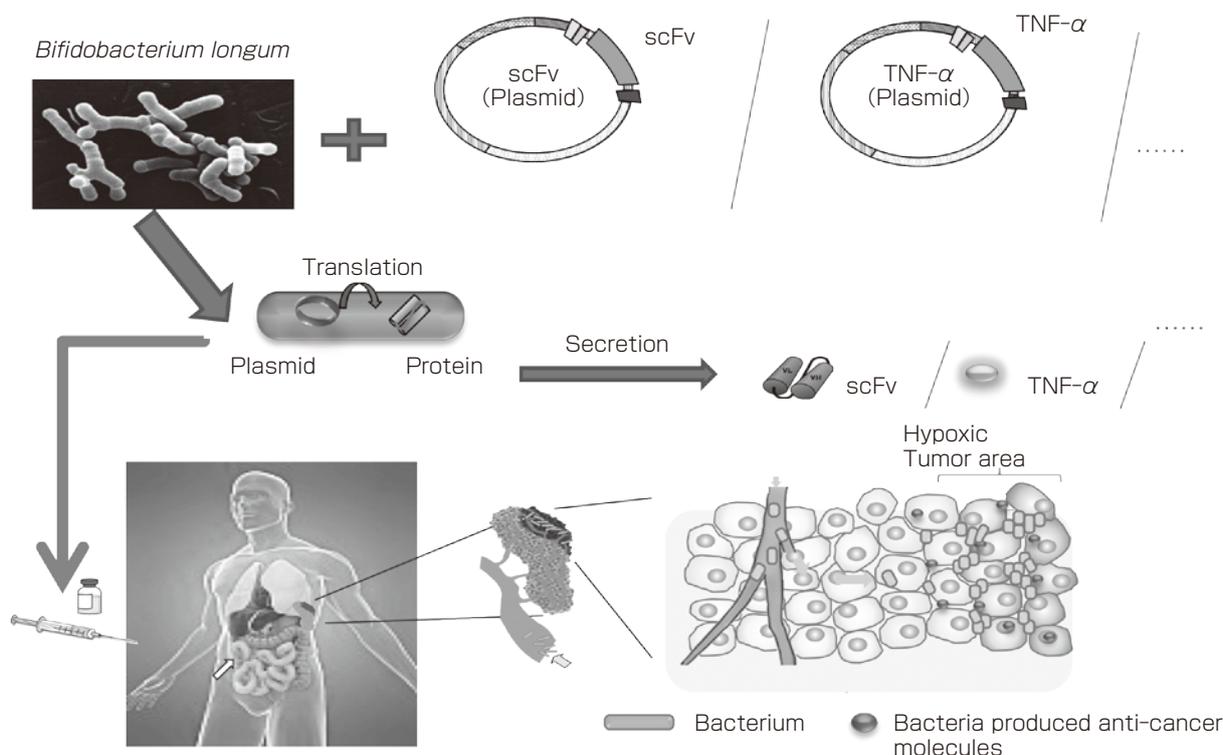


図 5 単鎖抗体とサイトカインなどの発現・分泌系によるがん治療のコンセプト

## VI. 現在の試み

われわれの系は、CD 発現ビフィズス菌の第 I 相臨床試験で末期がん患者に投与することが可能であることが判明し、ビフィズス菌に CD 以外にも抗腫瘍物質を発現させる試みを進めている。すなわち抗腫瘍性サイトカイン、抗腫瘍性単鎖抗体 (scFv) (四量体の抗体を発現分泌させるのは困難であるから) を発現分泌させることを試みている (図 5)。かつて抗腫瘍効果が強くても全身毒性が強く、用いられ難かった分子にもわれわれの系は適応できると考えられる。たとえばヒト型 TNF- $\alpha$  の発現・分泌系を樹立し、これが全身投与可能であり、腫瘍特異的の分泌を確認し、抗腫瘍効果も得ることができた (AACR-NCI-EORTC International Conference 2011, San Francisco)。CD の場合は分泌型ではなかったが、サイトカインや抗体は分泌させる必要があり、目的分子に最適の発現ベクターをそれぞれ構築している。現在、われわれはビフィズス菌に抗 HER2 などの抗体型医薬、特に ICP 阻害剤である抗 PD1 や抗 CTLA4 抗体などに対応する scFv 発現・分泌系の開発を進めている。抗 HER2 scFv の発現・分泌系については、HER2 を発現するヒトがん細胞に対し *in*

*vitro*, *in vivo* で増殖抑制を認め、またマウス型抗 PD1 scFv 発現系を創製し、抗腫瘍効果を認めた (AACR Annual Meeting 2015, Philadelphia)。

多様なあるいは新出現する腫瘍抗原を宿主免疫監視機構が認識・追跡できるのであれば、ICP 阻害抗体を産生・分泌するわれわれの生物製剤は、自己免疫疾患様の副作用を避けつつ不安定・不均一ながん細胞集団を攻撃できる治療手段として期待される。

## おわりに

ヒトは腸内のみならず皮膚や口腔内でも細菌と共存している。無菌マウスなどが極めて脆弱であることなどからもヒトにとって菌との共存が重要であることは容易に推測できる。一般に菌は危険視される場合が多いが、乳酸菌やビフィズス菌類は善玉菌とされ整腸剤として用いられ、遺伝子工学技術によって *E. coli* はヒトに多数の有用な蛋白質を安価に産生でき、かつては非常に高価な薬が提供されやすくなった。少なからずヒト生物は菌に恩恵を受けているといえる。

嫌気性ビフィズス菌を用いたわれわれの固形がんの治療系は、ヒト生物で生じた困ったことを地球進化先輩的存在に助けをもらう形になっている。現

在はビフィズス菌における相同組換え技術も可能であり、より理想的なマイクロ生産工場として改良の手法は整っている。プラスミドよりはゲノムに組込むほうが発現はより安定するであろうし、未知ではあるが潜在危険因子を有する遺伝子があれば、それを欠失することもできる。また、腫瘍部に着床後、腫瘍攻撃に好都合な形質を付与することなど、遺伝子工学を駆使して治療に好都合なバイオリボット創製をめざしたい。

プロバイオティックスは腸内のみならず皮膚、口腔内などで利用されるようになってきている。われわれのような血中への全身投与の系については、ビフィズス菌が末期がん患者に血中投与できたという安全性を示唆する事実があるものの、菌の体内動態について詳細な感染免疫学的解析が必要と考えている。そのことはわれわれの生物製剤の安全性に対する分子基盤を得るためであるが、同時に感染免疫学的に興味深い課題と考えている。

**謝辞:** 本稿の内容は東京医科大学教授 藤森 実博士、名古屋市立大学教授 肥田重明博士、アネロファーマ・サイエンス (APS) 社の嶋谷裕子研究所長はじめ開発研究にかかわる皆様、そして信州大学で本研究にかかわった大学院生達のご尽力の賜物です。また、著者のがん研究の恩師である馬場恒男、木村範孝両博士には本研究に関する最初の指導を賜りました。皆様に深謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Holohan C, Van Schaeybroeck S, Longley DB, *et al*: Cancer drug resistance: an evolving paradigm. *Nat Rev Cancer* **13**(10): 714-726, 2013.
- 2) Topalian SL, Drake CG and Pardoll DM: Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* **27**(4): 450-461, 2015.
- 3) Gilkes DM, Semenza GL and Wirtz D: Hypoxia and the extracellular matrix: drivers of tumour metastasis. *Nat Rev Cancer* **14**(6): 430-439, 2014.
- 4) Pries AR, Höpfner M, le Noble F, *et al*: The shunt problem: control of functional shunting in normal and tumour vasculature. *Nat Rev Cancer* **10**(8): 587-593, 2010.
- 5) Taniguchi S, Fujimori M, Sasaki T, *et al*: Targeting solid tumors with non-pathogenic obligate anaerobic bacteria. *Cancer Sci* **101**(9): 1925-1932, 2010.
- 6) 谷口俊一郎: 嫌気性菌をがんへの“運び屋”にする. *科学* **81**(3): 219, 2011.
- 7) Malmgren RA and Flanigan CC: Localization of the vegetative form of *Clostridium tetani* in mouse tumors following intravenous spore administration. *Cancer Res* **15**(7): 473-478, 1955.
- 8) Kimura NT, Taniguchi S, Aoki K, *et al*: Selective localization and growth of *Bifidobacterium bifidum* in mouse tumors following intravenous administration. *Cancer Res* **40**(6): 2061-2068, 1980.
- 9) Yazawa K, Fujimori M, Amano J, *et al*: *Bifidobacterium longum* as a delivery system for cancer gene therapy: selective localization and growth in hypoxic tumors. *Cancer Gene Ther* **7**(2): 269-274, 2000.
- 10) Yazawa K, Fujimori M, Nakamura T, *et al*: *Bifidobacterium longum* as a delivery system for gene therapy of chemically induced rat mammary tumors. *Breast Cancer Res Treat* **66**(2): 165-170, 2001.
- 11) Nakamura T, Sasaki T, Fujimori M, *et al*: Cloned cytosine deaminase gene expression of *Bifidobacterium longum* and application to enzyme/pro-drug therapy of hypoxic solid tumors. *Biosci Biotechnol Biochem* **66**(11): 2362-2366, 2002.
- 12) Sasaki T, Fujimori M, Hamaji Y, *et al*: Genetically engineered *Bifidobacterium longum* for tumor-targeting enzyme-prodrug therapy of autochthonous mammary tumors in rats. *Cancer Sci* **97**(7): 649-657, 2006.
- 13) Fang J, Liao L, Yin H, *et al*: Enhanced bacterial tumor delivery by modulating the EPR effect and therapeutic potential of *Lactobacillus casei*. *J Pharm Sci* **103**(10): 3235-3243, 2014.
- 14) Fox ME, Lemmon MJ, Mauchline ML, *et al*: Anaerobic bacteria as a delivery system for cancer gene therapy: in vitro activation of 5-fluorocytosine by genetically engineered clostridia. *Gene Ther* **3**(2): 173-178, 1996.
- 15) Pawelek JM, Low KB and Bermudes D: Tumor-targeted *Salmonella* as a novel anticancer vector. *Cancer Res* **57**(20): 4537-4544, 1997.
- 16) Cunningham C and Nemunaitis J: A phase I trial of genetically modified *Salmonella typhimurium* expressing cytosine deaminase (TAPEP-CD, VNP20029) administered by intratumoral injection in combination with 5-fluorocytosine for patients with advanced or metastatic cancer. Protocol no: CL-017. Version: April 9, 2001. *Hum Gene Ther* **12**(12): 1594-1596, 2001.
- 17) Taniguchi S and Sagara J: Regulatory molecules involved in inflammasome formation with special reference to a key mediator protein, ASC. *Semin Immunopathol* **29**(3): 231-238, 2007.
- 18) Forbes NS: Engineering the perfect (bacterial) cancer therapy. *Nat Rev Cancer* **10**(11): 785-794, 2010.
- 19) Lokody I: Therapeutics: Bacterial treatment for cancer. *Nat Rev Cancer* **14**(10): 648, 2014.



# 消化器癌の幹細胞における化学療法ならびに 治療抵抗性獲得機構の解明と治療への応用

熊本大学大学院 消化器外科学  
馬場 秀夫 中村 健一 美馬 浩介 石本 崇胤

## I. 研究の背景

癌組織には自己複製能，多分化能といった正常組織幹細胞と類似した性質を有する癌幹細胞が存在することが明らかになり，癌における化学療法や放射線療法への治療抵抗性に深く関与していると考えられている。これまでの研究により，様々な癌種において癌幹細胞を同定するための特異的なマーカーが見いだされ，新たな癌の治療ターゲットとして注目されている。近年，胃癌<sup>1)</sup>，膵癌<sup>2)</sup>，大腸癌<sup>3)</sup>などの消化器癌において，CD44 が癌幹細胞マーカーの有力な候補として報告されている。さらに，われわれはCD44の機能解析により，CD44を介した新しい酸化ストレス回避メカニズムを見いだした<sup>4)</sup>。本稿では消化器癌幹細胞におけるCD44を介した治療抵抗性および癌幹細胞性維持機構について，最近の知見を基に概説する。

## II. 癌幹細胞マーカー CD44 について

これまでに，種々の消化器癌における特異的な癌幹細胞マーカーが報告されている（表1）<sup>1-3,5)</sup>。

CD44はヒアルロン酸をリガンドとする接着分子であり，細胞—細胞外マトリックス間の接着，細胞運動に重要な役割を果たす。さらに癌においては浸潤・転移に深くかかわることが報告されている<sup>6)</sup>。また，CD44は20個のexonから構成され，そのなかのexon 6~15は選択的splicingによって挿入されるvariant exonであり，これらの挿入パターンの多様性によって様々なvariant isoformが存在することが知られている。これまでに大腸癌において，CD44 variant 8-10 (CD44v8-10)の発現が転移と相関する<sup>7)</sup>こと，胃癌でCD44v9の発現が再発や予後不良因子として報告されている<sup>3)</sup>など，CD44vの発現が癌の進展に関して重要な役割を果たしていることが示されている。

表1 消化器癌における代表的な癌幹細胞表面マーカー

癌種	癌幹細胞マーカー
胃癌	CD44 <sup>+</sup>
大腸癌	CD133 <sup>+</sup>
肝細胞癌	EpCAM <sup>hi</sup> /CD44 <sup>+</sup>
膵癌	CD90 <sup>+</sup>
	CD44 <sup>+</sup> CD24 <sup>+</sup>
	ESA <sup>+</sup> CD133 <sup>+</sup>

## III. 癌幹細胞と酸化ストレス

これまでに分化した細胞に比べて，神経幹細胞や血球系幹細胞における細胞内の活性酸素（reactive oxygen species: ROS）量は少なく，幹細胞の性質を維持するために重要であることが報告されている<sup>8,9)</sup>。またDiehnらは，正常マウスの乳腺上皮由来幹細胞および乳癌モデルマウス（MMTV-Wnt1）由来の癌幹細胞分画であるCD44<sup>+</sup>CD24<sup>low</sup>の細胞群では，ROSが非常に低い状態に維持され，放射線照射に対して抵抗性をもつことを明らかにした<sup>10)</sup>。以上の結果から正常組織幹細胞と同様，癌幹細胞において細胞内ROS処理能力が亢進していることは明らかになったが，その詳細な分子機構を解明することが重要な課題であった。癌幹細胞において，このようにROSが低く保たれ治療抵抗性を示すメカニズムとしては，細胞周期が静止期にいる，またはゆっくりと増殖しているために，細胞増殖によって生じるROSの産生が抑えられていること，ROSの処理能力が亢進していることなどが考えられる。一方で胃癌や大腸癌などにおいて，CD44が治療抵抗性に関係していると示されたが，ROS制御との関与については報告されていなかった。そこでわれわれは，消化器癌細胞株ならびに自然発症型胃癌モデルマウスを用いたCD44に関する機能解析を行い，CD44v8-10がシスチントランスポーターxCTを特

異的に細胞膜上に安定化させ、シスチンの取り込みを亢進させていることを確認した(図1)。このことからCD44vを高発現している癌細胞では、xCTが細胞膜上に安定化を介して、グルタチオン生成が促進しており、酸化ストレスを回避することで、腫瘍の増殖・進展に寄与していることが明らかになった。さらに本邦にて慢性関節リウマチや炎症性腸疾患に対する既承認薬であるスルファサラジンがxCT阻害剤として働き、消化器癌増殖・進展を抑制する可能性を示した。この知見に基づいて、今後は慢性炎症性疾患に対する既存薬を癌治療薬剤として適応するドラッグ・リポジショニングをめざした臨床試験への展開が期待される。

#### IV. 癌幹細胞と EMT (epithelial-mesenchymal transition)

近年、癌の転移に重要な役割を果たす EMT と癌幹細胞が深く関係していることが明らかになった。不死化乳腺上皮細胞に EMT を誘導すると癌幹細胞様の細胞表面マーカーを発現するとともに、mammosphere の形成といった幹細胞様の性質を獲得すること、さらには免疫不全マウスへの移植実験における腫瘍形成能といった癌幹細胞様の性質も獲得することが示されている<sup>11)</sup>。われわれは、EMT を誘導する主要なシグナルである TGF- $\beta$  シグナルを介した EMT における癌幹細胞マーカー CD44 の役割について機能解析を行った。前述のとおり CD44 は様々な splicing isoform が存在するが、肝細胞癌

細胞は CD44 standard (CD44s) を発現していた。さらに TGF- $\beta$  の添加により EMT を誘導すると CD44s の発現は上昇し、RNAi によって CD44s を抑制した状態では、TGF- $\beta$  による EMT の誘導は抑制された(図2)。この結果より、TGF- $\beta$  シグナルを介した EMT 誘導において CD44s が重要な役割を果たしていることが示された。

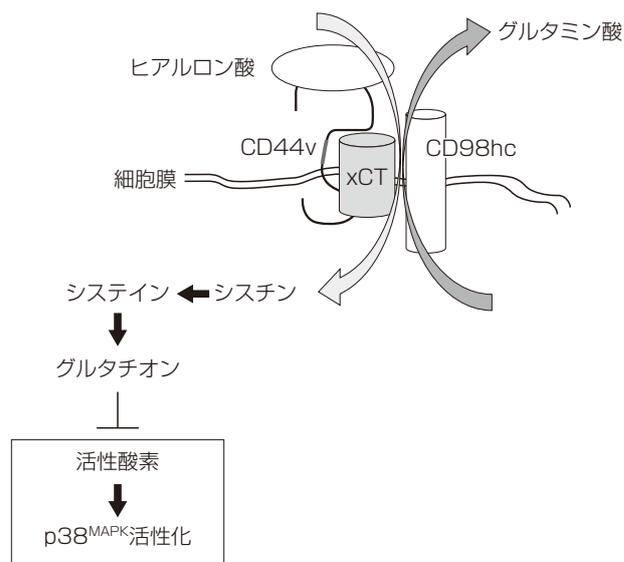


図1 CD44 と xCT の相互作用を介した酸化ストレス回避メカニズム (文献<sup>9)</sup>より改変)

CD44v は細胞膜表面において、シスチントランスポーター xCT を安定化させることで細胞外シスチンの取り込みを増加させ、抗酸化物質グルタチオンの生成を促進する。その結果、癌細胞は酸化ストレスに伴う p38<sup>MAPK</sup> の活性化を回避している。

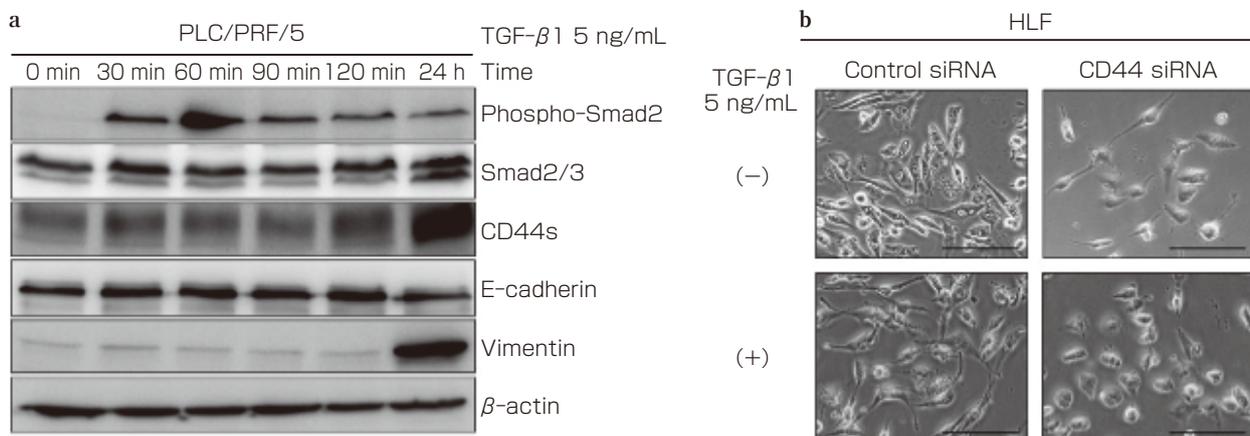


図2 肝細胞癌細胞株における TGF- $\beta$  により誘導される EMT における CD44 の機能解析

a: PLC/PRF/5 細胞株に TGF- $\beta$  を添加すると EMT が誘導される。

b: siRNA により CD44 を抑制した HLF 細胞株では TGF- $\beta$  による EMT は抑制される。

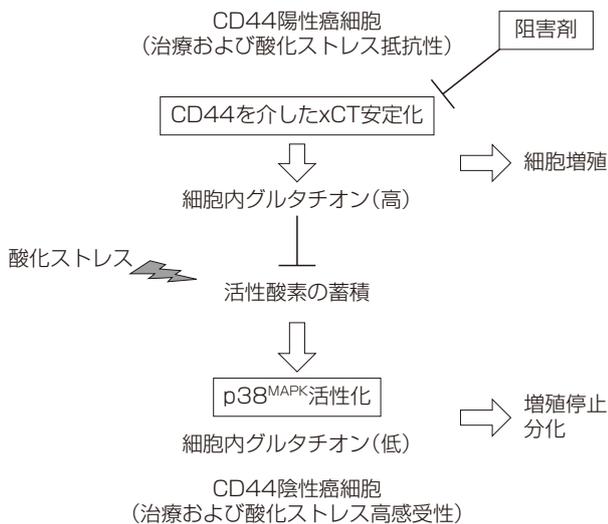


図 3 CD44 陽性癌細胞に対する治療戦略(文献<sup>9)</sup>より改変) CD44 陽性癌細胞は、CD44 と xCT の相互作用により細胞内グルタチオン量を高く維持し、細胞増殖や治療抵抗性を示す。癌幹細胞を含めた治療抵抗性癌細胞では、このストレス回避機構を利用しているため、CD44 および xCT を標的とした薬剤は有効性を発揮すると考えられる。

### おわりに

これまでの解析から CD44v と xCT の相互作用によるストレス回避機構が存在すること、一方で CD44s は TGF- $\beta$  シグナルを介した EMT 誘導し、消化器癌進展を引き起こすことが明らかになった。CD44 のように、これまで単なる癌幹細胞のマーカーの一つとして考えられていた分子が、癌幹細胞としての特性を維持するために様々な機能的役割をもつことが示され、このメカニズムは抗癌剤・放射線治療に対する抵抗性を説明し得るものである。また、CD44 と xCT による ROS 回避機構を治療ターゲットとすることは、癌細胞に酸化ストレスを誘導し、腫瘍抑制効果が期待できる(図 3)。以上のように CD44 によって制御されるシグナルを解明することは、癌幹細胞に対する新しい癌治療法の開発につ

ながる可能性が高く、今後もさらなる研究の進展により新しい治療戦略が確立されていくことを期待したい。

謝辞: 本研究は慶應義塾大学医学部先端医科学研究所遺伝子制御研究部門教授 佐谷秀行先生、熊本大学大学院消化器外科学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く感謝致します。今後ともご指導ご鞭撻の程、何卒よろしくお願い申し上げます。

### 文 献

- 1) Yang ZF, Ho DW, Ng MN, *et al*: Significance of CD90<sup>+</sup> cancer stem cells in human liver cancer. *Cancer Cell* **13**(2): 153-166, 2008.
- 2) Tanabe KK, Ellis LM and Saya H: Expression of CD44R1 adhesion molecule in colon carcinomas and metastases. *Lancet* **341**(8847): 725-726, 1993.
- 3) Takaishi S, Okumura T, Tu S, *et al*: Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44. *Stem Cells* **27**(5): 1006-1020, 2009.
- 4) Smith J, Ladi E, Mayer-Proschel M, *et al*: Redox state is a central modulator of the balance between self-renewal and differentiation in a dividing glial precursor cell. *Proc Natl Acad Sci USA* **97**(18): 10032-10037, 2000.
- 5) Nagano O and Saya H: Mechanism and biological significance of CD44 cleavage. *Cancer Sci* **95**(12): 930-935, 2004.
- 6) Mayer B, Jauch KW, Günthert U, *et al*: De-novo expression of CD44 and survival in gastric cancer. *Lancet* **342**(8878): 1019-1022, 1993.
- 7) Li C, Heidt DG, Dalerba P, *et al*: Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* **67**(3): 1030-1037, 2007.
- 8) Ito K, Hirao A, Arai F, *et al*: Reactive oxygen species act through p38 MAPK to limit the lifespan of hematopoietic stem cells. *Nat Med* **12**(4): 446-451, 2006.
- 9) Ishimoto T, Nagano O, Yae T, *et al*: CD44 variant regulates redox status in cancer cells by stabilizing the xCT subunit of system xc<sup>-</sup> and thereby promotes tumor growth. *Cancer Cell* **19**(3): 387-400, 2011.
- 10) Huang Y, Dai Z, Barbacioru C, *et al*: Cystine-glutamate transporter *SLC7A11* in cancer chemosensitivity and chemoresistance. *Cancer Res* **65**(16): 7446-7454, 2005.
- 11) Mani SA, Guo W, Liao MJ, *et al*: The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* **133**(4): 704-715, 2008.

## 第 8 回研究助成の研究結果報告 (要旨)

### <第 8 回革新的研究助成 基礎>

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

筑波大学医学医療系 血液内科  
千葉 滋

**研究結果:** 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma: AITL) の 70%で *RHOA* 遺伝子の単一アミノ酸置換変異 (G17V) を同定したことに基づき, 本研究では, バイオマーカーとしての G17V 変異 *RHOA* 診断法開発および G17V 変異 *RHOA* をもつ AITL に対する薬剤開発のためのスクリーニング系開発をめざした。診断法開発では, 変異特異的 PCR プライマーを用いた定量 PCR により, 次世代シーケンサーと同等の感度と特異度で G17V 変異 *RHOA* の存在を同定する方法を確立した。薬剤スクリーニング系開発では, G17V 変異 *RHOA* をもつ AITL が全例 *TET2* 遺伝子変異により *TET2* の機能不全が生じていることに着目した。まず T 細胞で G17V 変異 *RHOA* を発現するトランスジェニック・マウスを作製し, これを *TET2* コンディショナル・ノックアウトマウスと交配した。現在, マウスに AITL 様の T 細胞リンパ腫が発生するか観察中である。バイオマーカー検出法については商品化を待つ段階であるが, 特異的治療薬開発は初期段階であり, 今後の継続的な研究が必要である。

### <第 8 回革新的研究助成 臨床>

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

九州大学医学研究院 外科分子治療学講座  
沖 英次

**研究結果:** われわれはマウス腹膜播種モデルにて, 高頻度に腹膜播種を形成する細胞株 CT26 が CXCL12 の受容体 CXCR4 を発現しており, 腹腔内投与後翌日には, すでに腹膜に 0.5 mm に達する細胞集積による微小結節を形成すること, そしてこの腹膜播種は CXCR4 antagonist にて強く阻害されることを確認した。この結果と過去の報告に基づき, 腹膜播種の過程において CXCR4 を誘導する EGFR リガンドの一つである HB-EGF の特異的阻害剤を用いた治療法の開発を開始した。マウスモデルでは, 胃癌腹膜播種は HB-EGF 特異的阻害剤である BK-UM の腹腔内投与およびパクリタキセルの静脈投与にてほぼ抑制される。BK-UM はすでに卵巣癌で Phase I 試験が行われていたため, 今回胃癌腹膜播種に対する BK-UM を用いた医師主導治験 (Phase I / II) を開始した。

## <第8回先駆的研究助成 基礎>

### 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

群馬大学大学院医学系研究科 がん治療臨床開発学  
解良 恭一

**研究結果:** 進行肺癌は予後不良であり、薬剤耐性を来しやすい疾患である。しかし、詳細な薬剤耐性機構については明らかではない。最近、アミノ酸トランスポーターである xCT（シスチントランスポーター）が薬剤耐性に関与していることが報告されているが、肺癌では明らかではないので本研究を開始した。肺癌細胞株を用いて xCT 発現を中心としてメカニズムの研究をトランスレーショナルに行い、耐性メカニズムを検討した。肺癌細胞株で小細胞肺癌と非小細胞肺癌では明らかな xCT 発現に有意差があり、非小細胞肺癌の薬剤耐性に xCT が関与している可能性が示唆された。xCT 発現によりグルタチンの上昇があり、酸化ストレスの関与が重要であった。臨床検体でも xCT 発現は予後不良の因子であったが、薬剤感受性との関係は評価できなかった。今後は xCT 薬剤耐性の詳細なメカニズムをトランスレーショナルリサーチとして継続し検討していく予定である。

### 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

東京医科大学 先端分子探索寄附講座  
梅津 知宏

**研究結果:** 本研究では、骨髄内において多発性骨髄腫細胞とその周辺の間質細胞で構築される「微小環境」において、腫瘍細胞由来エクソソームがどのような役割を担っているかを明らかにすることを目的とした。まず、骨髄内の低酸素環境に存在する多発性骨髄腫細胞のモデル系を構築するために、数種類の骨髄腫細胞株から低酸素耐性株を樹立し、それらが放出するエクソソーム内に低酸素耐性株特異的な miRNA (miR-135b) が含まれていることを新たに見いだした。さらに、この低酸素耐性骨髄腫細胞株由来の miR-135b がエクソソームを介して周囲の血管内皮細胞に取り込まれて HIF-1 経路を制御し、血管内皮細胞における血管新生能を制御することを *in vivo* モデル実験によって明らかにした。本研究の結果から、骨髄内での骨髄腫細胞と骨髄間質細胞を含む周辺細胞の相互作用において、細胞どうしの直接的な接触やサイトカインなどの分泌因子に加え、エクソソームを介した情報伝達も関与していることが示唆された。今後は、これらの腫瘍性エクソソームおよびその含有物をターゲットとした新規治療法の開発を目的として、生体内でのエクソソームの挙動を解析していく。

### 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

神奈川県立がんセンター臨床研究所 がん生物学部  
越川 直彦

**研究結果:** 本研究では、先行研究において培養皿の実験から見いだした MT1-MMP が EphA2 とリガンド結合部位を切り出すことで、EphA2 をリガンドと共役したがん抑制因子からリガンド非依存的ながん化促進因子

に変換することを *in vivo* モデルで検討し、MT1-MMP による EphA2 のプロセッシングががん化の過程に重要な分子標的であることを明確にする。結果、MT1-MMP によるプロセッシングに耐性を示す EphA2 変異体を導入した A431 細胞をマウス皮下や尾静脈へ移植したところ、EphA2 変異体を発現する A431 細胞は野生型、mock を導入したものと比較して有意に造腫瘍性と実肺転移能が低下した。また、EphA2 変異体を発現する細胞は 10% ECS 含有培養状態において (Ephrins リガンド存在下)、他の細胞に比べより上皮様細胞様の形態を示した。以上から、MT1-MMP による EphA2 のプロセッシングは、*in vivo* においても EphA2 によるがん化を促進するトリガーの役割を果たす可能性を示唆し、MT1-MMP によるプロセッシングで N 末端のリガンド結合ドメインを欠損した EphA2 断片は、新しいがん治療法を考案するための標的分子となり得る。また本研究において、MT1-MMP のプロセッシングで生じた N 末端を欠損した EphA2 断片の自己リン酸化を再誘導するための機能性抗体の作製を試みたが、残念ながらリガンドに代わる EphA2 断片の二量体化による自己リン酸化を誘導するものは樹立できなかった。今後、他の方法を含めさらなる検討が必要となる。

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めざして—

京都大学大学院医学研究科 標的治療腫瘍学講座  
祝迫 恵子

**研究結果:** 肝胆膵領域での癌症例には、著しい線維性変化を伴うものが存在する。一般的に、高度な線維化を伴う症例では生命予後が悪いことが知られており、近年における癌微小環境の研究から、線維性変化自体が癌の進展をサポートしていることも明らかになってきている。そこでわれわれは、癌組織に線維化を来す癌間質細胞が、癌免疫療法の新たな治療標的になり得ると考え、これらの細胞を対象とした新免疫療法を開発することを目的として、肝胆膵領域の齧歯類癌モデルの作製を行った。

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

国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター高度診断研究部  
真田 昌

**研究結果:** RNA スプライシングにかかわる分子の変異は、骨髄異形成症候群 (MDS) の病態形成において重要な変異であると考えられているが、その分子機序は明らかになっていない。そこで本研究では、MDS の臨床検体を用いた網羅的な RNA シーケンス解析ならびに RNA スプライシング分子変異のモデルマウスの解析を通じて、本変異の MDS における分子機構の解明をめざした。臨床検体を用いた RNA シーケンスでは、*SF3B1* および *SRSF2* 変異例において、各々に特徴的なスプライシング変化が観察され、本遺伝子異常が実際に、スプライシングに影響を与えていることが検証された。また、モデルマウスの解析では *Sf3b1* 欠失マウス、*Srsf2* 変異体発現マウスともに造血幹細胞分画が減少していることが確認され、*Srsf2* 変異体発現マウス由来の造血細胞を用いた RNA シーケンスにおいて、臨床検体で観察されたスプライシング変化と同様の観察結果が得られた。これまでの解析において、MDS の病態を再現することはできていないが、MDS における RNA スプライシング分子変異の分子機構を考える上で重要な知見が得られた。

京都大学医学部附属病院 消化器内科  
福田 晃久

**研究結果:** 膵臓癌は PanIN および嚢胞性病変の IPMN・MCN から発生すると考えられているが、IPMN 由来膵臓癌の発生の分子機構は未だ十分にわかっていない。本研究では、SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体の catalytic ATPase サブユニットである Brg1 に焦点を当て、膵臓癌の発生における Brg1 の機能的役割を明らかにすることを目的とした。膵臓特異的に Kras<sup>G12D</sup> を活性化し、同時に Brg1 ノックアウトを加えた遺伝子改変マウスを作製し解析した結果、100%の浸透率でヒト IPMN 様病変が生じ、さらに IPMN 由来膵臓癌の自然発生が認められた。IPMN 膵臓癌マウスでは、PanIN 由来膵臓癌を生じるマウス (*Ptf1a-Cre:Kras<sup>G12D</sup>:p53<sup>f/+</sup>*) に比べると有意に予後がよく、転移・浸潤が少なく、ヒト IPMN 由来膵臓癌が PanIN 由来膵臓癌より予後がよいことに合致していた。RNA-deep sequencing による包括的な遺伝子発現解析の結果、IPMN 由来膵臓癌では PanIN 由来膵臓癌に比べて、癌の進行に寄与する分子群の発現低下が認められた。さらに IPMN 発生の起源細胞について、細胞特異的 Cre マウスを用いた実験の結果、IPMN は膵外分泌細胞ではなくて膵管細胞から発生することが明らかになった。本研究により、エピジェネティックな遺伝子発現制御を行うクロマチンリモデリング因子 Brg1 が膵臓の前癌病変である IPMN および IPMN 由来膵臓癌の発生を抑制していること、IPMN が膵管細胞を起源としていることがマウスの個体レベルで初めて明らかになった。

#### <第8回先駆的研究助成 臨床>

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

札幌医科大学医学部 病理学第一講座  
廣橋 良彦

**研究結果:** 本研究において、治療抵抗性を示すがん幹細胞に対する有効な治療戦略として、がん免疫療法の有効性および可能性について検討した。ヒト大腸がん細胞株 SW480 より side population (SP) 法にて分離した SP 細胞は高い造腫瘍能を示し、がん幹細胞が濃縮されていることを確認した。SW480 SP 細胞のトランスクリプトーム解析により olfactory receptor, family 7, subfamily C, member 1 (OR7C1) が SP 細胞に優位に発現することを確認した。OR7C1 は正常臓器では精巣にのみ発現する新規のがん精巣抗原であることを確認した。OR7C1 が免疫療法の標的となることを確認するため、日本人に最も頻度の高いヒト白血球抗原 (HLA) クラス I である HLA-A24 に提示される OR7C1 由来抗原ペプチドをデザインし、OR7C1 特異的 CTL クローンを樹立した。同 CTL クローンは、*in vitro* で有効に SP 細胞を傷害し、*in vivo* において、SW480 SP 細胞移植免疫不全マウスに高い抗腫瘍効果を示した。当該結果は、治療抵抗性を示すがん幹細胞に対して、OR7C1 標的免疫療法により有効な治療を行える可能性を示唆する。

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

慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室  
小坂 威雄

**研究結果:** 本邦において欧米諸国のように前立腺癌の罹患率が、高齢化や検診の普及により増加傾向で2020年に男性の癌罹患率第1位になると想定されている。早期の前立腺癌に対しては、手術・放射線による根治が可能となってきたものの、発見時にすでに転移を有する場合や手術・放射線療法後の再発に対するホルモン療法に対して、耐性を獲得した去勢抵抗性前立腺癌（castration resistant prostate cancer: CRPC）は難治性で極めて予後不良である。CRPCに対する新規治療戦略は泌尿器科医に課せられた急務の課題である。難治性がんに対して、幹細胞様の遺伝子ネットワークを制御することの重要性は認識できていても、その制御する有用な手段・薬剤がないため、iPS細胞のような多能性幹細胞誘導や制御機構に関する基礎的知見は臨床への応用には至っていない。そこで本研究では、申請者は難治性がんにおける幹細胞性・治療抵抗性獲得プロセスと山中因子による体細胞からのiPS細胞誘導・獲得プロセスの類似性に着目し、難治性と関連する転写因子群の同定を試みた。これらの知見を背景に細胞株を用いた新規薬剤スクリーニング実験系を試み、さらにバイオインフォマティクスを融合することで、遺伝子発現ネットワークを標的とした新規薬剤スクリーニング実験系を確立することで有望な既存薬を同定した。今後さらに実験系を深化させ、臨床試験をめざしたトランスレーショナルな研究を進めていきたいと考えている。

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

聖マリアンナ医科大学 内科学（消化器・肝臓内科）  
山本 博幸

**研究結果:** 分泌型膜小胞（エクソソーム）機能分子のうちDNAに注目し、胃液由来エクソソームDNA（exoDNA）のメチル化検出の胃癌分子マーカーとしての有用性を検討した。9種の胃癌細胞株培養上清および20症例の胃癌患者の胃液を対象として、エクソソームを抽出し、電子顕微鏡とウェスタンブロット法により確認した。exoDNAを用いて、SOX17遺伝子などのメチル化を解析した。胃癌細胞株培養上清および胃液由来exoDNAと核DNAを用いたSOX17遺伝子のDNAメチル化解析結果は、相関していた。計20症例中16症例（早期胃癌10症例中8症例）で有意なSOX17遺伝子DNAメチル化を検出した。さらにSOX17遺伝子DNAメチル化陽性症例の胃癌組織において、SOX17 mRNA発現低下を認めた。胃液由来エクソソームDNAを用いたメチル化検出は、胃癌の分子マーカーとして有用であることが示唆された。

**研究結果:** TKI 耐性 CML, フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph1ALL) など融合遺伝子 BCR-ABL による難治性白血病や ATRA (ベサノイド),  $As_2O_3$  (亜ヒ酸) 耐性 APL, 難治性 mixed lineage leukemia (MLL) 白血病は現状の薬剤には抵抗性が強く, 骨髄移植療法が必須となるが根治率は十分ではない。また固形腫瘍に奏効する抗癌剤は未だ存在しない。そのためより安全で副作用のない強力な抗癌剤の開発が望まれている。申請者が世界で最初に提唱した CBF (コアバインディングファクター) 白血病新規発症機構 (RUNX1-HAT コンプレックス強抑制非依存性白血病発症機構) は, 従来の発症機構 (RUNX1-HAT コンプレックス強抑制的白血病発症機構) とは大きく異なり極めて独創的であり, 最近急速に認知されつつある。それに基づいた「RUNX1-HAT コンプレックス抑制コンセプト」は, 下流のエフェクター C-Myc や NF- $\kappa$ B を効率的に抑制することが可能であり, 様々な難治性白血病, 固形腫瘍, その腫瘍ニッチ共通低酸素機構に対する次世代最有力治療戦略の一つになることが期待されている。本申請では, 各種白血病における RUNX1-HAT コンプレックス: p300, HIPK2 によるエピジェネティクス修飾の重要性の解明, RUNX1-HAT コンプレックス抑制による造血器悪性腫瘍 RAS Gene Module (RGM) 抑制プロファイルの解明, 造血器悪性腫瘍共通治療薬候補としての HAT inhibitor, HIPK2 inhibitor 開発, 腫瘍共通ニッチ (低酸素環境) 機構の解明を中心に新規エピジェネティック薬剤開発および独創的治療戦略提唱することを研究目的とした。

#### 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

**研究結果:** 癌患者の多くは“転移”によって致命的となる。癌患者に対する根治治療の一つとして, 手術があげられる。しかし, 手術の侵襲自体が癌病巣から癌細胞の血中散布ならびに全身における強い炎症反応を誘導することによって, 術後早期再発を促進させてしまう可能性が近年指摘されている。われわれはこれまでに, 心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) を肺癌術後に投与することによって, 術後様々な心肺合併症を予防できることを報告してきた。今回この予後調査を行った結果, 本来合併症予防のために投与された ANP 群 (手術+ANP) では, 投与されなかった手術単独群と比較して, 肺癌術後 2 年無再発生存率が有意に高いことを見いだした。ANP は GC-A 受容体に結合し, 様々な生理活性作用を発揮することが知られている。GC-A 受容体をもたない癌細胞株であるマウスメラノーマを使った肺転移実験モデルにおいて, 血管内皮特異的 GC-A 遺伝子欠損マウスでは, コントロールマウスと比較してメラノーマ肺転移が有意に多く, 逆に血管内皮特異的 GC-A 過剰発現マウスでは, メラノーマ肺転移が有意に少ない結果を得た。さらにわれわれは, リポ多糖を用いた炎症性刺激によってマウスメラノーマ肺転移が増悪し得ること, この実験系に対して ANP 前投与を行うことによって, マウスメラノーマ肺転移を有意に抑制することを確認した。また, 肺血管内皮細胞あるいは肺微小血管内皮細胞を用いた実験において ANP 前処置を行うと, リポ多糖刺激に伴う癌細胞の血管内皮への接着亢進ならびに E-selectin 発現亢進を有意に抑制する結果を得た。以上より, 癌細胞は炎症刺激によって E-selectin の発現が亢進した血管内皮細胞へ接着亢進するが, ANP 投与を行うと血管内皮細胞における E-selectin の発現を抑制し, 癌細胞の血管内皮への接着を抑制することによって癌転移を抑制したと考えられた。

公益財団法人大阪癌研究会  
平成 25 年度一般学術研究助成の研究結果報告 (要旨)

巨大な化合物群からの抗癌ペプチド候補の高速探索

産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター  
川上 隆史

**研究結果:** 本研究では、申請者がこれまでに精力的に取り組んできた人工改変無細胞翻訳系 (PURE システム) と高速試験管内分子進化法 (mRNA ディスプレイ法) を組み合わせることにより、癌に関連する蛋白質を標的とする非天然型大環状ペプチドを数兆種類の大規模ライブラリーから高速探索することをめざした。その結果、原癌遺伝子である Akt の酵素活性を阻害する非天然型大環状ペプチドが同定され、direct nano-flow liquid chromatography tandem mass spectrometry (DNLC-MS/MS) を用いたプロテオーム解析により、本非天然型大環状ペプチドがヒトプロテオームレベルで非常に高い標的蛋白質特異性をもつことが見いだされ、低副作用の抗癌剤候補となる可能性を示すことができた。また、癌細胞増殖に重要な血管内皮細胞増殖因子受容体 (VEGFR2) を阻害する非天然型大環状 *N*-アルキルペプチドも同定され、複数の新規抗癌ペプチド候補を開発することに成功した。現在、VEGFR2 阻害非天然型大環状ペプチドに関しても、プロテオミクスアプローチによるヒトプロテオームレベルでの特異性 (副作用) に関する解析を進めている。

死細胞に由来する内在性因子を用いた抗腫瘍免疫誘導法の確立

奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科 分子免疫制御  
河合 太郎

**研究結果:** 自然免疫は病原体の初期認識や炎症応答ならびに獲得免疫誘導において中心的な役割を果たす生体防御機構である。一方、自然免疫は細胞死に伴い放出される内在性因子を認識し、炎症応答を惹起することも示唆されている。本研究では抗癌剤で死滅した癌細胞から放出される因子のなかに自然免疫活性化にかかわる因子が存在すると仮定し解析を行った。HeLa (子宮頸癌) や LLC (肺癌) 細胞を様々な抗癌剤で死滅させた後、その培養上清をマウス骨髄由来樹状細胞に添加し、サイトカイン (IL-6) 産生が誘導されるか検討した。その結果、トポソメラーゼ I 阻害剤トポテカンで処理した癌細胞の上清中に IL-6 産生を誘導する活性が認められた。興味深いことに、代表的な自然免疫受容体である Toll-like receptor ファミリーの一つである TLR4 を欠損したマウスから調整した樹状細胞では、この IL-6 産生の減弱が認められた。このことから、トポテカンにより死滅した癌細胞から TLR4 を活性化する内在性因子が放出されることが示唆された。こうした内在性因子は樹状細胞活性化とそれにより引き起こされる抗腫瘍免疫効果を高めている可能性があることから、今後この内在性因子の同定をめざす。

**研究結果:** 本研究では Kras 変異モデルマウスにより, 細胞系譜追跡法によって肺がん発症の起源に関し, がん幹細胞が, ①正常幹細胞に由来するのか, あるいは, ②分化肺上皮細胞の脱分化によって発生するのかという根本的かつ重要な命題に取り組んだ。肺腺癌のモデルとして発生起源の違いから以下の二つのモデルを用いた。1) 幹細胞由来: Bmi1-CreERT2/Loxp-STOP-Loxp (LSL) KrasG12D により幹細胞マーカーである Bmi1 を発現する細胞に tamoxifen (TM) 誘導により Kras 変異を発現させた。2) 分化した 2 型肺胞上皮細胞 [alveolar type 2 (AT2) cell] 由来: SPC-CreERT2/LSL-KrasG12D により, AT2 細胞特異的に TM 誘導により Kras 変異を発現させた。いずれのモデルにおいてもマルチカラーモザイクマウスを同時に用いて腫瘍の clonality を検討した。Bmi1 陽性細胞から継時的に組織を採取することにより, 一つの Bmi1 陽性細胞由来と考えられる, 同一色からなる肺がんの発症が観察された。その発症過程は肺胞上皮細胞の過形成 (alveolar hyperplasia), 腺腫形成 (adenoma), 癌化と段階的な癌化の過程が観察されたが, 比較対象となる 2 型肺胞上皮細胞由来の発症よりもより早期に癌化することが確認された。現在ももとの幹細胞因子である Bmi1 の発現も含め, がん幹細胞に特異的な分子機構を明らかにすることをめざしている。

#### 白血病細胞と骨髄造血支持間質細胞の双方向性コミュニケーションの治療的制御

**研究結果:** 本研究では, 急性骨髄性白血病を代表とする造血器腫瘍細胞と, それを支持する造血支持間質細胞の双方向性コミュニケーションを, p53 シグナルを中心に検討を行っている。通常化学療法剤の白血病に与える抗腫瘍効果は, 間質細胞との共培養下で高度に低下し, p53 活性化能を有するアンシラサイクリンでも 50~70%であったが, より高度の p53 誘導能を有する MDM2 阻害剤, XPO1 阻害剤では差がわずかであった。その機序として, 間質細胞において p53 活性化のために CXCL12 などの白血病支持因子の発現・分泌低下が認められること, NF- $\kappa$ B シグナルの抑制が起こることが考えられた。白血病の p53 ステータスによって, 間質細胞へ送り込まれるシグナルが異なることが, アレイ解析によって明らかになった。p53 の活性化は白血病微小環境に対して治療的効果をもつことが示唆される。2014 年に受理された論文 (*Cancer Sci* 105: 795, 2014.) は, 大阪癌研究会の支援により達成されたことを, その論文内に明示した。現在, 白血病細胞から骨髄造血支持間質細胞へのシグナル伝達の解析を進めている。

#### 膠芽腫幹細胞の R-spondin-LGR5 軸を標的とした治療法の開発

**研究結果:** 膠芽腫は成人脳腫瘍のなかで最も罹患率が高い, 極めて予後不良な悪性腫瘍である。本研究では, 腫瘍形成の要となる膠芽腫幹細胞における, 幹細胞マーカー LGR5 とリガンド R-spondin による Wnt シグナ

ル活性化の分子機構について解析した。すでに膠芽腫幹細胞において LGR5 が、Wnt シグナルの負の制御因子である  $\beta$ -catenin 分解複合体と結合していることを見いだしていた。本研究により  $\beta$ -catenin 分解複合体の足場蛋白質である Axin1 と APC の相互作用が、Axin1 の 160 番目のスレオニン残基 (T160) のリン酸化により解離することが明らかにされた。さらに R-spondin-LGR5 シグナルが、Axin1 T160 リン酸化を促進することにより  $\beta$ -catenin 分解複合体の失活を誘導し、Wnt シグナルを活性化していることを見いだされた。今後はこれらの実験結果を踏まえて、Axin1 T160 リン酸化を阻害する低分子化合物の探索を行う予定である。選別された化合物は、Wnt シグナル活性化が関与する悪性腫瘍に対する治療薬候補になることが期待される。

急性骨髄性白血病治療を指向した化学構造と作用機序に立脚した  
新規ヌクレオシド型抗癌剤の開発

神戸大学大学院 理学研究科  
林 昌彦

**研究結果:** ヌクレオシド型の医薬品は、癌やウイルスに対する代謝拮抗剤として臨床利用されている。癌やウイルスは自身の DNA 分子を体内で増殖させることによってその毒性を発現させているが、代謝拮抗剤はそれらの DNA 分子の生合成を阻害させる働きがある。急性白血病治療薬としては cytarabine, encitabine が知られている。本研究では、新規ヌクレオシドの効率的な合成法の開発を行った。核酸塩基であるピリミジノン類は当研究室で開発された活性炭—酸素系の酸化反応を用いて効率的に合成した。次にリボースとのグリコシド化反応を行い、必ずしもピリミジノンをシリル化しなくても反応が進行することを見いだした。さらに隣接基関与基が存在するフッ化糖とのグリコシド化反応において、通常  $\beta$  体のみが生成することが予想されるにもかかわらず稀少な  $\alpha$  体が得られた。これは従来の常識を覆す結果である。考察の結果、本反応において  $\alpha/\beta$  選択性は必ずしも高くなく、グリコシド化反応後のアノメリ化反応によって  $\beta$  体の比率が上昇していると結論した。

胃がん肝転移症例（同時性、異時性）に対する化学療法施行後の  
surgical intervention に関する第 II 相臨床試験

大阪府立急性期・総合医療センター 消化器外科  
藤谷 和正

**研究結果:** 本研究はこの対象における世界で初めての多施設前向き研究であり、2011 年 12 月から開始した。主要評価項目は治癒切除例の 3 年生存率、副次評価項目は治癒切除（癌の遺残がない R0 切除）割合、根治治療割合（R0 切除およびラジオ波凝固療法 (RFA)、マイクロ波凝固療法 (MCT) で根治治療が行えた割合）、手術の安全性（術中、術後の合併症発生割合）、治癒切除例および根治治療例の無再発生存期間、全一次登録例の生存期間とした。2014 年 12 月 1 日時点での登録症例数は 34 例であり、これまでのところ急送報告の対象となるような有害事象は報告されておらず、安全に外科治療が行われていることから、目標症例数の 50 例が集積されるまで今後も登録を継続していく予定である。本研究において、①外科治療の対象となる胃がん肝転移症例とはどのような症例か、②化学療法を行った肝転移症例のうちどれくらいの割合が治癒切除に至るのか、③肝転移巣を含めた切除は安全に施行できるのか、④治癒切除症例ではどれくらいの子後の改善が得られるのかなどについて明らかになることが期待され、これまで外科治療の対象外であるとされてきた胃がん

肝転移症例に対する治療の概念を一変し、胃がん肝転移に対する肝切除の適応基準が確立される一助となることが期待される。

#### ヒストンメチル化酵素 EZH2 を標的とする多発性骨髄腫の新規治療法開発

自治医科大学分子病態治療研究センター 幹細胞制御研究部

古川 雄祐

**研究結果:** 多発性骨髄腫の特徴である薬剤抵抗性は細胞表面の VLA-4 を介する骨髄間質細胞との接着によって誘導されることが知られている。本研究において申請者らは、VLA-4 から薬剤耐性の獲得に至る epigenetic change を解明し、接着耐性の克服に応用することを目的として研究を行った。骨髄間質細胞や fibronectin との接着によって骨髄腫細胞に誘導される epigenetic change についてヒストン修飾部位特異的抗体を用いてスクリーニングしたところ、N3-K27 のメチル化が特異的に抑制されていた。プロモーター領域の H3-K27 の脱メチル化により Bcl-2, HIF-1 $\alpha$ , IGF-1 などの遺伝子の発現が誘導され、薬剤抵抗性に関与することが明らかとなった。次いでメカニズムに関する解析を行い、VLA-4 によって活性化された PI3K/AKT を介してヒストンメチル化酵素 EZH2 の serine-21 がリン酸化され、H3-K27 メチル化活性が抑制されることを見いだした。この結果は EZH2 を標的とする新規治療戦略の開発への応用が期待される。

#### 大腸癌組織と血液サンプルを用いた次世代シーケンサーによる網羅的解析

大阪府立成人病センター 外科

三吉 範克

**研究結果:** 本研究では大腸癌の多様性について解析を行い、そのなかで癌の悪性度や生物学的特性に関連する遺伝子について詳細に検討し、さらにはこれらの特徴的な遺伝子発現が治療効果や予後にいかに関連するのかについて検討を行った。当院で外科手術を行った stage IV の大腸癌について、主病変と遠隔転移部位のそれぞれの切除標本について、複数箇所サンプルについて Exome-Seq 解析を行い、これらに対して正常組織（大腸粘膜）と比較した主病変および転移巣の相違について検討した。サンプルの preparation および解析については、Ion Torrent Proton を用いて genome wide で遺伝子解析を行った。Exome-Seq については7サンプルについて次世代シーケンサーを用いて網羅的遺伝子解析を行い、IGV を用いてマッピングデータについて検討したところ、同一患者の組織から様々な変異の多様性が認められた。これは主病変および遠隔転移巣（肝転移）における Kras をはじめとした多様な遺伝子変異 pattern を示しており、癌病巣内の heterogeneity を示すことが明らかとなった。この多様性について個々の遺伝子をターゲットとして、当院で外科手術を行った大腸癌 200 例について DNA および RNA を抽出し、現在このなかで遠隔転移を伴う stage IV 大腸癌について qPCR-based の遺伝子解析を行っている。今後は、従来のマイクロアレイなどの網羅的解析では検出することのできなかった多彩な遺伝子変異と発現解析を行うことが可能になると考えている。

**研究結果:** 慢性骨髄性白血病 (CML) の発症は、フィラデルフィア染色体由来の BCR-ABL 融合蛋白に起因する。本研究では BCR-ABL 融合蛋白の働きを亢進する細胞内蛋白: signal-transducing adaptor protein-2 (STAP-2) に着目し、CML 細胞増殖における両蛋白の機能的相互作用の解明をめざした。STAP-2 および BCR-ABL 発現プラスミド導入により両蛋白をそれぞれ単独または両方を高発現させた細胞を用い STAP-2 による BCR-ABL 機能への影響を解析した。BCR-ABL 依存的な細胞増殖は STAP-2 共導入により促進された。また、BCR-ABL 発現はケモカイン受容体遺伝子の mRNA 発現変動を惹起し、具体的には CXCR4 の減少や CCR7 の増加を引き起こしたが、BCR-ABL によるこれらの発現変動は STAP-2 共発現によってさらに増強された。STAP-2 により発現が増加した CCR7 が、BCR-ABL 発現細胞の細胞増殖や細胞内シグナル伝達に影響をもつ可能性が考えられたため、shRNA により CCR7 を抑制した細胞を用い検討した。その結果 STAP-2 発現細胞に認められる細胞増殖亢進や種々シグナル伝達蛋白 (ERK, PI3K/AKT, STAT5) 活性化の亢進は shCCR7 導入で抑制された。さらに BCR-ABL/STAP-2 共発現細胞をヌードマウス皮下に移植することで観察される腫瘍形成も shCCR7 導入で抑制された。以上の結果より、STAP-2 による BCR-ABL 依存的細胞増殖の亢進や腫瘍形成には CCR7 が関与することが示唆された。

## 第6回がん専門薬剤師，がん薬物療法認定薬剤師 海外派遣事業報告

末次 王卓（九州大学病院・薬剤部）

鈴木 真也（国立がん研究センター東病院・薬剤部）

鈴木 毅（琉球大学医学部附属病院・薬剤部）

宮澤 真帆（がん・感染症センター都立駒込病院・薬剤科）

<団長>

平出 耕石（社会医療法人厚生会木沢記念病院・薬剤部）

### はじめに

今回、公益財団法人小林がん学術振興会による助成を受け、がん専門薬剤師3名およびがん薬物療法認定薬剤師2名が海外派遣事業として米国での最新のがん薬物療法等がん治療に関する知識および技能を修得する目的で本研修に参加した。第6回目となる2014年、我々は11月3～9日の7日間、ニューヨーク州のMemorial Sloan-Kettering Cancer Center（以下、MSKCC）での病院実地研修を行った後、ニューヨーク市内で開催されたChemotherapy Foundation Symposiumに参加した。本稿では、そこで得られた知見と今後の薬剤師の目指すべき方向性について考察する。

### MSKCCでの実地研修

MSKCCについては、2013年度までの本事業報告<sup>1～5)</sup>における記述の通り、125年以上の歴史をもつ米国屈指のがん専門病院である（写真1）。施設は、Inpatient Hospital (Memorial Hospital), New York City Outpatient Facilities, Suburban Outpatient Treatment Centers および Research Facilities から構成され、市内には関連クリニックが点在する。近隣には、Cornell大学医学部やRockefellerリサーチラボなどが並び、教員、研究者および医系学生の相互交流もあり、がん治療施設としては理想的な環境にある。



写真1 MSKCC 玄関前において  
（左より鈴木真也，末次，宮澤，平出，鈴木毅）

#### 1. レジデント制度の紹介

Oncology Residency Program Director の Nelly Adel 薬剤師から、米国並びにMSKCCにおけるレジデント制度について紹介があった。

米国では、専門薬剤師になるためには、薬学博士課程 (Pharm.D.) 修了後 Post-Graduate Year (以下、PGY)-1 および PGY-2 からなる2年間のレジデント課程の修了が必要である。PGY-1で幅広く病院

薬剤師としての基礎スキルを習得後、PGY-2に移行し、各専門領域に専念する。MSKCCでは、成人および小児がんについてPGY-2プログラムを用意しているが、特に小児がんのレジデント枠は若干名で、全米で最も難関なポストとなっている。レジデント希望者は、毎年12月に開催される American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) Mid-year Clinical Meeting の会期中に実施する面接やマッチングシステムから研修希望施設を決定し、各施設で実施する試験に合格する必要がある。募集数は少なく、ハードルは非常に高いが、レジデント修了後専門薬剤師となることでより上位職を担えるだけでなく教育者や研究者としても活躍の幅が広がる。日本とは背景は異なるが、全米で施設横断的に研修可能な点など、非常に参考になる制度である。

## 2. 研修生によるプレゼンテーションと

### MSKCC 薬剤師とのディスカッション

はじめに平出が「外来がん薬物療法における他職種連携と薬剤師の役割」について紹介した。そのなかでお薬手帳を利用した院外薬局との連携と情報共有について言及したところ、Adel氏も興味をもち、MSKCCでは電子媒体の利用を考案中とのことであった。次に宮澤から「院内の抗がん薬曝露対策」の紹介および質疑を行ったところ、Adel氏よりMSKCCではThe United States Pharmacopeial Convention (以下、USP) 797の基準に則ってすべて対応しているとの説明があった。また、鈴木(毅)が業務全般と院内マニュアルの作成、レジメン委員会の機能等について紹介した。そのなかで「抗精神薬の遺伝薬理および薬物代謝研究」については、Adel氏より抗がん薬でも重要な視点であるとの共感が得られた。ランチオンミーティングではレジデントも加わり、さらに活発なディスカッションとなった。末次が「がん専門薬剤師主導の臨床研究」について紹介すると、データ収集や統計処理などについてレジデントから多くの質問が寄せられた。また鈴木(真)は、自施設の「薬剤師外来」の紹介に交え、研修者が事前にまとめたMSKCC薬剤師業務に関する討論テーマを提起し、活発な議論が交わされた。以下に、その内容を記述する。

#### (1) MSKCC 薬剤師による CDTM について

2014年のMSKCCにおける薬物治療共同管理(以

## Pharmacist Interventions Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Intervention Category	N = 2392 (% of total)
<b>Optimization of therapy by indication</b>	1235 (51.6)
Discontinue Unnecessary Drug Treatment	482 (20.1)
Discontinue Duplicative Therapy	37 (1.5)
Initiate Therapy for Untreated Indication	716 (29.9)
<b>Optimization of effectiveness</b>	694 (16.5)
Incorrect Dose	627 (26.2)
Inappropriate route	67 (2.8)
<b>Optimization of Safety</b>	363 (15.1)
Excessive Dose	119 (5)
Dangerous Drug Interactions	244 (10.2)

図 MSKCCにおけるCDTMの内訳

下、CDTM)による薬剤師の介入事例<sup>6)</sup>によると、がん領域では2,392件となっている(図)。Adel氏から、電子カルテとそれに連動したiPadの利用により効率的な医師・メディカルスタッフ間の連携、また病棟への臨床薬剤師常駐によりプロトコル取り決めに匹敵する業務を実現しているとのコメントがあった。なお、ニューヨーク州では薬剤師の処方権は認められていない。

#### (2) 通院治療における薬剤師の役割について

MSKCCでは、通常の経血管のがん化学療法は外来で行われる。患者は、本院のほかサテライト外来治療専門施設において治療を受ける。一連の業務は、約350名の薬剤部職員(薬剤師およびテクニシャン)が連携し行う。

一方、経口抗がん薬が処方された場合、院外処方を含め薬剤師がすべての内容チェックを行っている。院外薬局との業務連携は行われていないが、病院での処方に関して薬剤師が責任をもつという姿勢にプロ意識の強さを感じた。

#### 3. ホスピタルツアー

血液腫瘍内科病棟、無菌調製部門およびセントラルファーマシーを見学した。血液腫瘍内科病棟のサテライトファーマシーは、クリーンベンチを備え、薬品倉庫を兼ねたスペースとなっている。ここでは医師のオーダーに迅速に対応するため、一部の薬剤を除きほとんどの薬剤のファーストドーズを常駐テクニシャンが調製している。無菌調製部門は、USP797の基準に則った施設となっており、抗がん薬や一般薬の注射薬調製が行われている。ここには常駐看護師(写真2)もあり、医師からオーダーさ



写真 2 薬剤部内の専用ルームに常駐する看護師



写真 3 入院患者用ユニットドーズ薬剤識別バーコードが付記されている。

**CareFusion**

**Review Send Report**  
Sorted by: Transaction Time

MEMORIAL SLOAN KETTERING  
1275 YORK AVE  
NEW YORK, NY 10065

**Report Parameters**

Date Range:	11/04/2014 00:00:00 to 11/04/2014 23:59:59	Item:	ALL	Schedule:	II
User:	ALL	Location:	M-17	Patient:	ALL
Expiration:	ALL	Status:	ALL	Stock Type:	Accessible or Secured
ADM:	Into ADM or Not Into ADM				

Tx # - Sheet #	Tx Time	Med Name (ID)	Sched	Qty	Location	Status	ADM Expires	User ID	Patient
SM11140026024	11/04/14 09:24:09	pFentanyl PCA(10mcg/ml) 100ml (FENPCA100)	II	5	M-17	Reconciled	Yes 11/04/2014	kj	not patient specific
SM11140026025	11/04/14 09:24:09	oxyCODone ORAL 5MG/5ML CLIP (74313255)	II	10	M-17	Reconciled	Yes 11/04/2014	kj	not patient specific
SM11140026026	11/04/14 09:24:09	OXYCONTIN 40 MG UD TAB (74071150)	II	20	M-17	Reconciled	Yes 11/04/2014	kj	not patient specific
SM11140027001	11/04/14 09:36:12	METHADONE 10MG/ML 20ML VIAL (74263005)	II	20	M-17	Reconciled	Yes 11/04/2014	kj	not patient specific

Grand Total of Items Sent: 55  
Total Number of Sent Transactions: 4

写真 4 Pyxis® システムでの医療用麻薬管理状況  
使用状況がリアルタイムに確認・印刷できる。

れた抗がん薬処方、まず彼らにより内容確認が行われ、最終確認を薬剤師が行う方式がとられていた。ファーストチェックを看護師が行う理由について質問をしたところ、長年の方法であるとの説明のみで、Adel氏からすると釈然としない部分のようであった。院内の慣例変更が容易ではないのは、MSKCCでも同様である。セントラルファーマシーでは、ROBOT-Rx®により調剤業務が行われ、患者1日分の薬剤がトレーセットされ病棟へ搬送される。薬剤は専用パッケージされたものを使用しており(写真3)、付帯バーコードは看護師の投薬確認にも利用される。麻薬管理には院内にPyxis®システムを導入しており、病棟での麻薬の使用や在庫状況をセントラルファーマシーで一元管理できる(写真4)。見学を通して感じたのは、膨大な業務に対応するために十分な設備投資がなされており、テクニ

シャンによる日常業務が合理的に効率よく行われていること、また薬剤師はクリニシャンとして立場が明確で、テクニシャンの業務にはほとんど関与していないことである。薬剤師はクリニシャンとして徹底した教育を受け、その業務に専念することで高い資質を維持していることが窺えた。

#### 4. ジャーナルクラブセッション

スキルアップを目的にがん領域別に臨床論文を読み解くジャーナルクラブが行われた(写真5)。月1回開催され、参加者はレジデント、がん専門薬剤師およびレジデント指導者(司会者)である。最新論文について担当レジデントがプレゼンテーションを行い、終了後に参加者全員が評価表(写真6)を用いてその評価を行う。我々は、消化器がん領域の同セッションに参加した。参加者は随時発表者に質問し、またディスカッションも活発であった。司会者



写真 5 ジャーナルクラブセッションの様子  
(中央列手前が Adel 薬剤師)



写真 7 The Chemotherapy Foundation Symposium  
におけるセッションの様子

は、参加者に対し「別の患者背景ではどうなり得るのか？」などと実地医療に即した質問を行った。こうした深い質疑応答を続けることで臨床能力の向上が得られることを確信した。

### Chemotherapy Foundation Symposium/ The Greenspan Meeting XXXII への参加

11月5～7日の3日間、Marriott Marquis Hotelにおいて開催された第32回 Chemotherapy Foundation Symposium (以下、本シンポジウム)に参加した(写真7, 8)。本シンポジウムは、化学療法を中心としたがんの予防・診断・治療に関して、現在進行中の臨床試験を含めた治療展望の討論と方向付けを目的とした30年以上の伝統を有する学術集会である。演者は、各領域において最前線で活躍する医師が担当する。今回は、約19がん種についてプログ

#### Journal Club Presentation Evaluation Form

Title: TRIBE: Initial Therapy with FOLFIRI and Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer  
Resident:  
Date: 11/4/14  
Evaluator:

1 = unacceptable  
2 = poor  
3 = acceptable or good  
4 = very good  
5 = excellent or exceptional

CRITERIA	SCORE
1. PRESENTATION OF THE CLINICAL TRIAL Explains: Study Goal Methodology Results	1 2 3 4 5
2. REVIEW OF THE PERTINENT PRIMARY LITERATURE Appropriately presents background information and reviews pertinent information relevant to trial Identifies other recent clinical trials of the same drug/procedure Primary literature data is concisely summarized	1 2 3 4 5
3. EVALUATION OF THE CLINICAL TRIAL BEING PRESENTED Identifies strengths and weaknesses of the methodology and/or conduct of the trial Assesses and critiques the statistical analysis Draws own conclusions and contrasts them with author(s) Identifies potential author bias (funding)	1 2 3 4 5
4. ABILITY TO ANSWER QUESTIONS Answers are logically presented Answers address the question asked If unsure resident answers to the best of his/her knowledge	1 2 3 4 5
5. DELIVERY OF PRESENTATION Organization & Preparedness Is well prepared (does not read article) Introduces presentation (tells them what she/he is going to tell them) and summarizes presentation (tells them what she/he told them)	1 2 3 4 5
6. Presentation & Communication Skills Confidence is apparent Direct eye contact Proper rate of speech Appropriate pitch of voice	1 2 3 4 5

Comments:

写真 6 ジャーナルクラブで用いられる発表者の評価表



写真 8 シンポジウムに臨む研修者一同

ラムされており、朝8時前の breakfast から始まり、途中 coffee break や lunch station を挟み各演題は15分間隔で午後5時まで行われた。そのなかで、特に興味深い知見が得られた5がん種について紹介する。

## I. 血液がん

### 1. CLL に対する新規 PI3K 阻害剤 idelalisib の効果について

併存疾患のある再発慢性リンパ性白血病 (以下、CLL) 患者 220 名を対象に、経口 PI3 キナーゼ阻害

薬 idelalisib の有効性を第Ⅲ相試験で評価した。主要評価項目である無増悪生存期間（以下、PFS）中央値は、rituximab+プラセボ群で5.5ヶ月、また rituximab+idelalisib 群では高い有効性のため算出できなかったハザード比（以下、HR）: 0.15,  $p < 0.001$ ）。また、後者では副次評価項目の全奏効率（以下、ORR）、全生存期間（以下、OS）の有意な改善も認められた。差が予想よりも大きかったため試験は早期中断され、その後は全例で idelalisib が投与された。

## 2. CLL に対する新規 BTK 阻害剤 ibrutinib の効果について

治療歴のある再発・難治性の CLL または小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者 391 名を対象に、標準治療薬である抗 CD20 抗体 ofatumumab（週 1 回、24 週間点滴）に対するブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬 ibrutinib（1 日 1 回、経口）の有効性を第Ⅲ相試験で評価した。追跡期間中央値 9.4 ヶ月における主要評価項目である PFS 中央値は、ofatumumab 群の 8.1 ヶ月に比べ ibrutinib 群では高い有効性のため算出できなかった（HR: 0.22,  $p < 0.001$ ）。ibrutinib 群では、副次評価項目の OS および ORR についても有意な改善が認められた。

これらの薬剤は CLL のみならず、マンツル細胞リンパ腫などの B 細胞性悪性リンパ腫においても治療効果が認められており本邦での試験結果や適応拡大が期待される。

## II. 膵がん

### 1. NAPOLI-1 (Nanoliposomal Irinotecan) 試験について

MM-398 は「Nanoliposomal Irinotecan: nal-IRI」として知られ、遊離型イリノテカンと比べ血中での循環が増加する。米国食品医薬品局（以下、FDA）および欧州医薬品庁（EMA）は、転移性膵がんに対する orphan drug に指定している。2014 年の欧州臨床腫瘍学会（ESMO）で報告された NAPOLI-1 試験の紹介があった。gemcitabine（GEM）治療歴がある転移性膵がん患者を対象に行ったランダム化・非盲検の第Ⅲ相試験において、fluorouracil（以下、5-FU）/leucovorin（以下、LV）（2,000 mg/m<sup>2</sup> over 24 h/200 mg/m<sup>2</sup>, weekly×4 回、6 週ごと）に対して、MM-398+5-FU/LV（以下、併用群）（80 mg/m<sup>2</sup>+

2,400 mg/m<sup>2</sup>, over 46 h/400 mg/m<sup>2</sup>, 2 週ごと）と、MM-398 単剤（120 mg/m<sup>2</sup>, 3 週ごと）の 2 レジメンが評価された。併用群については、OS 中央値は 6.1 ヶ月、また 5-FU/LV では 4.2 ヶ月と併用群で有意に延長した（HR=0.67）。PFS についても、各々 3.1 ヶ月および 1.5 ヶ月と併用群で有意に延長した（HR=0.56）。副作用は、併用群では好中球減少（14.5%）、倦怠感（13.7%）、下痢（12.8%）および嘔吐（11.1%）が主であった。MM-398 単剤では、OS 中央値は 4.9 ヶ月、また 5-FU/LV では 4.2 ヶ月（HR=0.99）と有意差はなかった。PFS は各々 2.7 ヶ月および 1.6 ヶ月（HR=0.81）であり同様に差がなく、併用群と比べ下痢などの副作用が多く発現した。

## III. 頭頸部がん

### 1. 甲状腺がんの新規治療について

放射性ヨード療法抵抗性の局所進行または転移を有する甲状腺分化がんには標準治療がなかったが、米国臨床腫瘍学会（以下、ASCO）2013 で報告された DECISION 試験において、sorafenib は PFS が 10.8 ヶ月とプラセボの 5.8 ヶ月に比較して有意な延長を示した。ASCO2014 では、lenvatinib（以下、LEN）の国際第Ⅲ相試験である SELECT 試験が報告された。DECISION 試験を凌駕する PFS（LEN vs. プラセボ=18.3 ヶ月 vs. 3.6 ヶ月,  $p < 0.0001$ ）を示し、試験途中で倫理的配慮により実薬を提供されたため OS に差はなかったが、本治療の初回実施症例（LEN vs. プラセボ=15.1 ヶ月 vs. 3.6 ヶ月,  $p < 0.0001$ ）、すでに sorafenib 投与を受け progressive disease（PD）となった症例においても PFS を大きく延長したこと（LEN vs. プラセボ=18.7 ヶ月 vs. 3.6 ヶ月,  $p < 0.0001$ ）から、1 次および 2 次治療として一定の成果が示された。また、LEN については肺あるいは骨転移症例において PFS を有意に延長させ、その有用性が示された。

## IV. 乳がん

### 1. 新規経口分子標的薬 palbociclib について

Cyclin-dependent kinase（CDK）4/6 阻害薬 palbociclib の ER 陽性および HER2 陰性進行・閉経後乳がんへの効果が紹介された。本剤は細胞周期 G1-

S 期に作用し DNA 合成を阻害する。palbociclib+ letrozole 併用と letrozole 単剤との有効性を比較した第 II 相試験 (PALOMA-1 試験) では、PFS は前者では有意な改善が認められた (HR=0.488, 95% 信頼区間 (CI): 0.319, 0.748)。OS には差はなかったが、今後のデータ集積が期待される。また、発熱性好中球減少症等は発現しておらず高忍容性も推測される。FDA では新薬承認申請を受理しており、本邦への早期導入が待たれる。

## 2. トラスツズマブバイオシミラーについて

第 I / II b 相試験では、CT-P6+パクリタキセル投与群と Herceptin®+パクリタキセル投与群との比較により薬物動態学 (PK) と安全性が確認された。AUC<sub>ss</sub>, ORR および無増悪期間 (TTP) には差がなかった。また、有害事象発現率にも差がなかった。現在第 III 相試験が進行中であるが、全く同等とはいえないことも併せ慎重に評価する必要がある。

## V. 肺がん

### 1. 抗 PD-1, PD-L1 抗体を用いた分子標的治療について

抗 PD-1 抗体 pembrolizumab は、KEYNOTE-001 試験に基づき上皮成長因子受容体 (以下、EGFR) 遺伝子変異陰性・未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) 融合遺伝子変異陰性・既治療進行非小細胞肺癌に対し、FDA で breakthrough therapy に指定されている。この試験における未治療の PD-L1 陽性患者の解析では、ORR 26%/47%, PFS 中央値 27 週/37 週 (RECIST v1.1/irRC) という結果を得ており、PD-L1 陽性進行非小細胞肺癌の 1 次治療にも効果が期待されている。

### 2. 新規 EGFR-TK 阻害剤 AZD9291 の効果について

AZD9291 は変異型 EGFR を不可逆阻害し、T790M 耐性突然変異 (T790M+) に対し有効な第三世代 EGFR-チロシンキナーゼ阻害薬 (以下、TKI) である。T790M+ は、erlotinib などの治療耐性患者の 60% に認める。EGFR-TKI 耐性非小細胞肺癌患者を対象とした第 I 相 AURA 試験では、5 コホートの用量が設定され、患者は抗腫瘍効果を認める各コホートで評価された。ORR は 51%、さらに T790M+ の場合 80 mg 投与群で 70% と高い奏効率

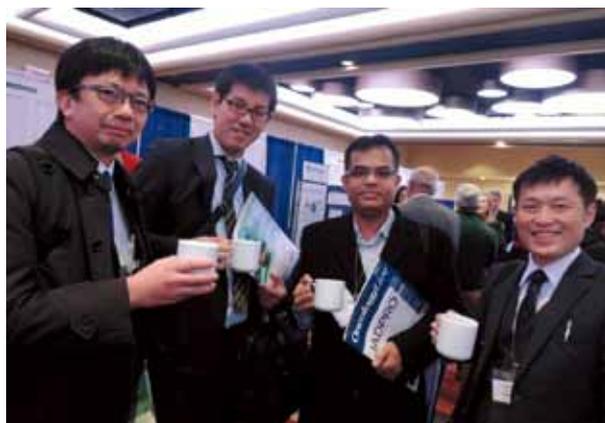


写真 9 Cornell 大学病院薬剤師の Islam 氏 (左から 3 人目) とのディスカッション

が示され、有害事象も既存の EGFR-TKI と比べ忍容性が高いことが報告された。

## アグレッシブな病院薬剤師と日本人緩和ケア医との出会い

本シンポジウムでは、Cornell 大学 New York Presbyterian 病院の Islam 薬剤師と出会い、日米間のがん領域薬剤師業務について意見交換を行った (写真 9)。Islam 氏は日本への留学経験があり、本邦の事情も把握していることから、双方の相違点を明確に回答してくれた。また、MSKCC では緩和ケア研修中の日本人医師鈴木梢氏と懇談する機会に恵まれ、MSKCC での緩和医療事情を知ることができた。米国では緩和ケアチームの概念はなく、医師・看護師が中心となり治療を行う。また、疼痛制御に主眼が置かれるとのことであった。使用頻度の高いオピオイドとしては、hydromorphone (本邦未承認) や methadone が挙げられた。国民皆保険制度の本邦と異なり、安価な薬剤に選択基準が置かれることも理由の一つとなることが窺える。また、ニューヨーク州では、条例 (I-STOP 法) により医療用麻薬使用患者のデータベースが構築されており、必要以上のオピオイド処方を回避する対策がとられているとのことであった。

## 総括

本研修より、日米間の薬剤師業務の相違点について学んだ。そのなかで、各々の優れた点を集約し、国民事情に合わせてそれを十分に咀嚼することで真

に我々のものとし、業務へ反映させる必要があると感じた。また、本シンポジウムでは、抗がん薬あるいはレジメン（すなわち手持ちの「カード」）自体に関して本邦は米国とほぼ同水準にあり、その「カード」をいつ・どのタイミングで・誰に使用するのが異なることを感じた。いずれにせよ、十分なエビデンスに基づく抗がん薬治療は重要であろう。また、全体を通じ研修者間で業務現状を話し合う過程から本邦での問題点を明確化できた。

最後に、本研修の機会を与えていただいた小林がん学術振興会、また施設研修を快諾していただいている Lucarelli 薬剤部長並びに Adel 薬剤師と MSKCC 薬剤部スタッフ諸氏、最後に多忙な業務にもかかわらず我々を快く研修へ送り出していただいた各施設の皆様方へ深く感謝するとともに、今回学んだことを糧に本邦の薬剤師業務水準向上に貢献したいと考える。

## 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, **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, **49**, 177-182(2013).
- 5) 鍛冶園誠, 小倉敬史ほか: 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(小林がん学術振興会助成), 日本病院薬剤師会雑誌, **50**, 199-206(2013).
- 6) Results of the New York State Collaborative Drug Therapy Management Pilot Project: Report to the New York State Legislature, The Impact of Pharmacist-Physician Collaboration on Medication-related Outcomes, May 6, 2014.

## 第4回がん看護専門看護師海外研修事業報告

### はじめに

平成23年度から始まった本事業の第4回研修生として、われわれ4名は米国カリフォルニア州におけるがん看護分野の高度看護実践を興味深く学習する貴重な機会をいただいた(表1)。

本研修は小林がん学術振興会関係者のご配慮はもとより、UCSF 修了生の金森祐子氏、喜吉テオ紘子氏による企画、コーディネートにより安心して研修に臨むことができた。渡航前から日常生活、現地情報などをe-mailで提供していただき、また、現地研修に向けての健康診査やワクチン接種の書類準備などの助言、米国在住の日本人コーディネーターならではの細やかな支援をいただきながら研修準備を容易に進めることができた。

研修全体の概要は、表2に示すように初日はStanford 大学病院施設見学、2日目の講義は米国の clinical nurse specialist (CNS), nurse practitioner (NP) の役割の違い、高度看護実践を成功させるためにできること、がん医療政策、米国保険システム、最新の化学療法、演習は現地研修(シャドーイング)に備えての英語とコミュニケーション方法など、3、4日目のシャドーイングでの理解を支える有用な内容であった。

その後、3、4日目は、主にそれぞれの関心事に応じた分野の高度看護実践家との現地研修であった。いずれも1~2名で米国のがん治療の場を直接見聞するため、大きな緊張を伴いながらも事前演習の成果に支えられながら、非常に刺激的な学びを得ることができた。

以下、各研修生が印象に残った研修内容をご紹介します。

表1 研修参加者および研修期間

研修参加者: 鈴木かおり (静岡県立総合病院)
鶴田 理恵 (大阪市立大学医学部附属病院)
水島 史乃 (藤枝市立総合病院)
吉田 智美 (滋賀県立成人病センター)
研修期間: 2014年9月8~11日 (前後の移動期間を除く)
研修地: 米国カリフォルニア州
Stanford 大学病院 (見学)
UCSF Medical Center at Mt. Zion (現地研修)
UCSF Medical Center at Parnassus (現地研修)

### Stanford Hospital & Clinics の 見学について

鈴木かおり (静岡県立総合病院)

研修の第1日目はStanford 大学病院の見学から始まりました。ガイド担当のCarol Richard氏(tour program leader)の細やかな説明、案内の下進行しました。

広大なStanford大学のキャンパスは、サンフランシスコから約60km南東に下ったところであり、東西3km、南北2kmに及ぶ広い敷地です。大学病院は、緑が豊富な木立のなかに点在する建物の一つで、最も北に位置しています。正面玄関の前には水を噴き上げる大きな池があり、周囲には庭園のように花や樹木が植えられていました。当日は晴天に恵まれたこともあり、車で到着した時はまるでホテルのような外観の景色に、患者・家族のみならず来訪したわれわれも癒され、感動しました。院内全体も光が入る明るいイメージで、ピアノが吹き抜けの1階ホールに置いてあり、週に2回は演奏を行い、3階の患者まで聞こえるようになっています。またホールや待合室、廊下の至るところに絵画や彫刻の美術品が飾ってあり、全体で500点に上るといいます。ホスピタリティにあふれた病院の雰囲気は、患者を一人の人として大切に迎え入れる思いがあると説明があり、実際にそれを感じることができました。

病院の機能としては、病床数は613床、有効稼働率は400床前後とのことでした(残りは災害用とし

表 2 研修日程と研修項目

日 程	時 間	スケジュール	場所・移動	備 考	
9月8日(月)	8:30	集合・移動	ホテル→見学地	運転:金森氏	
	9:45~11:30	Stanford 大学病院見学: (金森氏同行)	Stanford 大学病院		
	11:45~13:00	移動	ホテル	運転:金森氏	
	13:00~13:30	オリエンテーション(金森氏)	ホテル1階		
9月9日(火)	8:00~10:00	講義1, 2(喜吉テオ氏)	ホテル2階 会議室		
	10:30~12:30	講義3, 4(金森氏) 演習1(金森氏)			
	12:30~14:00	ランチタイム	自由		通訳:金森氏
	14:00~16:00	講義5(Michael Nixon, NP, RN)			
9月10日(水)	7:50	集合・移動	ホテル→実習地	バス利用	
	8:30~9:30	Meeting 参加: Symptom Management Service Team Meeting	UCSF Medical Center at Mt. Zion, 5 <sup>th</sup> floor		
	9:30~	移動(水島, 鶴田)	Mt. Zion→Parnassus	バス利用	
	10:30~16:00	シャドーイング(鶴田): Tara Lacey, RN, NP, Inpatient Hematology/Oncology Consult Service	UCSF Medical Center at Parnas- sus	終了次第 Mt. Zionに戻る	
	10:45~14:00	シャドーイング(水島): Susan Barbour, RN, MS, FNP, CWON, Wound Ostomy & Palliative Care Nursing			
	10:00~12:30	シャドーイング(鈴木, 吉田): Debby Hamolsky, RN, MS	UCSF Medical Center at Mt. Zion		
	13:00~16:00	シャドーイング(鈴木, 吉田): Nancy Shepard, NP, MS, Symptom Management Service			
	16:45	集合・移動	UCSF Medical Center at Mt. Zion, Lobby→ホテル	バス利用	
	9月11日(木)	7:50	集合・移動	ホテル→実習地	バス利用
		8:30~10:00	カンファレンス参加: Cancer Risk/Genetic Counseling Tumor Board	UCSF Medical Center at Mt. Zion, 3 <sup>rd</sup> floor	
10:30~12:30		Tour: Cancer Resource Center, Art for Recovery, Gift Shop			
11:00~		移動(吉田)	Mt. Zion→Parnassus		
12:30~15:45		シャドーイング(吉田): Florlina Agudelo, RN, MS, Oncology Unit Manager	UCSF Medical Center at Parnas- sus	終了次第 Mt. Zionに戻る	
13:00~16:00		シャドーイング(鈴木): Archana Ajmera, RN, NP, Breast Care Center	UCSF Medical Center at Mt. Zion		
13:00~16:00		シャドーイング(水島, 鶴田): Debby Hamolsky, RN, MS			
16:15		集合・移動	Mt. Zion		
16:30~18:00		講義6(Dr. Christine Miaskowski, RN, PhD, FAAN)	RmC126 in Helleman Building	通訳:喜吉テオ氏	
18:00		移動	実習地→ホテル		

て確保)。年間 22,000 人の来院があり、病院全体の平均在院日数は約 5.3 日です。われわれが見学した入院病棟(泌尿器・てんかんなどの病棟)は 25 床あ

り、Ns 41 名で 1 : 5、または 1 : 4 で看ているそうです。廊下のボードには、CAVTI(尿路)-2、CLABS(中心静脈)-1、FALLS(転落)-4、HAPU

(褥瘡)-0と明記されており、毎日更新するそうです。これは病棟内のケア管理がどのようにできているかを示すものであり、情報を公開し共有することによって、リスクマネジメントに対する意識の向上にもつながっていると思われました。2012年にはマグネットホスピタルの認証を受けており、25床を有するICUにおいては、30年以上働いている看護師もおり、やりがいがあり責任感を感じることで、離職率の低下につながっているとのことでした。

Stanford 大学病院の見学では、米国でも有数の先進的な病院として、患者の病気を治すことだけに目を向けるのではなく、病をもつ人に対する気遣いや癒しをどのように提供しているかを目の当たりにすることができました。また、病院で働く看護師が質の高いケアを提供するためにも仕事に対する責任とやりがいと大切であり、そのためにも看護師にとって働きやすい環境とは何かについて考えるきっかけとなりました。

### シャドーイング（皮膚・排泄ケアの CNS）、多職種カンファレンス見学について

水島 史乃（藤枝市立総合病院）

#### 1. UCSF Medical Center における CNS の活動

UCSF Medical Center の概要として、患者は入院 25,000 人/年、外来 70,000 人/年、スタッフは医師 900 名、看護師 2,200 名で、センターは 3 棟から成り、UCSF Medical Center at Parnassus 600 床、UCSF Children's Hospital 180 床、Mt. Zion 90 床を有していました。CNS は州看護協会の定義により、臨床実践、教育、コンサルテーション、研究、リーダーシップの役割を担い、患者とその家族、看護師、組織を対象に実践します。そして特定の患者層における専門的知識をもつエキスパートであり、安全でエビデンスに基づいたケアを提供していました。彼らの専門領域は、クリティカルケア、循環器、循環器クリティカルケア、糖尿病、救急医療、老年期、血液内科/オンコロジー、内科/外科、神経内科、周術期、WOC の 11 領域にわたり、また CNS の働き方は、病棟/外来専属型（オンコロジー、クリティカルケア、救急医療など）、フロート型（WOC、老年期、糖尿病など）と異なっていました。

#### 2. WOC（皮膚・排泄ケアの CNS）の実践

創傷ケアを主として Susan Barbour 氏（RN, MS, FNP, CWON）についてラウンドし、相談に応じていました。緩和ケアに専心していることが特徴的でした。大腿骨頸部骨折術後女性患者のストーマケア（がん疾患で尿路と消化管のストーマをもつ）、神経内科病棟男性患者の褥瘡ケア（ペースメーカー、慢性腎不全既往）、意識障害男性患者の仙骨部褥瘡のケア（CPA 搬送され ICU 入院 2 日目）、悪性黒色腫女性患者（パーキンソン、高血圧）のかかとの創傷と臀部スキンテアのケア、脳腫瘍女性患者（糖尿病）の臀部皮膚障害のケア、胃がん術後男性患者の瘻孔ケアに同行しました。6 例中 4 例ががん疾患を有していました。途中で外来診察中の医師より相談があり、ケア方法を提案していました。患者は遠方からの受診であり、在宅療養サポートはケアについて教育を受けていない人が担うとの情報があり、具体的な用品や使用方法の助言をしていました。ケア上の視点や装具、医療材料の選択、方法は同じであり、国は異なっても皮膚・排泄ケアの実践においてつながりを感じることができました。

#### 3. 多職種カンファレンス見学 (Mt. Zion, Symptom Management Service Team Meeting)

緩和ケア科医師、プログラムコーディネーター（事務職員）、他科医師、研修医、看護師、NP、MSW、メディエーター、Cancer Center のチーフなどが机を囲み、毎水曜日朝に 1 時間程度で行われていました。始めに緩和ケア科医師が前日に亡くなった患者の詠んだ詩を朗読した後、行事予定や針治療による症状マネジメントに保険が適応されるという話題が紹介されました。そして、患者 3 例（74, 50, 72 歳）についてディスカッションがありました。印象深い女性医師の相談事例を紹介します。72 歳、男性の肺がん事例（紹介受診予定）へのかかわりについてアドバイスが集まりました。ホームレスで暴力的、依頼内容は疼痛マネジメントであるという内容を受け、暴力への対処は第 3 者の同席、紹介医やホームレスシェルターからのさらなる情報収集、診察時はドアのそばに座る、あらかじめセキュリティスタッフに近くで聞いてもらう、有事はブザーを押すなどが提案されました。まずは医師が安心して問診できて、信頼関係をもてた上で疼痛マネジメントをすることが大事であり、嫌ならば嫌であると



写真 1 Susan Barbour 氏と Intensive Cardiac Care Unit 入口にて

伝えてよい、安全が優先であると緩和ケア科医師が助言しました。さらに、すでに経過は聞いています、新しい関係を作っていきましょうという姿勢でかわることが勧められました。メンバー全員が発言し、隔たりや上下関係が感じられず、緩和ケア科医師のリーダー役割、プログラムコーディネーターのファシリテーター役割が機能していると考えました。サポート的な発想による暖かいアドバイスが重なり、相談者の不安や迷いが和らげられ、印象に残る風景でした (写真 1)。

### シャドーイング (Hematology/Oncology Ns, Breast Cancer Ns とともに) について

鶴田 理恵 (大阪市立大学医学部附属病院)

筆者は緩和ケアチームの専従として活動しながら、院内のがん看護に関する企画・教育を行う立場です。このため外来を中心として、患者の意思決定支援、早期からの緩和ケア導入、外来患者のカンファレンスの実際、サポートグループなどについて学びを深めるべく、この研修に臨みました。

Tara Lacey 氏 (RN, NP: Hematology/Oncology) についてシャドーイングを行いました (写真 2)。彼女は UCSF の 550 床の入院病棟で 1 日 5~6 名のがん患者をラウンドし、患者教育・ケアを担当していました。Hematology/Oncology のオフィスには、医師 2 名、NP 3 名、秘書 1 名が在籍していました。病室には、患者用のカルテの他に白板があり、入院日、担当医、担当看護師、治療薬と予定、退院日、ゴールが記載されています。「私について知っておいて



写真 2 Tara Lacey 氏と Hematology/Oncology オフィスにて



写真 3 Archana Ajmera 氏と Breast Cancer 外来通路にて

ほしいこと」、「大事なこと」の患者自身が書き込む欄もあり、患者の信念を表出されやすくしていました。実践では、患者が和む声掛け、化学療法後のフィジカルアセスメント、症状への対応を行い、窓のカーテンを開けて環境を整えたり、食べやすい食事の提案をしたりしていました。初発患者が入院してきた際には、化学療法の説明パンフレット (母国語と英語の 2 部) を用いてオリエンテーションを実施していました。化学療法の内容、副作用、症状のセルフチェック方法、対処方法などを指導した上で、患者自身の決定を促し治療の同意書をとっていました。また、外来診察は Archana Ajmera 氏 (RN, NP: Breast Cancer) について学びました (写真 3)。彼女は術後化学療法患者の診察、化学療法の実施・中止の指示をしていました。かかりつけ医からのメールでの情報、検査結果、患者背景 (ガーデニングとウォーキングをしているなどの日常生活の情報も含む) を確認し、患者が待つ各診察室に行き診察していました。データチェック、問診、フィジカル

アセスメント、治療可否を決定してから、最終的に医師と話し合い、医師指示も得て実施もしくは中止が施行されていました。問診では、患者が趣味などの日常生活行動ができていられるかも聞き、患者のQOLを重視した生活指導を実施していました。NPは、絵が飾られた診察者と話しやすい距離感や雰囲気、温かみを実感できる診察室で、患者の生活者という視点で診察・患者指導を行っているのです。患者の安心と満足感につながっていると感じました。ここではNPと医師とが常に情報交換ができており、さらにかかりつけ医との連携・連絡がタイムリーに機能していました。ヘッド医師がNPの提案に対して「Excellent!!」、「Good!」と返す場面が多く、医療者間の信頼関係にて成り立っていることが実感できました。

Cancer Resource Center (写真4) や Art for Recovery (写真5) の見学により、人的資源や運用、アメニティなどを学ぶ機会となりました。患者や家族の気持ちを表現してよい安全な場所であると同時に、スタッフの燃え尽き予防などスタッフサポートとしても機能していました。外来患者のCancer



写真4 Cancer Resource Center



Boardは週1回行われ、参加者が対応する患者について議論していました。この研修をとおして、患者だけでなくスタッフ間でも心からお互いの幸せを祈り、信頼し、医療への信念をもって立ち向かう姿勢を学ばせていただきました。

講義: 臨床研究の成果に関するChristine Miaskowski氏 (RN, PhD, FAAN) の講義について

吉田 智美 (滋賀県立成人病センター)

2日間のシャドーイングの最後は、がん領域の症状マネジメント研究に関するDr. Miaskowskiの講義でした。本邦のがん看護でも彼女の疼痛緩和に関する多数の文献が読まれており、症状緩和に関心のある専門看護師であれば、名前はだれもが知っている、その有名筆者からの講義でした。「最後に有名な博士から、難解な講義かしら…」との心配もありましたが、その心配は彼女が話し始めるやいなやどこかに飛んでいきました。看護師として40年、CNSとして10年間働き、後期課程(学位)は生物学を専攻、教員としては25年という多彩な経歴でした(写真6)。

講義は雑誌Cancerに投稿された原著論文[Miaskowski C, Cooper BA, Melisko M, et al: Disease and treatment characteristics do not predict symptom occurrence profiles in oncology outpatients receiving chemotherapy. Cancer 120(15):2371-2378, 2014.]について、研究疑問の段階から丁寧に説明をいただきました。その概要は以下のとおりです。

臨床患者は複数の症状をもっていますが、これまでの研究は一つの症状に焦点を当てているという現状から、複数症状をもっている人を分類するという

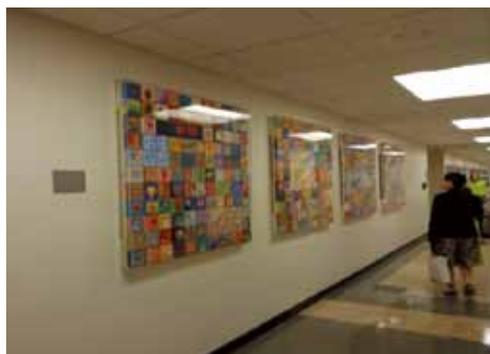


写真5 患者さんが作ったタイルの壁掛け



写真 6 講師の先生方と研修生

クラスター分析を用いた研究デザインが採用されました。結果、600名弱の母集団は3群（平均6症状という軽症群、中程度群、高度症状群）に分かれました。症状を多数もっている高度症状群（14%）の対象背景を検討したところ、若い人、教育歴の少ない人、日常生活機能の低い人、合併症が多い人で、女性、非白人、未婚者でした。こうした背景が明らかになったことで、臨床での患者教育への応用にも活用できるとのことでした。ここまでの研究は第1段階であり、今後さらに遺伝子解析を行い、結果を整理することで、DNA tip を用いてハイリスク患者の同定応用に寄与することができるという壮大な研究でした。研究助成金は約800万ドルとのことで、彼女のこれまでの経歴が統合され、分子生物学、生物学、工学分野の研究者とともに本研究に取り組みられていました。

あまりにもわかりやすく説明をしていただいたため、すっかり私たちにもできそう！という錯覚に陥りました。「実践において私たちは何をすべきか」との問いに対して、「痛みや倦怠感を聞いていく際に、不眠、抑うつ症状も大切にするように」との助言をいただきました。

帰国後、拠点病院で働く筆者は症状スクリーニングをどのように行うべきか、悩みの尽きない日々を過ごすなかで、彼女の研究の壮大さと偉大さを改めて実感しました。そして研究者と協働し、臨床の成果をもっと対象者に還元できる流れを意識して実践することが、専門看護師の使命なのだと叱咤激励されていたことにも気づきました。

最後に、事前ならびに現地での受け入れでご尽力いただいた3名の方々からの貴重な特別寄稿もいただいたのでご紹介します。

2011年から始まったがん看護専門看護師海外研修助成事業も、第1回目の時は研修を担当させていただくわれわれも試行錯誤でした。研修を担当させていただく度に、われわれ自身も日本のがん看護のリーダーの皆様の問題意識と日々の努力が垣間みられ勉強になっていました。石井の専門はがん看護、喜吉テオは看護管理と医療安全（院内感染管理）、金森は医療政策とたばこ政策というそれぞれ違った専門からの視点で、できるだけ中身の濃い米国のがん advanced practice nurse (APN) の役割や活動現状、そして最新のがん薬物療法について学べる研修内容にできるよう最善を努めてきました。また、この研修中にわれわれ自身の専門分野の視点からがん看護について、ワークショップをさせていただけることはとても光栄なことでした。回を重ねるごとにディスカッションの時間を増やすようにし、ワークショップ、プレゼンテーション、APNのシャドーイングの経験を参加者どうしで深め、帰国後の現場で少しでも生かしてもらえるように考えてきました。

年々、シャドーイングの条件が厳しくなっていますが、実際の臨床現場で参加者がAPNと生身のコミュニケーションをとれるような機会はとても重要だと考えているので、シャドーイングはうまくコーディネートし、さらに今後は実際の現場で直面している問題や課題を参加者の方に具体的に提示し

てもらい、約1週間の研修をとおして解決策や新しい方法をこの研修で習得してもらえるような研修にできればと思っております。また、UCSFで長年行われ実績を上げている具体的な活動（サバイバーシッププログラム、意思決定のプログラム、がん患者へのアートプログラム）なども研修に盛り込み、がん専門看護師として新しいプログラムを発足、発展するためのアイデア、方法を習得し、がんケアの向上、がん患者への直接的なケアへとつながっていけばよいと思っております。

今後はさらに、この研修に参加される日本のがんAPNから研修をとおして、日本で行われていること、日本のがん看護のよい点を伝える機会も設け、日米のAPN双方で学びを深めていくことができたらいと思っております。近年では、国際学会の参加も簡単になり、専門的情報もウェブで入手でき、世界はどんどん狭くなっております。しかし、実際に目でみて、触れてみて、話し合い感じて学ぶ機会には本当に貴重です。今後ともこの研修が参加者の方々にとって有意義なものとなり続けることを望んでおります。

(石井 素子, 金森 祐子, 喜吉テオ絃子: 五十音順)

## おわりに

第4回の研修生4名は、その所属や経験はそれぞれ異なっていたが、いずれも公益財団法人日本看護協会が認定するがん看護専門看護師である。初対面であっても海外にできれば、本邦のがん専門看護師として団結し、4名が協力、影響し合って研修中の on time, off time のいずれにおいても学びや楽しみを共有し深めることができたのは、海外研修ならではの醍醐味であり大収穫であった。

そして2011年の事業開始以来、たゆみない創意工夫をもって支援体制を整えていただき、今回も研修期間前から親身になって支えてくださった金森祐子氏、喜吉テオ絃子氏、石井素子氏に心より感謝致します。

最後に本研修の助成をいただきました小林がん学術振興会に改めて心よりお礼申し上げます。ありがとうございました。

# 平成 26 年度事業報告

(平成 26 年 7 月 1 日～平成 27 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 2 号，第 4 号）

#### 第 9 回研究助成

公募時期 平成 26 年 11 月 4 日～平成 27 年 2 月 20 日  
公募方法 ホームページ，ポスター及び「癌と化学療法」誌等にて公募  
応募結果 革新的研究基礎: 7 名，革新的研究臨床: 7 名  
先駆的研究基礎: 90 名，先駆的研究臨床: 53 名  
合計: 157 名  
助成決定 平成 27 年 5 月 13 日の選考委員会にて選考，同年 5 月の理事会で審議決定  
助成対象者 革新的研究: 2 名，先駆的研究: 10 名  
助成金額 革新的研究: 300 万円，先駆的研究 100 万円，総額 1,600 万円  
表彰対象者 革新的研究: 2 名  
贈呈式 平成 27 年 6 月 20 日

#### 会誌発刊

会誌「展望」No. 8 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 26 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 4 号）

#### 第 4 回 Kobayashi Foundation Award 選考委員会

開催日時 平成 27 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「Glass Room」  
議案 第 4 回 Kobayashi Foundation Award 公募内容及び方法について

## 第4回 Kobayashi Foundation Award

### Part 1: Award for the Researchers

アジア地区の研究者を対象に、がん薬物療法に関して基礎または臨床で優れた研究成果を残した研究者に対し表彰を行う。(100万円, 1件)

### Part 2: Award for the healthcare professionals or medical teams

アジア地区で、がん薬物療法分野において優れた社会貢献をした医師、薬剤師、看護師等のメディカルチームに対し表彰を行う。(50万円, 2件)

## 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5号)

### 公益目的事業3-1 がん薬剤師継続教育助成

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月の理事会で審議決定  
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  
助成金総額 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)での実地研修並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

### 薬剤師学術講演会の開催

開催日時 平成27年1月30日 18時20分～20時15分  
開催場所 ベルサール八重洲3階「Room 2, 3」  
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及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 (プログラム)  
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: 平出 耕石 先生: 社会医療法人厚生会木沢記念病院・薬剤部  
末次 王卓 先生: 九州大学病院・薬剤部  
宮澤 真帆 先生: がん感染センター都立駒込病院・薬剤部  
鈴木 真也 先生: 国立がん研究センター東病院・薬剤部  
鈴木 毅 先生: 琉球大学医学部附属病院・薬剤部

講演 Part 2 (特別講演: 大腸癌外来化学療法における薬剤師の重要性)

司会: 遠藤 一司 先生: 一般社団法人日本病院薬剤師会専務理事  
演者: 坂東 英明 先生: 国立がん研究センター東病院 消化管内科  
参加者: 60名 (関東地区のがん専門薬剤師, がん薬物療法認定薬剤師)

がんの専門的知識を有する薬剤師に対する資質向上のための継続教育に関する助成

助成内容 がんの専門的知識を有する薬剤師の資質向上のための継続教育の一環として、国際シンポジウムを新しい事業として行う。この事業を実施するに当たり、この事業を実施するにふさわしい法人かどうか、当法人の専門家(選考委員)による審査の上、理事会で承認し、情報公開の後に当該法人に対し助成を行い、がんの薬物療法に関する国際シンポジウムを新しい事業として行う。

開催日時 平成 26 年 7 月 12 日  
助成対象 一般社団法人日本医薬品情報学会  
助成金額 100 万円  
結果報告書 平成 26 年 10 月 31 日提出

平成 27 年度がん専門薬剤師, がん薬物療法認定薬剤師海外派遣事業に対する助成

がんの専門的知識を有する薬剤師に対する資質向上のための継続教育としてがん専門薬剤師, がん薬物療法認定薬剤師海外派遣事業を行う法人に対して助成を行う。

助成内容 がん専門薬剤師およびがん薬物療法認定薬剤師に対して行う海外派遣事業  
(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)を行う法人に対する助成  
公募時期 平成 26 年 7 月 1 日～平成 26 年 7 月 31 日  
公募方法 当法人のホームページにて公募  
応募結果 応募件数: 1 件  
助成決定 平成 26 年 8 月 11 日の選考委員会で選考, 8 月 29 日の理事会で決定  
助成対象者 一般社団法人日本病院薬剤師会(会長 北田 光一)  
助成金額 200 万円  
助成金交付時期 平成 27 年 4 月

公益目的事業 3-2 がん看護師継続教育助成

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	

#### 平成 27 年度がん看護専門看護師海外研修事業に対する助成

がんの専門的知識を有する看護師に対する資質向上のための継続教育として，がん看護専門看護師海外研修事業を行う法人に対して助成を行う。

助成内容 がん看護専門看護師に対して行う海外研修事業（米国がん専門病院での実地研修）を行う法人に対する助成

公募時期 平成 26 年 7 月 1 日～平成 26 年 7 月 31 日

公募方法 当法人のホームページにて公募

応募結果 応募件数: 1 件

助成決定 平成 26 年 8 月 12 日の選考委員会で検討，8 月 29 日の理事会で決定

助成対象者 一般社団法人日本がん看護学会（理事長 小松 浩子）

助成金額 200 万円

助成金交付時期 平成 27 年 4 月

## II. 法人運営（理事会・評議員会）

### 『平成 25 年度評議員会』定時評議員会

開催日時 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

『平成 26 年度評議員会』臨時評議員会（決議の省略）

開催日時 平成 26 年 7 月 31 日  
議 案 理事候補 4 名の選任の承認

『平成 26 年度評議員会』臨時評議員会（決議の省略）

開催日時 平成 26 年 11 月 7 日  
議 案 定款変更の承認

【第 20 回理事会】

開催日時 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, 代表理事の職務執行状況の報告, その他（第 21 回理事会について）

【第 21 回理事会】

開催日時 平成 26 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 選考委員会規定の改定案の承認, その他（今後の理事会の日程等）

【第 22 回理事会】（決議の省略）

開催日時 平成 26 年 7 月 10 日  
議 案 公益目的事業 3-2 の選考委員候補 2 名の選任の承認

【第 23 回理事会】（決議の省略）

開催日時 平成 26 年 7 月 15 日  
議 案 公益目的事業 3-2 の選考委員候補 1 名の選任の承認

【第 24 回理事会】（決議の省略）

開催日時 平成 26 年 8 月 15 日  
議 案 代表理事の選定

【第 25 回理事会】（決議の省略）

開催日時 平成 26 年 8 月 29 日  
議 案 公益目的事業 3-1（平成 27 年度がん専門薬剤師, がん薬物療法認定薬剤師海外派遣助成事業）助成候補法人の承認, 公益目的事業 3-2（平成 27 年度がん看護専門看護師海外研修助成事業）助成候補法人の承認

**【第 26 回理事会】**

開催日時 平成 26 年 11 月 17 日

開催場所 丸ビルホール&コンファレンススクエア「Glass Room」

議 案 平成 26 年度事業経過報告，大阪癌研究会との合併による事業変更に伴う定款改定について，  
選考委員会規定の改定の承認，代表理事の職務執行状況の報告，次回の理事会の日程

**【第 27 回理事会】（決議の省略）**

開催日時 平成 26 年 12 月 19 日

議 案 選考委員会規定改定の承認，公益目的事業 4 選考委員候補 9 名の承認

**【第 28 回理事会】**

開催日時 平成 27 年 3 月 23 日

開催場所 丸ビルホール&コンファレンススクエア「Glass Room」

議 案 平成 26 年度事業経過報告，大阪癌研究会との合併に関する報告，平成 27 年度事業計画等の承認，公益目的事業 1 選考委員 9 名の選任の承認，公益目的事業 2 選考委員 7 名の選任の承認，公益目的事業 3-1 選考委員 5 名の選任の承認，公益目的事業 3-2 選考委員 4 名の選任の承認，代表理事の職務執行状況の報告，次回の理事会の日程

## 第 9 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	谷口俊一郎	信州大学バイオメディカル研究所 先端疾患予防学部門
	研究課題名	固形がんの嫌氣的微小環境を標的とした持続的抗腫瘍性物質産生系の開発
	受賞理由	ビフィズス菌を DDS として用いる極めて独創的な研究で発想法、技術ともに新鮮であり、医療経済面からも研究の今後の進展が期待される。
臨床	馬場 秀夫	熊本大学大学院生命科学研究部 消化器外科学
	研究課題名	消化器癌の癌幹細胞における化学療法ならびに治療抵抗性獲得機構の解明と治療へ応用
	受賞理由	CD44v をがん幹細胞の標的とした新しい治療法の開発として、胃癌を対象に実臨床での有用性の検討。治療抵抗性とがん幹細胞の解明の観点からも今後の臨床展開が期待される。

### がん薬物療法に関する先駆的治療法に対する研究助成（先駆的研究）

	研究者氏名	所属機関名
基礎	樋田 京子	北海道大学遺伝子病制御研究所 フロンティア研究ユニット 血管生物学研究室
	研究課題名	新規腫瘍血管内皮特異分子の阻害による新しいがん転移阻害戦略の構築
	山田 勇磨	北海道大学大学院薬学研究院 薬剤分子設計学研究室
	研究課題名	ミトコンドリアを標的とする治療抵抗性がんに対する革新的治療法の確立
	坂本 毅治	東京大学医科学研究所 人癌病因遺伝子分野
	研究課題名	がん組織標的薬と抗がん剤の併用によるがん特異的かつ汎用性の高い新規治療法の開発
	近藤 豊	名古屋市立大学大学院医学研究科 遺伝子制御学
	研究課題名	がん細胞に特異的なエピゲノム機構の破綻とその制御法の開発
	佐藤 悠佑	京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座
	研究課題名	腎細胞癌における分子標的薬の感受性に関わる分子メカニズムの解明
臨床	阪口 政清	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 細胞生物学分野
	研究課題名	ヒト S100A9 ホモダイマーおよびヒト S100A8/A9 ヘテロダイマーに対する抗体製剤の開発によるがん転移制御の試み
	國崎 祐哉	九州大学病院 遺伝子細胞療法部
	研究課題名	骨髄微小環境を標的にした新たな白血病治療戦略の開発
	能正 勝彦	札幌医科大学医学部 消化器・免疫・リウマチ内科学講座
	研究課題名	大腸癌の molecular classification に基づいた血中 microRNA による分子診断とその阻害薬を用いた個別化治療への応用
	小林 佑介	慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室
	研究課題名	メバロン酸合成経路を標的とした卵巣癌新規治療薬の検証
	増田 茂夫	大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科学
	研究課題名	iPS 臨床における造腫瘍性回避を目指したドラッグ・リポジショニング（分子標的治療薬を用いて）
鈴木 律朗	島根大学医学部附属病院腫瘍センター 腫瘍・血液内科	
研究課題名	NK 細胞リンパ腫に対する SMILE 療法の開発研究	

公益財団法人 小林がん学術振興会 第9回研究助成金贈呈式



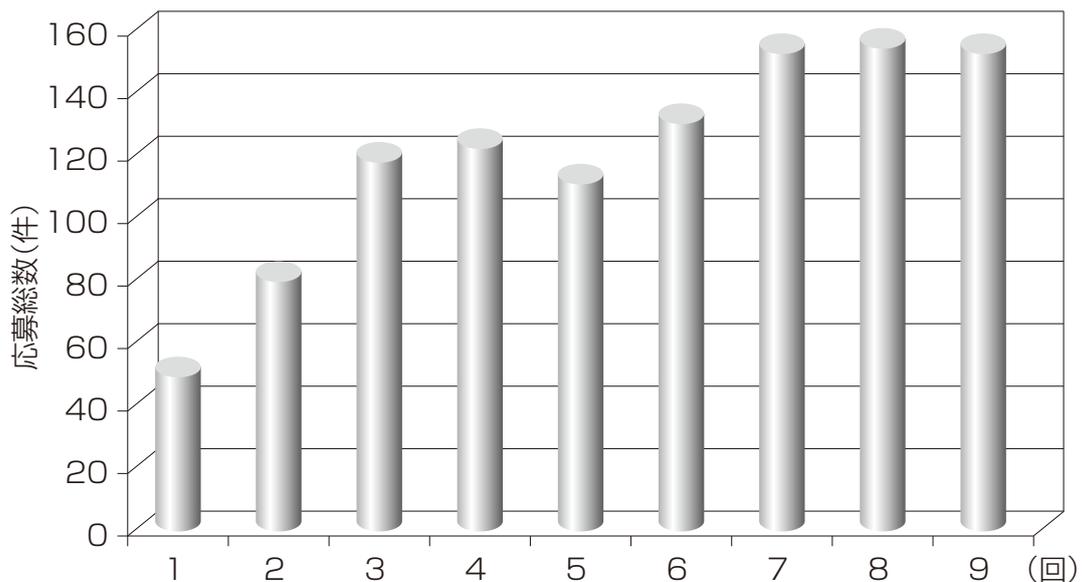
平成 27 年 6 月 20 日 於：経団連会館 ダイアモンドルーム



<参考>

研究助成（第1回～第9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6回 (平成23年度)	革新的研究（基礎）	7	1
	革新的研究（臨床）	1	0		革新的研究（臨床）	8	1
	先駆的研究（基礎）	26	7		先駆的研究（基礎）	78	6
	先駆的研究（臨床）	22	5		先駆的研究（臨床）	41	4
第2回 (平成19年度)	革新的研究（基礎）	4	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）	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）	95	7
	先駆的研究（臨床）	27	4		先駆的研究（臨床）	43	5
第3回 (平成20年度)	革新的研究（基礎）	10	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）	4	2		革新的研究（臨床）	4	1
	先駆的研究（基礎）	69	6		先駆的研究（基礎）	92	7
	先駆的研究（臨床）	39	4		先駆的研究（臨床）	50	5
第4回 (平成21年度)	革新的研究（基礎）	9	1	第9回 (平成26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）	7	1
	先駆的研究（基礎）	82	7		先駆的研究（基礎）	90	7
	先駆的研究（臨床）	32	3		先駆的研究（臨床）	53	4
第5回 (平成22年度)	革新的研究（基礎）	6	1				
	革新的研究（臨床）	6	1				
	先駆的研究（基礎）	67	6				
	先駆的研究（臨床）	36	4				



平成 27 年度がん専門薬剤師，がん薬物療法認定薬剤師海外派遣助成事業

助成法人名	代表者名
一般社団法人 日本病院薬剤師会	北田 光一（会長）

（敬称略）

平成 27 年度がん看護専門看護師海外研修助成事業

助成法人名	代表者名
一般社団法人 日本がん看護学会	小松 浩子（理事長）

（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	大阪大学	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 元内閣官房	理事長 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	名誉教授
評議員	小林 将之	大鵬薬品工業株式会社	代表取締役社長

(2015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 一般社団法人日本病院薬剤師会	名誉教授 元会長
理事	小島 操子	聖隷クリストファー大学 一般社団法人日本がん看護学会	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	名誉院長
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

(2015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<公益目的事業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	公益社団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 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	金沢大学 医薬保健研究域・医学系	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	名誉院長
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

(2015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<公益目的事業2>

職名	氏名	所属	役職
選考委員長	赤座 英之	東京大学大学院 情報学環・学際情報学府 総合癌研究国際戦略推進 寄付講座	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	公益社団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	名誉院長

(2015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<公益目的事業 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	折井 孝男	NTT 東日本関東病院	シニアファーマシスト
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	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 薬物動態学分野	教授

(2015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<公益目的事業 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 FSDS 部	部長

(2015年7月1日現在)

## <第 10 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、次世代のリーダーを育成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。

なお、研究助成事業もがんの薬物療法に対する助成事業として認知度も向上し、多くの研究者に高く評価いただくようになったことを機に、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については、「小林がん学術賞」を付与し表彰させていただくことに致しました。

また、先駆的研究助成の応募のなかより、ユニークかつ萌芽的研究を選考委員が推薦し、「選考委員長特別賞」として助成することに致しました。

### (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【小林がん学術賞】

金 額：1 件 400 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（1965 年 4 月 1 日以降生誕者対象）

\* 「選考委員長特別賞」

先駆的研究助成の応募のなかより、ユニークかつ萌芽的研究を選考委員の推薦により「選考委員長特別賞」として助成する。

金 額：1 件 100 万円（1 件）

応 募 期 間：平成 27 年 11 月 2 日～平成 28 年 2 月 19 日

応 募 締 切：平成 28 年 2 月 19 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 28 年 5 月末頃、申請者宛に通知

助 成 総 額：1,900 万円

助成金の交付時期：平成 28 年 6 月

研究助成金贈呈式：平成 28 年 6 月 18 日（土）

研究結果提出期限：平成 29 年 5 月 26 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

## <第1回>

# 小林がん学術振興会 研究助成 応募要項 (がんの予防, 診断, 治療の基礎研究)

### (ご挨拶)

当法人は、平成27年4月1日を以て、公益財団法人大阪癌研究会と合併し、当該法人が実施しておりました一般研究助成事業を引き継ぎ、従来のがんの薬物療法に関する研究助成に加え、がんの予防、診断と治療に関する基礎的研究に対して研究助成を実施することになりました。

当法人では研究助成を実施することにより、がんの治療成績の向上に努めて参ります。

### (交付の趣旨)

当法人は、従来より行ってきましてがんの薬物療法に関する研究助成に加え、がんの予防、診断と治療に関する基礎的研究に対する助成を行うことにより、がんの治療成績の向上に寄与すること、次世代のリーダーを育成することを目的とする。

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、がんに関する研究者個人を対象に、以下のように行います。

**がんの予防, 診断 (モニタリングも含む), 治療 (薬物療法を除く外科療法, 放射線療法) などに関する基礎的研究に対する助成**

金 額 : 1 件 100 万円 (予防, 診断, 治療 各 2 件, 合計 6 件)

年 齢 制 限 : 50 歳以下 (1965 年 4 月 1 日以降生誕者対象)

応 募 期 間 : 平成 27 年 11 月 2 日 ~ 平成 28 年 2 月 19 日

応 募 締 切 : 平成 28 年 2 月 19 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 28 年 5 月 末 頃 , 申 請 者 宛 に 通 知

助 成 総 額 : 600 万 円

助 成 金 の 交 付 時 期 : 平 成 28 年 6 月

研 究 助 成 金 贈 呈 式 : 平 成 28 年 6 月 18 日 ( 土 )

研 究 結 果 提 出 期 限 : 平 成 29 年 5 月 26 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](mailto:info@kficc.or.jp)

# 展望

*Promising Vistas in Cancer Research* No.9 2015

---

平成27年10月30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

---