

展望

Promising Vistas in Cancer Research No. **14** 2020



目 次

ごあいさつ	西山 直孝	1
特集シリーズ「10年間の歩みと現在の私」		
肺がん個別化治療の開発から新たな目標へ	井 上 彰	3
がん抑制遺伝子 p53 の標的遺伝子 PHLDA3 の機能解析の進展	大木理恵子	5
10年間の歩みと現在の私	菊 池 章	7
10年間の歩みと現在の私	直江 知樹	10
エッセイ「がんと向き合って」		
がん研究の歩みをこれからへつなぐ	桑野 信彦	12
表彰及び助成の報告		
公益目的事業 1		
第 13 回研究助成の研究結果報告（要旨）		16
第 14 回研究助成者および第 13 回（先駆的研究 2：特別萌芽的研究・次年度）助成者一覧		24
第 14 回革新的研究（小林がん学術賞）受賞研究報告		
RET 融合遺伝子と NCC オンコパネル検査：がんゲノム医療への		
橋渡しと実装	河野 隆志	26
＜参考＞「公益目的事業 1（第 1 回～第 14 回）の応募数と助成数の推移」		32
公益目的事業 2		
The 6 th Kobayashi Foundation Award 表彰者一覧		34
＜参考＞「公益目的事業 2（第 2 回～第 6 回）の応募数と助成数の推移」		35
公益目的事業 3		
海外研修を医療現場、薬剤師としてどのように活かしているか	伊東真由子	36
がん薬物療法認定薬剤師、がん専門薬剤師海外派遣事業から得たもの	熊 澤 崇	38
令和元年度がん薬物療法認定薬剤師、がん専門薬剤師海外派遣事業報告	児玉 暁人ほか	40
2019 年度がんの専門的な知識、技能を有する		
薬剤師に対する継続教育の助成事業報告書	武田 泰生	44
第 3 回日米がん専門・がん薬物療法認定薬剤師交流フォーラム報告	里見真知子ほか	46
がん看護専門看護師海外研修がもたらす意義	梅 田 恵	57
2019 年度がん看護専門看護師海外研修事業		
第 5 回がん看護専門看護師海外研修報告書	春木ひかるほか	60
2020 年度助成法人一覧		66
公益目的事業 4		
第 4 回研究助成の結果報告（要旨）		67
第 5 回研究助成金贈呈者一覧		70
＜参考＞「公益目的事業 4（第 1 回～第 5 回）の応募数と助成数の推移」		70
法人情報		
2019 年度事業報告		71
2019 年度寄付者ご芳名		77
評議員、役員等及び選考委員名簿		78
【公募案内】		
公益目的事業 1：第 15 回研究助成応募要項		82
公益目的事業 4：第 6 回研究助成応募要項		83

〈表紙の解説〉

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

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

杉村 隆 記

ごあいさつ

代表理事 西山 直孝

公益財団法人「小林がん学術振興会」の会誌「展望」第14巻発刊に当たりご挨拶申し上げます。平素は当法人に対し格別のご配慮とご協力を賜り厚くお礼申し上げます。

さて、今年度は新型コロナウイルス感染拡大の影響のため「第14回研究助成金贈呈式」を中止させていただきました。例年ですと研究助成金贈呈式は6月に開催し「公益目的事業1」と「公益目的事業4」の受賞者お一人ずつに会長の垣添忠生先生より研究助成金贈呈ならびに表彰がなされるのですが、今年度は誠に残念なこととなりました。また、隔年で実施されているアジアの研究者や医療者を対象とした「公益目的事業2」の表彰も同時に実施する予定でしたが、これも中止させていただきました。

現在、公益目的事業1と4の選考委員会は今回から新たにご就任いただいた4名の委員を含めた8名の委員で構成されております。例年の受賞者の選考は、選考委員会を開催して応募研究の評価検討をした上で受賞候補者を選考し、それを6月の理事会に諮り受賞者を決定するという手順で行われておりましたが、今年度はすべての会議を中止しなければならない状況でしたのでテレワークにより受賞者の選考を行いました。選考委員長の今村正之先生をはじめすべての選考委員の先生方には大変なご負担とご不便をおかけしたのではないかと存じますが、例年と変わらぬ厳正な選考を行っていただきましたので滞りなく研究助成事業を実施することができました。ご尽力賜りました選考委員の先生方ならびにすべての関係者の皆様には改めて深くお礼申し上げます。

次に、本年度の当法人の四つの公益目的事業に関して簡単にご報告させていただきます。「公益目的事業1」には二つの研究助成事業があり、一つは「小林がん学術賞」が付与されている「がん薬物療法に関する革新的治療法に関する研究助成」で、もう一つが「がん薬物療法に関する先駆的治療法に関する研究助成」です。さらに後者の先駆的研究に関しては、40歳以下の若手研究者に対しユニークかつ萌芽的研究への助成を行う「先駆的研究2-特別萌芽的研究」を別枠で設けて、これに関しては2年間の研究助成を行っております。本年度の「公益目的事業1」の応募総数は141件でしたが、選考委員会の厳正な審査により14名が選出され研究助成を実施致しました。

そして、「公益目的事業4」は公益財団法人「大阪癌研究会」が当法人と統合した2016年にその事業を継続するために新規事業として設立されたもので、がんに関する基礎的研究に対する研究助成を実施しております。大阪癌研究会は昭和10年の設立以来、がんの解明とその制圧を目的として長年日本のがん研究に寄与して参りました。その貴重な意思を継いでいくため、当法人は今後も努力して参りたいと思います。本年度の応募総数は58件でしたが、選考委員会の厳正な審査により6名が選出され研究助成を実施致しました。

このたび小林がん学術賞を受賞されました国立がん研究センター研究所ゲノム生物学研究分野 河野隆志先生をはじめ、数多くのご応募のなかから受賞されました20名の先生方に心より

お祝い申し上げたいと思います。先生方の研究成果が、がんの予防、早期発見、がん治療の進展に大きく貢献するものと確信しております。

さて、当法人はわが国のみならずアジアにおいてもがんの予防、早期発見、がん治療成績向上の一助となるよう「公益目的事業2」を推進しております。この事業はアジア地域の研究者を対象として、がん薬物療法における目覚ましい社会貢献に対し2年に1回表彰を行うもので、今年度は3名の先生方が受賞されました。

また、当法人はがんの専門的な知識、技能を有する薬剤師ならびに看護師を対象とした教育研修の助成事業を「公益目的事業3」として実施しており、がんの薬物療法とチーム医療の進展によりがん治療成績向上に貢献することをめざしております。これらの事業は海外研修を実施する内容ですので、今年度は新型コロナウイルス感染拡大の影響のため応募団体がなく事業を取りやめることに致しました。大変残念な事態となりましたが、今後がん薬物療法におけるチーム医療の一員としてご活躍の薬剤師や看護師の資質向上に、当法人として少しでも貢献できればと考えております。

以上のように当法人は四つの公益目的事業を推進しておりますが、今後さらにその内容を充実させ国内外のがんの研究や診療の発展の一助となり、がん患者に貢献できるよう微力でございますが力を尽くして参りたいと存じます。

新型コロナウイルス感染症の一日も早い終息を祈念致しますとともに、これからも公益財団法人「小林がん学術振興会」に対しまして、皆様方の温かいご理解と力強いご支援ならびにご協力を賜りますよう心よりお願い申し上げます。

2020年10月31日



肺がん個別化治療の開発から新たな目標へ

東北大学大学院医学系研究科 緩和医療学分野 教授
井 上 彰

小林がん学術振興会より研究助成をいただいた 2010 年、私は肺がん個別化治療に関する臨床試験 NEJ002 の論文 (*N Engl J Med* 2010) を仕上げた直後でした。同試験は、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) ゲフィチニブの EGFR 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺がん (NSCLC) 初回治療における有用性を世界で初めて第Ⅲ相試験として証明したもので、以後 EGFR-TKI は新たな標準治療となりました。しかし、ゲフィチニブ後の増悪時に十分な治療を受けなかった患者さんが約 3 割もいたことが課題として残り、事後解析では EGFR-TKI に加えてプラチナ製剤とペメトレキセド (肺腺がんにも有効な抗がん剤) まで「使い切る」ことの重要性が示唆されました (*Ann Oncol* 2013)。そこでわれわれの研究グループ (北東日本研究機構 NEJSG) は、第Ⅱ相試験 NEJ005 においてゲフィチニブとプラチナ併用療法 (カルボプラチン+ペメトレキセド) の組み合わせを同時併用法と逐次交代法の二つの用法で比較検討し、結果として同時併用法を次なる大規模試験の試験治療として選択しました (*Ann Oncol* 2015)。そして、再び私が研究代表者として実施した第Ⅲ相試験 NEJ009 では、EGFR 変異陽性 NSCLC に対してゲフィチニブ単剤療法とゲフィチニブ、カルボプラチン、ペメトレキセド併用療法が、無増悪生存期間や全生存期間を主要評価項目として比較検討されました。その結果は 2019 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の口演セッションにおいて発表され、併用療法群が無増悪生存期間のみならず全生存期間においても有意に単剤療法群に優ることが示されました。併用療法群の生存期間中央値は 50 か月を超える驚異的な値で、私が医師になりたてのころの進行 NSCLC の治療成績と比べ 5 倍も延長したことになります。NEJ009 の結果は臨床腫瘍学のトップジャーナルに掲載され (*J Clin Oncol* 2020)、上記の併用療法はわが国の肺がん診療ガイドラインで推奨されるに至っています。EGFR 変異陽性 NSCLC に対する治療法は今後もさらなる発展が期待されますが、私自身はゲフィチニブの登場直後から取り組んできた肺がん個別化治療に関する数多くの研究 (*Lancet* 2003; *J Clin Oncol* 2006; *J Clin Oncol* 2009) の集大成として NEJ009 を位置づけていたことと、以下に示す理由から肺がん治療の開発研究からは身を引くこととしました。

実は私は、研修医を終えたところから「がん治療と緩和ケアの融合」を自身の理想としており、国立がんセンター東病院の緩和ケア病棟やオーストラリアのホスピスでの短期研修をその一環として行ってきました。自身が担当した肺がん患者さんには抗がん治療とともに適切な緩和ケアの提供を心掛け、終末期には紹介した自施設の緩和ケア病棟に足を運んでいました。その際に感じていたのは緩和ケアを担う医師の慢性的な人材不足です。「がん対策基本法」において、「がんと診断された時からの緩和ケア」が重点項目とされているように緩和ケアのニーズは年々増しているにもかかわらず、自施設の緩和ケア医は 10 年近く 3~4 名から変化なく、院内の臨床業務をこなすのが精一杯で、本来大学が果たすべき教育 (人材育成) や研究にほとんど力を割けていませんでした。そんななかで、現在所属している緩和医療学分野の教授選考を知り、肺がん治療の開発以上に急務と思われる緩和ケア医の育成を自身の新たな目標にする決意をしたのです。果たして 2015 年の着任後、志を同じくする仲間が老若男女を問わず少しずつ集まり、2020 年春の現在、大学院生を含めて 14 名が当分野に所属するに至っています (写真は 2019 年のもの)。人が増えたことで、院内業務の規模と質が大いに向上したことはもちろん、医学生・研修医への教育も充実させることができ、近年は緩和医療科への研修医のローテーションが絶えない好循環が生まれています。周辺施設から数多く求められている人材派遣にも少しずつ



対応できるようになり，地域全体の緩和ケアレベルの向上にも寄与しています。加えて，がん治療の領域と比べて明らかに発展途上な緩和ケア領域の研究についても，自施設のみでの小規模な臨床研究から多施設共同研究に至るまで 30 以上の研究が進行中です。自身が手掛けた緩和ケアの研究を ASCO で発表し，JCO 誌に掲載させることも新たな目標の一つとなりました。

これからも仲間とともに「がん治療と緩和ケアの融合」の普及と発展に向けて，臨床・教育・研究における多くの課題に取り組んでいきたいと思っています。皆さまのご理解と温かいご支援を何卒よろしくお願い申し上げます。





がん抑制遺伝子 p53 の標的遺伝子 PHLDA3 の機能解析の進展

国立がん研究センター研究所 基礎腫瘍学ユニット 独立ユニット長
大木理恵子

はじめに

私は20年以上にわたってがん抑制遺伝子 p53 とその下流で働く p53 標的遺伝子の研究に取り組んでいます。小林がん学術振興会の第4回研究助成では、われわれが発見した p53 標的遺伝子である PHLDA3 の機能解析という課題で採択いただき、その後10年が経過しました。この10年間の PHLDA3 研究の成果と今後の展望について記載させていただきます。

I. 最も有名ながん抑制遺伝子 p53

p53 はがんにかかわる最も重要な遺伝子といっても過言ではなく、半数のがんは p53 が変異していることが知られています。細胞に与えられたストレスに応じて、p53 は細胞をがん化させないように様々な制御をしますが、あまりに強いストレスの場合にはアポトーシスにより細胞を死滅させるように指令し、がん化リスクをもとから断つように働きます。p53 欠損マウスは非常にがんができやすく、半年以内に75%が死んでしまうといえ、その重要性がわかると思います。p53 は転写活性因子であり、様々な遺伝子の転写を活性化することでがん化を防いでいます。マイクロアレイによる遺伝子発現解析や、p53 タンパク質と結合しているゲノム領域の解析といった網羅的解析により、p53 によって制御される235の遺伝子を見つけることができました。なにしろ有名な p53 ですので、同様な解析を行う研究者は世界中に多数いる状況のなかで、われわれはその時点では機能未知であった遺伝子群に着目し、その機能解析にチャレンジしました。

II. 新たに発見したがん抑制遺伝子 PHLDA3

p53 標的遺伝子の網羅的探索で見つかった機能未知遺伝子の一つである、PHLDA3 について紹介します。p53 は「がん抑制遺伝子」ですが、反対にがん化を促進する「がん遺伝子」も多数存在しています。常にかん抑制遺伝子が優勢に働いていればよいわけではなく、過剰ながん抑制は細胞増殖を止めすぎたり、アポトーシスを誘導させすぎたりで人体にとって有害な場合もあります。つまり、がん遺伝子とがん抑制遺伝子の働きが適度に拮抗している状態が細胞にとって健全な状態といえます。われわれは、p53 によって発現誘導される PHLDA3 タンパク質が、がん遺伝子 Akt がコードするタンパク質のがん促進機能を阻害することで、Akt のがん化シグナルを抑制していることを明らかにしました。また、p53 の変異がある時には PHLDA3 が発現しないために Akt を抑えきれなくなり、細胞ががん化することから、PHLDA3 ががん抑制的に働くことを実証しました (Cell 2009)。さらに、がんの半数は p53 に変異があると述べましたが、p53 に変異のないもう半数のがんのなかには、PHLDA3 機能が失われているがん種もあることがわかってきました。アップル社の創業者スティーブ・ジョブズが命を落とした膵臓がんの1種である膵神経内分泌腫瘍は、インスリンなどのホルモンを分泌する膵臓のランゲルハンス島由来のがんです。このがん種の多くの症例では、PHLDA3 遺伝子は機能しておらず、Akt が異常に活性化しており、そのようながんを発症した患者さんの予後はよくありませんでした。また、PHLDA3 欠損マウスを作製すると、がん化には至らぬもののランゲルハンス島の異常増殖が観察されました。PHLDA3 機能が失われることとがん化促進の関係は、膵臓だけではなく、肺、大腸といっ



た内分泌組織にもみられ、普遍性があることがわかってきています (PNAS 2014; PLoS One 2017; Cancer Sci 2018; Sci Reports 2019)。これらの結果から、われわれは PHLDA3 が様々な内分泌組織由来のがんのがん抑制遺伝子であると考えています。

Ⅲ. p53 研究のさらなる発展をめざして

p53 というがん抑制遺伝子は、恐らくはだれもが認めるがん研究における最重要遺伝子の一つです。それだけに多くの研究者により研究が行われ、すでに機能の多くは解明されていると感じるかもしれませんが、まだまだ未解明な機能は多いという確信のもとに研究を進めています。さらに、がんの治療・診断といった応用面でも今後は重要な標的になると考えています。細胞表面に局在するレセプターやトランスポーターとは違い、転写因子であり核内に局在する p53 は薬剤の標的にするのは難しいと考えられてきました。近年では核内因子に対する阻害剤の開発も進展しており、p53 は基礎および応用研究の両面でますます重要性を増していくはずで。日本の研究者に、最新の p53 研究を知ってもらうためのよい機会としては、2021 年 9 月に私の主催にて第 10 回国際 MDM2 ワークショップを開催予定です。冠される MDM2 は p53 の機能を抑制する有名ながん遺伝子ですが、このワークショップでは p53 に関する発表も多く予定されており、トップレベルの p53 研究者が世界中から 150 名以上集まります。基礎面、応用面で最新の知見が発表される予定です。

おわりに

小林がん学術振興会の第 4 回研究助成をいただいた時には、まだ自分の研究室をもつことができていませんでした。この助成金をいただくことで、自分の研究グループの研究を推進することができ、その後、2011 年には principal investigator として研究グループを率いるようになり、2017 年からは現在の基礎腫瘍学ユニットという研究室を主宰するようになりました。この場をお借りして、改めて採択していただきましたことにお礼を申し上げます。





10 年間の歩みと現在の私

大阪大学医学系研究科 分子病態生化学 教授
菊池 章

小林がん学術振興会の平成 22 年度第 4 回「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」におきまして、研究課題名「抗 Wnt5a 抗体を用いた新規癌治療法の開発」を採択していただきました。当時の私は、平成 21 年（2009 年）12 月に広島大学から大阪大学に異動した直後であり、研究室の整備を行いながら、新たな研究の方向性を考えていたところでした。あれから 10 年が経ち、今回「展望」から執筆の機会をいただきましたので、自分自身の研究を振り返り、世界の研究の流れのなかでの私どもの研究の立ち位置を考察してみたいと思います。

私が大学院生として、若手研究者として、研究室主宰者として研究にかかわってきた約 35 年間に、生命科学・医学を含む生物学の研究領域は著しく進展しました。1970 年代に米国西海岸で開始された「遺伝子进行操作できる」技術が、1980 年代に世界中に広まり、わが国も大きく遅れることなくその技術をキャッチアップすることができました。その新技術を用いて、日本の研究者は分子に切り込み、分子の構造や機能を明らかにし、1980 年代、1990 年代に世界に冠たる業績をあげました。その還元論的研究成果の集大成として、世界的には 2003 年にゲノムプロジェクトが完成しました。昭和から平成に時代が変わった 1989 年当時はわが国の自然科学に関する業績は質量ともに米国に次ぐ世界第 2 位であり、生命科学・医学の分野でも優れた研究成果を輩出していました。しかし、平成から令和に変わった 2019 年には、中国、インドの自然科学における台頭は目覚ましく、日本の論文産生数は世界第 6 位となりました。もちろん、現在でもわが国から優れた研究成果は発表されているものの、そのプレゼンスは低下しているとの批評もあります。

私は、1980 年代後半から 1990 年代前半にかけて生体組織から複数の低分子量 GTP 結合タンパク質とその活性制御タンパク質を精製し、その塩基配列を決定し、これらのタンパク質の翻訳後修飾や機能を明らかにしました。1990 年代後半から 2000 年代前半には、Wnt シグナルの制御にかかわるタンパク質を同定し、その機能を明らかにしました。しかし、細胞をその構成要素から再構成する場合、全体は必ずしも部分の総和でなく、分子間の相互作用の結果、新たな性質を獲得します。さらに、個体を理解するためには、細胞と細胞の連携、臓器と臓器の連携を明らかにすることが必要になりました。また、2000 年代半ば以降、技術革新に伴い、これまでとは異なる成果を求められる時代になってきたと感じるようになりました。そこで、大阪大学に異動した際に、「More Biochemistry」, 「More Biology」, 「More Disease」を研究室のキャッチフレーズに掲げ新たな研究の展開を図ることとしました。

ホルモンや増殖分化因子により制御される細胞機能を明らかにする研究の王道は、まずこれらのタンパク質やペプチドを精製することです。しかし、Wnt 研究における障壁は分泌タンパク質である Wnt を、生理活性を有するタンパク質として精製することが困難なことでした。それは Wnt が糖質や脂質による修飾を受けており、不溶性で失活しやすく、細胞外マトリックスに結合する傾向が強かったからです。「More Biochemistry」では、Wnt タンパク質の精製に界面活性剤を加える手法を改良することにより、Wnt3a, Wnt5a, Wnt5b, Wnt11 の精製に成功し、糖鎖や脂質の翻訳後修飾を質量分析法を用いて決定しました。本研究課題である「Wnt5a」も精製タンパク質を用いることにより、そのシグナル経路の活性化機構や細胞増殖、運動、極性などの制御機構を明らかにすることができました。

「More Biology」では、細胞が集団として組織化するためには液性因子や接着などの細胞外シグナルに対し

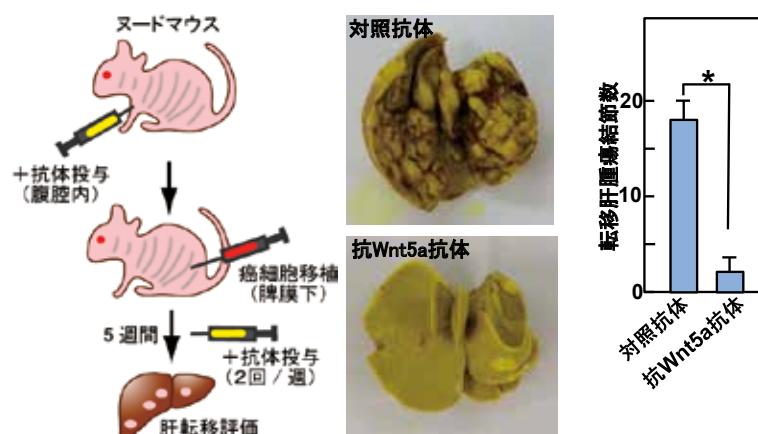


図 1 抗 Wnt5a 抗体による胃がん細胞の肝転移阻害効果
ヌードマウス脾膜下に胃がん KKLS 細胞を移植すると、5 週後に肝臓に転移した腫瘍が認められた。この間に週 2 回抗 Wnt5a 抗体を腹腔内投与すると、肝転移が抑制された。

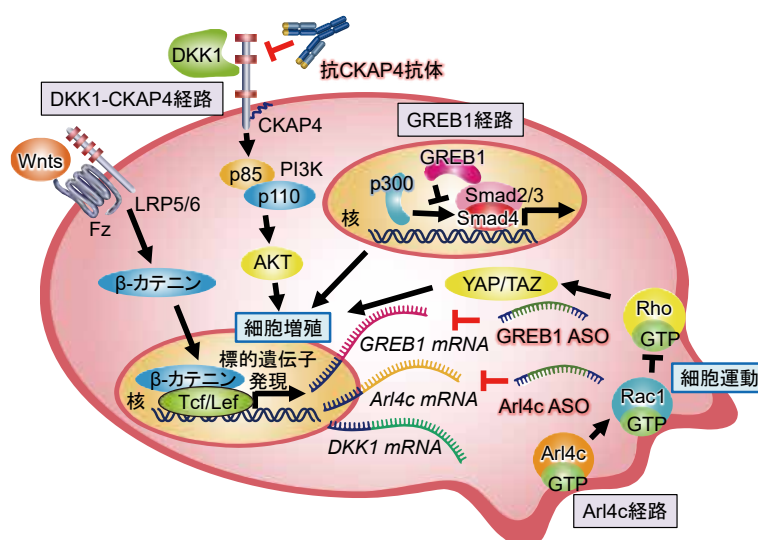


図 2 新規の Wnt シグナル関連分子を標的とした抗がん剤開発
上皮形態形成を制御する分子として、Arl4c、CKAP4、GREB1 を同定した。Wnt シグナルにより転写誘導される Arl4c と GREB1 ならびに DKK1 の新規受容体 CKAP4 は、がん組織での発現が高く、悪性度と相関した。これらの分子を標的とする治療開発が行われている。

て、どのような応答を引き起こすのかを明らかにすることを試みました。そのために、新たに器官培養や三次元培養の技術を導入し、2011 年からは新学術領域「上皮管腔組織形成」の領域代表として上皮組織の形成や維持、破綻を、Wnt を含めた液性因子と細胞外基質がどのように協調して制御するかを明らかにしました。その過程で、腎尿管や肺、唾液腺の形態形成と分化における新規の制御機構を発見しました。さらに、私どもが見いだした上皮形態形成の制御に関与するタンパク質が、がん細胞の増殖、運動、浸潤の過程にも関与することも明らかにしました。

「More Disease」では、Wnt シグナル関連分子のがんにおける病態を考えるようになりました。Wnt5a は、胃がんや舌がん、前立腺がんなどで高頻度に過剰発現して予後不良と相関しました。Wnt5a は、胃がんや前立腺がん細胞の運動、浸潤能を亢進しましたので、ファージディスプレイ法により抗 Wnt5a モノクローナル抗体（抗 Wnt5a 抗体）を作製して、抗 Wnt5a 抗体が新規抗がん剤となり得るかを検討しました。抗 Wnt5a 抗体は Wnt5a と受容体の結合を阻害しませんが、Wnt5a 依存性受容体エンドサイトーシスを抑制し、胃がん細胞の運動、浸潤能を阻害しました。さらに、マウスモデルにおきまして、抗 Wnt5a 抗体は *in vivo* で Wnt5a 発現胃がん細胞の肝転移を抑制しました（図 1）。本成果は、小林がん学術振興会のご支援の賜物と深く感謝

しています。抗 Wnt5a 抗体は、特許との兼ね合いで企業導出には至りませんでした。私が基礎医学研究の成果を医療へ応用することを意識するきっかけとなりました。「More Biology」で見いだした上皮形態形成制御タンパク質（Arl4c や CKAP4, GREB1）が発がんに関与することも明らかになり、現在これらの分子を標的とする治療薬開発を行っています（図 2）。これらの研究成果に興味をもたれた方は、研究室のホームページ（<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molbiobc/>）をご覧ください。

この 10 年間に「生物」を理解するための技術が爆発的に進みました。このため、遺伝子、タンパク質、翻訳語修飾などの分子や単一細胞の機能をより詳細に解析できることに加え、組織・器官・個体を網羅的に大規模で可視的に疾患や創薬と関連づけながら、生命をより俯瞰的にみることが可能となりました。私が若手研究者の時に教えられていた「生物学は Small Science である」から「生物学は Big Science にもなり得る」時代へと変わってきました。私自身の研究も物質的基盤に立脚しながらも、より多角的に生命や疾患を考えるようになったと感じています。次世代の研究者には、次々に現れる新規の技術を着実に取り入れながら、がんの本質に迫る研究を展開していただくことを期待しています。このような研究者を継続的に支援していただける小林がん学術振興会のますますのご発展を祈念します。





10 年間の歩みと現在の私

国立病院機構 名古屋医療センター 名誉院長
直江 知樹

I. 表彰を受けて

2010 年に私は「活性化シグナル分子を標的とした新規標的治療薬の開発」というテーマで小林がん学術振興会の表彰を受ける荣誉に恵まれた。研究助成や奨励賞を除けば、これが初めての賞であり、この表彰によってずいぶん勇気づけられた。贈呈式での発表スライドを見返してみると、“日本初の抗がん剤を患者に届けたい”との意気込みを述べた後、急性骨髄性白血病（AML）における FLT3 変異の発見から阻害剤のスクリーニング、そして当時行っていた臨床開発を述べている。この当時の状況を振り返ると、米国で行った



Phase I/II 試験では PK/PD データが思わしくなく、強力なライバル薬の開発状況などから、協働メーカーは開発中止を判断したばかりであった。標的分子を見いだしながらも国際競争には勝てない、そんな悔しさも滲ませていたのだろう。スライド最後には“見えてきた課題”として、①PK/PD やバイオモニタリングの重要性、②標的治療における代替シグナルの存在や治療抵抗性、③ヒト化マウスや PDX モデルの重要性、④新たな標的分子や併用療法の探索などをあげている。あれから 10 年、FLT3 阻害剤の開発を振り返ってみよう。

II. 2010 年当時の状況

慢性骨髄性白血病に対する Abl キナーゼ阻害薬・イマチニブが承認されたのが 2001 年であるから、AML における FLT3 変異が次の標的分子として注目されたのは当然の流れであった。2010 年当時、上述の KW-2449 開発は頓挫したが、米国で開発が進んでいたのはミドスタウリン（ノバルティス社）とキザルチニブ（アンビット社）であった。ミドスタウリンは第一世代のマルチキナーゼ阻害剤であり、単剤での効果が不十分であった。そこで化学療法との併用を前提に臨床開発を行っている最中であった。ミドスタウリン併用ランダム化試験 RATIFY は 2008 年に登録が始まり、4 年かけて 3,000 例を超える患者をスクリーニングしランダム化するという大規模なもので、私には大きな賭けと思えた。キザルチニブは強力かつ特異的な第二世代阻害剤で、FLT3 の internal tandem duplication（ITD）陽性の再発・難治性 AML への単剤での有効性も 40%前後の症例で認められていた。途中からアステラス製薬が提携し臨床開発を進めていたが、キナーゼドメイン（TKD）の点変異には無効であることや副作用として QT 延長が懸念されていた。

当初は数年もしないうちに開発されると予想された FLT3 阻害剤であったが、これらの問題の他、標的分子のロバストネス、FLT3 代替シグナル、FLT3 リガンドによる耐性化など次々に難題がみえてきた時期でもあった。2012 年 *Nature* 誌に FLT3/ITD 陽性 AML にキザルチニブを投与した患者の再発検体から、FLT3 分

子における獲得変異が認められるとの報告が掲載された。このことはFLT3変異がAMLのドライバーであることを改めて示していた。私にはこの論文が新たな阻害剤の開発に向けて背中を押してくれたように感じた。

Ⅲ. その後の治験展開

われわれは富士フイルム社と共同で、TKD変異にも有効かつ特異性の高い阻害剤の探索を開始し、不可逆的FLT3阻害剤FF-10101を得た。獲得変異にも阻害活性があり、現在、米国で治験中である。一方、2013年アステラス製薬はアンビット社との契約を“戦略上の理由”から解約したと発表した。これには正直驚いたが、寿製薬との共同開発で得られたギルテリチニブの治験を米国と日本で行うということの後で知った。ギルテリチニブは、2015年厚生労働省から先駆け審査指定制度の対象に選ばれ、私も治験調整医師として参加した。また、翌年に第一三共はアンビット社を買収しキザルチニブの治験を継続した。

2017年ミドスタウリンは上述した第Ⅲ相試験結果に基づき、米国と欧州において未治療FLT3変異陽性AMLに対して、化学療法との併用を条件に承認された。2018年ギルテリチニブは、日本、米国、欧州にて再発または難治性のFLT3変異陽性AMLに対して承認を得た。治験開始から3年という短さは際立っている。さらにキザルチニブは、2019年今のところ日本のみであるが、再発または難治性のFLT3/ITD変異陽性のAMLに対して承認を得た。最初のFLT3変異の発見が1996年であるから、阻害剤の承認まで20年以上の年月が流れたことになる。

お わ り に

この間、私事ながら名古屋大学医学部附属病院分院内科、同病院難治感染症部、名古屋大学大学院臨床感染統御学、同分子細胞内科学（後に血液・腫瘍内科学）、名古屋医療センターと目まぐるしく所属を変えながらも、阻害剤開発に絡んできた。現在、開発研究は後任にバトンタッチしており私は語り部に徹している。しかし、どこかにいいネタはないものかと考える癖は抜けない。現場のドクターから「FLT3阻害薬って（意外と？）効きますね・・・」という話を聞くと我が事のように嬉しいからだろう。最後になるが小林がん学術振興会ならびに関係者へ心からの感謝を表したい。





がん研究の歩みをこれからへつなく

聖マリア健康科学研究所
キャンサー・トランスレーショナルリサーチセンター長
久留米大学 客員教授
九州大学 名誉教授
桑野 信彦

はじめに

2020年4月から大学の研究室を離れて、私は福岡県久留米市に位置する総合病院（1,100床）である聖マリア病院の研究室で仕事を本格的に始めている。聖マリア病院は地域がん診療連携拠点病院としても「患者ファースト」のがん医療を行っている。

「よりよいがん治療を患者に届けるためにがん研究センターを設置して、臨床と基礎分野が協働一体化して、がん研究と教育を一層発展させたい」という、井手義雄理事長の熱い思いに向けて今準備を進めている。私は今、たいへんやりがいのある貴重な機会をいただいている。

私が子供時代を過ごしたのは、ホカホカの煙が立ち上っているボタ山があちこちにみえる福岡の筑豊地方であった。石炭を掘る抗夫たちの真黒な顔と汗とエネルギーであふれていた。川で魚や川ガニをすくい、山ではアケビや栗をとり、パッチン、ビー玉、コマ回し、ケンカ、トロッコ遊びと草野球で1日があっという間に過ぎていった。そして、敗戦後の日本が元気を取り戻しつつあった1960年代に学生時代を過ごした。物資は十分でなかったが、講義や実習に加えて、ラグビー、野球、酒飲み、運動会、学生運動に若いエネルギーを発散させた青春であった。医学を学ぶ前の教養課程では、イキモノ学だけでも、理学博士の先生方から生物学、植物学、動物学の3科目をみっちり叩き込まれた。子供の時からずっと、ヒト以外の他のイキモノと遊んだり、学んだりしたことはとてもよかったと思っている。

医学部へ進学すると、九州大学の医化学（生化学）教室で、がん研究の実験の手ほどきを受けたのは、助教授の藤井節郎先生（大塚製薬藤井記念琵琶湖研

究所所長）である。授業の終わった放課後2年間先生の研究のお手伝いをさせてもらった。「研究に汗を流せばおもしろい何かがみえてくる。期待外れの実験こそ本当のおもしろさが隠されている。」そして、「教科書を読まないやつは馬鹿だけれど、教科書を信じるやつはもっと馬鹿だ！君らが頑張っている仕事をしないと何人もの患者さんが苦しむのだぞ」と言われた藤井先生の言葉が今も鮮明によみがえってくる¹⁾。

I. “汗を流せば何かがみえてくるがん研究”をやろうやと語り合った三人の仲間

1978年大分に誕生した大分医科大学の生化学教室を主宰することになった。入学してきた1期生の学生から、「先生は基礎医学をどうしてやるんですか？ 食っていけないでしょう。私は医師になって親を楽にさせてやりたいです。」といわれた。「地味かもしれないが生化学をやって、がんの患者さんに何か尽くしたいんや。お前たちもやらんか。おもしろいぞ。」とかっこつけていい返えしたことが思いだされる。大学から最初にいただいた全予算800万円で、クリーンベンチ1台とCO₂培養器1台と冷凍遠心機1台を買って仕事をスタートさせた。教室の外ではホタルが乱舞し、ウグイスがさえずり、近くの高崎山からはサルが訪ねてきていた。

イキモノ学や生命科学の実験をやっている研究者は、“これは世界初のオレの発見だ！”と興奮して喜ぶことが時々ある。他方、私は一緒に苦楽をともにして仕事をやってきた仲間たちが、自分の研究を続けて努力発展させていく姿もまた大きな宝物であると心底思っている。大分医科大学の研究室で出会った最初のスタッフである秋山伸一君と小野真弓君の

二人と、少し遅れて出会った河野公俊君を加えた三人の献身的でひたむきだった教育と研究への取り組みに心より感謝している。研究費と研究員が少なくても、わが国初でだれもやっていない領域で、心ときめかす仕事をやろうと話し合った。“耐性がん”と“がん血管新生”の二つのテーマを選んだ。“耐性がん”に加えてその克服に血管新生阻害剤は有効じゃなかろうか？ と話し合って、“がん血管新生”の様々な実験モデルを作った。われわれの二つの仕事のスタートは、当時国内のがん研究の先駆けでもあった。

「がん細胞はコレステロールが少なく膜の流動性が高いらしい？ だから、がんの運動は亢進している」と話し合った。細胞膜コレステロール量が著明に変化した耐性がん細胞をアンホテリシン B（ファンギゾン）とステロール代謝阻害剤メバロチンで選択して樹立し、細胞膜のコレステロール量を制御することに成功した。しかし、がんの運動性や転移能には何の影響も与えなかった。最初のもくろみは完全に失敗であった。しかし、これらの耐性がんの研究から、コレステロールが細胞膜の働きに必須であること（Hidaka K, *et al.*: *Cell* 1978）、O-糖鎖欠失による LDL 受容体機能不全が高脂血症モデルとなること、そして O-糖鎖が示す生物活性などを初めて証明した（Yoshimura A, *et al.*: *J Biol Chem* 1987; Shite S, *et al.*: *J Biol Chem* 1988）。期待外れの発見にわれわれはびっくりした。

秋山伸一君は、がん治療の臨床現場で行き詰まりを感じ基礎医学へ転向してきた。薬剤耐性に関する体細胞遺伝学研究の新しい道を拓こうとしていた。同君の研究成果を高く評価され留学した NIH の Ira Pastan ラボで、ヒトがん細胞から多剤耐性細胞株を樹立し、ヒト ABC 輸送体遺伝子 ABCB1 の遺伝子単離に貢献した。さらに、鹿児島大学医学部でも核酸系抗がん剤代謝に関与するチミジンホスホリラーゼの研究を活発に続けた。その研究成果は進行性消化器がん臨床応用されているロンサーフの開発に大きく貢献している^{2,3)}。

小野真弓君は分子細胞生物学の分野に分子遺伝学を導入しながら着実に新しい研究分野を拓いていた。小胞体輸送を阻害するモノネシンの耐性変異による EGF 受容体 (EGFR) の機能不全で、Src やポリオーマウイルスや Myc によるがん化がいかな

いことを報告した（Ono M, *et al.*: *J Cell Biol* 1985; *Mol Cell Biol* 1988）。この時がんの発生や増殖に EGFR が必須であることを見いだしたことが、九州大学薬学部での肺がんや乳がんにおける分子標的治療適正化へ向けてのその後の同君の研究の発展に貢献している。

河野公俊君は転写の分子制御に卓越した分子生物学研究者であった。代表的な多剤耐性輸送体 ABCB1 遺伝子のゲノム構造とその転写因子の一つ Y ボックス結合蛋白質-1 (YB-1) の構造や転写制御についての研究を発展させた（Kohn K, *et al.*: *Bioessay* 2003）。抗がん剤シスプラチンの細胞内蓄積が低下した耐性細胞から新規輸送体 ABCC2 を単離した（Taniguchi K, *et al.*: *Cancer Res* 1996）。その ABCC2 が家族性高ビリルビン血症 Dubin-Johnson 症候群の原因遺伝子であることも明らかにした。産業医科大学医学部へ移った後も転写と抗がん剤耐性の新しい研究分野を拓いている。三人の仲間たちが各々大学院生たちと一緒に発展させていった仕事から、私は期待外れの発見や偶然と必然のおりなすドラマに触れることができた。たいへん幸せであった。

Ⅱ. がん患者へ貢献できる研究とは何かについて 指導いただいた三人の先生

1993 年に九州大学医化学教室へ転任した。20～30 名近い大学院生たちとともに早朝から病院キャンパスの草取りと掃除、そして野球練習をやり、朝 9 時から仕事を始めた。教室スタッフと若者たちが力を合わせて、大分からの抗がん剤耐性とがん血管新生の仕事を継続した。米国癌学会機関誌 (*Cancer Res*) 60 報、日本癌学会機関誌 (*Cancer Sci*) 40 報を含む 450 報近い論文発表を今日まで行ってきた。しかし、そのころ“オレたちのやっている仕事は論文として発表するだけで、がん患者へ本当に役に立っているだろうか？”という疑問を強く感じるようになっていた。

そのころ、お会いして大きなやる気とがん臨床研究の魅力を教えていただいたのが“日本のがん薬物療法を世界のトップレベルへ”と懸命に頑張っておられていた有吉 寛先生（県立愛知病院）、西條長宏先生（国立がんセンター）と福岡正博先生（近畿大学）である。三人の先生はお仲間とともに、わが国



有吉寛先生と上田龍三先生（名古屋市立大学・内科）と一緒に。福岡での第1回日本臨床腫瘍学会の会場で。（2003年2月）

の臨床腫瘍学をゼロからスタートさせ、10数年かけて、“日本臨床腫瘍学会”を立ち上げ、がん治療の専門医を育成し、欧米と渡り合える臨床腫瘍学の今を作られたのである（第10回日本臨床腫瘍学会学術集会のシンポジウム。同記念誌、中川和彦会長、2012年）⁴⁾。

2005年発刊の日本臨床腫瘍学会誌“The Medical Oncologist”に有吉先生は福岡先生との対談で、「私は、臨床腫瘍医は一般臨床家としての知識を十分に持っていないとは思わないと思う。幅広い知識でがん患者に向き合うことが大切であり、そのためには日本の医学教育を抜本的に見直していくことが緊急の課題である」と述べられている。さらに日本人初めての米国 ASCO の理事を務められた西條先生は、「Medical Oncologist should be molecular biologist, biochemist, pharmacologist, clinical trialist, diagnostic, clinical practitioner・・・」と述べられている⁴⁾。有用ながん治療の創出と適正化には、臨床医学だけではなく、基礎研究の分野との協力が大切であり、がん専門医療の実践には、基礎分野の研究者たちが積極的に貢献できることを、先生たちからご教示いただいた。

Ⅲ. 臨床と基礎を融合するがん研究をめざす

2003年には福岡先生とお仲間たちがイレッサの肺がん治療の臨床試験を米国 ASCO の機関誌 *J Clin Oncol* へ発表された。21世紀を迎え登場してきたがん分子標的治療薬の臨床腫瘍学研究においても、先生らはわが国が国際レベルで十分に戦うことができ

ることを、若いヒトビトへ示された研究でもあった。そのころ小野君は、「イレッサが肺がん細胞に効くか否かは、細胞増殖が EGFR にどれだけ依存しているかでできる」ことを世界に先駆けて発表した（Ono M, et al: *Mol Cancer Ther* 2004; *Clin Cancer Res* 2006）。同君はその後、九州大学薬学部の創薬腫瘍科学講座で、次々にがん分子標的薬の耐性がん細胞株を樹立し、耐性メカニズムと耐性克服の仕事を薬学部の学生たちと発展させていた。他方、私は2003年から久留米大学の先端癌治療研究センターで新しく仕事を続ける機会をいただいた。われわれは、基礎的ながん研究をベッドサイドへ貢献させるには、基礎と臨床が互いに連携協力させていくことが大切だと話し合った⁵⁾。

そのころ、久留米大学で病理診断部の鹿毛政義先生と様々な数理統計学のアプローチを駆使してバイオ統計学を発展させていた久留米大学バイオ統計センターの柳川 堯先生の二人に出会った。お二人は、自分たちの専門分野から、がん研究を新しく拓いていきたい強い気持ちとともに、若いヒトたちを育てていきたいという情熱をもろにぶつけてくれた。酒を飲みながら、基礎と臨床とバイオ統計の融合によるがんに関する新しい仕事をスタートすることを一発で決めた。創薬腫瘍科学講座の基礎研究を臨床と病理とバイオ統計の研究分野へ問いかけ、一緒に仕事を進めていくことにした。この基礎・臨床融合研究の進捗状況について、臨床と病理と統計の専門家たちと同じテーブルで月2回位の割合で話し合った。互いに研究結果の情報を共有することによって異なる分野の新しいがん研究分野を拓くことができたのではないかと感じた。

この基礎—臨床融合研究のめざした新しいがん研究の分野から二つの仕事を紹介したい。

一つ目は、乳がんの YB-1 核内発現と ERα や EGFR/HER2 などの発現との相関の強さが患者の予後に影響を与えるということを報告した（Fujii T, et al: *Cancer Res* 2008）。バイオ統計学手法によるこの新しい解析は世界でも初めての試みでもあり、この数理統計によるバイオマーカーの相関モデルが発表された時は服部 聡君（大阪大学医学部）らと祝杯をあげた⁶⁾。

二つ目は、肺がんの EGFR 活性化変異を免疫組織染色法で検索し、イレッサやタルセバの治療感受性



がん治療へさらなる貢献をめざす聖マリア研究室の仲間たち—井手義雄理事長を囲んで（2020年6月）

の有無を予測する仕事を日本で初めて発表した (Kawahara A, *et al: Clin Cancer Res* 2010)。肺がん患者に対する分子標的薬の適正化治療へ貢献できる研究であった。現在も、この融合研究は継続されている。今、有吉 寛先生が生きておられれば、少し褒めていただけるかなあと思っている。

IV. まとめこれから—がんと向き合う仕事で ヒトや社会の分断の融合を

新型コロナウイルス感染拡大の禍で、世界のすべてが変わり始めたようにも思える。最も信頼されていた世界保健機構 (WHO) も十分にリーダーシップの力を発揮できないでいる。私は、今、蔓延している国や社会やヒトの分断を融合へ向けて力を発揮できるのはイキモノ学であり、医学であると思っている⁷⁾。アフリカのバラ農園の雇用創出を目的に設立したアフリカローズ社の代表取締役 萩生田愛氏は、「私たち人間はコロナから何を学ぶかということが大切であり、この機会に人間らしさをとりもどそう。そしてこれまで物質的な豊かさと経済的發展を優先してきている私どもは、今こそもう一度これまでの価値観を見直し、ヒトの感情的豊かさ、ヒトとのつながり、そして自然への配慮で地球により心地よい在り方を実践するチャンスがきている」と述べている (西日本新聞 2020.5.10)。

聖マリア病院でがん治療の教育と研究を展開させていくわれわれの新しい挑戦は簡単ではないようにも思えてくる。しかし、がんと向き合って進めていく教育と研究のわれわれの活動は必ず大きな力とやりがいを発揮していくことと確信している。がん治

療の臨床に、基礎的な教育と研究を連携させていく活動は広く多くの病院の医療へも大きな力となっていくと考えている。そして、今の社会に拡大してきた“分断”を“融和”へ変えていくことにも役立つのではないかと考えている。私自身新しい技でなくローテクで、がんと向き合う仕事をもう少しだけ前に進めていきたい。



熊本地震 (2016 年) の後、宅地造成が急速に進んでいる熊本市の郊外で、ところどころに昔ながらの大きな農家がある。近くの道端で見つけた野いちご。たいへんうまかった。(2020年5月)

文 献

- 1) 桑野信彦: 藤井節郎先生とがん治療研究を担う若い世代へのメッセージ. 展望 No. 11, 2017.
- 2) 秋山伸一: 腫瘍血管新生とチミジンホスホリラーゼ. 展望 No. 1, 2007.
- 3) 秋山伸一: チミジンホスホリラーゼ阻害剤と大腸癌治療への応用. 展望 No. 8, 2014.
- 4) 西條長宏: 日本臨床腫瘍学会の思い出. 展望 No. 12, 2018.
- 5) 桑野信彦: がん薬物療法への基礎研究者の使命. 展望 No. 1, 2007.
- 6) 舘田英典, 服部 聡: ゲノム創薬のためのバイオ統計—遺伝子情報解析の基礎と臨床応用. 近代科学社, 東京, 2010.
- 7) 桑野信彦: 医学は今の社会の分断を融和へかえられるか? 臨床と研究 97(2): 3-6, 2020.

第 13 回研究助成の研究結果報告（要旨）

<第 13 回革新的研究助成 基礎>

がんによる血液凝固亢進に由来するがん間質をターゲットとする武装抗体の開発

国立がん研究センター研究所 免疫創薬部門
松村 保広

研究結果: がん間質中の不溶性フィブリンをターゲットとする抗体クローン 1101 と 99 に絞り込み、ELISA、免疫染色などで評価し、特異性は両者同等であったが、親和性において 1101 が上回っており、オリジナル抗体に関しては今後 1101 を開発クローンに絞り込むことに成功し、次年度からの開発クローンは 1101 に決定した。カンプト系の抗がん剤の Exatecan の Val-Leu-Lys リンカー付き化合物が合成された。無水マレイミドに PEG を介して Val-Leu-Lys を付加したものと PEG なしのアルキル基のみで Val-Leu-Lys を付加した二種類が合成された。PEG のほうは抗体付加が可能であったが、アルキル基のほうは疎水性が強すぎて反応系で沈殿を起こし、抗体付加は不成功に終わった。また、同じカンプト系抗がん剤 SN-38 の Val-Leu-Lys-SN-38 合成にも成功した。

<第 13 回先駆的研究助成-1 基礎>

エクソソームによるがん転移阻害を目的とした、新規翻訳後修飾 UBL3 化に対する阻害剤の探索

藤田医科大学 総合医科学研究所 難病治療学
上田 洋司

研究結果: タンパク質の大部分は、翻訳後に多様な因子が付加（翻訳後修飾）され、活性、分解、輸送などの制御を受ける。翻訳後修飾因子に対する阻害剤は、様々な疾患へ医薬応用されている。ナノサイズの分泌小胞であるエクソソームは細胞外へ放出され、再び別の細胞に取り込まれることでシグナルを伝えることから、新たなシグナル伝達因子として注目され、がん、アルツハイマー病、糖尿病などの様々な疾患に関与することが報告されている。申請者は、新たな翻訳後修飾を見つけ（UBL3 化と命名）、UBL3 化がエクソソームへのタンパク質輸送を制御することを見いだした（Ageta, *et al.* *Nat Commun* 2018）。本申請は、UBL3 化への阻害剤を探索し、エクソソーム関連疾患に有効な新たな阻害剤を提示することをめざして、エクソソームを高感度に検出する新規技術の開発を目的とした。その結果、短時間でエクソソームが検出できる実験系を確立することができた。

ヒストン脱メチル化酵素を標的とした新規骨髄腫治療法の開発

熊本大学大学院 先導機構/生命資源研究・支援センター（併任）
大口 裕人

研究結果: われわれは、ヒストン脱メチル化酵素 KDM5A が多発性骨髄腫細胞の増殖に寄与するという新たな知見を得た。そこで本研究は、KDM5A が骨髄腫細胞増殖を制御する分子基盤を明らかにし、さらに KDM5 阻害剤の臨床応用への可能性を提示することを目的とした。まず、KDM5A ノックダウンおよび KDM5 阻害剤で MYC 標的遺伝子が低下することを見いだした。次いで、KDM5A 抗体を用いた ChIP-seq により、KDM5A はゲノムワイドで MYC と共局在していることがわかった。プロモーターレポーターアッセイにより、KDM5A は MYC 標的遺伝子の一つ CDK4 遺伝子の転写を活性化すること、そして、MYC と相加的にその転写を促進することを明らかにした。CDK4 を始め KDM5 阻害剤により発現が低下した MYC 標的遺伝子の転写開始点近傍はもともと高レベルの H3K4me3 で修飾されていたが、この修飾レベルは KDM5 阻害剤でさらに上昇した。この結果は、過剰な H3K4me3 レベルは逆説的に転写を阻害する可能性を示唆した。さらに、新規 KDM5 阻害剤の効果を骨髄腫細胞株 *in vivo* ゼノグラフトモデルを用いて検証した。KDM5 阻害剤投与群では優位な腫瘍量の減少および全生存期間の延長を認めた。これらの結果は、今後の KDM5 阻害剤を用いた骨髄腫新規治療法の可能性を示唆した。

炎症性発癌における新規ヒアルロン酸代謝系の機能解析と創薬の探索・開発研究

慶應義塾大学医学部 病理学教室
下田 将之

研究結果: ヒアルロン酸 (hyaluronic acid: HA) は、直鎖状グリコサミノグリカンからなる細胞外マトリックス (extracellular matrix: ECM) の一種で、組織や体液中に存在し、組織形成や恒常性維持に深くかかわっている。高分子 HA は発癌抑制、抗炎症、抗酸化、血管新生抑制、幹細胞能維持などの生物学的機能を発揮する一方で、低分子化した HA は様々なシグナルを惹起して血管新生や炎症を促進することが知られている。HA 代謝機構は病的組織における組織内微小環境を理解する上で極めて重要と考えられるが、これまで生体内における HA 分解系の全貌は明らかとなっていない。本研究では、生体内 HA 分解に中心的役割を果たす新規糖鎖分解酵素として HYBID (hyaluronan-binding protein involved in hyaluronan depolymerization) に着目し、腸炎および腸炎関連大腸癌における HYBID-HA 代謝系の役割を検討した。*Hybid* 遺伝子欠損マウスやヒト潰瘍性大腸炎関連癌手術検体を用いた解析から、HYBID は HA 分解活性を介して腸管恒常性維持・バリア機能維持や炎症細胞動員に関与し、腸炎や炎症性発癌の進展に寄与する可能性を明らかにした。また、*in vitro* のスクリーニングから数種の HYBID 阻害候補物質を見いだすとともに、一部の候補物質は *in vivo* での腸炎悪化を抑制する可能性があることを見いだした。今後さらに腸炎関連大腸癌に対する薬効なども検討していく予定である。

東京大学医学部 産婦人科学教室

曾根 献文

研究結果: がんゲノム解析は様々ながん種で終了しつつあるが、がんの根治は現実的な成果として現れていない。したがって今後、エピゲノムの解析ががんの病態の全体像を理解する上で重要な過程であると考え。エピゲノムの分子メカニズムのなかで DNA メチル化は比較的研究が進んでいるのに対して、ヒストン修飾はがん研究分野のなかで未解明な部分が多い。また卵巣癌は婦人科悪性腫瘍のなかで予後が最も悪く、分子標的薬も開発されているが未だ根治には至っていない。今回われわれは、①ChIP-seq 法における卵巣癌細胞株における検討（エピゲノムバイオマーカーの実証）、②卵巣癌臨床検体の用いた次世代 ChIP-seq 法に基づいて検討を行った。まず①ではクロマチン領域の立体構造の変化が化学療法感受性にかかわるというエピゲノムバイオマーカーの実証として、卵巣癌抗癌剤耐性株と、その親株を ChIP-seq 法にて解析を行ったところ有意に変化したオープンクロマチン領域が多数認められた。②においては臨床検体に対応した次世代型 ChIP-seq 法を開発した。これはロボティクス技術を利用した世界初の解析法であり、卵巣癌臨床検体において質の高いデータを得るのに成功した。今後、深層学習を用いたエピゲノムバイオマーカーの実証とエピゲノム治療薬の開発を進めていきたいと考えている。

細胞表面タンパクを標的とする新規肺小細胞癌治療法の開発

愛知県がんセンター 分子診断 TR 分野

田口 歩

研究結果: 肺小細胞癌は極めて予後不良であるが、有効な治療法の開発には未だ至っていない。細胞表面タンパクは癌において機能的に重要な役割を果たしているだけでなく、抗体など癌免疫治療の直接的な標的としても非常に有望である。細胞表面タンパクは細胞内タンパクに比べて極めて微量であるが、PDX モデルを樹立することで分子生物学的解析に十分な量の腫瘍検体を得ることができる。今回、肺小細胞癌から PDX 腫瘍を作製し、細胞表面タンパクを中心とした多層オミクス解析を行い、革新的な肺小細胞癌治療法の確立をめざした研究を行った。

老齢個体における老化マクロファージの除去効果の検討と、それを利用したがん免疫療法の増強戦略開発

熊本大学大学院生命科学研究部 免疫学分野

塚本 博文

研究結果: 加齢に伴う免疫機能の減弱は、高齢がん患者のがん免疫療法に対する応答性を低下させる大きな要因であり、効果的ながん免疫療法の開発をめざす上で、解決すべき重要な課題である。われわれは担がん老齢マウスを用いて、老化に伴う炎症応答、IL-6 産生が亢進する“inflammaging”という現象に着目し、PD-1 阻害療法における老齢個体での炎症応答の影響を検討した。さらに、老齢個体の炎症亢進と抗腫瘍免疫応答抑制の根本的原因細胞、あるいは病態促進の素因としてマクロファージに着目し、その炎症誘導の制御を目的とし研究を進めた。その結果、担がん若齢マウスに比べ、担がん老齢マウスでは炎症性サイトカイン IL-6 の上昇、

PD-1 阻害療法に対して低感受性が観察される一方、老齢個体の（老化）マクロファージを体内から除去した場合、治療効果低下が改善されることを見いだした。このことから、老化マクロファージが炎症応答亢進を介して、がん免疫療法の応答性を低下させると考えられた。さらに老齢マウスにおけるマクロファージの IL-6 産性能が、若齢のそれに比べて有意に高くなっていることが観察された。これらの結果から、老齢個体における抗腫瘍効果を高める方法として、老化マクロファージの除去を併用したがん免疫療法が老齢個体では有効であると考えられた。この仮説に従い、老化細胞を殺傷する薬剤 senolytics の免疫学的影響、特に老化マクロファージに対する影響の検討と、PD-1 阻害療法の効果増強をめざした併用療法の基盤構築を試みる。

肝胆道癌における脂質代謝リプログラミングを標的とした新規治療法の開発

東京大学医学部附属病院 消化器内科
中川 勇人

研究結果: 最近、癌細胞固有の代謝変化“metabolic reprogramming”が治療標的として注目されているが、われわれはそのなかの一つ、脂質代謝リプログラミングに着目して研究を行ってきた。本研究ではこれまでの研究結果に基づき、脂肪酸 β 酸化の中間代謝産物であるアシルカルニチン（acylcarnitine: AC）の血清濃度を、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）およびNASH 肝癌患者において網羅的に測定し、バイオマーカーとして有用である可能性を見いだした。さらにSREBPを介した*de novo* 脂肪酸合成経路を肝胆道癌に対する治療標的候補と考え、SREBP活性化に必須の分子であるSCAPを分解することによってSREBP活性を阻害する新規化合物の開発に取り組み、*in vivo*でも効果を発揮する化合物を同定した。また、様々なマウスモデルを用いた検討から、脂質合成経路は特に肝外胆管癌において有望な治療標的候補であることを見だし、現在SREBP阻害剤の臨床応用に向けた基礎的検討を行っている。

固形腫瘍の腫瘍血管内皮細胞を標的としたがん特異的中性子補足療法の開発

弘前大学医学部附属病院 先進血液浄化療法学講座
畠山 真吾

研究結果: 現在の抗がん剤治療が抱える弱点は、効果と引き換えに生じる副作用、QOLの低下である。副作用を減らし高い抗腫瘍効果を得るためには、高濃度の抗がん剤をがんのみに到達させる必要がある。われわれが開発した、がんの腫瘍血管に選択的に結合するペプチド（IF7ペプチド）をホウ素中性子補足療法（BNCT）に応用し、より低侵襲かつ高効果ながん治療法の開発を行った。まずホウ素10核種（¹⁰B）-IF7の合成: IF7ペプチドと¹⁰B原子の合成を行い、新規ホウ素製剤（¹⁰B）-IF7を開発した。続いてB-IF7の薬物動態、腫瘍集積を確認した。担癌マウスを用いて治療効果判定モデルを作製し、IF7を用いたBNCTの治療効果を検討した結果、有意な腫瘍縮小効果が得られた。

<第13回先駆的研究助成-1 臨床>

ストローマ・リプログラミングによる新規複合がん免疫療法の開発

熊本大学医学部附属病院 消化器癌先端治療開発学寄附講座

石本 崇胤

研究結果: 近年、免疫チェックポイント阻害剤を中心とした免疫療法は、手術・抗がん剤・放射線治療に次ぐ第4の柱として癌治療戦略において重要な役割を果たしている。しかし免疫チェックポイント阻害剤の単剤での奏効率は20%前後であり十分とはいえない。そのため現在、抗がん剤や放射線治療や分子標的薬などとの併用による臨床試験が数多く進行中である。今後、癌治療の新しい分子標的創出においては、免疫療法の奏効率を飛躍的に高め得る最適な併用薬剤の開発が喫緊の課題である。そこで本研究では腫瘍間質（ストローマ）において特異的に活性化し、免疫チェックポイント阻害剤抵抗性にかかわるシグナルを同定することを目標とした。現在までに免疫抑制性の微小環境にかかわる活性化シグナルを同定しており、今後は特異的阻害剤を用いた阻害効果についてシンジェニックマウスモデルを用いて検証を行う予定である。

スプライシング遺伝子変異を伴う悪性腫瘍に対する特異的治療法の開発

神戸医療産業都市推進機構 先端医療研究センター 血液・腫瘍研究部

井上 大地

研究結果: *SF3B1* は悪性腫瘍で最も高頻度に変異が認められるスプライシング関連遺伝子であるが、その変異による発癌機構については十分に解明されていない。本研究では *SF3B1* 変異を有する悪性腫瘍患者検体のトランスクリプトーム解析・CRISPR スクリーニングから、スプライシング異常が発癌に寄与する標的遺伝子を同定した。特に *SF3B1* 変異体はイントロン配列のエキソン化を介して、non-canonical BAF (ncBAF) 複合体の構成因子である BRD9 タンパクの低下を来す。興味深いことに、BRD9 の抑制は悪性黒色腫や MDS・造血細胞の分化異常を誘導し、CTCF 結合部位への ncBAF の局在低下が認められた。核酸医薬や CRISPR 技術を用いた *BRD9* のスプライシング異常の正常化は抗腫瘍効果が得られることから、これらの成果は *SF3B1* 変異を有する腫瘍においてメカニズムに基づいた治療応用につながるものと期待される。

研究結果: 本研究の目的は、免疫チェックポイント阻害剤におけるエクソソームを用いたコンパニオン診断薬の開発である。現在、PD-1/PD-L1 抗体などの免疫チェックポイント阻害剤は、肺がんを含む様々ながん腫に対し、その一部の患者で強力かつ持続的な腫瘍退縮効果が認められている。これら投薬前に治療奏効性が予測できることが望ましいが、依然として免疫チェックポイント阻害剤に対する有用なコンパニオン診断薬の開発が急務である。臨床上、腫瘍内 PD-L1 の発現を評価するが、陰性例でも効果を認めることがあり、全身の免疫動態をモニタリング可能な liquid biopsy が重要となる。エクソソームはあらゆる細胞が分泌する小胞顆粒であり、体液中を移動し細胞間情報伝達に寄与する。エクソソームは他の体液診断マーカーとは異なり、単なるバイオマーカーだけでなくマイクロ RNA や腫瘍由来タンパク質などを内包することによりがん転移・悪性化に関与し、われわれはこの機能的ながんバイオマーカーとしての重要性を報告してきた。しかし現状では検体からエクソソーム回収に長時間を要するため、血液から短時間でエクソソームを検出する基盤開発が臨床応用に急務である。申請者の共同研究者らは、エクソソームを迅速分離し、エクソソームタンパク検出において短時間で血液から解析可能なマイクロチップを開発している。われわれはすでに本技術を用いて、肺がん患者血液から免疫チェックポイント阻害剤の奏効因子として報告されたエクソソームタンパク質の定量検出法をすでに確立した。本研究では、まず免疫チェックポイント阻害剤を投与された肺がん患者血清由来のエクソソームを用いて網羅的解析を行い、効果奏効予測に関与する可能性のある候補を実験的に機能解析する。これらより選ばれた候補タンパク質を、さらに患者血清を用いマイクロチップによる発現解析を行うことにより、ベッドサイドにて迅速診断が可能な世界初のエクソソーム・コンパニオン診断薬の開発を行う。

研究結果: われわれは、REIC/Dkk-3 に結合するタンパク質として Dynein モーターの軽鎖サブユニットとしてその一部を構成する Tctex-1 を独自に同定していたことから、REIC/Dkk-3 が SGTA および Tctex-1 と結合して Dynein モーター機能に重要な役割を果たすことを明らかにした。すなわち REIC/Dkk-3 は、細胞骨格制御因子をととして Actin 線維-微小管細胞骨格ダイナミクスにより Dynein モーターを制御し、結果としてステロイドレセプター分子などの微小管輸送に重要な役割を果たす可能性が示唆された。一方で、本研究は「革新的癌創薬」による実臨床への展開をめざすものでもあり、本申請研究から派生する将来的な臨床試験薬の投与法に関する動物を用いた研究を実施した。

＜第 12 回先駆的研究助成-2 特別萌芽的研究 継続助成＞

がん細胞由来細胞外小胞顆粒を標的とした前転移ニッチ形成阻害によるがん転移予防法の開発

東京医科大学 産学連携寄附講座 細胞外小胞創薬研究講座

小坂 展慶

研究結果: 本研究課題では、がん細胞における細胞外小胞のうち、エクソソームの分泌経路を解明することにより、その分泌経路を標的としたがん転移の予防薬という次世代のがん治療をめざすものである。がん細胞におけるエクソソームの分泌経路同定の端緒として、がん細胞から分泌されるエクソソームを抑制するマイクロ RNA を探索し、その標的遺伝子の同定を行った。その結果、let-7 と呼ばれるマイクロ RNA がエクソソームの分泌を抑制することを明らかにし、その標的遺伝子が CERCAM 遺伝子であることを同定した。興味深いことにこの CERCAM 遺伝子は、これまでに一本もがんに関する報告がないにもかかわらず、メラノーマだけではなく、様々ながん組織でその発現が高くなっており、高発現している患者群においては予後不良になっている。さらに CERCAM 遺伝子が、エクソソームのマーカー蛋白質として知られている CD63 の糖鎖修飾を変化させることにより細胞内動態が変化していることも本研究により明らかにした。以上の結果から本研究課題により、がん細胞におけるエクソソームの分泌を制御し、これまでにがん遺伝子として解析されていない新規のがん遺伝子候補を同定し、さらにこの CERCAM が糖鎖修飾の一部を制御していることを明らかにした。CERCAM を標的とした新規の癌治療予防法の確立が期待される。

新規糖連結光感受性薬によるがん細胞超選択的光線力学診断法・治療法の開発

名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科

田 中 守

研究結果: われわれが新たに開発した SC-N003HP は、現行の保険承認薬である第二世代の talaporfin sodium (TS) の 9,000 倍から 34,000 倍という強力な殺細胞効果を示し、かつ低毒性で体外排出に優れており、本研究では薬物の作用機序の解明、中型動物実験を施行した。さらに drug delivery system (DDS) の応用も視野に入れ、ミセル化による効果の増強を検討した。また、SC-N003HP は蛍光発光にも優れることから、PDD への応用に関しても検討した。

<第13回先駆的研究助成-2 特別萌芽的研究>

新規生体共役反応を用いる均質抗体-薬物複合体の開発と評価

東京大学大学院薬学系研究科 有機合成化学教室

生長幸之助

研究結果: トリプトファン (Trp) 選択的なタンパク質修飾反応を応用し、均質性を高めた抗体・薬物複合体 (均質 ADC) の開発を行い、これを前臨床試験へとつなげて行くことを目的とする。

難治性腎がんの循環腫瘍細胞を標的とする多角的な創薬プラットフォームの確立

慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室

田中 伸之

研究結果: 癌幹細胞を頂点とする腫瘍内細胞ヒエラルキーは、すべてのがん組織で普遍的特徴である「癌細胞の多様性」の中心的な役割を担い、治療抵抗能を有するサブクローン増殖を促す。本研究でわれわれは、難治性腎がんの「癌幹細胞」、「立体的な癌幹細胞ニッチ」を1細胞・ナノスケールで明らかにし、腎がん高精度医療を可能にする分子基盤や癌幹細胞を標的とする新規治療軸を構築したいと考える。本年度は主に、この技術基盤としてライトシート顕微鏡を利用した新規3Dイメージングパイプライン: DIIFCO (diagnosing *in situ* and immuno-fluorescence-labelled cleared onco-samples) 法の考案・整備に従事した。研究結果は本研究助成にサポートを受け、申請者を筆頭著者・責任著者に英科学誌「*Nature Biomedical Engineering*」でアクセプトされた [Tanaka N (1st & corresp), *et al*: *Nat Biomed Eng* 2020, accepted in principle]。具体的には、新規 DIIFCO 法では組織透明化法に独自の免疫染色・*in situ* ハイブリダイゼーション法を組み合わせることで、腫瘍の立体構造が保持されたまま、三次元の高解像度なシングルセルカウントやタンパク/RNA 発現の同時解析が世界初に可能となった。DIIFCO 法は病理診断後の保存組織も利用可能であり、特にバイオタンパクにおける標準的な組織保存法であるホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) サンプルも利用可能である。がん微小環境における脈管構造や不均一な上皮間葉転換の空間分布、さらに血管からの距離を含めた細胞ニッチの三次元構造もミクロなレベルで可視化される。腫瘍空間で癌幹細胞が住むと思われる「不均一な棲み処「癌幹細胞ニッチ」」の詳細も、DIIFCO 法で明らかにすることが可能となった。立体的ながん微小環境を解明する上で臨床組織の活用を促す DIIFCO 法は、われわれが本研究でめざす「癌幹細胞」や「立体的な癌幹細胞ニッチ」の解明に欠かすことができない画像解析ツールと考える。一方、迅速な「ライトシート顕微鏡と組織透明化法の融合」は、臨床現場への橋渡しを可能にする新規がんイメージングとして、すなわち「ベンチからベッドサイドへ」、DIIFCO 法のさらなる飛躍・社会への波及効果が期待できる。

公益目的事業 1

第 14 回研究助成者および第 13 回（先駆的研究 2：特別萌芽的研究・次年度）助成者一覧

がん薬物療法に関する革新的治療法に関する研究助成及び表彰（革新的研究）（小林がん学術賞）（敬称略）

	研究者氏名	所 属 機 関 名
基 礎	河野 隆志	国立がん研究センター研究所 ゲノム生物学研究分野
	研究課題名	本邦のがんゲノム医療の発展に資する治療標的分子・診断手法の実装
	受賞理由	肺がんのドライバー遺伝子発見から医師主導治験での効果確認，がんゲノムパネル検査の開発などがんゲノム医療の発展と実臨床導入に多大な貢献をした。
臨 床	該当なし	

がん薬物療法に関する先駆的治疗法に対する研究助成（先駆的研究）（敬称略，五十音順）

	研究者氏名	所 属 機 関 名
基 礎	池田 和博	埼玉医科大学ゲノム医学研究センター 遺伝子情報制御部門
	研究課題名	ミトコンドリア呼吸鎖超複合体を標的とするがん治療法の開発
	荻原 秀明	国立がん研究センター研究所 がん治療学研究分野
	研究課題名	クロマチンリモデリング因子を創薬標的とした新規がん治療法の開発
	柴田 淳史	群馬大学 未来先端研究機構 内分泌代謝・シグナル学研究部門
	研究課題名	ゲノム変異非依存的なネオアンチゲン産生経路の解明を基盤とした新規がん免疫治療シーズの開発
	出水 庸介	国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部
	研究課題名	がん関連転写因子を標的としたペプチド創薬研究
	中西 祐貴	京都大学大学院医学研究科 消化器内科学
	研究課題名	がん幹細胞による腫瘍免疫回避機構を標的とした新規大腸がん治療法の検討
	中村 貴史	鳥取大学大学院医学系研究科 生体機能医工学講座 分子医学部門
	研究課題名	難治性悪性腫瘍に対する次世代がんウイルス療法の開発
	水谷 清人	神戸大学大学院医学研究科 生理学・細胞生物学講座 細胞生理学部門
	研究課題名	がん細胞とその幹細胞の増殖・運動の停止と再開を制御する機構の解明
臨 床	山本 雄介	国立がん研究センター研究所 細胞情報学分野
	研究課題名	遺伝子変異依存的な小胞体ストレス誘導による呼吸器癌新規治療方法の開発
	石田 高司	名古屋大学大学院医学系研究科 分子細胞免疫学
	研究課題名	シングルセルトランスクリプトーム解析技術を用いたモガムリズムマブ抵抗性 ATL 細胞の解析と新規併用療法の開発
特 別 萌 芽 的 研 究	梅田 雄嗣	京都大学大学院医学研究科 発達小児科学
	研究課題名	小児・AYA 世代固形腫瘍に共通した新規モノクローナル抗体治療の開発
	加藤 侑希	慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 細胞情報研究部門
	研究課題名	脂質代謝制御酵素 Stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD-1) を標的とした新規がん免疫療法および，治療効果予測マーカーの開発
	中奥 敬史	国立がん研究センター研究所 ゲノム生物学研究分野
特 別 萌 芽 的 研 究	研究課題名	変異との相互作用を利用した耐性変異に負けない RET キナーゼ阻害剤の開発
	西尾美和子	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 先端血液検査学分野
	研究課題名	慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) 患者由来 iPS 細胞を用いた創薬スクリーニング～CAEBV 新規治療法の開発～

	研究者氏名	所属機関名
特別萌芽的研究 (第十三回継続助成)	生長幸之助	東京大学大学院薬学系研究科 有機合成化学教室
	研究課題名	新規生体共役反応を用いる均質抗体-薬物複合体の開発と評価
	田中 伸之	慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室
	研究課題名	難治性腎がんの循環腫瘍細胞を標的とする多角的な創薬プラットフォームの確立





RET 融合遺伝子と NCC オンコパネル検査: がんゲノム医療への橋渡しと実装

国立がん研究センター研究所 ゲノム生物学研究分野 分野長
先端医療開発センター (EPOC) ゲノム TR 分野 分野長
がんゲノム情報管理センター (C-CAT) 情報利活用戦略室 室長
河野 隆志

I. 研究の背景

2020 年現在、進行・再発がん固形がん患者に対して、全国に 200 超指定されているがんゲノム医療中核拠点・拠点・連携病院で合計すると年間約 10,000 件のペースで遺伝子パネル検査が行われている。一方で、がん種によらず高い治療効果をもつ分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の開発が盛んに行われ、実装されてきている。今後、有効な薬剤と遺伝子変異に代表されるバイオマーカーがうまくリンクして、がん種を越え、進行・再発がん患者に対して有効な薬物治療が行われるようになることは、がんとの共生・克服の大きな鍵になると考えられる。

今から 10 年前の 2010 年 10 月、私は中村祐輔国立がん研究センター研究所長（当時）が主催された内部審査会を経て、現在のゲノム生物学研究分野の分野長として独立することとなった。自分を含め 5 名からなる研究室をスタートしたことを機に、次世代シーケンサーを用いたがんゲノム解析に取り組むこととし、吉田輝彦遺伝医学研究分野長（当時）の率いる多層的疾患オミックス解析プロジェクトに肺がん解析担当として参画させていただいた。そして、2012 年 RET がん遺伝子の融合が数%の肺がんで見つかることを発見した¹⁾。この発見は、私がおのち、橋渡し研究に取り組む大きな転機となった。また 2013 年には、国立がん研究センター先端医療開発センターゲノム TR 分野長併任を拝命したことを機会に、遺伝子パネル検査（名称: NCC オンコパネル）の開発を行った²⁾。本稿では、この二つの研究について紹介させていただく。

II. RET 融合遺伝子の発見と橋渡し

2012 年における肺がんでの RET 融合遺伝子の発

見は、われわれを含む国内外三つのグループが同時に同じ *Nature Medicine* 誌に back-to-back 形式で発表したことで話題としていただいた³⁾ (図 1)。間野博行博士らの発見された ALK 融合遺伝子という成功例が治療標的としてすでに実装されていたこともあり、次の治療ターゲットとして期待が高まったのだと思う。この発表を受け、国立がん研究センター東病院後藤功一呼吸器内科長が LC-SCRUM-Japan という遺伝子スクリーニング機構を立ち上げ、RET 融合陽性の肺がんを全国規模でスクリーニングすることとなり、その検出検査を確立する役割を担うこととなった。私は自分の研究成果を「いつか、将来、役立てたい」という気持ちはずっとあったものの、「いつまでに検査法構築を、臨床検査会社に技術移譲を」という時間に追われる橋渡しの現実の厳しさと直面した。肺がん組織から RNA を抽出し、RT-PCR 産物をアガロースゲルに泳動し判定するという単純な検査ながら、日常診療で用いられるホルマリンで固定されパラフィン包埋された (FFPE) 肺がん試料では、安定した結果が得られる検査系を作ることができなかった。結局、LC-SCRUM-Japan では通常の診療では用いることのない凍結試料を追加して採取し、質の高い RNA で RT-PCR 検査を行い、FFPE 試料での FISH (fluorescence *in situ* hybridization) 検査で確認することとなった。感度や特異性の評価など、薦 幸治病理科医長（当時）や研究補助員の献身的な努力により、何とか期間内に完成と技術移譲にこぎつけた。LC-SCRUM-Japan に参加を表明してくださった全国の病院の先生方に対して、キックオフ会議で凍結試料を収集することを説得してくださった後藤先生の壇上の姿を今でも覚えている。

LC-SCRUM-Japan 遺伝子スクリーニングでは、

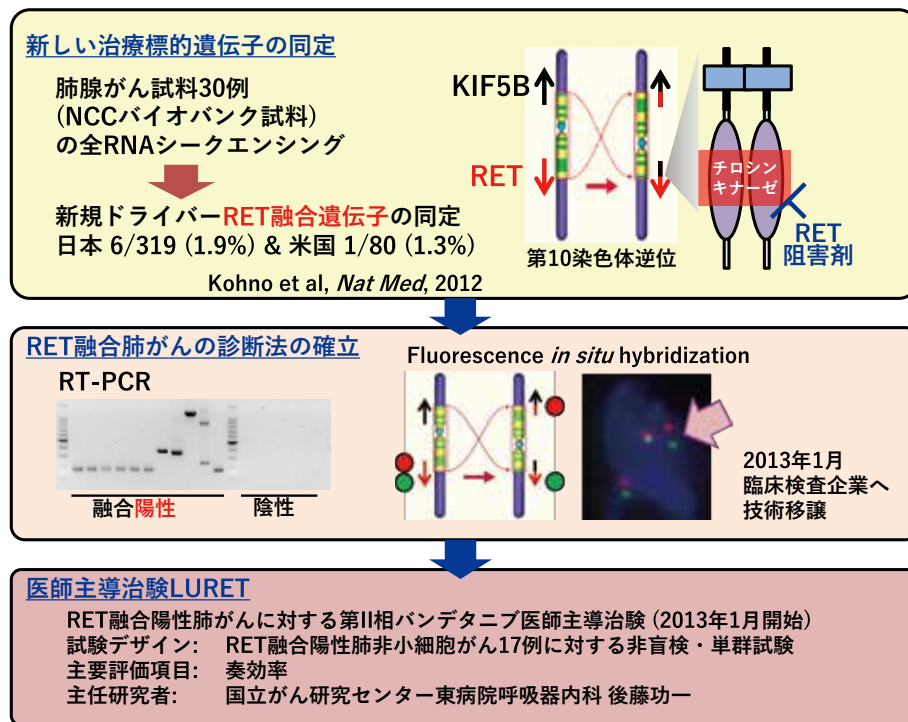


図 1 RET 融合遺伝子を標的とした肺がんの個別化治療

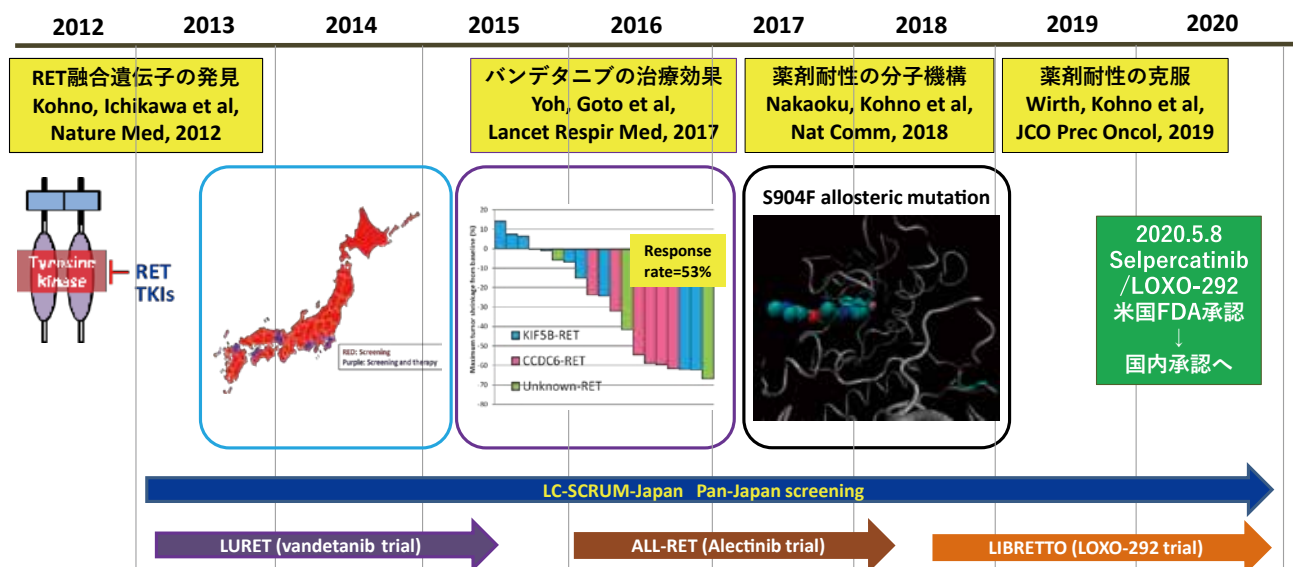


図 2 RET 融合: 発見から橋渡し, 実装

予想どおり、肺非小細胞がんの数%というペースでRET融合陽性肺がんが同定された。そして、RET融合陽性肺がん患者に対して、RETキナーゼ阻害活性をもつマルチキナーゼ阻害剤バンデタニブの臨床試験が医師主導治験LURETとして行われた(図1)。このころ様々な臨床の先生方の会に講演に呼んでいただき、そこでの議論によって臨床試験の基礎や専門用語も理解できるようになった。自分たちと

しては、遺伝子改変マウスでがん原性を示すことや他の遺伝子変異との相互排他性を示すことで、RET融合遺伝子の大事さを示していった^{4,5)}。2016年ごろから、いくつかのマルチキナーゼ阻害剤を用いた臨床試験の報告がなされるようになった。そのなかでは、LURET試験の成績が最もよく奏効割合は57%であった⁶⁾(図2)。しかしながら、同じバンデタニブを用いた韓国の臨床試験や別のRET阻害活性

をもつマルチキナーゼ阻害剤カボザンチニブを用いた米国の試験の奏効割合が30%程度であったことから、RET融合遺伝子が治療標的として本当に有効であるのかという議論もなされるようになった⁷⁾。自分たちは、LURET試験での奏効例の生検試料を解析させていただくことで、RET融合遺伝子の二次変異が生じ、RET融合陽性肺がんが治療耐性化することを見だし、治療標的としては有望であると信じていた⁸⁾。しかし、バンデタニブ自体の効果は高くなく、奏効期間も数か月と短いことが多いことから、肺がんでの薬事承認には至っていない。

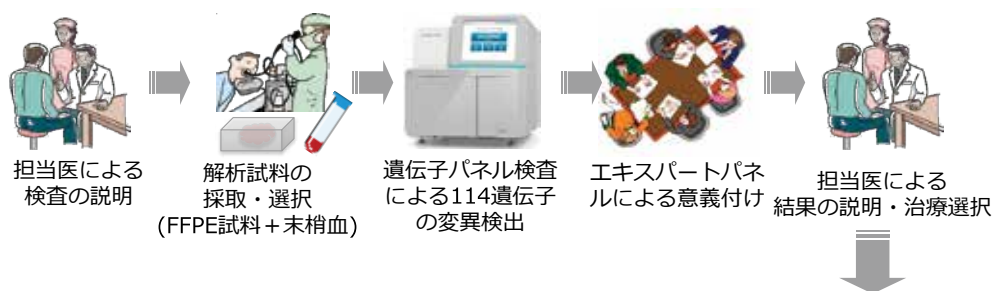
治療標的としてのRET融合遺伝子を信じたいいくつかの製薬企業がRETキナーゼ特異的な阻害剤の開発を進めた⁹⁾。特にSelpercatinib/LOXO-292という薬剤は後藤先生らにより、国内でも臨床試験が行われたことで、自分もコンサルタントの役割も務めさせていただいている。この試験ではLURET試験でバンデタニブに対し耐性変異による治療耐性を獲得した患者さんに対しても、Selpercatinib/LOXO-292が奏効することを示すことができ¹⁰⁾、承認への大きな期待を寄せるようになった。日本も加わった国際治験LIBRETTOの結果を、今年の米国がん治療学会で後藤先生が筆頭著者として発表されたが、その初回治療例での奏効割合は85%であり、治療期間も1年6か月以上で確定せずという極めて良好なものとなっている¹¹⁾。2020年5月、RET融合陽性肺がんに対しSelpercatinib/LOXO-292は米国FDA（アメリカ食品医薬品局: Food and Drug Administration）により薬事承認された（<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-selpercatinib-lung-and-thyroid-cancers-ret-gene-mutations-or-fusions>）。適応の範囲は肺がんと甲状腺がんであり、引き続いての国内承認も期待されている。自分としては、臨床試験に参加されたがん患者の試料を解析する機会をいただくことで、自らの発見の橋渡しに貢献することができ、このような環境とチャンスを与えてくださった後藤先生他多くの方に感謝しかない。

Ⅲ. NCC オンコパネル検査の開発と橋渡し

RET融合遺伝子の発見と診断法を開発をきっかけとして、2013年に大津 敦国立がん研究センター先端医療開発センター長（当時）より、同センター

のゲノムTR分野長の併任を拝命した。ここでは、もう一つの橋渡し研究に取り組むこととなった。それは遺伝子パネル検査の開発である。遺伝子パネル検査とは、研究で盛んに使われていた次世代シーケンサーを用い、がん種を問わず、医療現場で用いられるFFPEがん組織を材料に多くの遺伝子の変化を一度に検出し、臨床試験や企業治験へのエントリー、承認薬の適応外使用につなげる検査である¹²⁾（図3）。2013年当時、すでに米国の高機能病院ではいくつかの遺伝子パネル検査が医療現場で稼働していた。しかし、CLIA（CLIA-Clinical Laboratory Improvement Amendments）法での検査室としての認証で様々な検査を自由に稼働できる米国と、個々の検査について逐一薬事承認を受け稼働する日本では、法令が大きく異なるため、米国の遺伝子パネル検査が日本国内に導入される見込みは高くなく思われた。そこで、自分たちはNCC オンコパネルという独自の遺伝子パネル検査を開発することとした。遺伝子パネル検査開発の主たる障壁は法令であり、世界的には医学的・科学的に後手に回った形で遺伝子パネル検査の国内開発をめざすこととなったことから、様々な内部・外部のミーティングでその開発方針がしばしば議論となった。いただいた意見としては、米国の後追い研究をする意義や勝ち目はあるのか、むしろ米国企業の検査の国内導入を推し進めるべきではないか、独自の検査を実装する具体的なプランやマイルストーンは立つのか、日本の法規を改定することが先ではないか、など、非常に難しいものばかりであった。当時、国立がん研究センター柏キャンパスの土原一哉ゲノムTR分野長（当時）にいろいろと助けていただいた。

問題山積であったが、自身としては得意なことで勝負するしかなく、独自の遺伝子パネル検査の開発を進めることとした（図4）。基礎研究者（市川 仁，加藤 護，以下敬称略）からなる研究チームによりNCC オンコパネル検査のプロトタイプが作られ、賛同してくださった臨床研究者（田村研治，山本 昇）によるTOP-GEARという前向きの臨床試験が開始された。その結果、初めの3年で小規模ではあったが遺伝子変異に基づいた早期治験へのエントリーが可能かつ有効であることを示すことができた¹³⁾。薬事承認や保険収載への具体的なプランは相変わらず立たないままであったが、落合淳志先端医療開発セ



遺伝子プロファイリング結果を参考に

1. 治療効果が期待される医薬品(既承認薬の適応・未適応がん種への使用)の選択
2. 投与を予定する未承認医薬品の治療効果予測
3. 免疫チェックポイント阻害剤による治療効果の予測
4. がん種の診断
5. 予後に係る情報の入手
6. 原発不明がんのがん種の特定
7. 再発がんの診断
8. 重複がんの診断
9. 薬剤耐性獲得がんの治療法の選択
10. 遺伝性腫瘍の診療手法の選択

**薬剤選択
診断
予後判断**

図 3 NCC オンコパネル検査による治療方針決定

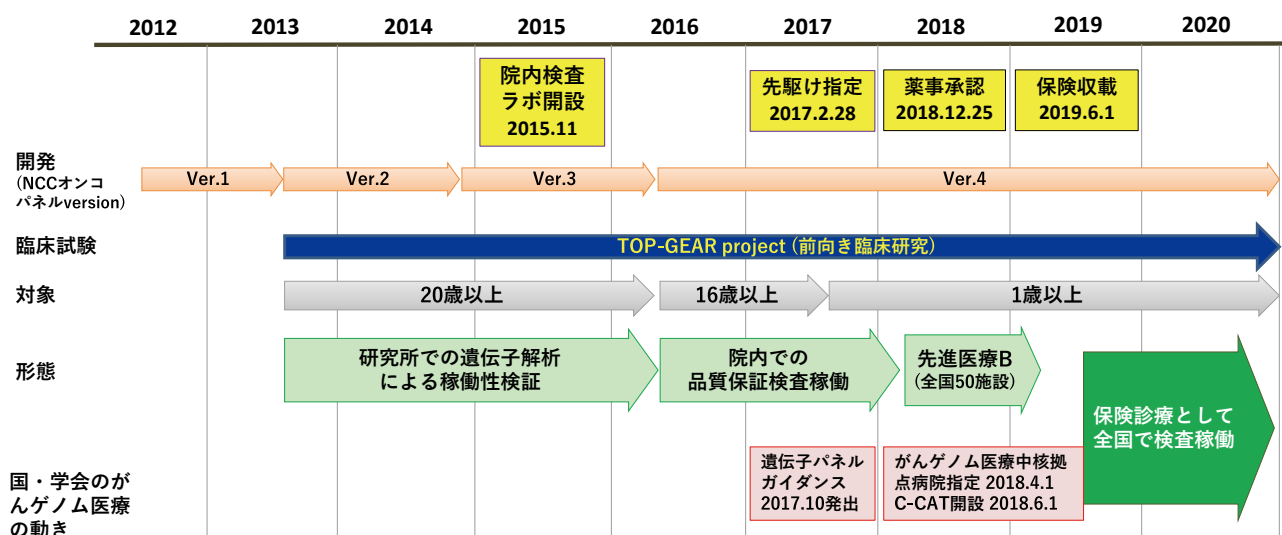


図 4 NCC オンコパネル: 開発から薬事承認, 保険収載

ンター長が主導し、角南久仁子臨床検査科医員が主体となり、臨床検査会社による品質保証下での院内検査体制が構築された。これにより、われわれは次のステップに進むことができた。すなわち、病院をあげて多くの臨床医、病理医などのご参画の下、院内臨床検査としてのNCC オンコパネル検査の稼働性や治験エントリーなどの臨床的有用性の検証を行うことができた。そして、2017年2月NCC オンコパネル検査は厚生労働省の先駆け審査の指定を受けることができ、薬事承認への道を進みだした²⁾。

2018年度には全国50施設が参画した形での先進医療BとしてのNCC オンコパネル検査が行われたことで、臨床検査会社の品質保証ラボによる外部検査体制も構築された。そして、2018年12月に国内初の遺伝子パネル検査としてNCC オンコパネル検査が薬事承認された (https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2018/1226_03/index.html)。2019年6月には保険収載され、現在年間数千例のペースで、全国のがんゲノム医療中核拠点・拠点・連携病院で、保険診療としてのNCC オンコパネル

検査が実働している¹⁴⁾。そして、検査データは臨床情報とともにがんゲノム情報管理センター（C-CAT）に集積されており、今後医療連携や医療研究に利活用されていく予定である（https://www.ncc.go.jp/jp/c_cat/index_kan_jya.html）。NCC オンコパネル検査の実装は、国レベルで動いたがんゲノム医療推進の大きな流れにより、がんゲノム中核拠点病院の指定や遺伝子パネル検査のガイダンスの発出などが行われ、保険検査へのハードルを最終的に越えることができたことが非常に大きい。また、この流れを受け2018年3月に米国のFoundationOne検査が国内製薬企業により薬事申請されたことも、遺伝子パネル検査の国内実装の大きな力になったと感じている。

Ⅳ. 今後の展望

RET 遺伝子については、まずは米国に引き続いての阻害薬の国内薬事承認と保険収載が待たれるところである。私自身としては、RET 遺伝子の融合や変異は肺がん、甲状腺がん以外の様々ながん種でも検出されることから、がん種を問わないかたち（tissue-agnostic）での RET 阻害薬治療が有効ではないかと考えており、それを実現させるための基礎研究を開始している⁹⁾。LC-SCRUM-Japan は、後藤先生の強力なリーダーシップにより、アジア諸国を新たに加えたLC-SCRUM-Asiaとなり、新たな分子標的薬や診断薬の開発に取り組まれている（http://www.scrum-japan.ncc.go.jp/lc_scrum/）。一方、NCC オンコパネル検査については、国産検査としての特長を活かし、国内医療現場でのニーズに沿ったかたちで生殖細胞系変異の報告や搭載遺伝子・機能の追加などの改良を行うことで、日本のがんゲノム医療の進展に役立たせていきたいと考えている。

本稿を書くに当たり、ちょうど転機を迎えてからの10年間を振り返ることができた。多くの共同研究者と研究機会に恵まれ、大変ではあったが充実した時間を過ごさせていただいた。ここで紹介させていただいた研究を通じ、多くの臨床・基礎分野の先生方と知り合えたことも大きな財産である。京都大学薬学部の研究室時代に、「論説できる力よりも『もの』を持っているほうが最終的には強い」と教わった。また、指導教官であった河合明彦教授からは「研究は運・鈍・根」であると。今から思えば、今回の

二つのシーズ研究はその教えを守り、行ったのだと思う。私自身としては、自らの両シーズが実装された今、新たな研究テーマへの取り組みを開始している（そうしないと、研究費が尽きて、ラボがつぶれてしまう！）。よいアイデア・機会・協力者を得て（運）、周りの意見を取り入れつつも左右されすぎないようにし（鈍）、粘り強く研究を継続することで（根）、再び自らのシーズ（もの）をがんゲノム医療に活かしたく思っている。

謝辞 栄誉ある小林がん学術賞を受賞致し、小林がん学術振興会の皆さま、審査員の先生方に心よりお礼を申し上げます。RET 融合遺伝子に関しても、NCC オンコパネルにしても、その実装は、共同研究者の方、実装を具体化してくださった臨床の先生方、基盤となり支えてくれた研究補助員の方々、そして企業の方々の総力の成果です。ありがとうございました。この受賞を糧として次の研究に尽力致します。引き続きのご協力、ご支援、ご鞭撻をいただけますようお願い致します。

文 献

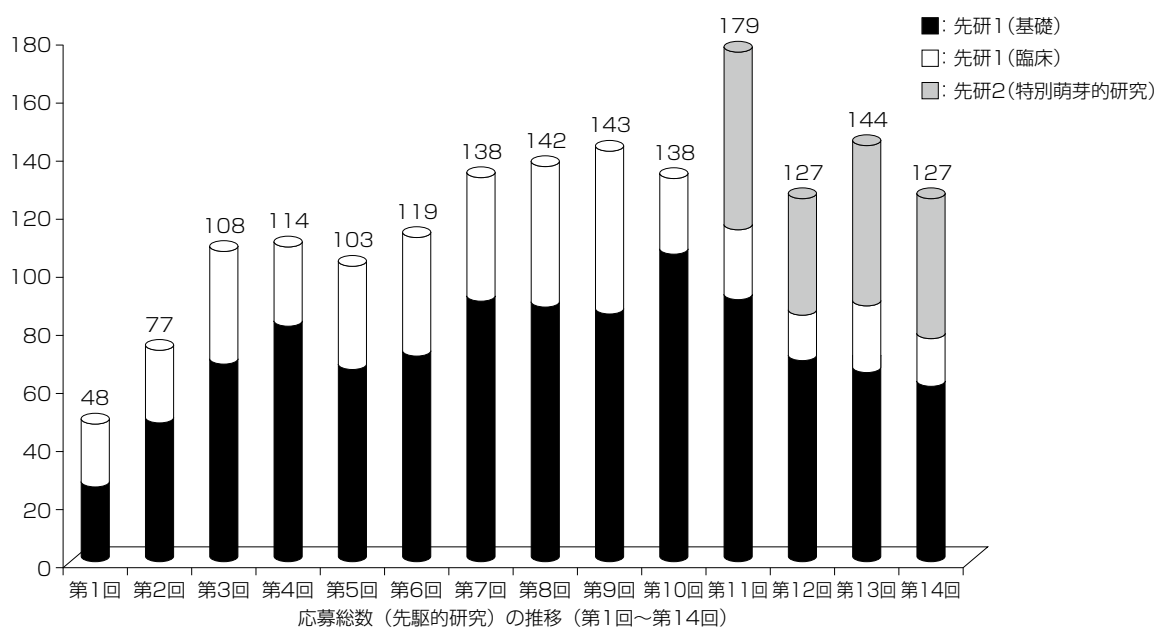
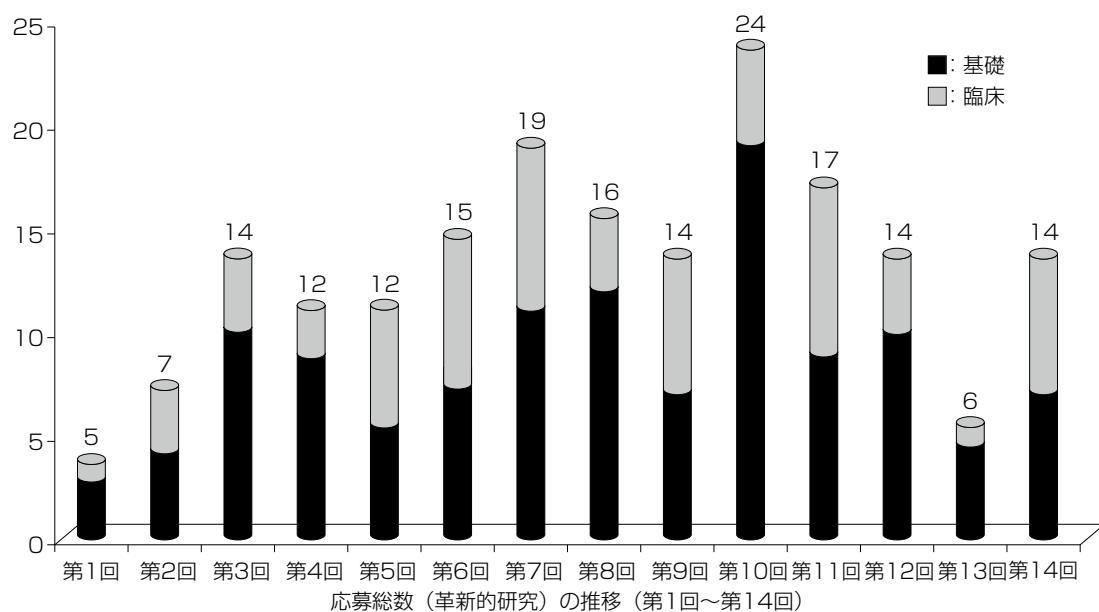
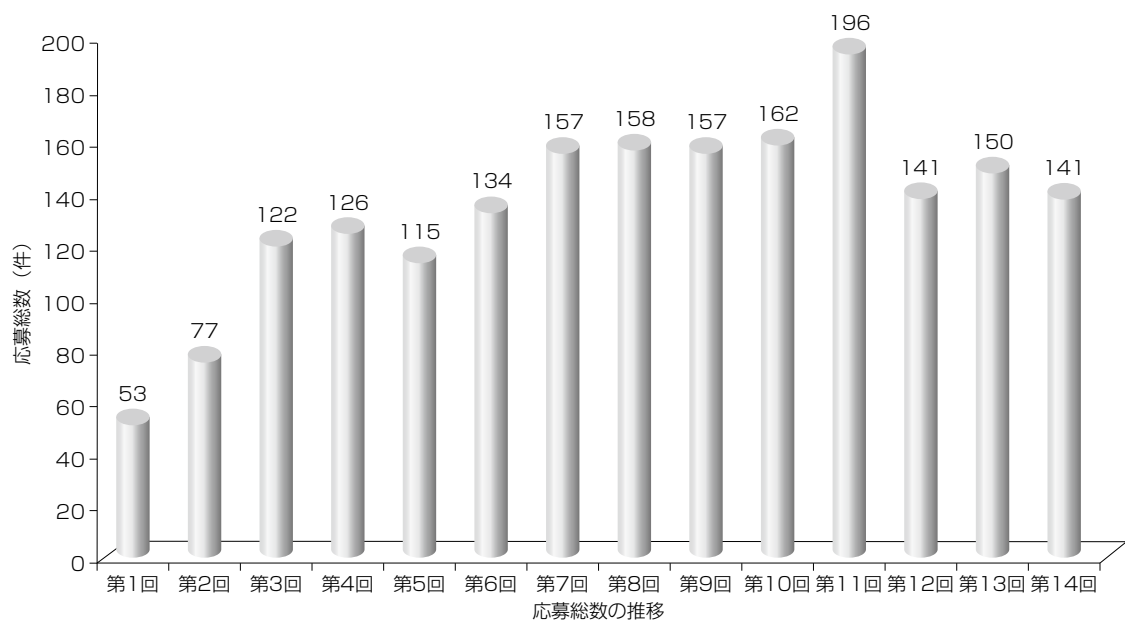
- 1) Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, *et al*: *KIF5B-RET* fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med* 18(3): 375–377, 2012.
- 2) Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, *et al*: Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci* 110(4): 1480–1490, 2019.
- 3) Mulligan LM: RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer* 14(3): 173–186, 2014.
- 4) Saito M, Shimada Y, Shiraishi K, *et al*: Development of lung adenocarcinomas with exclusive dependence on oncogene fusions. *Cancer Res* 75(11): 2264–2271, 2015.
- 5) Saito M, Ishigame T, Tsuta K, *et al*: A mouse model of *KIF5B-RET* fusion-dependent lung tumorigenesis. *Carcinogenesis* 35(11): 2452–2456, 2014.
- 6) Yoh K, Seto T, Satouchi M, *et al*: Vandetanib in patients with previously treated *RET*-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 5(1): 42–50, 2017.
- 7) Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, *et al*: Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol* 15(3): 151–167, 2018.
- 8) Nakaoku T, Kohno T, Araki M, *et al*: A secondary *RET* mutation in the activation loop conferring resistance to vandetanib. *Nat Commun* 9: 625, 2018.
- 9) Kohno T, Tabata J and Nakaoku T: *RET*oma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. *Carcinogenesis* 41(2): 123–129, 2020.
- 10) Wirth LJ, Kohno T, Udagawa H, *et al*: Emergence and targeting of acquired and hereditary resistance to multikinase RET inhibition in RET-altered cancer patients. *JCO Prec Oncol* 2019; DOI: 10.1200/PO.19.00189.
- 11) Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, *et al*: Efficacy of Selp-

- ercatinib in *RET* fusion-positive non-small-cell lung cancer. *New Eng J Med* **383** (9):813-824, 2020.
- 12) Kohno T: Implementation of "clinical sequencing" in cancer genome medicine in Japan. *Cancer Sci* **109**(3): 507-512, 2018.
- 13) Tanabe Y, Ichikawa H, Kohno T, *et al*: Comprehensive screening of target molecules by next-generation sequencing in patients with malignant solid tumors: guiding entry into phase I clinical trials. *Mol Cancer* **15**(1): 73, 2016.
- 14) Ebi H and Bando H: Precision Oncology and the Universal Health Coverage System in Japan. *JCO Prec Oncol* 1-12, 2019.
-

＜参考＞公益目的事業 1

研究助成（第 1 回～第 14 回）の応募数と助成数の推移

年度（回）		応募数	助成数	年度（回）		応募数	助成数
第 1 回 (2007 年度) 応募総数 53 件	革新的研究（基礎）	4	1	第 9 回 (2015 年度) 応募総数 157 件	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）	7	1
	先駆的研究（基礎）	26	7		先駆的研究（基礎）	90	7
	先駆的研究（臨床）	22	5		先駆的研究（臨床）	53	4
第 2 回 (2008 年度) 応募総数 84 件	革新的研究（基礎）	4	1	第 10 回 (2016 年度) 応募総数 162 件	革新的研究：小林がん学術賞 （基礎）	19	1
	革新的研究（臨床）	3	1		革新的研究：小林がん学術賞 （臨床）	5	1
	先駆的研究（基礎）	50	6		先駆的研究（基礎）	107	10
	先駆的研究（臨床）	27	4		先駆的研究（臨床）	31	2
第 3 回 (2009 年度) 応募総数 122 件	革新的研究（基礎）	10	1	第 11 回 (2017 年度) 応募総数 196 件	革新的研究：小林がん学術賞 （基礎）	9	1
	革新的研究（臨床）	4	2		革新的研究：小林がん学術賞 （臨床）	8	1
	先駆的研究（基礎）	69	6		先駆的研究 1（基礎）	94	6
	先駆的研究（臨床）	39	4		先駆的研究 1（臨床）	24	2
第 4 回 (2010 年度) 応募総数 126 件	革新的研究（基礎）	9	1	第 12 回 (2018 年度) 応募総数 141 件	先駆的研究 2 （特別萌芽の研究）	61	2
	革新的研究（臨床）	3	1		革新的研究：小林がん学術賞 （基礎）	10	1
	先駆的研究（基礎）	82	7		革新的研究：小林がん学術賞 （臨床）	4	0 (該当なし)
	先駆的研究（臨床）	32	3		先駆的研究 1（基礎）	70	7
第 5 回 (2011 年度) 応募総数 115 件	革新的研究（基礎）	6	1	第 13 回 (2019 年度) 応募総数 150 件	先駆的研究 1（臨床）	16	3
	革新的研究（臨床）	6	1		先駆的研究 2 （特別萌芽の研究）	41	2
	先駆的研究（基礎）	67	6		革新的研究：小林がん学術賞 （基礎）	5	1
	先駆的研究（臨床）	36	4		革新的研究：小林がん学術賞 （臨床）	1	0 (該当なし)
第 6 回 (2012 年度) 応募総数 134 件	革新的研究（基礎）	7	1	第 14 回 (2020 年度) 応募総数 141 件	先駆的研究 1（基礎）	67	8
	革新的研究（臨床）	8	1		先駆的研究 1（臨床）	23	4
	先駆的研究（基礎）	78	6		先駆的研究 2 （特別萌芽の研究）	54	2
	先駆的研究（臨床）	41	4		革新的研究：小林がん学術賞 （基礎）	7	1
第 7 回 (2013 年度) 応募総数 157 件	革新的研究（基礎）	11	1	第 14 回 (2020 年度) 応募総数 141 件	革新的研究：小林がん学術賞 （臨床）	7	0 (該当なし)
	革新的研究（臨床）	8	1		先駆的研究 1（基礎）	62	8
	先駆的研究（基礎）	95	7		先駆的研究 1（臨床）	17	2
	先駆的研究（臨床）	43	5		先駆的研究 2 （特別萌芽の研究）	48	3
第 8 回 (2014 年度) 応募総数 158 件	革新的研究（基礎）	12	1				
	革新的研究（臨床）	4	1				
	先駆的研究（基礎）	92	7				
	先駆的研究（臨床）	50	5				



公益目的事業 2

第 6 回表彰 (The 6th Kobayashi Foundation Award)

表彰者一覧：The Winners of The 6th Kobayashi Foundation Award

Part 1 (Researchers)

Title of Research	Applicant			
	Institution	First Name	Last Name	Country/Region
Development of personalized therapy for management of advance stage non-small cell lung cancer	The Chinese University of Hong Kong (CUHK)	Tony	Mok	Hong Kong, China
Selection Reason				
Professor Tony Mok is recognized as a global leader in oncology, especially in lung cancer in Asia with significant contributions to develop cancer chemotherapy. He has led a number of multi-national clinical trials in non-small cell lung cancer area to develop molecular targeted therapeutics and immune checkpoint inhibitors to EGFR or ALK mutation positive lung cancer. His outstanding achievements have been published in many important medical journals.				

Part 2 (Healthcare Professionals and/or Medical Teams)

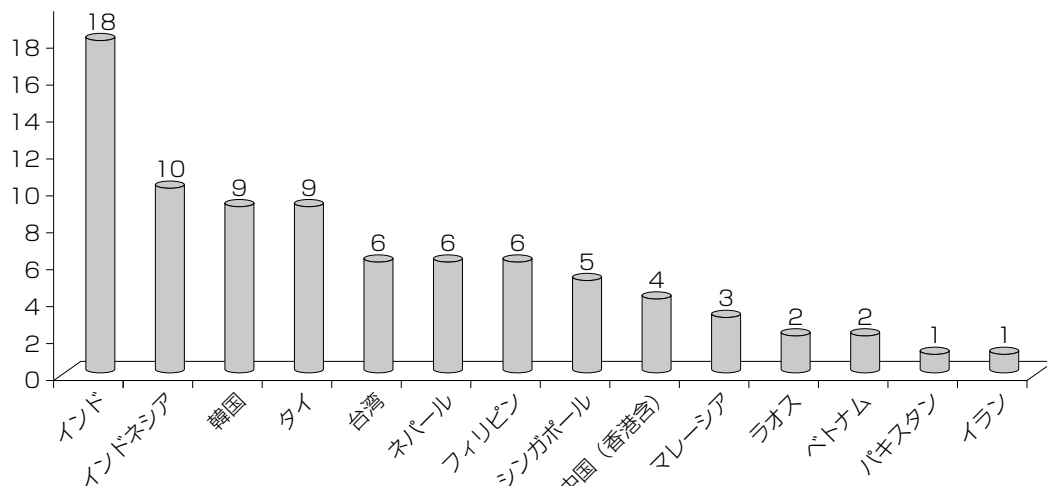
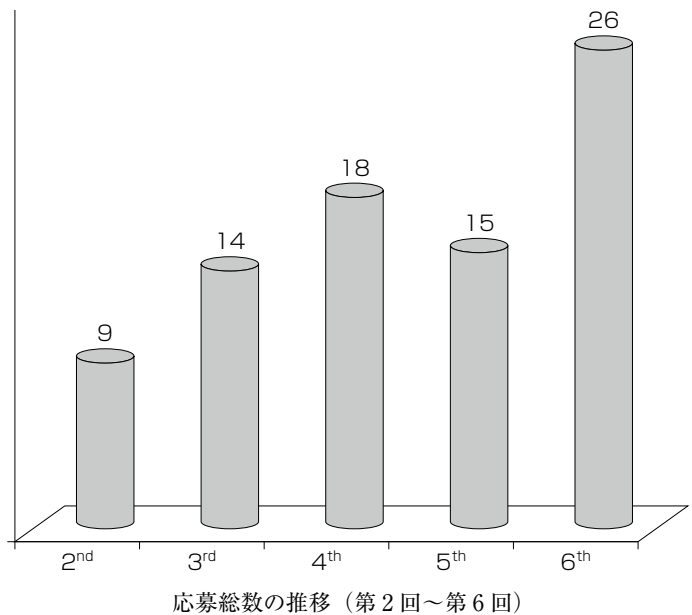
(in alphabetical order)

Subject for Medical Services	Applicant			
	Institution	First Name	Last Name	Country/Region
The Development of Cancer Care Network using Electronic Consultation and Referral System (E-consult) for Treatment of Patients with Solid Tumors in Southern Thailand	Unit of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University	Arunee	Dechaphunkul	Thailand
Selection Reason				
A medical oncologists team, Unit of Medical Oncology, Prince of Songkla University has successfully built a cancer care network of medical oncologists using "E-Consult" system to reduce the time and cost required from consultation to treatment. The team including Dr. Arunee Dechaphunkul has accelerated the expansion of cancer treatment in Southern part of Thailand.				
Subject for Medical Services	Applicant			
	Institution	First Name	Last Name	Country/Region
Cancer Patients and the community for comprehensive cancer care	Nepal Cancer Hospital and Research Center	Sudip	Shrestha	Nepal
Selection Reason				
Dr. Sudip Shrestha has been involved in cancer research, consultation and clinical trials for many years, and he took leadership in establishing Nepal Cancer Hospital and Research Center. He has been successful in contributing to comprehensive cancer treatment in Nepal.				

<参考>公益目的事業 2

Kobayashi Foundation Award (第2回～第6回) の応募数と助成数の推移

回 (年度)		応募数	助成数
2 nd (2011)		9	2
3 rd (2013)		14	2
4 th (2015)	Part 1	12	1
	Part 2	6	2
5 th (2017)	Part 1	6	1
	Part 2	9	2
6 th (2019)	Part 1	14	1
	Part 2	12	2



国別応募数 (第2回～第6回)



海外研修を医療現場, 薬剤師として どのように活かしているか

JA 山口厚生連 周東総合病院 薬剤科
伊東真由子

はじめに

2015年11月2~8日の7日間、団長の土屋雅美の下、板垣麻衣、高橋克之とともにがん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師海外派遣事業に参加した。今回、思いがけず執筆の機会をいただき、海外研修を振り返ったので紹介したい。私の勤務する病院は山口県東部に位置し、人口約3万人の小さな市に存在する。NYに降り立ちJFK空港から乗車したタクシーの運転手が、「そのような小さな街では、街の人すべてが知り合いか?」といったのが印象に残る。もちろん3万人も知り合いはいないが、NY市の人口約850万人から見るとそうみえたのであろう。地域格差を感じながら、Memorial Slone-Kettering Cancer Center (以下、MSKCC) の薬剤師が世界最先端の医療の中にいるなかで、どのように現場に研修を持ち帰るかが課題であった。

I. MSKCC での臨床薬剤師との出会いから

MSKCC では、Acting Associate Director である Richard Tizon 氏 (Board Certified Oncology Pharmacist) がわれわれを出迎え案内してくれた。Richard 氏は Research Pharmacy の Mark Klang 氏 (Pharmaceutical Product Service) を紹介してくれた。Richard 氏は臨床で疑問があれば、Mark 氏に質問に行くといわれ、研究室の存在を誇らしげに語っていた。臨床現場での疑問を研究部門の薬剤師が理論的に必要な場合は実験を行い解決し、それをまた臨床に活かす。煩雑な日常業務で埋没していく疑問があるなか、専門の研究部門がある日常がとても眩しかった。実際、臨床薬剤師として業務に当たっている Amber King 氏も業務内研究時間の割り当てがあるといわれた。私も臨床と研究を切り離すことなく常に念頭に置き、Clinical Question を研究に導く

よう再認識した。

Richard 氏から、現在の業務 Collaborative Drug Therapy Management の拡大に力を入れていることや、臨床薬剤師の拡大を図るため、教育に力を入れている説明を受け、目的をもち組織を稼働させるためにシステムの構築を図っていることを目の当たりにした。現在、自院でのオピオイド使用を標準化するに当たり、システム化を行うために、オピオイド製剤のパス化、マニュアル化に力を入れている。

MSKCC での研修は1日間であったが、そこで出会った臨床薬剤師は皆自らの仕事に誇りをもって働いていた。厳しいカリキュラムをこなし、現在の地位にいたることが自信につながっている。薬剤師として仕事に誇りをもつためにすべきことを考えて行動をするようにしている。

II. 米国と日本の医療保険制度

MSKCC は NY のがん専門病院で、この著名な病院で治療の恩恵に受けられるのは、恵まれた階層の人たちである。日本は国民皆保険で、医療費は高額療養費制度にて一定金額まで減額される。収入のない世帯では生活保護制度により医療扶助を受けることもできる。国民が収入格差なく標準治療を受けることができる日本の良さを再認識した。治療のため的高額な出費に戸惑われる人も多いが、日本の制度の良さを患者に伝えるようしている。そして、膨大する医療費であるが、医薬品が適正に使用されるよう日々心掛けている。

III. Chemotherapy Foundation Symposium (以下 CFS)

当時、平滑筋肉腫で闘病中の患者がいた。一次治療から二次治療への移行時など、CFS で得た情報を参考にすることができた。また、渡米前の準備とし



写真1 MSKCCにて研修終了時 Richard氏と



写真2 第3回日米がん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師交流フォーラムにて Stephen氏と

て使用した web での米国での教育システム Physicians' Education Resources, ®LLC の利用にて、地方に在住しながら、最先端の情報が身近になったことも収穫の一つである。このシステムをぜひ地方で働く薬剤師に紹介しなければと、山口県病院薬剤師会例会で報告をした。

IV. 日米がん専門・がん薬物療法認定薬剤師交流フォーラム

ともに研修に行った仲間との出会いも貴重である。日米がん専門薬剤師交流フォーラムで語らうのも楽しみの一つである。第2, 3回のフォーラム招聘講師 Stephen Harnicar 氏から日本で未承認薬の最新情報を得て、懇親会で語らい嬉しいかぎりである。11月に出会った時には想像もつかないコロナ禍の現状となっていたが、今後もこの貴重な交流が継続していくことを願っている。

おわりに

公益財団法人小林がん学術振興会の研修応募ポスターは知っていたが、実際に現地で研修した人から話を聞いたことから現実味を帯び、上司の後押しもあり応募することができた。私も山口県病院薬剤師会の例会にて研修報告を行ったが、それを聞いた薬剤師が、自分も研修に行きたいと思っていると聞いた。私の報告から、いろいろな人から応募があるとよいと考える。海外研修に行き、自施設の改善すべき点も多く認識したが、改めて自施設のよさに気がついたことも収穫である。

貴重な研修の機会を与えてくださった小林がん学術振興会、日本病院薬剤師会関係者の方々、ともに研修に行った仲間たち、そして研修期間を埋めてくれた職場の仲間、各方面の方々に感謝の言葉を伝えたい。



がん薬物療法認定薬剤師, がん専門薬剤師海外派遣事業から得たもの

市立三次中央病院 薬剤科
熊澤 崇

はじめに

薬剤師になった当初より、いつかは海外派遣事業に参加したいと思っていた。それは医療先進国である米国の薬剤師が、どのように患者と向き合い専門性を発揮しているか知りたかったからである。しかし、一地方の薬剤師には海外研修への参加はハードルが高く、自分には無縁の事業であると考えていた。外来がん治療認定薬剤師の認定を取得したばかりの私は思い切って事業へ申し込み、平成29年度がん薬物療法認定薬剤師、がん専門薬剤師海外派遣事業に参加することとなった。本海外研修から3年が経とうとしている。今回、執筆の機会をいただき、海外研修および研修に参加し、得たものについて紹介する。

I. がん薬物療法認定薬剤師, がん専門薬剤師海外派遣事業

本海外研修では、小林がん学術振興会による助成の下、米国ニューヨーク州にある Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (以下、MSKCC) での研修ならびに The Chemotherapy Foundation Symposium (以下、CFS) へ参加し、がん薬物療法の理解を深めるとともに、がん薬物療法認定薬剤師、がん専門薬剤師の役割などの情報収集を目的としている。MSKCC は全米でもトップクラスのがん専門病院であり、225 名の薬剤師が所属している。そして40名の臨床薬剤師が共同薬物治療管理業務 (collaborative drug therapy management) を中心に活動し、薬剤師としての専門性を発揮している。MSKCC では病院の紹介、薬剤師としての活動や Pham D 取得後の Residency Program などについて説明があった。病院見学では、外来患者への取り組みと抗がん剤調製の見学をした。その後、日米薬剤

師間でプレゼンテーションと意見交換を行い、日米間での薬剤師の相違点や類似点を知ることができ、多くの気づきがあった。

CFS では、米国臨床腫瘍学会や欧州臨床腫瘍学会で報告された最新の研究に触れることができた。特に悪性黒色腫で使用される vemurafenib が大腸癌の臨床試験 (SWOG S1406) に使用されており、強い衝撃を受けたことを覚えている。

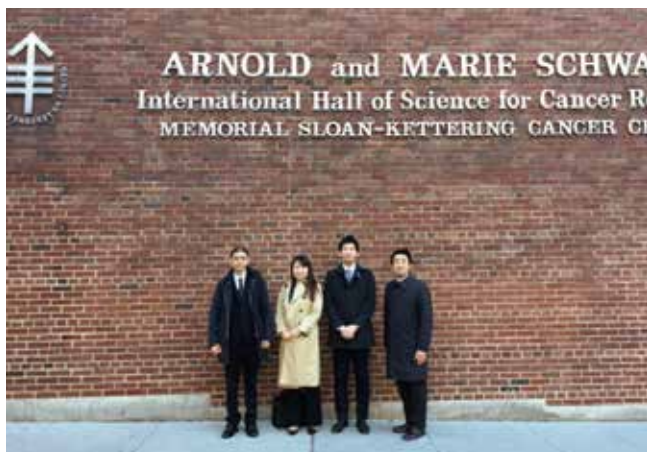
II. 研修から得たもの

私が研修から得たものは大きく分けて三点ある。一点目は専門性を活かすということ、二点目は患者へのかかわり方の変化、そして三点目はかけがえない仲間との出会いである。

一点目は専門性を活かすということである。MSKCC では様々な職種が専門性を活かし、患者指導や医療安全に従事している。回診の際は、薬剤師を待つくらい信頼されているということを知り、MSKCC の薬剤師が他職種から認められていることを知った。

研修翌年度より院内の化学療法委員会の一員となった私は、専門性を活かさないか考えた。レジメン作成は支持療法や投与の順番、速度など薬剤師の専門性が発揮される。特に支持療法は原著論文や海外の最新のガイドラインを踏まえながら医師と協議し、看護師とは、より安全性が高い投与方法について話し合い、レジメンを作成している。たとえばスピルキットもより曝露が少なくなり、併せて1回のコストが安くなるよう作成した。専門性を高め、他職種と緊密な連携をとることにより、より質の高い医療を提供できると実感している。

二点目は、患者とのかかわり方の変化である。われわれに説明をしてくれた MSKCC の臨床薬剤師がよく口にしていたのが「education」という言葉であ



左より筆者、宮島律子先生、村地 康先生、田中裕章先生



日本臨床腫瘍薬学会学術大会にて
中央は MSKCC の Larry Buie 先生

る。抗がん薬の説明は副作用が多く記載されているため、患者は特に何に気をつけるべきかわからず混乱することが多い。MSKCC では、患者指導に長い時間で60分もかけることがあるという。現状では、限られた時間のなかでどのように説明すべきか悩むことも多いが、レジメン・患者のリスクに応じてポイントを押さえ説明するよう心掛けている。

そして最後に素晴らしい仲間との出会いがある。若輩の私が仲間というにはとても恐れ多いが、この海外研修に参加された村地 康先生、田中裕章先生、宮島律子先生には研修前の準備期間より多くのご助言とご指導をいただいた。研修後も悩んでいる時、困っている時に相談に乗っていただいている。私の心の支えとなり素晴らしい出会いに感謝してい

る。

おわりに

多くの中小病院では、少人数の薬剤師で化学療法に従事しなければならず悩むことが多いと考える。海外派遣事業への参加を希望されている薬剤師の方々は積極的にトライしていただき、この研修が自己研鑽とともに意見交換できるような場になれば嬉しい。

最後にこのような貴重な海外研修の機会を与えていただいた小林がん学術振興会の関係者の方々、職場の仲間たち、そして海外研修に同行された先生方へお礼を申し上げます。

令和元年度がん薬物療法認定薬剤師、 がん専門薬剤師海外派遣事業報告

岩本 義弘（国立がん研究センター東病院薬剤部）

金子 基子（山形大学医学部附属病院薬剤部）

小林美奈子（東北大学病院薬剤部）

中島 寿久（国立がん研究センター中央病院薬剤部）

<チームリーダー>

児玉 暁人（市立吹田市民病院薬剤部）

はじめに

今回我々は、日本病院薬剤師会（以下、日病薬）および小林がん学術振興会による助成の下、米国のがん医療における薬剤師の役割や最新のがん薬物療法に関する知見を習得する目的で本研修に参加した。研修スケジュールは2019年11月4～10日の7日間で、11月5日に米国ニューヨーク州のがん専門病院（Memorial Sloan Kettering Cancer Center: 以下、MSKCC）を訪問し、続いて11月6～8日に国際シンポジウム（37th The Chemotherapy Foundation Symposium: 以下、CFS）へ参加した。以下、本研修内容について報告する（写真1）。

MSKCC での実施研修

1. MSKCC の概要

MSKCC は1884年に全米で初めて設立されたがん専門病院であり、全米でもトップクラスのがん専門病院である。MSKCC は病床数471床、薬剤部には375人のスタッフが所属し、薬剤師225人、薬剤師以外の職員も150人と多く在籍している。26の薬局で275,000件/年以上の化学療法を行っており、500以上の治験が実施されている。MSKCC は治療のみならず新しい治療薬の研究開発にも多大な貢献をしており、臨床、教育、研究いずれにおいても薬剤師は中心的な役割を担っている（写真2）。



写真1 MSKCCのエントランスにて
（左から岩本、中島、児玉、金子、小林）



写真2 MSKCC 薬剤部でのレジメン監査の様子

2. MSKCC のホスピタルツアー

MSKCC 薬剤部の概要、レジデント制度、入院・外来における臨床薬剤師の役割、医療安全等の説明があり、抗がん剤調製室を見学した。臨床薬剤師は

患者に現在行われている薬物治療が最適かつ経済的であるかをチェックし、副作用をモニタリングしながらチーム医療に参加しており、医師の回診へ同行しながら共同薬物治療管理業務 (collaborative drug therapy management: CDTM) を実施していた。薬剤師は院内フォーミュラリーやガイドラインを作成し、各抗がん剤ごとに投与前にはどのような準備が必要か、投与量の調節はどのように行うか、どのような支持療法を選択するかを事前に決めておくことで、投与時のチェックポイントがわかるようになっていた。治験の段階から薬剤師がこのようなガイドライン作成やプロトコルレビューにかかわっており、新規承認された薬剤についてもスムーズに投与が行えるとのことである。また、承認時に不足している情報は臨床現場と協力してマネジメント部門が常に情報をアップデートし続けている。

3. レジデント制度

Pharm.D を取得後に2年間のレジデント課程の修了および委員会の承認を経て臨床薬剤師となる。Post-graduate year (以下, PGY) 1 は幅広い知識を得るために多くの部署で研修を積み, PGY2 は専門的な知識を得るために1つの部署を選択して研修を積み、レジデント期間中の教育プログラムも多数用意されており、指導薬剤師からの評価を受けながらきめ細かなフォローアップ体制が取られていた。またPGY2 終了までに指導薬剤師と相談しながら研究テーマを1つ決め、論文を作成することが必要とされており、臨床業務に加えて研究も業務として求められていた。

4. 参加者からのプレゼンテーション

日本での各施設のがん専門・認定薬剤師の業務紹介や研究内容をそれぞれ英語でプレゼンテーションを行った。高齢化が進む日本と米国の社会的背景や医療制度の違いなど、プレゼンテーションをきっかけに活発なディスカッションが行われた。

CFS への参加

CFS は学会ではなく2019年の米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology: ASCO) や欧州臨床腫瘍学会 (European Society for Medical Oncology: 以下, ESMO) で報告された内容を中心に、最新の標準治療や現在進行中の臨床試験を含む



写真3 国際シンポジウム (CFS) 会場の様子

今後の治療展望について幅広い内容の講義があった。1つのがん種、テーマについて15分という短時間ではあるが、まず講義前にプレテストで参加者の知識を確認し、講義後、ポストテストで講義内容を確認するという双方向的な教育を兼ねたシンポジウムである。今回、特に興味深い知見が得られた5がん種について報告する (写真3)。

1. 造血器腫瘍

今回は骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndromes: MDS)、慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic leukemia: CLL)、白血病、骨髄腫などで新規知見について報告された。本項ではびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma: 以下, DLBCL) に関しての話題を紹介したい。

DLBCL については2019年にupdateされたCALGB-50303 試験 (R-CHOP 療法 vs dose-adjust EPOCH 療法)、PHOENIX 試験 (R-CHOP 療法 vs R-CHOP + ibrutinib 療法) および ROBUST 試験 (R-CHOP 療法 vs R-CHOP + lenalidomide 療法) の結果を踏まえて、未治療 DLBCL 患者に対する治療選択についてディスカッションされた。CALGB-5305 試験および ROBUST 試験では primary endpoint である progression-free survival の有意な改善は示されなかった。PHOENIX 試験では primary endpoint である event-free survival の有意な改善は示されなかったが、若年者のサブグループ解析では ibrutinib 併用群の無イベント生存期間や全生存期間 (overall survival: 以下, OS) が良好であったことが報告された。現時点では、R-CHOP 療法に代わる治療はないが、double-hit lymphoma をはじめとする幾つかの

DLBCLではR-CHOP療法では予後不良である可能性があり、より安全で効果的な新規薬剤の報告を待ちたい。

2. 肺がん

PD-L1が1%以上発現した進行非小細胞肺がん(non-small cell lung cancer: 以下, NSCLC)に対する1次治療として、低用量イピリマブとニボルマブの併用療法が、プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法に比べて有意にOSを延長することが2019年ESMOで報告された(CheckMate-227 Part 1a)。肺がんにおいても、メラノーマや腎細胞がんと同様、免疫チェックポイント阻害薬(immune checkpoint inhibitor: 以下, ICI)の併用療法が導入される日が近いと予想される。また、早期NSCLCの術前補助化学療法として、ICIを用いた有効性を、複数のPhase III試験で検証中である。さらに、上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor: 以下, EGFR)チロシンキナーゼ阻害薬(tyrosine kinase inhibitor: 以下, TKI)を用いた術後補助化学療法も良好な成績を取めている。補助化学療法にICIやTKIが導入され、治療の選択肢が増える可能性を感じた。

3. 乳がん

進行・再発乳がんにおけるPI3K/Akt/mTOR経路阻害薬の現状と開発についての話題を紹介したい。SOLAR-1試験の結果を受けて、米国食品医薬品局(food and drug administration of the United States department of health and human service: 以下, FDA)は2019年5月に選択的PI3K阻害薬alpelisibを承認した。内分泌療法歴のあるホルモン陽性ヒト上皮増殖因子受容体2型(human epidermal growth factor receptor type 2: HER2)陰性PI3KCA変異陽性の患者では、alpelisibとフルベストラントの併用が積極的に考慮される。主な有害事象は高血糖、皮疹、下痢などで、臨床で十分管理可能である。耐性機序の解明など課題も挙げられていたが、GDC0077などほかのPI3K阻害薬も現在開発中であり、本邦の乳がん治療においても、PI3K阻害薬は近年中に治療の選択肢に加わると期待できる。

4. 大腸がん

2019年ESMOで報告されたBEACOM studyの中間解析結果が示された。本試験は、予後が悪いと知られるBRAF V600E変異陽性で、前治療歴のあ

る切除不能・進行再発大腸がんに対する新しい治療戦略を示した試験であり、①BRAF阻害薬エンコラフェニブ、MEK阻害薬ビニメチニブ、抗EGFR抗体薬セツキシマブの3剤併用療法群、②エンコラフェニブ、セツキシマブの2剤併用療法群と、③イリノテカンまたはFOLFIRI、セツキシマブ併用療法を対照群とする3群で行われた。結果、OSの中央値は、③における5.4ヵ月(95%信頼区間(confidence interval: 以下, CI): 4.8-6.6)と比較し、①においては9.0ヵ月(95% CI: 8.0-11.4)と有意に長い結果となった(hazard ratio(以下, HR): 0.52(95% CI: 0.39-0.7), $p < 0.001$)。また②のOS中央値は8.4ヵ月(95% CI: 7.5-11.0)であった(HR: 0.6(95% CI: 0.45-0.79), $p < 0.001$)。このほか、2次治療における全奏効割合は、①が34%と②の22%より高く、quality of life(QOL)評価に関しても①と②の間で差は認められなかったことから、①の有用性が示された。現在、BRAF V600E変異陽性切除不能・進行再発大腸がん患者に対する初回治療としての3剤併用治療の効果を検証するANCOR studyが進行中であり、結果が待たれる。

5. 婦人科がん

進行子宮内膜がんに対する治療としてレンバチニブ+ペムブロリズマブの併用療法の最終結果が2019年ESMOで報告された(111/KEYNOTE-146試験)。この試験ではレンバチニブとペムブロリズマブを併用した第II相臨床試験で、高頻度マイクロサテライト不安定性(microsatellite instability-high: 以下, MSI-H)を有さない、またはミスマッチ修復機構欠損(mismatch repair deficient: 以下, dMMR)を有さない患者で奏効率(objective response rate: ORR)が38.3%、無増悪生存期間(progression-free survival: PFS)(中央値)は5.4ヵ月(95% CI: 4.4-7.6)、OS(中央値)は16.4ヵ月(95% CI: 13.5-25.9)であった。全身療法後に増悪した、根治的手術または放射線療法に不適応なMSI-H/dMMRを有さない進行性子宮内膜がんに対してFDAが本併用療法の迅速承認を行った根拠となったものである。これまで治療が困難であった患者への新たな治療選択肢になることが期待され、婦人科がんにおいてもICIの有効性を示すエビデンスが蓄積されてきている。

総 括

今回の MSKCC での研修では、米国の臨床薬剤師の活動や理念について実際に触れることができ、大変刺激となった。米国での薬剤師の活躍は近年ではインターネットなどを通じてある程度知ることができるが、現地での彼らの声を聞き、米国臨床薬剤師がもつ個々の患者に対する適切な薬物療法への責任感や使命感を直に感じ取ることができた。また、後進への教育にも非常に熱心であり、今回の研修を今後の患者への還元のみならず、これからの臨床薬剤

師の教育に活かしていきたい。また、CFSに参加することで最新の知見を得ることができた。とりわけ、がん領域は新薬や新規レジメンが目覚ましいスピードで開発されており、常に情報をアップデートしていく必要がある。今回得られた知識や経験を基にこれからの研鑽に励んでいきたい。

最後にこのような貴重な経験を得る機会を与えていただいた日病薬および小林がん学術振興会、MSKCC 薬剤部スタッフの皆様、日々の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下さった各施設の皆様方へ深く感謝申し上げます。

本論文は日本病院薬剤師会雑誌 Vol. 56 No. 2 2020 より日本病院薬剤師会および著者の許可を得て転載。

2019 年度がんの専門的な知識、技能を有する 薬剤師に対する継続教育の助成事業報告書

第 29 回日本医療薬学会年会

武田 泰生（第 29 回日本医療薬学会年会長，鹿児島大学病院 教授・薬剤部長）

開催概要

特別講演 6

開催日時: 2019 年 11 月 3 日 14 時 35 分～15 時 35 分

会場: 第 6 会場 (福岡国際会議場 3 階 メインホール)

演 題: Medication Safety in a Complex Oncol-

ogy Landscape

演 者: Stephen Harnicar, PharmD, BCOP
Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK), USA

座 長: 武田 泰生 (鹿児島大学病院・薬剤部)

第 29 回日本医療薬学会年会を 2019 年 11 月 2 日 (土)～4 日 (月・祝)，福岡国際会議場・福岡サン

講演要旨

特別講演 6

11 月 3 日 (日) 14:35～15:35 第 6 会場 (福岡国際会議場 3F メインホール)

座長: 武田 泰生 (鹿児島大学病院薬剤部)

公益財団法人小林がん学術振興会 助成

SL6 Medication Safety in a Complex Oncology Landscape

Stephen Harnicar (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, USA)

Pharmacy practice worldwide has continued to evolve with the addition of new chemotherapeutic agents. This year alone the United States Federal Drug Administration approved nineteen new drugs or additional indication to treat cancer. Pharmacists are on the front lines of this ever-increasing complexity of oncology patient care and are responsible to ensure safe chemotherapy dispensing and administration. In this lecture we will cover some best practices for medication safety, the implementation of medication safety reporting within hospital institutions, creating a Just Culture environment in the oncology pharmacy setting, and the use of clinical pharmacy specialists and pharmacy trainees to promote a safe medication practice. We will discuss up to date material by using examples that draw from new chemotherapies.

《略歴》

PROFESSIONAL EXPERIENCE

Memorial Sloan Kettering Cancer Center April 2013 – present
Manager, Clinical Services & Research – Dept. of Pharmacy
Associate Clinical Member – Dept. of Medicine
Memorial Sloan Kettering Cancer Center Aug 2008 – April 2013
Hematology/Oncology Clinical Specialist – Dept. of Pharmacy
Associate Clinical Member – Dept. of Medicine
The Johns Hopkins Hospital July 2006 – July 2007
Weinberg Oncology Pharmacy
Resident Pharmacist
Baltimore, MD

EDUCATION

Memorial Sloan Kettering Cancer Center July 2007 – June 2008
PGY2 Oncology Specialty Resident
New York, NY
The Johns Hopkins Hospital July 2006 – June 2007
PGY1 Pharmacy Practice Resident
Baltimore, MD
Duquesne University May 2006
Doctor of Pharmacy
Pittsburgh, PA

LICENSURE & CERTIFICATIONS

Pharmacist Licensure
New York # 052187 Nov 2007 – present
Maryland # 17998 July 2006 – present
Board Certified Oncology Pharmacist #5090521 Jan 2010 – present

Board Certified Pharmacotherapy Pharmacist #3110608 Jan 2012 – Dec 2018
NPI #1851685390 June 2011 – present

ACADEMIC & INSTITUTIONAL COMMITTEES

Department of Medicine QA & Safety (MSK) – Member Sept 2016 – present
Institutional Review Board (MSK) – Member May 2015 – present
Department of Pharmacy QA & Safety (MSK) – Vice Chair July 2014 – present
Pharmacy Research Council (MSK) – Chair May 2014 – present
Neurology Protocol Steering Committee (MSK) – Member May 2014 – Nov 2015

EDITORIAL & CONSULTING

MSK Society Grant Reviews May 2018
Oncology Reimbursement Management Jan 2016 – present
Advisory Board Member
Formula Pharmaceuticals Nov 2012 – Nov 2013
Consultant
NCCN Chemotherapy Order Templates Work Group Aug 2010 – Dec 2017
Committee Member – Template Development

TEACHING

Adjunct Clinical Instructor Academic Yrs. 2010 – 2016
Duquesne University
PGY-2 Oncology Specialty Residency Preceptor Aug 2008 – present
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
Resident Teaching Assistant Academic Yr. 2006
Hospital Dispensing and Sterile Product Laboratory
University of Maryland School of Pharmacy



パレス・マリンメッセ福岡・ホテル日航福岡において、メインテーマを「新しい時代を担う医療薬学のこれから～薬学の英知の結集～」として開催いたしました。本年会の参加者は総計で 8,400 名を超え、病院薬剤師、保険薬局薬剤師、薬系大学の教育・研究者や学生、製薬企業の研究・開発・医療情報担当者など、多職域に渡っており、年会長講演、会頭講演、特別講演のほか、66 の公募シンポジウム、1,337 題（口頭発表 42 題、ポスター発表 1,295 題）の一般演題、国際シンポジウム、市民公開講座、ワークショップ、メディカルセミナーなどが開催され活発な討議が展開されました。

本年会では、公益社団法人小林がん学術振興会の助成によって、Stephen Harnicar 先生（Memorial Sloan Kettering Cancer Center）による特別講演を企画いたしました。題目は、「Medication Safety in a Complex Oncology Landscape」で、複雑ながん薬物療法の安全確保について、11 月 3 日（日）14 時 35 分から 60 分間、年会長の武田泰生を座長に、第 6 会場（福岡国際会議場 3 階メインホール）でご講演いただきました。

薬剤師は複雑化し続けるがん患者ケアの最前線において、がん化学療法における安全性を確保する責任を担っています。ご講演では、今年だけでも米国 FDA が 19 のがん治療に関する新規薬剤または適応症を承認しており、このような新規がん化学療法の開発とともに医療薬剤業務が世界的にも発展し続けていることをご紹介いただきました。また、薬物療法の安全性確保に関するベストプラクティスとして、院内の薬物療法に関するエラーを報告する体制構築、Just Culture（エラーを起こした個人を責め



演者 Stephen Harnicar 先生
(PharmD, BCOP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, USA)

るのではなく、なぜエラーが起こったのか、真の原因を究明し再発防止を図る）環境の整備、専門薬剤師の活用による安全な薬物療法の推進、点滴ラベルの印字やバーコードを利用したハード面での工夫など、米国における多くの取り組みについてご紹介いただきました。

また、Stephen Harnicar 先生は、私達にも分かるようにゆっくりとお話いただき、質疑応答に対しても大変丁寧にお応えいただきました。その後、当日のプログラム終了後に開催された懇親会（ホテル日航福岡）にもご出席いただき、参加者と討議するよい時間となりました。

今回の講演に至るまでの間、河北総合病院薬剤部の折井孝男先生ならびに事務局の永友雄二氏に多くのご助言・ご指導をいただきました。また、招聘のために助成金を拠出いただいた公益社団法人小林がん学術振興会に対しまして、この場を借りて心より感謝申し上げます、ご報告させていただきます。



第3回日米がん専門・がん薬物療法認定薬剤師

交流フォーラム報告

医療法人社団慈成会 東旭川病院 薬局
里見眞知子
河北総合病院 薬剤部
(現: NTT 東日本関東病院 薬剤部)
折井 孝男

はじめに

公益財団法人小林がん学術振興会(以下、小林がん学術振興会)の助成によるがん専門薬剤師海外派遣助成事業が2009年より開始された。2011年度からはがん専門薬剤師に加え、がん薬物療法認定薬剤師も対象として、2014年度まで小林がん学術振興会の事業として実施された。2015年度からは小林がん学術振興会が法人に助成する形式で本事業が継続され、2015年度から2019年度まで一般社団法人日本病院薬剤師会(以下、日病薬)が助成を受け、日病薬の研修事業として実施されている。

本事業は、米国の代表的ながん専門病院であるMemorial Sloan-Kettering Cancer Center(以下、MSKCC)を訪問し、薬剤部の見学とがん専門薬剤師などとの意見交換によりがん医療における薬剤師の役割について理解を深めること。また、The Chemotherapy Foundation Symposiumへの参加により各領域におけるがん化学療法の欧米での最新の臨床試験情報を収集し、今後の方向性や臨床試験の進め方を理解し、本邦におけるがん医療の向上に貢献することである。

2011年7月、本事業の一環としてMSKCCの研修担当のNelly G. Adel氏を招聘、旭川において第1回日米がん専門薬剤師交流フォーラムが行われた¹⁾。さらに2016年3月にはMSKCCのStephen Harnicar氏を招聘し、鹿児島において第2回日米がん専門薬剤師交流フォーラムが行われた²⁾。今回は、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の10周年を記念し、MSKCCのがん専門薬剤師および研修参加薬剤師との交流を目的にMSKCCのStephen Harnicar氏を招聘し、2019年11月1日、

福岡サンパレスにおいて第3回日米がん専門・がん薬物療法認定薬剤師交流フォーラムが開催され、第1回(2009年度)から第10回(2018年度)まで海外派遣助成事業に参加した24名のがん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師と小林がん学術振興会理事の伊賀立二氏、選考委員の川尻尚子氏、第1回海外派遣助成事業に団長として参加された大石了三氏、第29回日本医療薬学会年会会長の武田泰生氏および特別ゲストとしてInternational Federation of Pharmacists (FIP)のHospital Pharmacy Section会長のRobert J. Moss氏、National Cancer Center SingaporeのLita Chew氏らが出席した(写真1)。

本交流会ではStephen Harnicar氏より「Update in Targeted Therapy in B-Cell Lymphoid Malignancies」のテーマで特別講演が行われた(写真2)。

Stephen Harnicar氏の講演とディスカッションの内容について以下に報告する。

I. B-cell lymphomaの概論

B-cell lymphomaには進行の遅いindolent lymphomaと進行の早いaggressive lymphomaがありindolent lymphomaではfollicular lymphomaの頻度が一番高く、aggressive lymphomaではdiffuse large B-cell lymphomaの頻度が高い(図1)。

Follicular lymphomaは進行が非常に遅く20年以上生存する場合もあるが再発を繰り返しdiffuse large B-cell lymphoma等のaggressive lymphomaに移行する可能性がある(図2)。

II. B-cell lymphomaの治療

1. Follicular lymphoma

進行期のfollicular lymphomaのファーストライ



写真 1



写真 2

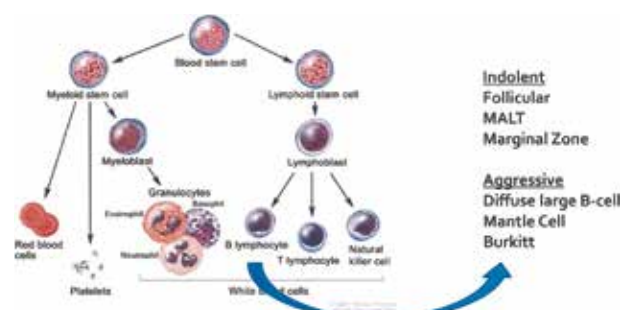


図 1 Lymphoid Malignancy Classification

ンの治療は化学免疫療法と抗 CD20 抗体が中心で基礎となる R-CHOP レジメン, すなわち rituximab と CHOP レジメンの併用である。Bendamustine と obinutuzumab または rituximab との併用は BRIGHT 試験, Stil 試験, GALLUM 試験の 3 つの試験が実施されているため follicular lymphoma のファーストライン治療になっている。

再発・難治性 follicular lymphoma でもまず bendamustine と obinutuzumab との併用療法を実施する。大抵の患者は再発するため私たちは PI3K 阻害剤を使用する。

Indealisib, copanlisib, duvelisib の 3 剤が市販されている³⁾。

2. Mantle cell lymphoma

Mantle cell lymphoma は follicular lymphoma よりやや進行が早く進行期に症候性の疾患で見つかることがよくある。ほとんどの症例は短期間の奏効期間で再発し生存期間の中央値は8~10年である⁴⁾。

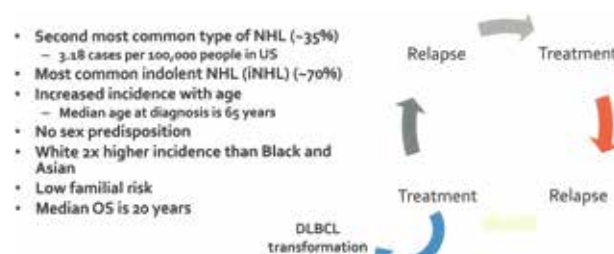


図 2 Follicular Lymphoma

Mantle cell lymphoma には様々な化学療法薬や R-CHOP/R-DHAP を交互に行う治療法がある。Hyper CVAD は、急性リンパ性白血病 (acute lymphocytic leukemia: ALL) に対する極めて強力な化学療法であり mantle cell lymphoma にも用いられる。ただし、これらの患者の多くが自家移植による地固め療法を受け、その後 rituximab による維持療法に移行することが重要なポイントである。

ほかの治療として BTK 阻害薬があり、最新の薬剤として acalabrutinib がある。以前からあるレジメンの ibrutinib ± rituximab にも改善がみられる。

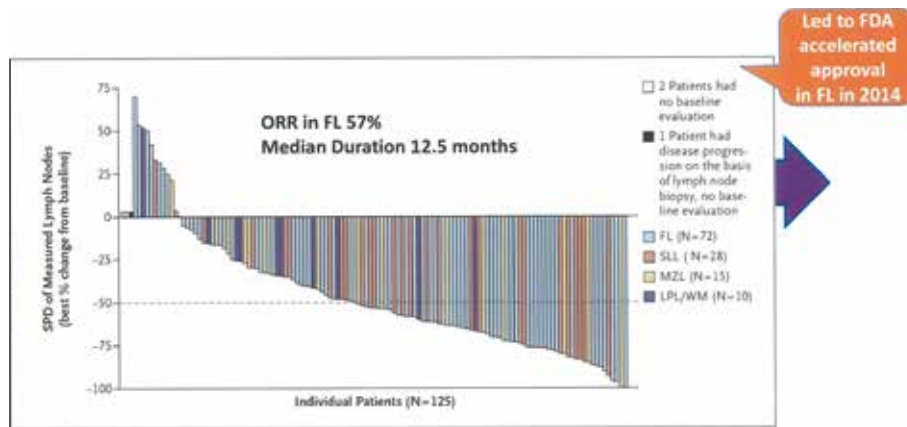


図 3 DELTA: Phase II Study of Idelalisib in Relapsed Indolent Lymphoma

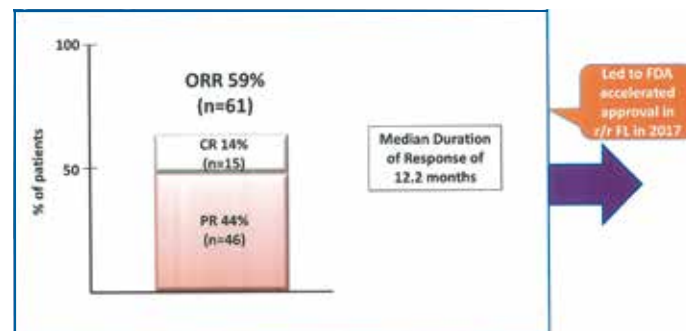


図 4 CHRONOS 1: Phase II Study of Copanlisib in Relapsed Indolent/Aggressive Lymphoma

BCL-2 阻害薬 venetoclax もこれらの薬剤との併用が可能である³⁾。

Ⅲ. PI3K とその阻害剤

1. PI3K

がんではこの経路の変化が極めて高頻度に見られる。PI3K には、クラス 1, 2 および 3 があり、がんという悪性疾患を引き起こすのはクラス 1 のみである。このクラス 1 のポリペプチドには、 α , β , γ , δ のサブユニットがある。PI3K 阻害薬については承認薬 3 剤と臨床試験中の 2~3 剤があり、これらの薬剤は異なるポリペプチドを標的にしている。これらは、 α , β , γ または δ のいずれかを阻害しその標的により副作用が異なるため、その副作用プロファイルは薬剤固有のものとなる。 α を阻害した場合、 α はグルコースの恒常性に関与しているため、その阻害薬はがん細胞を殺す一方で、患者の血糖値も変化させることが予想される。

2. Idelalisib

Idelalisib は follicular lymphoma および慢性リン

パ性白血病 (chronic lymphocytic leukemia: 以下, CLL) について、米国食品医薬品局 (food and drug administration of the United States department of health and human service: 以下, FDA) の承認を取得した。Idelalisib は、PI3K 経路の δ ポリペプチドを阻害する。

第 I 相試験は多くの前治療歴を有する indolent 非ホジキン lymphoma の患者 64 例 (うち 38 例は follicular lymphoma) を対象に承認用量である 150 mg 1 日 2 回の経口投与で行われ全奏効率は 47% であった^{5, 6)}。

CHOP レジメンなどの化学免疫療法への不応の再発 indolent lymphoma の患者を対象とした第 II 相試験である DELTA 試験は 150 mg 1 日 2 回の idelalisib が投与された。この試験の主要評価項目は全奏効率であり、これは独立したレビュー委員会で評価した CT により判定され、約 1 年後の全奏効率は 57% であった⁷⁾ (図 3)。この成績で 2014 年に FDA で承認された。

Idelalisib には数多くの副作用があり、そのほとん

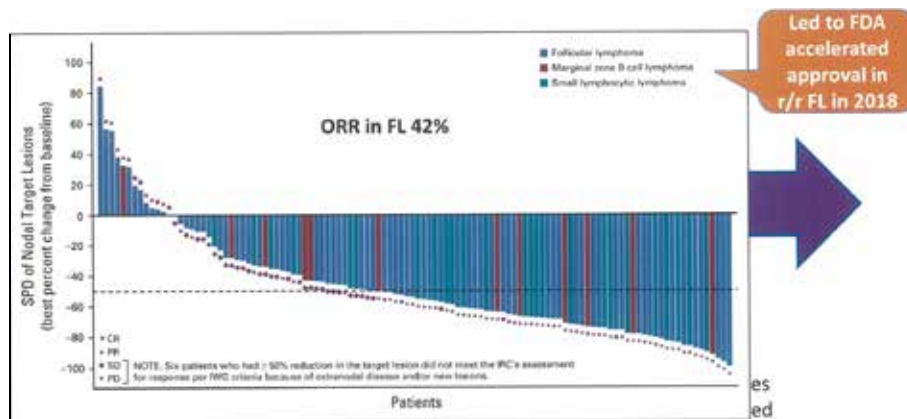


図 5 DYNAMO: Phase II Study of Duvelisib in Refractory iNHL

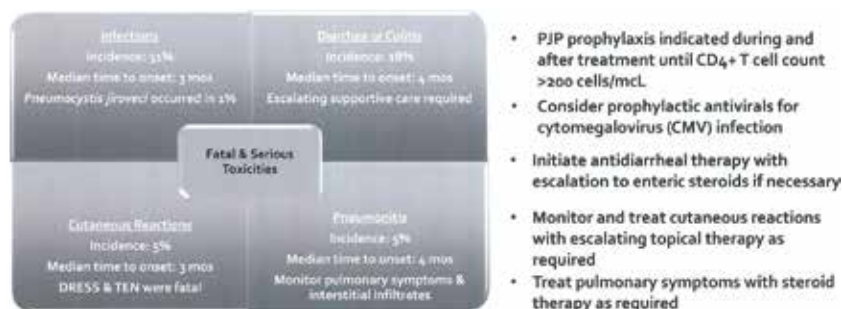


図 6 Duvelisib Pearls

どは下痢であり重症度の高い Grade 3~4 のものが 14%を超えていた。悪心、肺炎、肝機能障害、好中球減少症も報告されている⁵⁾。

3. Copanlisib

Copanlisib は 2017 年に承認された。この薬剤はパンクラス (クラス 1, 2, 3 がある) の α および δ PI3K 阻害薬である。Copanlisib は、進行固形腫瘍または非ホジキンリンパ腫の患者 57 例を対象とした第 I 相試験において初めて評価された。試験には follicular lymphoma 患者は 6 例しか組み入れられていなかったが、その全員が治療に反応したため第 II 相試験に進めることができた。Copanlisib は PI3K を標的とする唯一の静注薬で、28 日間のサイクルの 1 日目、8 日目及び 15 日目に 60 mg を 1 時間かけて投与する。60 mg のバイアルで提供されている^{8,9)}。

再発 indolent および aggressive lymphoma の患者を対象にした第 II 相試験である CHRONOS 試験は第 I 相試験から得られた投与レジメンが用いられ、1 年目は 2 サイクルごとにそれ以降はより長期的の間隔で投与し全奏効率で評価を受けた。全奏効率は 59% で 14% の完全奏効 (complete response: 以下、

CR) 44% は部分奏効 (partial response: PR) を達成した。奏効期間中央値は約 1 年であった¹⁰⁾ (図 4)。

この薬剤は PI3K の α ポリペプチドサブユニットを阻害するため、患者の 25% に高血糖が発現し、約 40% の患者には高血圧がみられ、下痢、好中球減少症が発現した。Copanlisib に伴う感染症により肺炎が 2.4% の患者に認められた。これらの事象はいずれも Grade 3~4 のものである。Copanlisib を患者に投与する場合は投与開始後 6~8 時間は血圧が高くなる可能性がある。血糖値は投与後約 5~8 時間で最高値に達する。糖尿病患者には十分な管理が重要である。大腸炎は認められず、肝毒性も軽度なことより^{10, 11)}, copanlisib, idelalisib を比較対照しどのような患者にこれらの薬剤を投与するか判断することができる。この結果により 2017 年に FDA の承認を取得した。

4. Duvelisib

Duvelisib は 2 種類以上の前治療歴のある再発・難治性の follicular lymphoma CLL を対象にした試験で 2018 年に FDA に承認されたパンクラス γ , δ PI3K 阻害薬である。延長相を伴う第 I 相試験は再発・難

Drug	Target	Trial	ORR (%)	ADRs
Idelalisib	δ	DELTA	56	Infections Diarrhea, colitis
Copanlisib	δ, α	CHRONOS-I	59	Infections Diarrhea Hyperglycemia, Hypertension
Duvelisib	δ, γ	DYNAMO	42	Infections Diarrhea, colitis

図 7 FL PI3K Inhibitor Considerations

治性 indolent 非ホジキン lymphoma 患者、CLL 患者、およびその他の lymphoma 患者 179 例で実施し全奏効率は 58% であった。この試験に基づき、duvelisib のレジメンは 25 mg 1 日 2 回の経口投与で毒性が生じた際の減量のため 25 mg と 15 mg の 2 種類の錠剤がある^{12, 13)}。

数種類の治療に明らかに不応であること、ほかの試験と同様に化学療法およびモノクローナル抗体に不応である follicular lymphoma 患者 83 例を対象に第 II 相試験の DYNAMO 試験が実施された。病勢悪化または許容できない毒性が認められるまで、25 mg 1 日 2 回の duvelisib の経口投与を受けた。DYNAMO 試験も主要評価項目は全奏効率で治療効果は治療開始から 2 年後まで 4 サイクルごとに、CT、PET または MRI により評価した。Follicular lymphoma における全奏効率は 42% であった¹⁴⁾ (図 5)。Duvelisib はマクロファージの遊走に与する γ ポリペプチドを攻撃しヒトの免疫系に影響を及ぼすため予防薬の追加投与を行った。Duvelisib はこの試験により FDA の承認を取得した。Duvelisib の副作用は感染症で発現率は 31% で一番頻度が高く発現の中央値は 3 ヶ月であった。Bactrim, dapsone 等の抗菌薬の予防投与を検討すべきである。下痢および大腸炎の発現率は 18% で多くの患者には約 4 ヶ月から症状がみられた。発疹は約 5% の患者に発現し、発症は約 3 ヶ月後であった。発現率は低いものの重度の薬剤性過敏症症候群 (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS) や非常に重度の皮膚反応である中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis: TEN) もみられ、肺臓炎の発現率は約 5% であり、発症はやはり 4 ヶ月

後であった¹³⁾ (図 6)。

5. 3 剤の奏効率と副作用

PI3K 阻害剤 (idelalisib, copanlisib, duvelisib) のターゲットと奏効率、副作用を図 7 に示す。

6. 開発中の PI3K 阻害剤

ME-401 については現在第 I 相試験が実施されており全奏効率は 90% 台で従来の PI3K 阻害剤に比べて非常に高い。2019 年 1 月時点の第 I b 相試験では ME-401 ± rituximab の投与が行われ基本的には ME-401 60 mg 連日経口投与されるが、患者に毒性が認められた場合は 28 日ごとに 1 週間投与の間欠投与スケジュールとしその奏効率は 80% 以上であった^{15, 16)}。

Umbralisib は高度に選択的な δ PI3K 阻害薬であり別の経路も阻害する。

Umbralisib は PI3 経路と並行して別の経路を阻害することにより、大腸炎を予防すると考えられる。Umbralisib は第 I 相試験において評価され全奏効率は 53% であった。この試験では Grade 3~4 の副作用として 3% の下痢と 13% の好中球減少が発現した。連日 100 mg の用量で第 II 相臨床試験に移行する予定である¹⁷⁾。

Buparlisib は、数年前には有望と言われていた薬剤であるが第 II 相試験において 100 mg の連日投与で評価されたが、全奏効率は約 25% だった。副作用として気分障害の悪化と実際に自殺が報告され、致死的な真菌感染も発現し、開発は打ち切られた。

IV. BTK とその阻害剤

1. BTK 阻害

私達の体内にある B 細胞の抗原が受容体に結合す

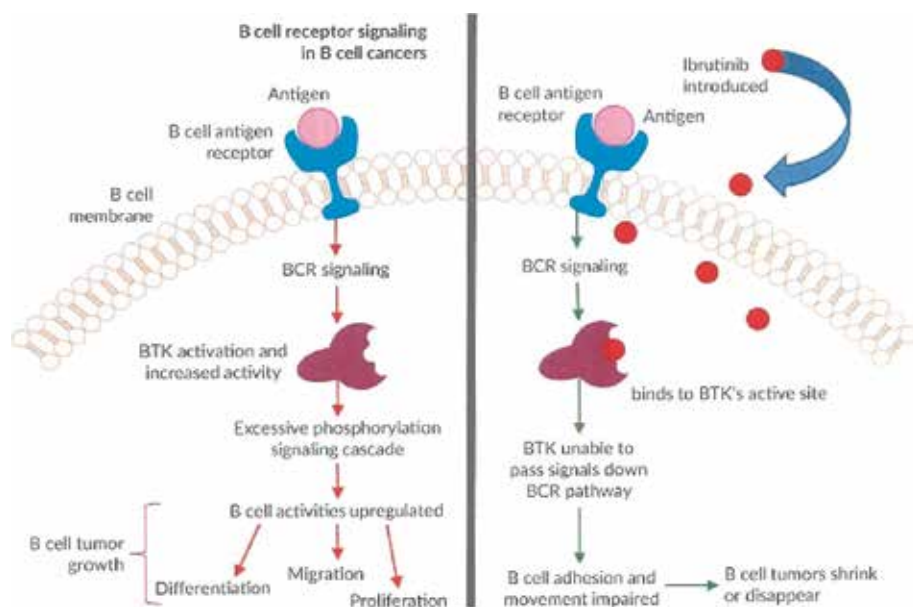


図 8 BTK Inhibition

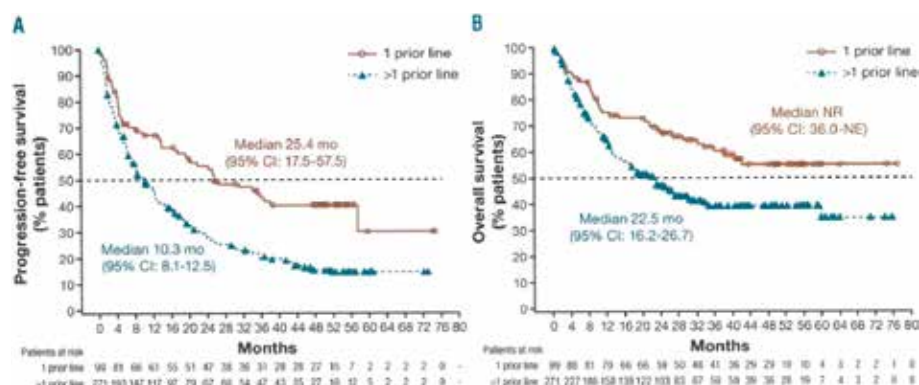


図 9 Results of 3-year Follow up

ると、細胞の生存および増殖を惹起する下流のシグナル伝達経路が起動される。BTK は B 細胞のシグナル伝達経路の一部である。BTK 阻害薬は細胞内に入り、このキナーゼの活性化された部位に結合し、下流の経路を阻害する（図 8）。

2. Ibrutinib

Ibrutinib は第Ⅱ相試験で、ボルテゾミブ不応の患者において検討され、2013 年に承認された。薬物相互作用により発現するのは頭痛があり、薬物相互作用または毒性の際には減量できるように 560 mg 錠と 140 mg 錠の 2 種類提供されている¹⁸⁾。多くの臨床試験で追跡データが得られており、これらのデータは実際には非常に良好なもので図 9 のように、1 種類の治療歴のある患者における無増悪生存期間の中央値は 25.4 ヶ月で、これより多くの治療歴がある場合は 10.3 ヶ月であった。そのため ibrutinib は特

に 1 種類の治療しか受けていない患者に対し全生存期間の点で有効であった。

また、Ibrutinib は長期間服用するほど安全性が高い。Grade 3 以上のすべての Grade の有害事象をみると、副作用の発現率は時間が経つにつれ低下している。Mantle cell lymphoma では ibrutinib の継続投与は安全かつ有効であった。

Ibrutinib の投与を受けている患者を診る際には、心房細動のモニタリングが必要である。心房細動は BTK 阻害薬のクラスエフェクトである。ほかに出血、そして感染症がある。Ibrutinib を開始すると白血球が増加しリンパ球増加症が発現する可能性があり、腫瘍量の多い患者では腫瘍崩壊症候群が生じることがある¹⁹⁾（図 10）。

3. Acalabrutinib

Acalabrutinib は 2017 年に ACE-LY-004 という第

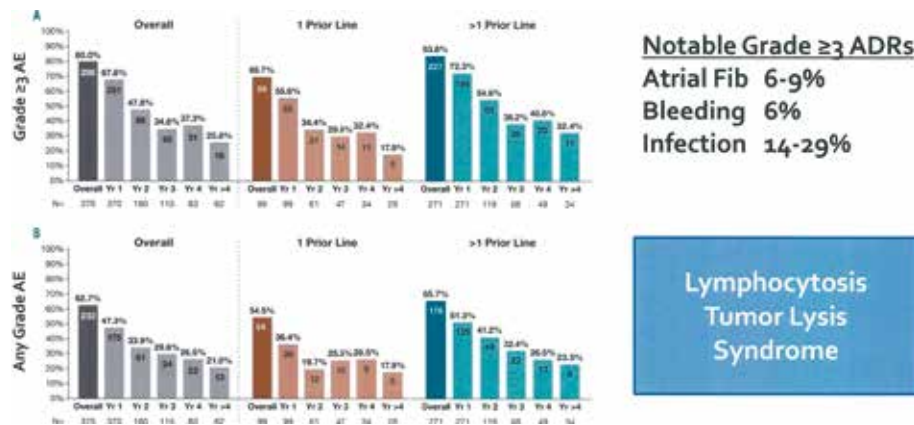


図 10 AEs of 3-year Follow Up

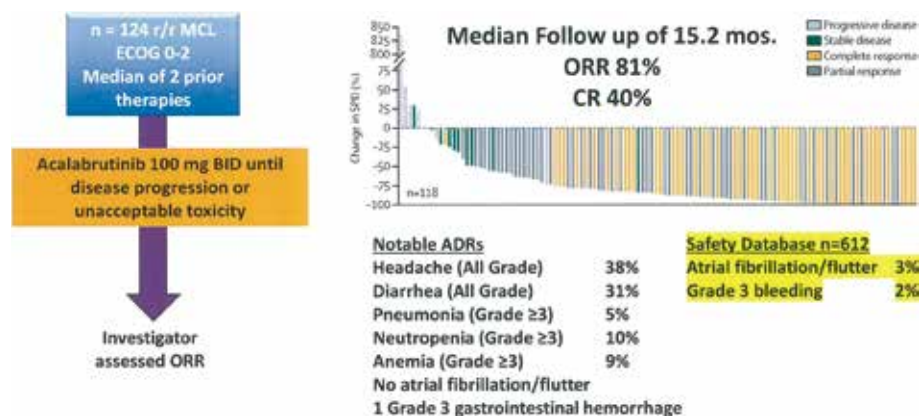


図 11 ACE-LY-004, Phase II

Ⅱ相試験に基づきFDAの承認を取得した。AcalabrutinibはBTKに特異的に作用しiburutinibよりはるかに特異的であり標的効果が大きい²⁰⁾。

この試験には、再発・難治性のmantle cell lymphoma患者を対象に1日2回100 mgのacalabrutinibの投与を受け全奏効率で評価された²¹⁾。約15ヵ月の全奏効率は81%であり40%がCRを達成しこの試験に基づきFDAに承認された(図11)。

Acalabrutinibには幾つかの注目すべき副作用がある。頭痛はacalabrutinibの一番の問題点である。そのため、この薬剤を患者に処方する場合は、頭痛について助言が必要である。40%近い患者が頭痛を経験するが、投与を続ければ頭痛は消失する。

患者に「治療の最初の数週間を乗り切れば頭痛はなくなります」と言ってもよいと思う。ほかの副作用として下痢、肺炎そして好中球減少症がある²¹⁾。

4. 新しいBTK阻害剤

近々上市されるBTK阻害薬はzanubrutinib, tirabrutinibの2剤がある。

Zanubrutinibはiburutinibを上回る用量依存的な抗腫瘍効果が認められ2種類以上の治療歴という基準を満たした患者86例を対象とした第Ⅱ相試験において高く評価された。Zanubrutinibは疾患進行または許容できない毒性が認められるまで、160 mg 1日2回のレジメンで投与される。ほかの薬剤と同じように全奏効率は80%台である。このようにBTK阻害薬を用いた時の約1年後の全奏効率は80%台でCR率は76.5%であった。有害事象は予想可能なもので、いくつかの血液毒性、発疹、肺炎、それからこれらの薬剤のクラスエフェクトである出血が報告されている。2020年にFDAの承認を受ける予定である。Tirabrutinibはこれまで多施設共同用量漸増試験で評価された。患者の16例はmantle cell lymphomaだった。全奏効率はやはり極めて良好な92%だった²²⁾。

V. BCL2 とその阻害剤

1. BCL2 阻害

BCL2 は蛋白質 Bax および Bak の阻害である。Bax と Bak は細胞周期におけるアポトーシスを引き起こす。Venetoclax は BCL2 阻害薬である。Venetoclax は BCL2 蛋白質に結合し、これによって BCL2 蛋白質は BH-3 に似た行動を取るようになる。BH-3 は Bak および Bax を誘導する。Venetoclax は BCL2 の BH-3 に似た行動を惹起しこれによって細胞死に

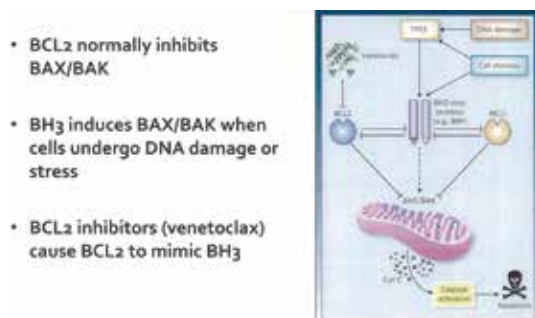


図 12 BCL2 Inhibition

至る細胞のシグナル伝達経路を活性化する(図 12)。

2. Venetoclax

Venetoclax は第 I 相試験で評価された。対象は 128 例の mantle cell lymphoma 患者である。Venetoclax は徐々に増量しなければならないため 3 週間かけて最大量 1,200 mg まで増量した。Mantle cell lymphoma における全奏効率は 75%, CR 率は 21% であった(図 13)。

Venetoclax には悪心, 下痢, 疲労, 貧血が報告されている。これらの患者には腫瘍崩壊症候群が発現したため徐々に漸増する必要がある。

3. BTK+BCL2 (iburutinib+venetoclax)

再発・難治性の mantle cell lymphoma 患者 23 例を対象に iburutinib と venetoclax 併用に関する第 II 相試験が実施された。Iburutinib 自体リンパ球増加症や腫瘍崩壊症候群を伴うため総用量である 560 mg の iburutinib による 4 週間の導入期を設け、その後 venetoclax を 4 週間かけてゆっくりと総用量まで漸増し疾患進行または許容できない毒性が認められるまで投与を継続した(図 14)。

判定は CT および PET により行われ、治療に反応

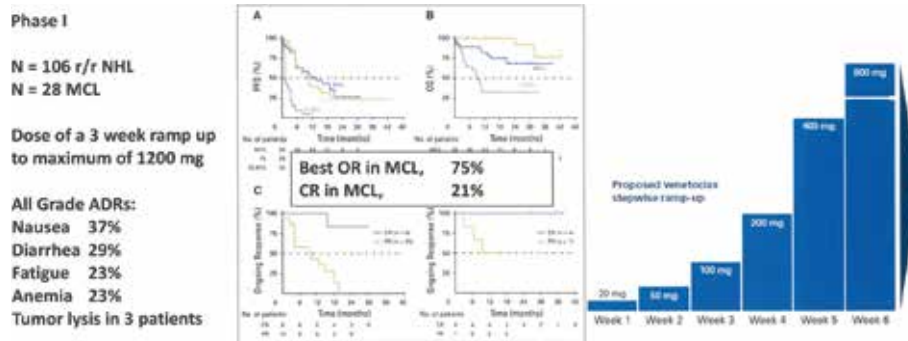


図 13 Venetoclax in MCL

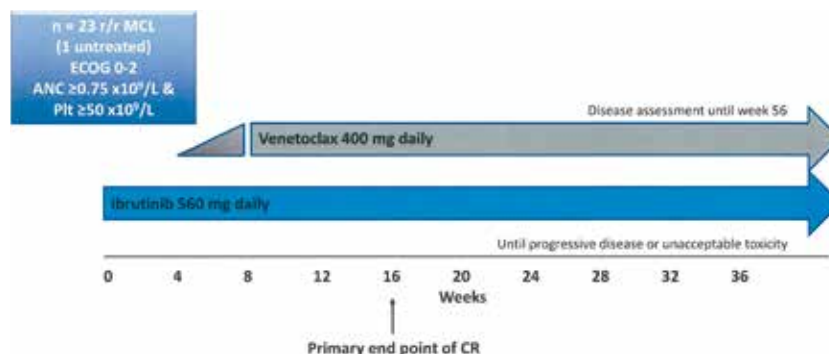


図 14 BTK+BCL2 (iburutinib+venetoclax) Phase II

- EZH2 is an enzyme regulator of gene expression
 - Participates in histone methylation
 - Activating mutations are an oncogenic driver
 - FL and germ-cell DLBCL (~20% of patients)
- Tazemetostat
 - First in class
 - Selective and reversible oral inhibitor of mutated and wild-type EZH2
 - Phase I dose: 800 mg PO twice daily, studied in 21 B-cell NHL pts (33% FL)

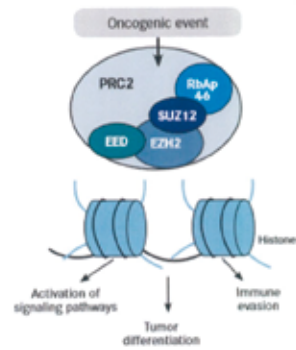


図 15 EZH2 Inhibition

した患者はCTでは42%, PETでは62%であった。1年後の無増悪生存率は75%, 全生存率は79%であった。このようにこの併用療法のデータは極めて良好であり, これによってNCCNの再発・難治性に関するガイドラインにはこの併用レジメンが追加された。これらを併用した場合, 多くの患者が下痢と疲労を発現した。時間差を設けた投与アプローチを行ったにもかかわらず腫瘍崩壊が2件報告された。Ibrutinib・venetoclax 2剤療法が実際に必要かどうかを検討するため現在この併用療法とibrutinib・プラセボ投与とを直接比較する試験が実施されている。

VI. EZH2 とその阻害剤

EZH2は遺伝子発現を制御する酵素であり, ヒストンおよびDNAのメチル化に関与している。Follicular lymphoma患者の約20%とlarge B-cell lymphoma患者の一部にはこの経路の活性化変異がみられる。Tazemetostatはこの経路の変異を標的とするfirst-in-classの医薬品である。Tazemetostatは変異型, 野生型両方のEZH2を阻害する。

第I相試験のレジメンは800 mg 1日2回の経口投与で評価された。患者の33%はfollicular lymphoma患者であった(図15)。Tazemetostatは第II相試験で評価された。

対象患者は, 変異型(follicular lymphoma患者では20%)または野生型のlymphomaを有していた。患者は第II相試験での推奨用量(RP2D)の投与を受けた。主要評価項目は全奏効率であった。患者82例のfollicular lymphomaのサブグループでは変異型EZH2か野生型かによって結果が分かれ, 全奏効率に大差がみられた(EZH2変異:72%, EZH2野生

表 1 Summary

Pathway	Drugs	B-cell Uses
PI3K	Idelalisib	r/r FL
	Copanlisib	
	Duvelisib	
BTK	Ibrutinib	r/r MCL
	Acalabrutinib	
BCL2	Venetoclax	r/r MCL
EZH2	Tazemetostat	Possibly r/r FL

型:33%)。そのためEZH2変異のあるfollicular lymphomaのみに承認される可能性が高い。Tazemetostatにより最もよくみられる毒性は悪心だった。

VII. ま と め

PI3K阻害剤として市販されているのはidelalisib, copanlisib, duvelisibの3剤ですべて再発・難治性のfollicular lymphomaに対する薬剤である。BTK阻害薬のibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinibは2020年上市される予定である。これらは再発・難治性のmantle cell lymphomaに用いられる。BCL2阻害薬はvenetoclaxがmantle cell lymphomaに対し承認されている。また, EZH2の変異型についてはもう少しデータが得られれば変異・難治性のfollicular lymphomaに対してtazemetostatが承認される予定である。これがB細胞リンパ腫の標的治療である(表1)。

ディスカッション

Stephen Harnicar氏からディスカッションのために疑問点が提示されそれによって議論が進められた。最初に「これらの薬剤が日本ではどのように使われているか」について大阪薬科大学の神林祐子氏

より日本で承認されているのは iburutinib と venetoclax だけである。西欧人と日本人では体格にも代謝酵素にも差があるため未知の有害事象の可能性がある。がん専門薬剤師として今後は注意深く有害事象のモニタリングをしたいとの発言があった。Stephen Harnicar 氏からも日本人と米国人では薬物代謝がやや異なるため、安全性プロファイルについてモニタリングすることは大変重要である。そのためには日本のデータが出るまで待ちたいとの追加のコメントがあった。

次に「これらの薬剤に関連する新たな試験が日本で実施されているか」について国立がん研究センター東病院の鈴木真也氏より、これらの新しい薬剤のほとんどについて現在日本で第Ⅱ相または第Ⅲ相試験が実施されていることから、今後日本でも使用される薬剤であり副作用のコントロールなどについて備えをすることができるので本日の講演は有益かつ重要であったとの発言があった。さらにこれらの薬剤を今後日本で使用することができれば、がん専門医はこれらの薬剤を使い、米国の試験結果の報告に基づき、新たな適応を取得するため第Ⅲ相又は第Ⅱ相試験を実施することができる。私達がん専門薬剤師はこれらの新規薬剤に関する後ろ向き調査や、副作用および服薬遵守の調査を実施することになるとの発言があった。

次に「これらの新規薬剤に関する安全性の懸念は何か」について愛知学院大学の河原昌美氏より、特に PI3K は興味深く感じた。PI3K 経路には α , β , γ , δ の 4 種類がある。4 つの異なるサブユニットには 4 つの異なるタイプの副作用が生じると聞いている。Copanlisib には固有の有害事象である高血糖が発現するが CR 率は極めて良好であるので copanlisib の標的となる患者は若年患者ではないかと考えているとの発言があった。Stephen Harnicar 氏からは承認されている 3 剤は、副作用プロファイルを除いてはほぼ同じである。胃腸障害のある患者に対しては、攻撃される標的を考慮して copanlisib を選択し他の 2 剤は避けてほしいとの追加のコメントがあった。また copanlisib について日本の高齢者の多くが糖尿病に罹患している点より若年者も選択肢の 1 つであるとの発言もあった。さらに 3 剤の薬剤の中で 1 剤は静注薬、2 剤は経口剤だが静注薬の場合、静脈内投与を受けるためにしばらく座っていなければな

らないのでその点も薬剤の選択理由の 1 つになるとのコメントもあった。

次の「治療費はどのくらいですか」について国際医療福祉大学の佐藤淳也氏より、日本ではすべての患者が保険に加入しているが、最近のがんの治療薬の高額な費用が問題である。米国でも患者は新薬による化学療法を受けることができるが米国における医療経済の現状について質問があった。Stephen Harnicar 氏よりこれらの薬剤は非常に高額であるが、患者はこうした新規の治療を是非とも必要としている。しかし、時として、資金の問題のためにこれらの薬剤が入手できない人もあり製薬会社から支払いの手助けについて許可を取ることができる場合もあるが簡単ではない。この点については米国でも大きな問題であるとのコメントがあった。さらに特別ゲストの Lita Chew 氏より高額な薬剤を海外の患者が利用することのできる費用に関するアクセスについての質問があり、Stephen Harnicar 氏より MSKCC には国際センターがあり患者が薬代を支払えるように手助けをするシステムがあるとの紹介があった。

今回の日米がん専門薬剤師・がん薬物療法認定薬剤師交流フォーラムの講演において本邦で承認されていない薬剤が多く紹介され、今後日本での臨床適応となる前に情報をキャッチすることができ大変有意義であった。また、事前にディスカッションのテーマを提示いただいていたのでスムーズに討論でき、医療現場に役立つ情報も数多く得られた。その後の情報交換会では特別講演の Stephen Harnicar 氏、特別ゲストの Robert J. Moss 氏、Lita Chew 氏らと、さらには参加者同士で交流が深められたことは何ものにも代えがたい機会であった。がん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師が、国、地域の垣根を越えて交流することは非常に有意義であり、今回の交流フォーラムの目的は十分達成されたものと考ええる。今後もこのような機会を設け、薬剤師の資質向上に努めたい。

文 献

- 1) 大石了三: 日米がん専門薬剤師交流フォーラム報告, 日本病院薬剤師会誌, 47, 1585-1588 (2011).
- 2) 折井孝男: 第 2 回日米がん専門薬剤師交流フォーラム報告, 日本病院薬剤師会雑誌, 52, 833-838 (2016).
- 3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) for B-Cell Lymphomas. V5 (2019).

- 4) P Jain, M Wang: *Am J Hematol*, **94**, 710-725 (2019).
- 5) Zydelling [prescribing information]. Foster City, CA: Gilead Sciences (2018).
- 6) DM Benson *et al*: *J Clin Oncol*, **31**(Suppl), 8526(2013).
- 7) A Patnaik *et al*: *Ann Oncol*, **27**, 1928-1940 (2016).
- 8) Aliqopa (copanlisib) for injection [prescribing information]. Whippany, NJ: Bayer Health Care Pharmaceuticals Inc (2019).
- 9) M Dreyling *et al*: *Ann Oncol*, **28**, 2169-2178 (2017).
- 10) Product Information: ALIQOPA (TM) intravenous injection, copanlisib intravenous injection. Bayer Health Care Pharmaceuticals Inc (per FDA), Whippany, NJ (2017).
- 11) IW Flinn *et al*: *Blood*, **131**, 877-887 (2018).
- 12) Product Information: COPIKTRA (TM) oral capsule, duvelisib oral capsules. Verastem Inc (per FDA), Needham, MA (2018).
- 13) JD Soumerai *et al*: *J Clin Oncol*, **36**(15), 7519 (2018).
- 14) AD Zelentz *et al*: *Hematol Oncol*, **37**, 176-177 (2019).
- 15) HA Burris *et al*: *Lancet Oncol*, **19**, 486-496 (2018).
- 16) IMBRUVICA® (bortezomib) Prescribing Information. Pharmacyclics LLC (2019).
- 17) SEM Herman *et al*: *Clin Cancer Res*, **23**, 2831-2841 (2017).
- 18) Y Song *et al*: *Hematol Oncol*, **37**(S2), 45-46 (2019).
- 19) C Tam *et al*: *Blood*, **126**, 832 (2015).
- 20) HS Walter, *et al*: *Blood*, **127**, 411-419 (2016).
- 21) CS Tam *et al*: *N Engl J Med*, **378**, 1211-1223 (2018).
- 22) J Pagel *et al*: *Clin Lymph Myelo Leuk*, **18**(Suppl 1), S278-S279 (2018).

本論文は日本病院薬剤師会雑誌 Vo.56 No.4 2020 より日本病院薬剤師会および著者の許可を得て一部改変し転載。



がん看護専門看護師海外研修がもたらす意義

日本がん看護学会 理事
日本ホスピスホールディングス株式会社
がん看護専門看護師
梅田 恵

公益社団法人日本看護協会が、専門看護師制度を発足して25年が経過した。2分野から始まった本制度は、現在では13分野2,479名の専門看護師が認定を受けている。なかでも、がん看護専門看護師は、881名と認定者が最も多く、教育を行う大学院も70過程を超えている¹⁾。日本におけるがん医療の進歩とともに、高度ながん看護を実践し、開発、推進していくがん看護専門看護師がその役割(機能)を果たし、活躍の場が広がることが期待されている。

がん看護専門看護師の活動の場は、がん専門病院だけでなく、地域病院や訪問看護など様々である。高齢化を背景としたがん罹患者の増加や、がんゲノムなど新たながん治療の展開、そして、がん患者セルフアドボカシーの浸透など、がん治療中にとどまらず、がん治療後の生活(社会復帰)やQOLを維持した療養の実現など、がん看護の専門性が活かされる様々な場が広がってきている。

しかし、がん看護専門看護師の役割(機能)についての認知は、まだ十分ではない。がん患者や家族、ともに働く医療者の一部のみしか、がん看護専門看護師に接していないのが現状である。現行の診療報酬下で「緩和ケア診療加算」、「がん患者指導管理料」、「外来緩和ケア管理料」の設置により、がん看護専門看護師の実践を必要とする場面は増えてきている。つまり、がん看護専門看護師の需要は伸びているものの、偏在であったり、業務内容が未整備であったり、有効な活用に向けたあり方については、依然、模索が続いている。筆者も長くがん看護専門看護師の活動をしてきた一人である。新しい治療や新たな患者ニーズは次々と現れ、常に新しいプロジェクトや教育をおこし、発信が求められてきた。変革者としての行動こそが、専門看護師の役割(機能)なのだが、周囲からの役割(機能)の理解や協

力を得ることは容易ではなく、何を成すべきか、がん看護専門看護師自身の模索も続いている。

日本の専門看護師制度は、看護実践や教育の先進国であった米国から多くを参考とし構築されている。米国では、Nurse Practitioner、麻酔看護師、助産師、専門看護師をAPRN(Advanced Practice Registered Nurse: 高度実践看護師)とする制度が整備されており、処方権も備え自律した活動が広く行われている²⁾。そのような米国で専門看護師の活動やAPRNとしての高度な実践者である意識に触れることは、日本の専門看護師活動の意識や姿勢を深めるための格好のチャンスであり、さらなる役割(機能)向上への大きな力となることは、間違いない。

一般社団法人日本がん看護学会は、2015年より公益財団法人小林がん学術振興会の海外研修事業助成を受け、これまでに20名のがん看護専門看護師の海外研修を行ってきた。研修生がすでに臨床で活動しているがん看護専門看護師たちであるため、5日間と短期間のプログラムではあるが、毎回、多くの示唆と刺激を受け、研修生たちのがん看護の向上に向けた意識をさらに開化している。本研修は、サンフランシスコで看護師や看護教育者として活動されている日本人コーディネーターの多大な協力の下、濃密な研修プログラムが実現できている。多施設の様々な臨床で活動しているAPRNの講義と臨床でのシャドウイング、日ごろの悩みを気軽に話せる交流会などで構成される。研修生たちは、米国のAPRNの実践への姿勢やプライドにも触れ、自らの役割(機能)を再認識したり、専門看護師の存在の意義を言語化できたり、何よりもがん看護における高度実践の魅力を感じ、多くの力を蓄え帰国している。医療保険制度や実践できることの裁量は異なっ



San Francisco の町（筆者撮影）



アートのある病院内（筆者撮影）



アートセラピーグッズ（筆者撮影）

ていても、がん患者や家族が直面する困難や課題を理解し、安全で安心な医療の提供や、その人らしい意思決定をいかに支援していくかといったがん患者への貢献を広げていきたい思いは、変わることはない。

帰国後、学術集会で海外研修報告会を開催している。米国での体験報告や自身の変化などの発表は、がん看護に関心をもつ聴衆にも大きな印象を残すようで、米国でのがん看護の高度実践や、本海外研修に関心を高める会員やがん看護専門看護師が増えていく。また、毎回4名の研修生がグループで研修に参加している。初対面のがん看護専門看護師どうしであるが、研修をとおしてディスカッションを繰り返す、1週間行動をとともにすることで、互いのがん看護への意識や専門看護師としての苦労をシェアがされているようだ。深い絆が結ばれ、帰国後も互いに支え合える仲間になっているようである。

各回の報告は、「がん看護専門看護師海外研修報告書」として日本がん看護学会誌に掲載されている。プログラムの詳細についても紹介されているので、関心のある方は、ぜひご参照いただきたい。

※2019年度の報告については、本誌60頁に掲載。

そもそも、専門看護師は、表1にあることを目的として設立された制度である。

常に医療は進歩し、患者ニーズも変化している。そのことに看護が携わり、人々への貢献を高めていくために、がん看護専門看護師の役割（機能）が発揮される必要がある。米国での研修は、がん患者や家族への実践をとおして、何が行えるのか、何を整

表1 専門看護師制度の目的

専門看護師制度は、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ます。

6つの役割

1. 個人、家族及び集団に対して卓越した看護を実践する。（実践）
2. 看護者を含むケア提供者に対しコンサルテーションを行う。（相談）
3. 必要なケアが円滑に行われるために、保健医療福祉に携わる人々との間のコーディネーションを行う。（調整）
4. 個人、家族及び集団の権利を守るために、倫理的な問題や葛藤の解決を図る。（倫理調整）
5. 看護者に対しケアを向上させるため教育的役割を果たす。（教育）
6. 専門知識及び技術の向上並びに開発を図るために実践の場における研究活動を行う。（研究）

（日本看護協会 HP より）

える必要があるのか、どんな未来を描くことができるのかを教えてくれる。異国の看護師たちとの交流は、具体的なイメージとともに、専門看護師が担う責任や役割の再認識につながっている。

米国で出会う APRN は、皆、意欲的で積極的で、さらに患者の QOL を高めていくために何が必要か

考え続けている。がん看護に携わる誇りや喜びを、惜しげもなく語り続けてくれる。このような表現には、文化的な差もあるだろう。しかし、専門家として役割を開発する専門看護師は、自身の活動を可視化したり表現することは控えるべきではないだろう。多忙な臨床にのまれ、専門看護師であることの意味を忘れてしまったり、変革への意欲が枯渇しそうながん看護専門看護師を、この海外研修は明日へ

の変革者として力づけ、日本で取り組むべき課題を鮮明にさせてくれている、貴重な機会となっている。

文 献

- 1) 日本看護協会: 専門看護師登録者一覧; <https://nintei.nurse.or.jp/nursing/qualification/cns> [2020年5月ダウンロード]
- 2) 上月頼子: アメリカ合衆国における APRN (上級実践看護師) の免許, 資格, 許可そして教育. 石川看護雑誌 **10**: 3-6, 2013.

2019 年度がん看護専門看護師海外研修助成事業 第 5 回がん看護専門看護師海外研修報告書

春木ひかる（東京大学医学部附属病院）

市川 智里（国立がん研究センター東病院）

塩 澤 綾（神奈川県立がんセンター）

牧野佐知子（国立病院機構豊橋医療センター）

I. はじめに

日本がん看護学会では、公益財団法人小林がん学術振興会による「がん看護専門看護師海外研修助成事業」の助成を受け、2015 年度より専門看護師を対象とした海外研修を行っている。本研修は、がん医療の最新の知見および、がん看護に関する専門的な知識を深め、がん看護専門看護師としての臨床能力の質向上を図ることを目的としている。今年度は 2019 年 10 月 19 日から 25 日の日程で、Samuel Mer-

ritt University のコーディネートにより、Alta Bates Summit Comprehensive Cancer Center, Washington Hospital, Epic Care Emeryville を訪問できた。研修は、Samuel Merritt University における講義・ワークショップと上記医療施設の見学およびシャドーイングから構成されており、研修参加者が各自多くの貴重な学びを得た。そのなかから、本稿では、
1. 高度実践看護師: APRN (Advanced Practice Registered Nurse) の役割、
2. がん薬物療法看護、
3. ヘルスケアポリシー、
4. サバイバーシップについて報告する。

II. 研修概要

日時・項目	研修場所・内容・講師
10 月 19 日（土）	サンフランシスコ到着 1. 研修オリエンテーション 近藤房恵氏（サミュエル・メリット大学看護学部教授）
10 月 20 日（日）	自己学習
10 月 21 日（月） 9:00～18:30 【講義】	研修場所: Samuel Merritt University 1. ヘルスケアシステム 講師: Janet W Rowland, EdD, RN-BC, ACM, Samuel Merritt University 2. 慢性疾患患者のセルフマネジメントシステム 講師: 近藤房恵氏, サミュエル・メリット大学看護学部教授 3. APRN の役割/ヘルスケア・アクセス/ヘルスケアポリシー/看護教育 講師: Nancee Hirano, MS, RN, ANP, AOCN, AstraZeneca 4. サバイバーシップ 講師: Kelly Bugos, MS, RN, ANP-BC, Stanford Health Care

10月22日(火) 9:00~17:00 【講義】	研修場所: Samuel Merritt University 1. Breast Cancer Surgery 講師: Shoko Emily Abe, MD, Epic Care Emeryville 2. 化学療法 講師: Nancee Hirano, MS, RN, ANP, AOCN, AstraZeneca 3. 免疫療法 講師: Bev Hart-Inkster, RN, BSN, OCN, Sutter Health, Alta Bates Summit Medical Center 4. 放射線療法 講師: Sravana K Chennupati, MD, Sutter Health, Alta Bates Summit Medical Center 5. 緩和ケア/がんゲノム 講師: Cindy Hellman-Wylie, MSN, RN, FNP, Contra Costa Health Services in the hematology/Oncology department
10月23日(水) 8:00~11:30 【シャドーイング】 (研修生2名が1名の看護師に付く)	シャドーイング① Alta Bates Summit Comprehensive Cancer Center 特徴: 北カリフォルニアを拠点に24の医療施設を有する Sutter Health のひとつ、外来点滴治療センター 通院治療患者 約200名/日
13:30~16:30 【シャドーイング】 (研修生1-2名が1名の看護師に付く)	シャドーイング② Washington Hospital 腫瘍内科病棟, Women's Center 特徴: 415床 急性期総合病院, Magnet Hospital (3回受賞) UCSF と提携した UCSF-Washington Cancer Center を設置 女性のための治療施設を整備
10月24日(木) 8:30~11:45 【シャドーイング】 (研修生1-2名が1名の看護師に付く)	シャドーイング③ Epic Care Emeryville 特徴: がん専門外来クリニック PET/CT/MRI, 放射線治療施設を整備 外来化学療法, 外来手術, 放射線治療などを実施
14:00~17:30 【デブリーフィング】	研修場所: Samuel Merritt University Samuel Merritt University 見学 研修の学びをもとにアクションプランを作成し、発表
10月25日(金)	サンフランシスコ出発

Ⅲ. 研修での学び

1. 高度実践看護師: APRN (Advanced Practice Registered Nurse) の役割

APRN は、4つの看護職種があり、①認定ナースプラクティショナー (CNP: Certified Nurse Practitioners 以下 NP とする)、②臨床専門看護師 (CNS: Clinical Nurse Specialists)、③認定登録麻酔看護師、④認定看護助産師があり、法規制は州ごとに定められている。ここでは、研修で出会った、カリフォルニア州法で認定された NP と CNS の実践を通して得た学びを述べる。

1) APRN (NP と CNS) の役割

NP と CNS はいずれも看護学修士課程を修了しており、NP と CNS はほぼ共通した高度な教育基盤 (ヘルスアセスメント, 病態生理学, 臨床薬理学) を

もち、実践レベルでの役割に相違がある。

研修で出会った APRN は多くが NP として活躍しており、実際に見学した施設では、CNS は少なかった。患者・家族への実践を好むため、CNS を経て NP になったという方のお話も伺うことができた。近年の傾向として CNS より NP の方が、需要が多く、看護師からのステップアップとして NP になる方が増えている現状を理解した。

(1) NP について

NP は医師と同様に診察、診断、処方、検査オーダーなど自律して診療し、健康保険の支払を直接請求できる (州により異なる)。そのため、NP の実践は患者が対象であり、医師と同じように名前を公表してクリニックで働いたり、病棟や外来、プライマリケアを担ったりしていた。Head to Toe の高度なフィジカルアセスメントを実施し、患者のストーリーに耳を傾けて、患者を全人的な視点でとらえ、

ケアプランを作成していた。がん治療、薬物療法やがん看護に関する知識を豊富に持ち、ガイドラインを基盤とした高度で質の高い看護を実践していた。医師とは基本的には医療提供者同士、お互い尊重し合う存在として機能していた。

家族看護を専門として活動されている NP は、Trajectories of Illness（病の軌跡）をふまえて、身体症状変化と役割変化を考えながら、家族全体を支援する体制づくりをしているとのことだった。月に2回ホームクリニックで働いており、患者と家族の quality time を大切にするために、希望を聞き、それを叶えて QOL 向上に努めているとのことだった。

出会った NP と CNS は各自が自身の価値観や能力に向き合い、看護職として、どこでどのように役割や能力を発揮していくのかを主体的に考えて、行動していた。役割に自信や誇り、責任をもち、生き生きと働く姿を目の当たりにした。

(2) CNS について

California Board of Registered Nursing によると、CNS の役割は、実践、教育、研究、コンサルテーション、臨床的リーダーシップとされているが、実際に研修で出会った CNS は、コンサルテーションや看護師教育などに携わっており、管理的な役割を多く占めていた。質の高い看護実践を実現するための教育システム構築や環境づくりのために精力的に活動していた。CNS は、患者への直接的ケアからヘルスケアポリシーまで考えて、リーダーシップを取りながら幅広く活躍していた。これらの学びから、今後、私たちは、がん看護の質向上に向けて、最新の知見の伝達を含めた教育体制の整備、ガイドラインの活用や整備などにむけてリーダーシップをとることが重要であると認識した。

2) NN (Nurse Navigator) について

研修で出会った CNS は前述の通り、患者への直接ケアよりも管理的な関わりを中心としており、見学施設の臨床現場で患者に直接ケアをする CNS に出会うことはなかった。がんのすべての期間にわたり患者の療養過程で意思決定支援を担うのは NN (Nurse Navigator) であった。日本におけるプライマリナースに近い存在であり、州法による認定資格ではない。ONS (Oncology Nursing Society) が ONN (Oncology Nurse Navigator) を「患者、家族、介護者が医療システムの障壁を乗り越えること

を助けるための個別的な支援を提供する、がんの臨床知識を持つ専門の看護師」と定義しているように、NN は今日の米国の医療制度の複雑さのなかで、がんとともに生きる患者をナビゲートする役割をもつ。患者1人に1人の NN が継続的に関わっており、疾患や治療の理解、セルフマネジメント、意思決定などの促進や問題解決へ向けて支援をしていた。治療中には、頻回に患者を訪れ関係性を築くこと、また治療後のフォローアップとして、経口抗がん剤の場合は8日ごと、点滴治療の場合は5日ごとに連絡を取り、患者の状況を確認している施設もあった。患者を孤独にせず、ともに歩む看護師の実践を知ることができた。ONS によると、これらの活動は、患者・家族の利益だけではなく、救急外来受診や再入院率の低下によるコスト削減など、医療機関へのメリットも確認されているという。NN 不在の場合、NP やジェネラリストがその役割を担い、自施設に所属する看護職の役割を理解・補完しながら患者・家族に必要なケアを提供していた。NN は、米国のように保険制度が複雑であるがゆえに発達した役割であり、日本でそのまま適応することが適切かどうかは十分な検討が必要であるが、CNS として意思決定支援やサバイバー支援の充実に向けた活動を検討していきたい。

2. がん薬物療法看護

1) がん薬物療法に携わる看護師の教育プログラム

がん薬物療法は新規薬剤の開発とともに著しい進歩を遂げている。治療内容がますます高度化・複雑化するなか、薬剤の特性やレジメンを理解し、安全で確実な投与管理と適切な患者ケアを実施する看護師が求められており、このような看護師を育成することが重要である。

今回訪問した Alta Bates Summit Comprehensive Cancer Center（以下: Comprehensive Cancer Center）では、がん薬物療法に携わる看護師教育について有用な示唆を得ることができた。Comprehensive Cancer Center において、看護師が外来化学療法室への配属を希望する場合に、まず一般薬における CV ポートを使用した輸液療法を2-3カ月間、それから一般薬における末梢静脈注射と輸液の管理を2-3カ月間経験することが必要とされていた。そしてその後、ONS が提供している薬物療法に関するオ

ンライン学習のコースに合格してから、実際に抗腫瘍薬を取り扱うことになっていた。がん薬物療法看護の実践については、1対1のプリセプターシップが導入され、外来化学療法室で約4週間の指導を受けていた。臨床看護教育のコーディネーター（以下：教育コーディネーター）は看護師教育について、「1度に期待したり、圧力をかけたりしてはいけない。それは患者にとっても負担になる」と話しており、段階的に確実に知識・技術・経験が統合され定着する期間を保障しながら教育が展開されていることを理解した。

臨床現場における実践と並行して、新しく外来化学療法室に配属された看護師にはケースレポートが課されていた。看護師は教育コーディネーターとともに学んだケースに類似した事例を自身で見つけることから始め、症状、診断、治療内容、有害事象のアセスメントとマネジメントについてケースをまとめる。レポートの記載内容から教育コーディネーターは看護師の理解状況を把握し指導を行う。ただ業務を覚えて、それができるようになればよい訳ではない。臨床看護教育の主眼は、円滑な業務の遂行ではなく、がん薬物療法看護においてクリティカルシンキングができる看護師の育成であることを学んだ。加えて、プリセプターによる OJT (on the job training) と教育コーディネーターによる Off-JT (off the job training) が連動しながら、がん薬物療法看護の実践者として一人前になるまで看護師の成長を丁寧にサポートしている点が特徴的であると学ぶことができた。日本においては日本がん看護学会教育・研究活動委員会コアカリキュラムワーキンググループが「がん看護コアカリキュラム日本版」を2017年に発表している。この中でがん薬物療法看護において必要な教育内容は提示されているが、教育方法については各施設の状況に委ねられている現状がある。今後はがん薬物療法看護について効果的で効率的な臨床教育の方法が開発されることが期待され、それは私たち CNS の役割と責務であると考えた。

2) がん薬物療法看護における学会と臨床とのつながり

がん薬物療法看護の教育と実践においては、ONS や NCCN (National Comprehensive Cancer Network) のガイドラインや教育ツールが日常的に活用

されていた。講義中はもちろん、シャドーイング中も ONS や NCCN のガイドラインという言葉が頻回に登場し、最新の知見やエビデンスに基づく実践が標準的ケアとして組み込まれていることを学んだ。また ONS や NCCN という団体が日常臨床にとって大変身近に存在していることも理解した。本来あるべき学会と臨床のあり方のように感じられた。日本においてガイドラインやエビデンスという言葉はまだ医師から聞かれることが多く、臨床でジェネラリスト看護師から聞かれることは少ない。日本の CNS として、エビデンスの臨床活用、エビデンスとなる看護研究の実施、日本がん看護学会の活動促進と普及などに深く関与する必要性と重要性があると考えた。

さらに、がん薬物療法看護の均てん化に向けて、ONS が提供するコンテンツを用いて看護師教育を一部中央化することで、各医療施設の教育に係る負担は減り、がん薬物療法に携わる看護師の質が一定以上に保証されることは効率的だと考えた。今回、過去4年間の海外研修報告書に目を通すなかで、臨床教育と実践に対する ONS によるサポートの有用性に着目した学びは複数確認された。単年ごとの学びとするのではなく、米国で得た貴重な学びについて、年度を超えて研修生同士で共有し、今後は国内でがん薬物療法看護の均てん化をはかるあり方について行動するムーブメントにつなげていきたい。

3. ヘルスケアポリシー (Health care policy)

Health care policy (WHO) とは、「社会内で特定の医療目標を達成するために行われる決定、計画、行動」と定義される。今回、がん医療に携わる APRN が、さまざまな視点や活動を通して関わっていること、関わるべきことを学んだ。

臨床現場の課題を政策として提言し実現するためには、議会や議員、最高裁判所など、政府の状況に注目し、そして、組織的な活動に参加することが必要であることを理解した。とくに、日本の CNS として、日本がん看護学会や日本専門看護師協議会、その他、がんに関連した学会などのプロフェッショナル組織での活動に積極的に参加し、賛同できる仲間をつくり、臨床での課題を提言することが重要であると考えた。さらに、医療の世界だけでなく、経済学や社会学、政治などの分野にも視野を広げ、多くの有権者や活動家、メディアなど、誰が国民や議会

に影響を及ぼすかということを念頭に置きながら、人々に影響を与えるニーズを理解し、小さなことひとつでも行動に移すことが重要であることを学んだ。そして、“私は看護師だから…”と消極的に考えるのではなく、“なにができるか”と思考を変えていくことが必要であると考えた。実際に、NP がさまざまな政策に携わるために、議員を訪問し現状や課題を訴えたり、省庁などのホームページに e-mail で投稿したり、電話をかけるなど、個別にも活動していることを知り、その行動力にも驚いた。

私たち CNS は常に患者や家族、そして彼らを支える医療スタッフと密接に関っている。人生をかけてがん治療に向かい合っている患者や家族、医療現場の現状や課題を語り、伝えていくことがとても重要であり、それこそが私たちにできる大きな役割ではないかと考える。そのためには、日本の法律や医療制度を深く理解すること、現状をデータに示すこと、国民に影響を与える人やものはなにかを問い続けること、他の分野にも注目し、医療に影響を及ぼすことを考慮しながら、そして日本人としての調和を尊重しながらさまざまな組織と協働することが重要であると考えた。研修生それぞれが、所属する施設の機能や役割を理解して CNS の活動をどのようにヘルスケアポリシーに結び付けるかを検討すること、そして学会など、プロフェッショナル組織のメンバーとして活動しているため、まずはその活動状況や課題などを深く知り、提言するためのデータ収集や研究活動を積極的に実践していきたい。

4. がんサバイバーシップ

日本だけではなく、米国もがんの罹患者数は増加しており、米国のがん患者は 1,550 万人 (ASCO 2018) を超えている。がんと診断された人、治療を終えた人の、「がんと共生」が重要になっており、生活の質について関心が高まっている。

本研修では、がんサバイバーシップの歴史的背景や The Public Health Action Model および、がんサバイバーの特徴とケアの実際や課題を学んだ。

がんサバイバーシップを考えるうえでの 4 つの視点には、身体的な健康、心理社会的な健康、社会的な健康、スピリチュアルな健康があること、それは、がんを通して、がんを超えて、がんとともによりよく生きることであると理解した。

講義では、がんに罹患し、がんとともに不確かさ

のなかで生きるうえでさまざまな対処があり、具体的な対処には、健康行動、寝食、認知行動 (リフレーム)、日々の大切さをみていく、マインドフルネス、リラクゼーション、社会参加、サポートグループなどがあると学んだ。

治療後の患者を担当する NP (Certified Nurse Practitioners) の役割は、治療サマリーの作成と、サバイバーシップ・ケアプラン立案 (現在と今後のフォローアッププラン) と実施だった。ケアプランは、保険会社、医師、看護師がガイドラインを参考にしながら、Shared Decision Making (SDM: シェアード・ディシジョン・メイキング) で進めていた。内容は、治療後の経過をみていく段階のため、その後の検査計画 (検査オーダー)、面談時期を立案する。サバイバーシップ・ケアプランは、生活支援やサポートも重要になるため、医師ではなく、看護師である NP が担当することにより、きめ細やかな対応になっているのではないかと感じた。

治療に関連したがんサバイバーシップケアの実際では NP が CAR-T 療法治療後の患者は、15 年間フォローアップし、前立腺がん、精巣腫瘍、腎がんなどの患者は 8 年間フォローアップするとのことだった。免疫療法は、新しい治療のため、研究を重ねて、より強力なエビデンスに基づくガイドラインを提供することが課題とのことだった。

がんサバイバーシップケアの実際として、30 代女性悪性リンパ腫治療後のがんサバイバーシップケアの事例紹介があった。17 歳で悪性リンパ腫治療を終了後 (患者が 29 歳の時から引き継ぎを受けて)、NP がフォローアップしていた。その事例は、二次がん治療 (乳がん)、妊娠、流産、出産などの問題を抱えていたが、NP からきめ細やかな支援を受けて、母児ともに健やかに過ごされていた。それらの事例紹介を通して、NP によるがんサバイバー支援が充実している印象をもった。

私たち CNS は、がんと診断されたすべてのがん患者が、より健やかにその人らしく生活していけることを大切に考えている。1 人でも多くのがんサバイバーの方が「がんと共生」について考え、より良く生きていけるように、そして CNS はがん患者のもつ力を引き出せるように支援していくことが課題である。

Ⅳ. おわりに

今回の研修では、米国での最新のがん医療、APRN の役割や実践を学んだ。研修で出会った APRN は、明確な役割意識と仕事への誇りをもち、周囲に大きな影響を与えながら活躍していた。その姿、息づかいまでを間近で見て、感じる事ができ、貴重な経験になった。研修メンバー全員、APRN から大きなパワーを得ることができた。そして研修最終日には、各自が今後がん看護専門看護師として取

り組むべき課題を見出し、アクションプランを立案し、発表することができた。今後は、それぞれの実践の場でアクションプランを実行していく。

最後に、このような貴重な機会を与えていただいた、小林がん学術振興会と日本がん看護学会に深く感謝申し上げます。また、研修の準備段階から研修後まで緻密にコーディネートし、支援してくださった、近藤房恵氏、ナンシー・ヒラノ氏、講師の皆様、研修施設関係者の皆様、杉若裕子氏に心より感謝申し上げます。



写真 1



写真 2 「Washington Hospital」 見学



写真 3 「APRN の役割」 レクチャー



写真 4 「サミュエル・メリット大学」 見学

公益目的事業 3 2020 年度助成者（法人）一覧

2020 年度がん専門薬剤師・癌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	木平 健治（会長）

（敬称略）

2020 年度がんの専門的知識、技能を有する薬剤師に対する継続教育助成事業

*応募申請なし

2020 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）

*一般社団法人 日本がん看護学会より助成辞退の申し入れ



第 4 回研究助成の研究結果報告（要旨）

<第 4 回基礎的研究助成 予防>

加齢による RNA 編集酵素 ADAR の発現増加に伴う発癌リスク増大に対する予防法の検討

東京大学大学院医学系研究科 消化器内科
大塚 基之

研究結果: 加齢に伴う発癌危険性の増大はなぜ起きるのか、個体老化の表現型としての易発癌性と細胞老化を結びつける鍵は何か、をもとに明らかにしたいと考えていた。これまでの検討で、癌細胞や細胞老化を来した間質細胞は、RNA 編集酵素である ADAR1 蛋白の発現が増えることを見いだしている。そこで本研究では、間質細胞で発現が増加した ADAR1 蛋白が exosome などに包まれて細胞外に放出され、それが近隣の実質細胞に取り込まれることで実質細胞内の ADAR1 蛋白の量が増えるのでは、という仮説を立てた。これを検証するために間質細胞の ADAR1 の遺伝子座に ADAR1 蛋白と融合する形で、遺伝子編集によって luciferase 蛋白の断片である Hibit ペプチドを融合させ、受け手側に LargeBit を発現させるコンストラクトを作製し、間質細胞から実質細胞への ADAR1 の exosome を介した伝播および癌細胞から実質細胞への伝播があり得ることを確認した。さらに ADAR1 蛋白量が増えた実質細胞では RNA 編集機能によって、microRNA の precursor がもつ二本鎖 RNA 部分に編集が恐らく入ることによって microRNA let-7 の機能が攪乱され、癌遺伝子の発現量が増える可能性があることが示唆された。これらの結果から、間質細胞の細胞老化に伴って実質細胞が易発癌性を獲得する機構および癌細胞が周囲の組織に進展していく過程で、正常細胞に RNA 変異を入れて易発癌性をもたらし、癌を拡大していく機構・癌の不均一性がもたらされる機構が新たに示唆された。

腸内細菌由来新規大腸がんリスク要因、コリバクチンの発がん機序解明と予防法の確立

静岡県立大学薬学部 生薬学分野
渡辺 賢二

研究結果: 本研究ではまず入手可能な大腸菌からコリバクチン生産菌を探索し、哺乳動物細胞に対する遺伝毒性を確かめた。続いてコリバクチン単離・構造決定のため、コリバクチン高生産株を大腸がん切除検体から探索した。500 株以上の大腸菌から ECKW50 と命名した目的を満たす菌株を同定した。本菌株が既存のコリバクチン生産菌 Nissle1917 株よりも強い遺伝毒性を示すことを、培養細胞・マウスを用いた実験にて確かめた。本菌株とその *clbP* 遺伝子破壊株を用いた non target metabolomics 手法により、コリバクチン関連化合物 A (分子量 789) を発見した。続いて、化合物 A の構造決定のための試みとして ECKW50 株を 300 L のスケールにて培養し、抽出後、精製を行った。しかし、抽出・精製途中にて化合物 A の分解が認められ、化合物 B (分子量 420)、化合物 C (分子量 430) の二種の化合物の生成が認められた。そのうち、化合物 B については単離を完了し、その化学構造の決定に成功した。化合物 B は 2019 年に報告されたコリバクチンの推定構造の一部とよく一致し、一方で活性に重要なシクロプロパンが環拡大した新規な分子種であった。一方で、各種大腸疾患患者におけるコリバクチン生産菌保菌率を調査した。家族性大腸腺腫症患者の保菌率 (28%) が諸外国のデータ (68%) と比較して著しく低く、他の疫学研究のデータも踏まえて乳酸菌製剤の日常的摂取がコリバ

クチン保菌率と相関すると考えた。

<第4回基礎的研究助成 診断>

膵臓がんの早期診断・個別化医療のためのナノボディを基盤とした分子プローブの開発

長崎大学医歯薬学総合研究科 生命薬科学専攻 衛生化学研究室
淵上 剛志

研究結果: 本研究では、PET および光音響イメージングを用いた膵臓がんの早期診断方法の確立を最終目標として、高い特異性と優れた体内動態を兼ね備えたラクダ抗体（ナノボディ）を基盤とした新規分子プローブの開発を目的とした。そこで分子プローブの標的部位として、(1) 膵臓がんの初期段階より高発現、(2) 予後不良に深く関与、(3) 細胞膜タンパク質の三つの条件を有するものを選択した。すなわち、Mucin 1, ADAM8, Plectin-1, Claudin-18, survivin などのタンパク質に対する特異的なナノボディの作出を試み、分子プローブとしての展開を行った。ファージディスプレイ法にて標的抗原に特異的に結合するナノボディをスクリーニングし、glypican-1, ADAM8, survivin へ特異的な数種のナノボディクローンを見いだした。特に、ADAM8 および survivin に対するナノボディは、極めて高い親和性を有していることが明らかになり、分子プローブの母体構造として有用であることが示された。現在、これらのナノボディの放射性ガリウム標識のための配位子導入および細胞を用いた基礎評価を検討しており、核医学イメージングおよび光音響イメージングのための分子プローブとしての展開を行っている。

前立腺癌診断、悪性度評価に有用な LacdiNAc 糖鎖修飾 PSA の生合成機構の解明
およびその糖鎖構造の前立腺癌環境における分子生物学的機能に関する研究

弘前大学大学院医学研究科 先進移植再生医学講座
米 山 徹

研究結果: われわれは、癌性変異 N 型糖鎖を有する PSA である $\alpha 2, 3$ シアリル化 PSA や LacdiNAc 構造を有する PSA (LDN-PSA) といった糖鎖変異 PSA 検査法が、前立腺癌診断や悪性度評価に有用であることを国際多施設後向き臨床研究により明らかにした (Ishikawa, *et al: Int J Mol Sci* 2017; Yoneyama, *et al: Cancer Sci* 2019)。本研究では糖鎖変異 PSA の由来を明らかにするため、正常腺管組織および癌組織における糖鎖変異 PSA 分泌量と糖転移酵素の発現量の関連を検証した。また、*B4GALNT3, 4* 糖転移酵素の発現をノックダウンした前立腺癌培養細胞における LDN-PSA/tPSA の分泌割合の変化および細胞増殖能、接着能を評価した。LDN-PSA/tPSA は、正常腺管組織および Gleason 3 の組織と比較し、Gleason 4 および 5 の高悪性度の癌組織で増加した。前立腺組織では、LDN 合成関連酵素 *B4GALNT3* よりも *B4GALNT4* の発現が有意であり、癌悪性化とともに増加した。さらに *B4GALNT* 遺伝子をノックダウンした細胞株では、LDN-PSA/tPSA が減少し、さらに細胞増殖能が顕著に減少した。また、前立腺癌において、ラミニン 511 に対する接着能および浸潤転移を抑制するラミニン結合性糖鎖が顕著に亢進した。これらの結果から、LDN-PSA の合成は主に癌細胞が担い、*B4GALNT4* の発現で調節されていることが示唆された。*B4GALNT* の発現は細胞増殖を調節し、細胞外基質に対する特性を変化させることにより、癌悪性度に関与する可能性が示唆された。以上の結果から、LDN-PSA 分泌は高悪性度癌で亢進し、糖転移酵素の発現も癌の悪性度に伴い変化することが明らかとなった。

<第4回基礎的研究助成 治療>

腎細胞癌における骨髄由来サプレッサー細胞の腫瘍免疫抑制作用とその貯蔵庫としての脾臓の役割～腎細胞癌治療としての脾摘への期待

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 泌尿器集学的治療学

泉 浩 二

研究結果: 転移性腎細胞癌に対して免疫チェックポイント阻害薬が広く使用されている。免疫チェックポイント阻害薬はリンパ球の癌細胞を攻撃する活性を回復あるいは維持させるが、一定の効果はあるものの奏効期間が限られており、免疫チェックポイント阻害薬の有効性を予測し得る機序の解明が必要である。腫瘍随伴マクロファージ (tumor-associated macrophages: TAM) や骨髄由来サプレッサー細胞 (myeloid-derived suppressor cells: MDSC) は抗腫瘍免疫の担い手である T リンパ球の作用を阻害することにより癌細胞の活性を助長するが、マクロファージ様細胞から分化させた TAM 様細胞は CCL20 の分泌を介して腎細胞癌細胞の遊走能を直接活性化させていた。腎細胞癌検体を用いた免疫組織染色では、CCL20 の特異的受容体 CCR6 の発現が高い患者とマクロファージの浸潤が多い患者は予後不良であった。MDSC のマーカーである CD11b や CD33 は、腎細胞癌症例の脾臓では一定の陽性細胞が確認された。TAM や MDSC はヒトにおいては明確な定義がなく、その性質にはオーバーラップする部分が多いと考えられている。CCL20 が組織内または血清で高い場合、TAM の活性が強くリンパ球を制御しているため、PD-1 や PD-L1 が効きにくい可能性が考えられる。腎細胞癌患者の脾臓については MDSC が相当量存在する可能性が示されたが、その量や脾摘と免疫チェックポイント阻害薬の効果については臨床検体を用いたさらなる研究が必要と考えられる。

難治性前立腺癌の血液循環腫瘍細胞のシングルセル解析による腫瘍内不均一性の解明

慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室

小坂 威雄

研究結果: 去勢抵抗性前立腺癌 (castration resistant prostate cancer: CRPC) に対する至適な薬剤選択のためのバイオマーカーの不在、薬剤の耐性化や神経内分泌型の脱分化癌 (neuroendocrine prostate cancer: NEPC) の出現が日常臨床で問題になっている。予後の改善に向け、新規バイオマーカーならびに治療標的の同定は喫緊の課題である。申請者らは治療成績の向上や予後の改善のため CRPC や NEPC における ITH の解明と新規治療標的の同定は喫緊の課題である。リアルタイム liquid biopsy システムによる血液循環腫瘍細胞を回収し、バイオマーカーとしての意義の解明とのシングルセル解析による腫瘍内不均一性の解析を施行した。カバジタキセル導入患者において CTC 数の低下と 30%PSA 奏効率は有意に相関し、有意な独立した予規定因子であった。これら CTC のシングルセル解析を施行し、薬剤に対して感受性を有する患者群と初回耐性を有する患者群の CTC のなかに明らかに初回耐性に関連すると分別できるクラスターを見いだした。

公益目的事業 4

第 5 回研究助成金贈呈者一覧

がんの予防及び診断と治療に関する基礎的研究に対する研究助成

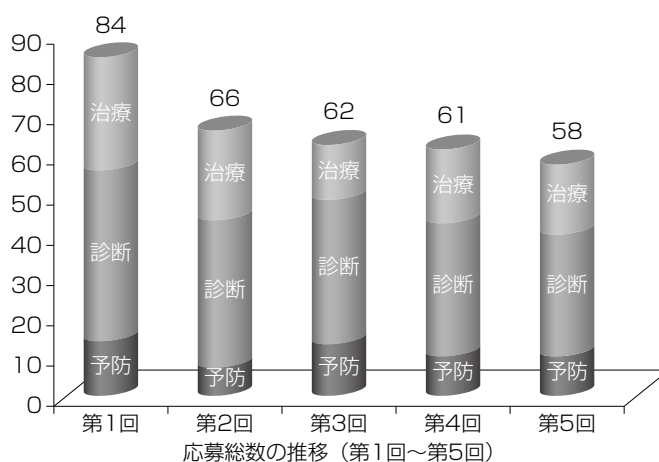
(敬省略, 五十音順)

	研究者氏名	所 属 機 関 名
予 防	伊藤 秀美	愛知県がんセンター がん予防医療研究領域 がん情報・対策研究分野
	研究課題名	社会経済的格差に着目したがん予防・医療に資する空間疫学的ビッグデータ解析研究
	吉岡 研一	国立がん研究センター研究所 発がん・予防研究分野
	研究課題名	ゲノム安定性制御を作用点としたがん予防の研究
診 断	河津 正人	国立がん研究センター研究所 細胞情報学分野
	研究課題名	子宮体がん・子宮内膜異型増殖症の個別化医療実現のための MSI 診断法開発
	今野 雅允	大阪大学大学院医学系研究科 先進癌薬物療法開発学
	研究課題名	早期癌がんを高感度に検出する新規バイオマーカー測定技術の開発
治 療	月本 光俊	東京理科大学薬学部薬学科 放射線生命科学 (月本研究室)
	研究課題名	プリン受容体活性制御による放射線細胞障害強度コントロール法の確立
	渡邊 翼	京都大学複合原子力科学研究所 粒子線腫瘍学研究センター
	研究課題名	ホウ素中性子捕捉療法後に起こる X 線照射後には認められない新規宿主免疫賦活機序を解明する

<参考>公益目的事業 4

研究助成 (第 1 回～第 5 回) の応募数と助成数の推移

年度 (回)		応募数	助成数
第 1 回 (2016 年度) 応募総数 84 件	予防	14	2
	診断	42	2
	治療	28	1
第 2 回 (2017 年度) 応募総数 66 件	予防	8	1
	診断	36	3
	治療	22	3
第 3 回 (2018 年度) 応募総数 62 件	予防	14	2
	診断	35	2
	治療	13	2
第 4 回 (2019 年度) 応募総数 61 件	予防	11	2
	診断	32	2
	治療	18	2
第 5 回 (2020 年度) 応募総数 58 件	予防	11	2
	診断	30	2
	治療	17	2



法人情報

2019 年度事業報告書

(2019 年 4 月 1 日～2020 年 3 月 31 日)

公益目的事業 1

国内の研究者を対象としたがん薬物療法に関する革新的治療法に対する研究助成及び表彰並びにがん薬物療法に関する先駆的治療法に対する研究助成（定款第 5 条第 1 項第 1 号，第 2 号，第 4 号）

第 13 回研究助成

公募時期	2018 年 11 月 1 日～2019 年 2 月 8 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（小林がん学術賞）基礎: 5 件 革新的研究（小林がん学術賞）臨床: 1 件 先駆的研究 1 基礎: 67 件 先駆的研究 1 臨床: 23 件 先駆的研究 2（特別萌芽的研究）: 54 件 応募総数: 150 件
助成決定	2019 年 4 月 22 日の選考委員会にて選考，同年 5 月 9 日の理事会で審議，承認
助成金額	革新的研究（小林がん学術賞）: 400 万円×1 合計額: 400 万円 先駆的研究 1: 100 万円×12 合計額: 1,200 万円 先駆的研究 2: 100 万円×2 合計額: 200 万円 * 第 12 回助成者の 2 年目の助成: 100 万円×2 合計額: 200 万円 総額 2,000 万円
表彰対象者	革新的研究（小林がん学術賞）: 1 名
贈呈式	2019 年 6 月 15 日（土曜日）経団連会館（公 4 と合同）

第 14 回研究助成

公募時期	2019 年 11 月 1 日～2020 年 2 月 7 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（小林がん学術賞）基礎: 7 件 革新的研究（小林がん学術賞）臨床: 7 件 先駆的研究 1 基礎: 62 件 先駆的研究 1 臨床: 17 件 先駆的研究 2（特別萌芽的研究）: 48 件 応募総数: 141 件
助成決定	2020 年 5 月の選考委員会（書面）にて選考，同年 6 月の理事会（書面）で承認
贈呈式	中止

会誌発刊

会誌「展望」No. 13 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し無償で配布する。

刊行時期 2019 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・看護系の大学、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 6 回（6th Kobayashi Foundation Award）表彰

公募時期 2019 年 8 月 1 日～2019 年 11 月 30 日

公募方法 当法人、アジア臨床腫瘍学会、アジア各国のがん関連学会のホームページおよび JJCO 等の医学学術雑誌にて公募

応募結果 Part 1: 14 件

（国別: フィリピン 3 件、香港（中国）1 件、インド 1 件、インドネシア 1 件、韓国 3 件、マレーシア 1 件、パキスタン 1 件、タイ 1 件、台湾 1 件、ベトナム 1 件）

Part 2: 12 件

（国別: インドネシア 2 件、マレーシア 1 件、ネパール 1 件、ラオス 2 件、シンガポール 1 件、タイ 4 件、ベトナム 1 件）

応募総数: 26 件

助成決定 2020 年 2 月 6 日の選考委員会にて選考、同年 3 月 4 日の理事会（書面）で承認

表彰対象者 Part 1: 1 名、

Part 2: 2 名

総数: 3 名

表彰金額 Part 1: 100 万円（1 名）、Part 2: 50 万円（2 名） 総額 200 万円

表彰式 2021 年 6 月 19 日（予定）（公 1 公 4 合同）

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 がんの専門的知識、技能を有する薬剤師に対する継続教育助成

2019 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事に対する助成

助成内容 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の専門的知識を有する薬剤師の海外派遣事業を行う法人に対する助成

公募時期 平成 30 年 4 月 2 日～平成 30 年 4 月 27 日

公募方法 当法人のホームページにて公募

助成対象者 法人:1 件
 応募結果 1 件
 助成決定 平成 30 年 6 月 8 日の選考委員会にて選考, 同年 6 月 16 日理事会で審議決定
 助成者(法人) 日本病院薬剤師会
 助成金額 240 万円
 助成先での
 事業結果 一般社団法人日本病院薬剤師会(会長 木平健治)の 2019 年度海外派遣助成事業として 11 月 4 日~10 日(移動期間を含む)(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center で実地研修, The Chemotherapy Foundation Symposium への参加)を実施。

2020 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事に対する助成

助成内容 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の専門的知識を有する薬剤師の海外派遣事業を行う法人に対する助成
 公募対象 2020 年度に海外派遣助成事業を行う法人
 (助成を受けた法人において公募, 選考, 海外派遣事業を行うため前年に公募, 選考を行う)
 公募時期 2019 年 4 月 1 日~2019 年 4 月 26 日
 公募方法 当法人のホームページにて公募
 助成対象 法人:1 件
 応募結果 2 件
 助成決定 2019 年 5 月 23 日の選考委員会にて選考, 同年 6 月 15 日理事会で審議, 承認
 助成者(法人) 日本病院薬剤師会
 助成金額 240 万円(2020 年度支払い予定)

第 3 回日米がん専門薬剤師交流フォーラム

事業目的 がんの専門的知識, 技能を有する薬剤師に対する継続教育に関する助成事業に合わせて米国のがんの専門病院(MSKCC)のがん専門薬剤師を招聘し, 海外派遣事業に参加したがん専門薬剤師, がん薬物療法認定薬剤師との国際交流フォーラムを実施し, 資質向上のために継続教育を行う。
 日 時 2019 年 11 月 1 日(金) 19 時~21 時
 場 所 福岡サンパレス 2 階「平安の間」
 内 容 講演「Updates in Targeted Therapy in B-Cell Lymphoid Malignancies」
 Stephen Harnicar
 Memorial Sloan Kettering Cancer Center, USA
 討論会 質疑応答とディスカッション

2019 年度がんの専門的知識, 技能を有する薬剤師に対する継続教育に関する助成

助成内容 海外のがんの専門病院のがん専門薬剤師を招聘し, 海外のがん専門病院における薬剤師のがん薬物療法に関するシンポジウムを開催することにより, 日本のがん専門薬剤師, がん薬物療法認定薬剤師の資質向上のための継続教育を行う。

公募対象 2019 年度に薬剤師に対する継続教育助成事業を行う法人
 公募時期 2019 年 4 月 1 日～2019 年 4 月 26 日
 公募方法 当法人のホームページにて公募
 助成対象者 法人:1 件
 応募件数 1 件
 助成決定 2019 年 5 月 23 日の選考委員会にて選考，同年 6 月 15 日の理事会で審議，承認
 助成者（法人） 第 49 回医療薬学会年会
 助 成 金 100 万円
 助成先の
 事業内容 第 29 回日本医療薬学会年会 特別講演
 日 時 2019 年 11 月 3 日 14 時 35 分～15 時 35 分
 「Medication Safety in a Complex Oncology Landscape」
 Stephen Harnicar
 Memorial Sloan Kettering Cancer Center, USA
 結果報告書 12 月 18 日入手

公益目的事業 3-2 がんの専門的知識，技能を有する看護師に対する継続教育助成

2019 年度がん看護専門看護師海外研修事業に対する助成

助成内容 がんの専門的知識，技能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の専門的知識を有する看護師の海外研修事業を行う法人に対する助成
 公募時期 平成 30 年 4 月 2 日～平成 30 年 4 月 27 日
 公募方法 当法人のホームページにて公募
 助成対象者 法人 1 件
 応募結果 1 件
 助成決定 平成 30 年 5 月 15 日の選考委員会にて選考，同年 5 月 16 日の理事会で審議，承認
 助成者（法人） 日本がん看護学会
 助 成 金 240 万円
 助成先での
 事業内容 一般社団法人日本がん看護学会（理事長 小松浩子）の 2019 年度海外研修助成事業として 10 月 18 日～24 日（移動期間を含む）（米国のがん専門病院でのシャドウイング，ワークショップ，見学等）を実施。

2020 年度がん看護専門看護師海外研修事業に対する助成

助成内容 がんの専門的知識，技能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の専門的知識を有する看護師の海外研修事業を行う法人に対する助成
 公募対象 2020 年度に海外研修助成事業を行う法人
 （助成を受けた法人において公募，選考，海外派遣事業を行うため前年に公募，選考を行う）
 公募時期 2019 年 4 月 1 日～2019 年 4 月 26 日
 公募方法 当法人のホームページにて公募

助成対象者 法人:1 件
応募結果 1 件
助成決定 2019 年 5 月 20 日の選考委員会にて選考, 同年 6 月 15 日の理事会で審議, 承認
助成者 (法人) 日本がん看護学会
助成金額 240 万円 (2020 年度支払い予定)

公益目的事業 4

国内の研究者を対象としたがんの解明に関する基盤研究に対する助成および表彰, がんの予防及び診断と治療に関する基礎的研究に対する助成 (定款第 5 条第 1 項第 3 号)

第 4 回研究助成

公募時期 2018 年 11 月 1 日～2019 年 2 月 8 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 予防: 11 件
診断: 32 件
治療: 18 件
応募総数: 61 件
助成決定 2019 年 4 月 22 日の選考委員会にて選考, 同年 5 月 9 日の理事会で審議, 承認
助成候補者 がんの予防 (2 名), 診断 (2 名), 治療 (2 名): 合計: 6 名
助成金額 がんの予防及び診断と治療に関する基礎的研究 (100 万円×6 件)
総額 600 万円
贈呈式 2019 年 6 月 15 日 (土曜日) 経団連会館 (公 1 と合同)

第 5 回研究助成

公募時期 2019 年 11 月 1 日～2020 年 2 月 7 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 予防: 11 件, 診断: 30 件, 治療: 17 件, 応募総数: 58 件
助成決定 2020 年 5 月の選考委員会 (書面) にて選考, 同年 6 月の理事会 (書面) で承認
贈呈式 中止

Ⅱ．法人運営（理事会・評議員会）

第 50 回理事会

開催時期	2019 年 5 月 9 日
開催場所	パレスホテル東京 4 階「撫子」B
議 案	2019 年度事業経過報告，その他報告（第 13 回贈呈式，会誌「展望」第 13 巻），平成 30 年度計算書類及びこれらの附属明細書の承認，平成 30 年度収支計算書及び財産目録の承認，公益目的事業 1 第 13 回研究助成金贈呈候補者の承認，公益目的事業 4 第 4 回研究助成金贈呈候補者の承認，公益目的事業 1 選考委員候補者 8 名選任の承認公益目的事業 4 選考委員候補者 8 名選任の承認，平成 30 年度定時評議員会招集の承認

第 51 回理事会

開催時期	2019 年 6 月 15 日
開催場所	経団連会館 4 階 403 号室
議 案	2020 年度がん看護専門看護師海外研修助成事業候補者（法人）の承認，2020 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候補者（法人）の承認，2019 年度（2018 年度）がんの専門的知識，技能を有する薬剤師の継続教育助成事業候補者（法人）の承認，平成 30 年度評議員会報告

第 52 回理事会（書面）

決 議 日	2019 年 8 月 9 日
議 案	公益目的事業 2 の選考委員候補 6 名の選任の承認

第 53 回理事会

開催時期	2019 年 11 月 20 日
開催場所	経団連会館 4 階 403 号室
議 案	2019 年度事業経過報告，第 1 号議案 旅費規程の承認，謝金規程の承認，小林がん学術賞について，公益目的事業 1，4 の選考委員について，公益目的事業 2 の選考委員について

第 54 回理事会（書面）

開催時期	2020 年 3 月 6 日
議 案	2020 年度事業計画書等の承認，公益目的事業 2（6 th KFA）の表彰候補者の承認

定時評議員会（2018 年度）

開催時期	2019 年 6 月 10 日
開催場所	京阪大手町ビル 1 階プレテンルーム
議 案	2018 年度事業報告および 2019 年度事業経過報告，2019 年度事業計画書，収支予算書並びに資産調達及び設備投資の見込みを記載した書類の報告，2018 年度計算書類及びこれらの附属明細書の承認 2018 年度財産目録の承認，評議員 1 名選任の承認

2019 年寄付者ご芳名（2019 年 4 月 1 日～2020 年 3 月 31 日）

寄 付 者 名	金 額
大鵬薬品工業株式会社 (代表取締役社長 小林 将之)	50,000,000 円

(敬称略)



評議員，役員等及び選考委員名簿

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	古川貞二郎	社会福祉法人恩賜財団母子愛育会 内閣官房	理事長 元副長官
評 議 員	関谷 剛男	公益財団法人佐々木研究所	特別顧問
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 大塚ホールディングス株式会社	代表取締役社長 取締役

(2020 年 10 月 1 日現在)
(敬称略)

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	西山 直孝	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	前学長 元理事長
理 事	門田 守人	地方独立行政法人堺市立病院機構 一般社団法人日本医学会連合/医学会	理事長 会長
理 事	上田 龍三	愛知医科大学医学部 腫瘍免疫寄附講座 名古屋市立大学	教授 名誉教授
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	小林 幸雄	大鵬薬品工業株式会社	特別相談役
顧 問	田口 鐵男	大阪大学	名誉教授
顧 問	大沼 尚夫	Division of Hematology and Oncology Mount Sinai School of Medicine	Professor of Medicine

(2020 年 10 月 1 日現在)
(敬称略)

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	今村 正之	関西電力病院 京都大学	学術顧問 名誉教授
選考副委員長	前原 喜彦	公立学校共済組合 九州中央病院	病院長
選考委員	大津 敦	国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院	病院長
選考委員	中釜 斉	国立研究開発法人 国立がん研究センター	理事長
選考委員	三谷 絹子	獨協医科大学医学部 内科学（血液・腫瘍）	教授
選考委員	南 博信	神戸大学大学院医学研究科 腫瘍・血液内科学分野	教授
選考委員	村上 善則	東京大学医科学研究所 人癌病因遺伝子分野	教授
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

(2020 年 10 月 1 日現在)

(敬称略)

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	岐阜大学	名誉教授
選考委員	今井 浩三	北海道大学遺伝子病制御研究所 東京大学医科学研究所	客員教授 客員教授
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 名古屋市立大学	教授 名誉教授
選考委員	西條 長宏	医療法人社団 友好会	副院長

(2020 年 10 月 1 日現在)

(敬称略)

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	折井 孝男	NTT 東日本関東病院	Senior Pharmacist
選考副委員長	安原 真人	帝京大学薬学部地域医療薬学研究室	特任教授
選考委員	川尻 尚子	医療法人社団東邦鎌谷病院	副院長, 薬剤部長
選考委員	濱 敏弘	公益財団法人がん研究会 がん研有明病院	薬剤部長
選考委員	山口 正和	国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院	薬剤部長

(2020 年 10 月 1 日現在)

(敬称略)

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	中村めぐみ	聖路加国際大学国際・地域連携センター PCC 開発・地域連携室	ナースマネージャー
選考副委員長	梅田 恵	日本ホスピスホールディングス株式会社	執行役員
選考委員	武田 祐子	慶應義塾大学看護医療学部 慶應義塾大学看護医療学部健康マネジ メント研究科	学部長 教授
選考委員	増島麻里子	千葉大学大学院看護学研究科 高度実践 看護学教育分野 成人看護学領域	教授

(2020 年 10 月 1 日現在)

(敬称略)

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4＞

職 名	氏 名	所 属	役 職
選考委員長	今村 正之	関西電力病院 京都大学	学術顧問 名誉教授
選考副委員長	前原 喜彦	公立学校共済組合 九州中央病院	病院長
選考委員	大津 敦	国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院	病院長
選考委員	中釜 斉	国立研究開発法人 国立がん研究センター	理事長
選考委員	三谷 絹子	獨協医科大学医学部 内科学（血液・腫瘍）	教授
選考委員	南 博信	神戸大学大学院医学研究科 腫瘍・血液内科学分野	教授
選考委員	村上 善則	東京大学医科学研究所 人癌病因遺伝子分野	教授
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 東北メディルメガバンク機構	教授 機構長

(2020年10月1日現在)

(敬称略)

＜訃 報＞

杉村 隆 先生（国立研究開発法人国立がん研究センター 名誉総長）

当法人の設立に際して多大なるご尽力をいただき、永年、顧問をお務めいただきました。研究助成金贈呈式でのご挨拶は示唆に富み、受賞された若い研究者に希望と勇気をいただきました。

本年9月6日に享年94歳でご逝去されました。

白坂哲彦 先生（北里大学 北里大学生命科学研究所 客員教授、徳島大学医学部 客員教授）

設立当初より、理事、評議員、顧問をお務めいただき、当法人の事業発展に大きな貢献をしていただきました。

本年6月27日に享年79歳でご逝去されました。

ここに生前の当法人へのご厚誼を深く感謝し、ご冥福をお祈り申し上げます。

<第 15 回>

公益財団法人 小林がん学術振興会 公益目的事業 1 研究助成 応募要項

(応募要項) 詳細は下記の URL をご覧ください。

当法人の公益目的事業 1 の研究助成は、がん薬物療法治療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 件予定 該当者なしも有る)
年 齢 制 限 : なし
研 究 対 象 : がん薬物療法、創薬に関する研究

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 1】

金 額 : 1 件 100 万円 (基礎と臨床、合計 8 件)
年 齢 制 限 : 50 歳以下 (1970 年 4 月 1 日以降生誕者対象)
研 究 対 象 : がんの薬物療法、創薬に関する研究

【先駆的研究 2 : 特別萌芽的研究】

ユニークかつ萌芽的研究*に対して助成する。

* 独創的な発想、特に意外性のある着想に基づく芽生え期の研究

金 額 : 1 件 100 万円 (2 件以内)

* 1 年後の研究結果報告及び 2 年目の研究計画書を審査し、評価が認められた場合は翌年も助成金 (100 万円) を支給する。

年 齢 制 限 : 40 歳以下 (1980 年 4 月 1 日以降生誕者対象)

研 究 対 象 : がんの薬物療法、創薬に関する研究

応募方法: 応募申請は WEB 登録システムです。

申請者は当法人ホームページ (<http://kficc.or.jp/>) にアクセスし、研究助成 WEB 登録システムに掲載している申請の流れに従って WEB 登録を実施して下さい。

応募期間: 2020 年 11 月 2 日 ~ 2021 年 1 月 22 日

応募締切: 2021 年 1 月 22 日 (金) 17 時 (時間厳守)

WEB 登録システムにおいて申請を応募締切の日時までに行って下さい。

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: 2021 年 5 月下旬頃、申請者宛に通知

助成総額: 1,800 万円

助成金の交付時期: 2021 年 6 月上旬

研究助成金贈呈式: 2021 年 6 月 19 日 (土) 経団連会館

(受賞者は研究助成金贈呈式へのご出席をお願いします)

研究結果提出期限: 2022 年 5 月 27 日 (金)

(応募申請書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

* 問い合わせは主に E-mail でお願いします

〒101-0047 東京都千代田区内神田 1-14-10 (PMO 内神田ビル)

TEL: 03-3293-2125 FAX: 03-3293-2231 URL: <http://kficc.or.jp/> E-mail: info@kficc.or.jp

<第6回>

公益財団法人 小林がん学術振興会 公益目的事業4 研究助成 応募要項

(応募要項) 詳細は下記の URL をご覧ください。

当法人の公益目的事業4の研究助成は、がんの予防、診断、治療に関する基礎的研究の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

*がんの薬物療法や創薬に関する研究は当法人の公益目的事業1に応募下さい。

金 額 : 1 件 100 万円 予防、診断、治療（3 分野より合計 6 件）

年 齢 制 限 : 50 歳以下（1970 年 4 月 1 日以降生誕者対象）

応募方法：応募申請は WEB 登録システムです。

申請者は当法人ホームページ（<http://kficc.or.jp/>）にアクセスし、研究助成 WEB 登録システムに掲載している申請の流れに従って WEB 登録を実施して下さい。

応募期間：2020 年 11 月 2 日～2021 年 1 月 22 日

応募締切：2021 年 1 月 22 日（金）17 時

WEB 登録システムにおいて申請を応募締切の日時までに行って下さい。

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：2021 年 5 月下旬頃、申請者宛に通知

助成総額：600 万円

助成金の交付時期：2021 年 6 月上旬

研究助成金贈呈式：2021 年 6 月 19 日（土）経団連会館

研究結果提出期限：2022 年 5 月 27 日（金）

(応募申請書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

* 問い合わせは主に E-mail でお願いします 〒101-0047 東京都千代田区内神田 1-14-10 (PMO 内神田ビル)

TEL: 03-3293-2125 FAX: 03-3293-2231 URL: <http://kficc.or.jp/> E-mail: info@kficc.or.jp

展 望

Promising Vistas in Cancer Research **No.14** 2020

令和二年10月31日発行

発行者 〒101-0047 東京都千代田区内神田一丁目14番10号
公益財団法人 小林がん学術振興会
代表理事 西山 直孝
TEL: 03-3293-2125 FAX: 03-3293-2231
URL: <http://kficc.or.jp/>

印 刷 三報社印刷株式会社
