

展望

Promising Vistas in Cancer Research No. **15** 2021



目 次

ごあいさつ	宇津木 照洋	1
特集シリーズ「10 年間の歩みと現在の私」		
10 年間の歩みと今後の抱負	清水 重臣	3
『患者さんに優しい癌治療』を目指した 10 年間	山上 裕機	5
10 年間の歩みと現在の私	関戸 好孝	7
ドラッグリポジショニング研究の壁との闘い	中田 光俊	9
追 悼		
杉村 隆 先生を偲んで	垣添 忠生	12
白坂 哲彦 先生との出会い	前原 喜彦	14
表彰および助成の報告		
公益目的事業 1		
第 14 回研究助成の研究結果報告（要旨）		17
第 15 回研究助成者一覧		25
第 15 回革新的研究（小林がん学術賞）受賞研究報告 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫におけるトランスレーショナルリサーチ	坂田（柳元）麻実子	27
〈参考〉「公益目的事業 1（第 1 回～第 15 回）の応募数と助成数の推移」		33
公益目的事業 2		
Kobayashi Foundation Award の歴史を振り返って	佐治 重豊	35
公益目的事業 3		
公益目的事業 3-1（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助成事業） がん薬物療法認定薬剤師・がん専門薬剤師—海外派遣・招聘事業を振り返って—	折井 孝男	38
2021 年度助成者（法人・学会）一覧		40
公益目的事業 4		
第 5 回研究助成の研究結果報告（要旨）		41
第 6 回研究助成者一覧		44
〈参考〉「公益目的事業 4（第 1 回～第 6 回）の応募数と助成数の推移」		44
法人情報		
2020 年度事業報告		45
2021 年寄付者ご芳名		50
評議員、役員等及び選考委員名簿		51

〈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『がざみ』と呼ばれるワタリガニの絵をもとに、対がん 10 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 宇津木 照洋

私、本年6月に開催されました当法人の理事会におきまして、7年間代表理事を務められ当法人の発展に尽くされた西山直孝氏の後任として代表理事に就任致しました。

公益財団法人「小林がん学術振興会」会誌「展望」の第15号の発刊に当たり、当法人を代表してご挨拶申し上げます。

平素は、当法人に対して格別のご配慮とご協力を賜り厚くお礼申し上げます。

当法人の本年度の事業に関しまして簡単にご報告させていただきます。

公益目的事業1においては、171件という応募のなかから、選考委員会による厳正かつ公正な選考に基づき、「小林がん学術賞」を付与した革新的研究1件の研究助成と表彰を行い、先駆的研究17件の研究助成を実施致しました。これらの研究が、近い将来がん薬物療法の治療成績向上に貢献するものと期待しております。

2015年より大阪癌研究会から事業を引き継ぎ、当法人で公益目的事業4として実施しております。「がんの予防、診断、治療の基礎的研究」の助成につきましては、予防分野11件、診断分野39件、治療分野17件、合計67件の応募がございました。選考委員会による厳正かつ、公正な選考に基づき、予防分野2件、診断分野2件、治療分野2件、合計6件の研究助成を実施致しました。これらの研究の内容については本誌に掲載されております。

当法人では上記の研究助成事業に加えて、がん治療分野における社会的貢献に対する助成事業の一環として、がんの薬物療法の向上とチーム医療の進展のために、がん専門薬剤師及びがん薬物療法認定薬剤師、並びにがん看護専門看護師の資質向上を目的とした教育、研修に対する助成を公益目的事業3-1、3-2として、実施致しております。本年度は、選考委員会による厳正かつ、公正な選考に基づき、薬剤師では日本臨床腫瘍薬学会、第31回日本医療薬学会年会、看護師では日本がん看護学会に助成させていただくことになりました。

また、当法人では本年6月19日に2021年度研究助成金贈呈式をオンライン開催致しました。昨年度はコロナウイルス感染拡大の影響で、贈呈式を中止せざるを得ませんでしたため、本年度は2021年度研究助成金贈呈に加え、2020年度公益目的事業1、4の助成金贈呈、2020年度公益目的事業2についても、助成金贈呈式、表彰式が行われました。

多くの応募のなかから厳正な審査の下、選出されました先生方、誠におめでとうございます。心よりお祝いを申し上げます。先生方の優れた研究が今後も益々発展し、がんの予防・早期発見・治療に貢献し、がん患者様の生存率の向上につながることを期待しております。

当財団の研究助成に対する応募件数は、年々増加しております。選考委員の先生方には、審査・選考に当たり本年も多大なご苦勞をお掛け致しました。改めてお礼を申し上げます。また、今回、選考にかかわられた委員長および委員のなかで任期が満了となられた先生方がおられます。長年のご貢献に厚くお礼を申し上げます。

そして、昨年からのコロナ禍のなか、当財団に格別の貢献をいただいた杉村 隆先生・白坂 哲彦先生のお二人が、ご逝去されております。改めて、これまでのご貢献に厚くお礼を申し上げますと共に、ご冥福をお祈り致します。

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

2021 年 11 月吉日



10年間の歩みと今後の抱負

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 病態細胞生物学 教授
清水 重臣

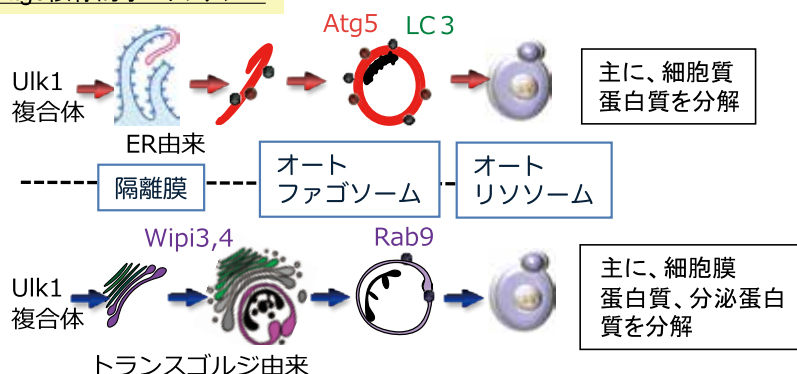
2010年度の小林がん学術振興会 第5回研究助成「革新的研究」におきまして、「新たに発見したオートファジー機構を標的とした革新的抗がん剤の開発」の課題に対して、ご支援を賜り深く感謝申し上げます。

課題名のどおり、当時われわれは、新たなオートファジー機構（以下、新規オートファジー）を発見し、論文を *Nature* 誌に公表したばかりで、その分子機構や生理的役割、疾患との関連性も十分にはわかっておりませんでした。その後、10年間の期間をかけて、新規オートファジーの分子機構の概要を明らかにすることに成功した他（図1）、新規オートファジーの生体での役割に関しても大枠を把握することができました。その結果、新規オートファジーは、通常のオートファジーとはまったく異なる分子を分解すること、このために生体での役割は異なっていることなどが明らかになりました。また、通常のオートファジーは、生体の様々な臓器で重要な役割を果たしており、その変調によって種々の疾患が発症することが知られていますが、新規オートファジーも同様に生体の様々な臓器で機能しており、また多様な疾患との関連も明らかになりつつあります。このように10年間を経て新規オートファジー研究は深化し、さらに広がりがみられるようになりました。まだまだ発展途上ではありますが、この10年間の進捗は目覚ましいものがあったと思います。

一方、新規オートファジーを応用した抗がん剤の開発に関しましては、当時はヒット化合物を同定していた状態でしたが、その後、化合物の改良（図2）、標的分子の同定、PET イメージングによる体内動態解析を経て、企業との共同研究に発展するに至りました。また、同様の化合物を複数種類同定することにも成功し、さらに開発を進めることができました。このように、この10年の間、新規オートファジーに対する基礎研究ならびに創薬開発という応用研究を両輪として研究を進めることができ、たいへん有難く思っております。

今後も引き続き、新規オートファジーの生体での役割や疾患との関連性を明らかにしつつ、それらの応用した創薬開発を行う予定ですが、新規オートファジーに関しては、まだまだわからないことが多いのが現状です。私は常々、生体の動作原理を明らかにしたいと考えていますが、新規オートファジーは生体が有する一つ

Atg5依存的オートファジー



新規オートファジー

図1 生体を構成するすべての細胞は、Atg5 依存的オートファジーと新規オートファジーの二つの機能を有している。両者は、膜の由来、実行分子、分解基質を異にしており、生体では異なる役割を担う。

化合物なし 化合物投与

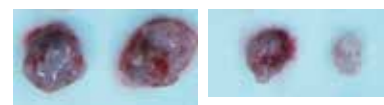


図2 開発した抗がん剤による抗腫瘍効果
担がんマウスに開発した化合物を投与すると、がんの縮小効果が顕著に認められた。

の動作原理と考えることができます。新規オートファジーは、細胞内で恒常的に発生するゴミ（変性蛋白質や老化蛋白質など）を処理する動作を果たしており、これがなくなると様々な不具合が生じることは前記のとおりです。ただ、われわれの生命体はなぜオートファジーをゴミ処理機構として用いるような動作原理の下で生命を維持しているのでしょうか？たとえば、ゴミをすべて細胞外に排出する、あるいはユビキチン-プロテアソーム系を強化して単一のゴミ処理機構にする等の方法でも、代用可能なような気がします。また、オートファジーの感受性が変わっただけでも、生体応答に大きな影響が生じる可能性が高いと思われます。なぜ、オートファジーがゴミ処理機構として進化上選択されたか？別の処理機構にすると、まったく異なる生物種となるのか？オートファジー誘導の感受性を変化させた時に何が起こるか？など、興味はつきません。今後は時間をかけて、このような課題にチャレンジしていきたいと考えています。

最後に、この10年間のわれわれの研究の歩みに、ご支援を賜りまして誠にありがとうございました。今後もし引き続き、生命科学研究者に対するご支援を賜れましたら幸甚に存じます。





『患者さんに優しい癌治療』を目指した10年間

和歌山県立医科大学 外科学第2講座 教授
山上 裕機

小林がん学術振興会第5回研究助成金贈呈式が、平成23年（2011年）6月25日に経団連会館で開催されました。東日本大震災3.11から約3か月後であり、東京では余震が頻発していた時期でした。本贈呈式の参加者は、3.11の犠牲者への追悼の念を抱いての出席でした（図1）。

私は膵癌の新規治療法として、VEGFR2（vascular endothelial growth factor receptor 2）由来ペプチドによる腫瘍新生血管を標的にした新規免疫療法の研究を続けてきました（*Cancer Res* 2001, *Cancer Res* 2005, *Cancer Sci* 2010）。しかし、膵癌の増殖・浸潤・転移に必須分子（Oncoantigen）を網羅的遺伝子解析で同定し（*Nature Genet* 2012, *Genome Res* 2012）、そのOncoantigenを機能抑制することが膵癌治療につながることを証明するために、腫瘍新生血管と膵癌細胞の両者を抑制する2方向性新規ペプチドワクチン療法（dual channel peptide vaccine therapy）を開発することを本研究の目的の第1番目としました。

次に、副作用の少ない抗癌剤治療を開発することが第2番目の目的であり、切除不能膵癌に対してS-1の隔日投与方法の第Ⅱ相臨床試験を行ったところ、副作用を大幅に軽減することにより膵癌患者の新規治療法となり、さらには治療成績の向上につながる可能性があることを示唆しました（*Cancer Chemother Pharmacol* 2014）。

本研究では、副作用が軽微なS-1隔日投与方法とVEGFR2ペプチドとOncoantigenペプチドにより、腫瘍新生血管と膵癌細胞自身を同時に抑制する2方向性新規ペプチドワクチン療法を併用するまったく新しい膵癌に対する低侵襲性集学的治療を開発することを目的としました。

I. 網羅的遺伝子解析から同定した Oncoantigen

網羅的遺伝子解析から膵癌の転移・浸潤規定因子を同定しました。その結果、OncoantigenとしてMUC-16, MUC-17, Mesothelinが同定され、アミノ酸配列からHLA-A24拘束性ペプチドをマッピングし、Meso-



図1 第5回授賞式

thelin 由来ペプチドで強い CTL が誘導されました (*Oncotarget* 2018)。私は、まず以前に同定した KIF-20 A と VEGF-R1, R2 ペプチドを併用することで、膀胱癌術後再発予防に寄与することを明らかにしました (*Int J Cancer* 2017, *JHBPS* 2021)。次いで、mesothelin タンパクから HLA-A2402 結合性ペプチドを同定することができました (*Oncotarget* 2018)。

Ⅱ. S-1 隔日投与法と 2 方向性ペプチドワクチン 療法の第Ⅰ相臨床試験

大鵬薬品工業株式会社の白坂哲彦博士の発案された S-1 隔日投与法は、副作用である消化器症状の軽減、血液毒性の軽減が期待できる優れた投与法です。

S-1 は膀胱癌治療の標準薬として頻用されていますが、骨髄抑制や消化器症状などの副作用が発現する可能性が高い薬剤です。S-1 の標準的投与法である 4 週間連日投与・2 週休薬による Grade 3 以上の副作用発現頻度は膀胱癌では 42.5% と高く、特に悪心 (10.2%)・食欲不振 (13.6%) などが原疾患との関係で強く発現し、これら自他覚的副作用は S-1 服用におけるコンプライアンスを低下させます。すなわち、副作用を軽減し投与継続性を高めることが S-1 治療法における課題であり、新しい S-1 の投与スケジュールの開発が望まれていました。

そこで白坂博士らは正常細胞とがん細胞の細胞周期の差に注目されました。腸粘膜や骨髄細胞などの正常細胞の細胞周期は 0.5~1 日で、5-FU が作用する S 期は約 12 時間でした。よって 24 時間の 5-FU の非曝露 (休薬) で多くの正常細胞が 5-FU から開放され、正常細胞の毒性 (副作用) が回避可能となることを明らかにしました。しかし、がん細胞の細胞周期は 4~5 日と正常細胞より長く、さらに S 期は 24 時間以上と長いいため、休薬を挟んで 24 時間ごとに 5-FU を繰り返し作用させたとしてもがん細胞そのものには殺細胞効果の減弱を防ぐことができると考えました。

膀胱癌でもわれわれは、切除不能進行膀胱癌に対して S-1 隔日投与法の第Ⅱ相臨床試験を行い、確かに消化器症状や骨髄抑制が標準投与法よりも軽減されることを見いだしました (*Cancer Chemother Pharmacol* 2014)。そこで白坂先生のご指導により、切除不能進行膀胱癌に対する S-1 隔日投与法と標準投与法を比較する第Ⅲ相臨床試験を行いました (*Cancer Chemother Pharmacol* 2017)。

Ⅲ. ペプチドワクチン療法と S-1 隔日投与の併用による新規膀胱癌治療法の開発

以上のことから、われわれは S-1 隔日投与法と、2 方向性新規ペプチドワクチン療法を併用するまったく新しい膀胱癌に対する低侵襲性集学的治療を開発することになりました。副作用が少なく、かつ強い抗腫瘍効果を発揮する癌治療は、白坂先生のご指導の下、私自身の研究目標となりました。残念ながらペプチドワクチン療法はいくつかの臨床試験を行いました。よい結果をだすに至らず (*Cancer Sci* 2015, *Int J Cancer* 2017)、免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) の成功に隠れてしまいました。ただ、ICI の奏効率はまだまだ不十分であり、ペプチドワクチンは今後も開発していく必要があります。

白坂哲彦先生はコロナ禍の令和 2 年 (2020 年) 6 月 27 日にご逝去されましたが、その癌治療にかける思いはわれわれ後輩に受け継がれています (図 2)。S-1 隔日投与法は確かに副作用が少ない投与法といえますが、抗腫瘍効果がわずかに低下します。そこで投与開始時には dose を上げて治療を開始するなどの戦略が必要でしょう。また、ペプチドワクチン療法に反応する患者さんが確かに存在することも第Ⅲ相臨床試験で判明してきました (*Cancer Sci* 2015)。両者の併用療法は難治癌である膀胱癌に対する新規治療法になる可能性がまだまだあると考えます。

今後も白坂哲彦先生が生涯かけて提唱されてきた“患者さんに優しい癌治療”を目指して研究を続けたいと思います。



図 2 白坂先生と飯能研究所での思い出



10 年間の歩みと現在の私

愛知県がんセンター研究所 副所長 分子腫瘍学分野 分野長
関戸 好孝

はじめに

平成 23 年（2011 年）、私は小林がん学術振興会の第 5 回研究助成金を「悪性中皮腫に対する分子標的治療法の開発」という研究課題でいただきました。現在のラボを主宰して 7 年目でしたが、これからさらに頑張っていこうと気持ちを新たにしていた時期に助成金をいただけたことは本当に勇気づけられることでした。贈呈式の時に著名な諸先生方がご来席されていた光景は今でも鮮明に覚えています。現在も悪性中皮腫の基礎・前臨床研究を続けています。この 10 年間に悪性中皮腫に関する英語論文は 35 報発表することができ、悪性中皮腫の発症の本態解明に迫りつつあるばかりでなく、新たな治療法開発への取り組みも進めることができたものと考えています。

I. 悪性中皮腫と NF2 遺伝子

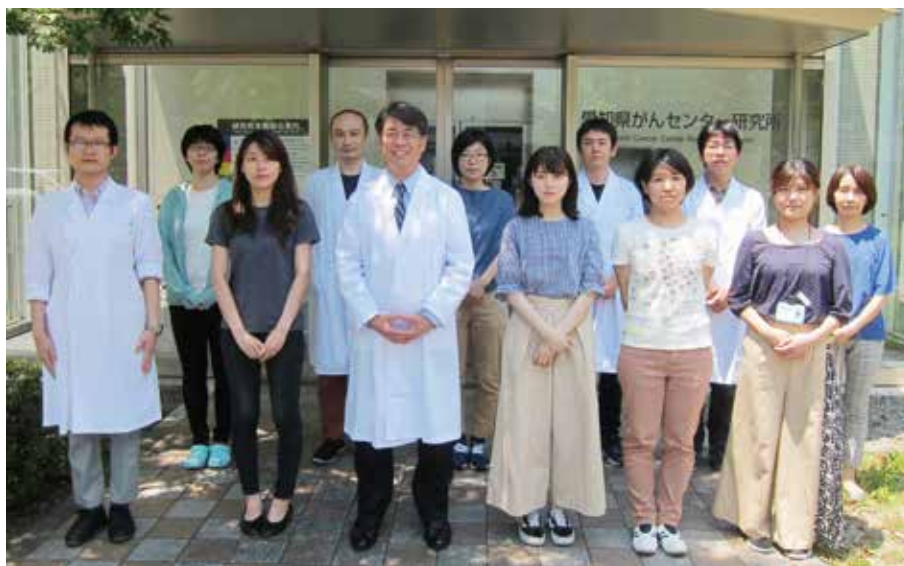
私は長年、悪性中皮腫において NF2 腫瘍抑制遺伝子の異常が引き起こす病態解明に取り組んできました。NF2 遺伝子が悪性中皮腫で高頻度に変異していることを世界に先駆けて発表したのは私が米国 Dallas の留学中の時でしたが、すでに四半世紀前のことになります。帰国後は悪性中皮腫細胞株の樹立に取り組んだりしていましたが、現職に移ってから本格的に研究を開始しました。

NF2 遺伝子解析に取り組むなかで、NF2（蛋白名は merlin）が制御する下流の Hippo（ヒッポ）細胞内シグナル伝達系が悪性中皮腫で高頻度に不活化していることを世界で初めて示したのは私たちのグループでした。この 10 年間にさらに解析を進め、NF2-Hippo シグナル伝達系が破綻することにより、転写コアクチベーターである YAP1/TAZ が恒常的に活性化することが、悪性中皮腫細胞の生存や悪性化に寄与することを明らかにしてきました。この YAP1/TAZ をいかに制御するかについては協和キリン株式会社と共同研究を行いました。協和キリン株式会社が開発した新規 TEAD 阻害剤（YAP1/TAZ 阻害剤）が悪性中皮腫に効果を示すことがわかり、現在、新規阻害剤の感受性や耐性メカニズムについて詳細に検討しています。

さらに、国際共同研究 ICGC-TCGA のゲノム解析コンソーシアムにも参加し、悪性中皮腫のゲノムの本態の解明に取り組みました（*Cancer Discov* 2018）。実は Hippo シグナル伝達系の構成因子の一つである LATS2 遺伝子が、悪性中皮腫細胞株を用いた解析で約 10% の株で変異していることをわれわれは先に発表していました。この LATS2 遺伝子異常が、国際共同研究による腫瘍組織コホートの解析でも確認されたのは、とても嬉しいものでした。

II. 悪性中皮腫に関する学会活動

この 10 年で、NPO 法人日本石綿・中皮腫学会（JAMIG）の立ち上げにも参画しました。以前までにあった二つの団体が統合され、2019 年 2 月に正式に発足しました。記念すべき第 1 回の日本石綿・中皮腫学会学術集会を 2019 年 9 月に会長として開催させていただき栄誉を賜いました。1 日半の学術集会の後、引き続き市民公開講座を開催しましたが、患者家族の方も多数参加され、本当に熱心に聴講されていた姿が印象的でした。2021 年の 9 月からは 2 代目の理事長として学会運営を担当しています。



分子腫瘍学分野のメンバー 2021年6月10日撮影
(前列中央の白衣・ネクタイ姿が関戸です。)

さらに、悪性中皮腫の国際学会にも携わることになりました。世界中皮腫学会 (iMig) は、悪性中皮腫の医学・医療に関する世界で唯一の専門学会です。3年前より、ボードメンバーに選ばれ、学会の運営に携わっています。選任された時、ボードメンバーは20名でアジアからは2人のみでした。学術集会は隔年に行われていますが2020年に予定された学術集会は1年延期され、2021年5月にWeb開催となりました。シンポジウムの座長を務めるとともに招聘演者として、NF2遺伝子異常を中心にわれわれの長年の研究を発表させていただく機会を得たことは本当に光栄に思いました。ただ、後日オンデマンドで自分の発表シーンを見返すと、英語の発表が拙くて赤面する思いもしました。

おわりに

本邦における悪性中皮腫の研究・診療の大きな転機となったのは、平成17年(2005年)兵庫県の尼崎市で多数の石綿疾患・中皮腫患者が見つかったことが報告された、いわゆるクボタショックでした。私がちょうど現職に就任した時でもあり、ラボの主要テーマに定めたきっかけにもなりました。その後、数年にわたり悪性中皮腫に対する国民の関心が高まったと思います。ただ、悪性中皮腫患者の本邦でのピークは2025～30年ごろと喧伝し過ぎたせいもあり、現在、国内での注目度はやや下がっていますが、国際的な観点からみると、今後も本当に問題が続くことが懸念されています。私はこれからも続けられるかぎり、悪性中皮腫の研究、学会活動に携わっていきたいと考えています。同時に、次世代の研究者・医療者に少しずつバトンタッチしながら悪性中皮腫に取り組む中堅・若手の研究者を育てていきたいと考えています。

最後に、小林がん学術振興会の特集にこのように寄稿できる機会をいただき誠にありがとうございました。貴会のますますの発展を祈念しております。





ドラッグリポジショニング研究の壁との闘い

金沢大学医薬保健研究域医学系 脳・脊髄機能制御学（脳神経外科） 教授
中田 光俊

貴財団の助成を受けた平成 23 年（2011 年）は、米国での 4 年半の研究生活を終えて帰学した後、脳腫瘍研究の実験系を大学院生と構築しながら 4 年が経過していました。大学助教として臨床の傍らで教室の大学院生 1 名、留学生 3 名（写真 1）と研究を進めていました。夜中まで実験結果を議論しながら試行錯誤し、研究を楽しんでいた日々でした。科学研究費のみでは実験費用が不足し、大変有難い貴財団からの助成金でした。

申請課題は悪性脳腫瘍に対して新しい薬物療法を目指したプロジェクトでした。ドラッグリポジショニングはそこ、注目されるようになった研究手法で、既存薬剤を他疾患に応用する研究です。すでにヒトへの安全性が確認されていることから早期に臨床応用が可能です。大学病院で多くの悪性脳腫瘍症例を看取るなかで、何とか早期に臨床応用につながる研究がしたいと考えていました。



写真 1

当教室の大学院生が金沢大学がん進展制御研究所 源 利成教授の研究室で GSK3 β （glycogen synthase kinase 3 β =グリコーゲン合成酵素キナーゼ 3 β ）の研究を行い、悪性脳腫瘍の悪性形質に GSK3 β が重要な役割を果たすことを示す明快な研究結果を得ました¹⁾。これを起点として臨床応用に向けた共同研究が始まりました。文献検索により GSK3 β を阻害する薬剤を複数見だし、そのなかで通常の脳神経外科診療で使用する 4 剤を抽出して、腫瘍再発時に 4 剤併用する少人数の臨床研究を行いました。まだまだ臨床研究の規制が厳しくない緩い時代でした。抗腫瘍効果はまずまずで²⁾、大きく展開するには薬剤メーカーの協力が必要と考えました。しかし、ここで大きな壁が立ちふさがります。4 剤は 4 社の異なるメーカーが販売しており、どの薬剤の効果が最も高いかわからない上、投与容量も通常診療で使用する量を曖昧に使用し、厳密な事前の基礎研究が行われていないことから、薬剤メーカーからはいずれも色よい返事をもらえませんでした。もとより特許切れの薬剤に対して適応拡大のための投資を薬剤メーカーは行わない現実と直面しました。このことから「ドラッグリポジショニングの資金面での難しさと複数の薬剤を併用する臨床研究は進まない」ことを知りました。しかし、この研究を通じて、臨床研究のためにクリアしなければならないステップや特許申請について学びました。

既存薬剤のなかに悪性脳腫瘍に有効な薬剤があることがわかったことから、金沢大学がん進展制御研究所が所有する 1,300 種類の薬物からなる薬剤ライブラリーを用いて、悪性脳腫瘍に対して有効な既存薬剤を探索することにしました。同時期に脳腫瘍幹細胞の共同研究に取り組んでいた金沢大学がん進展制御研究所 平尾敦教授が所有するスクリーニング系を活用し、当教室で独自に確立した脳腫瘍幹細胞株を使用する研究でした。このころ、平成 26 年（2014 年）12 月には立場が現職に変わり、臨床・研究・教育の適切なバランスを考えながら教室運営を担うことになりました。時代の流れもあり、深夜の実験結果検討は行わないことになりました。研究資金の確保は当時も今も頭の痛い課題です。

さて、スクリーニングの結果、複数の候補薬剤があがりました。なかでも抗精神病薬のフルスピレンは低濃度で有効かつ新規性が高く、低分子量であることから血液脳関門も通過すると考えられたため有望でした³⁾。ただし、この薬剤は欧州で日常的に使用されているものの日本での使用実績がない薬剤でした。薬効のメカニズムも明らかにして、いよいよ目の前の患者さんに投与したいと考えました。日本では販売していないため、欧州の学会で複数の先生に声をかけ、薬剤輸入を試みましたが、日本で使用する壁はたいへん高いものでした。この経験から「候補薬剤は日本で薬事承認が得られている薬剤でないと進まない」ことを学びました。

多くのドラッグリポジショニングのための条件を学び、最近、これらをすべてクリアした薬剤を見いだしました。抗真菌薬であるペンタミジンです。ペンタミジンはニューモシスチス肺炎に対する治療薬として広く使用されています。悪性脳腫瘍に対する標準治療薬の副作用出現時に使用する薬剤で、脳神経外科の日常診療で使用経験のある薬剤です。現在、この薬剤の投与歴のある症例の予後を後方視的に解析しています。臨床研究の正式な手続きを踏んで臨床応用に向かいたいと考えています。



2021 年 桜の樹の下で



杉村 隆 先生を偲んで

公益財団法人 日本対がん協会 会長
国立がんセンター 名誉総長
垣添 忠生

日本学士院会員，国立がんセンター名誉総長，東邦大学名誉学長，杉村 隆先生は令和2年(2020年)9月6日，心不全のため94歳で逝去されました。

ここに謹んでご冥福をお祈り申し上げます。

併せて，杉村先生とゆかりの深かった小林がん学術振興会の会誌「展望 No. 15」に杉村先生を偲びつつ，先生の当会との関係や，学問的ご業績の一端をご紹介します。

小林がん学術振興会は，2006年9月大鵬薬品工業株式会社の創立45周年事業の一環として設立されました。杉村先生は発足当社から永年にわたって，当会の顧問として学問的見地から当会の発展に貢献されました。

1969年，当会の会長小林幸雄氏が旧ソ連のモスクワにあった国立がん研究所を訪問された際，ニコライ・ブローニン総長を表敬訪問されました。その際に，総長室の机上にあったフラン基のついた5-FU，フトラフルに眼がいき，日本への導入のきっかけを作られました。さすが！

さらにフトラフルを経口投与するというアイデ

アが発展して，白坂哲彦博士のご努力などによりS-1（またはTS-1）まで到達し，S-1は大鵬薬品の主力製品に育ちました。

杉村先生はこの間，科学者として様々な助言や苦言を当会や大鵬薬品にくださいました。

杉村先生は白坂博士とも親しく，たまたま国立がんセンターの名誉総長室を訪れた白坂先生を捕まえられたのです。「ボタンの掛け違い」のスライドのモデルとして，白坂先生にジャケットのボタンを掛け違えた姿をしてもらい，それを写真におさめて学会でお話しになり，聴衆の爆笑を得た，といったお茶目な側面もありました。

また，杉村先生が文化勲章を受賞され，国立がんセンター・研究所での祝賀会で，何故そうされたのかは思いだせないのですが，西部劇のカウボーイの衣装を身に着けられ，腰にはガンベルトを付け，テンガロン・ハットを覆って参加者を大いに笑わせる，といった洒落な一面もありました。

しかし，科学者としての杉村先生の集中力の高さは，私は分野は違いますが，研究所・生化部での先



2011年小林がん学術振興会贈呈式にて

生のお仕事ぶりを傍らで拝見していて驚嘆いたしました。

ヘテロサイクリック・アミンに関するお仕事を取り分け印象に残っています。タバコの煙に発がん性があるなら、たまたまご自宅で流れてきた秋刀魚を焼く煙をご覧になって、「この煙はどうなのかな？」というそれだけの疑問から研究を開始。

焼魚の煙を集めて、当時使われていたエームズ・アツセイという、細菌の突然変異を利用してわずか2日で結果が得られる方法で調べられたところ、強い突然変異性が認められました。

蛋白質やアミノ酸に加熱調理を加える過程で、それまで知られていなかった強い突然変異物質が生ずる。この事実を把握された杉村先生は、生化学部の総力を挙げ、さらに必要なら他大学や研究所の皆さんの協力を得て、あっという間に、Trp-P-1, Trp-P-2（トリプトファンというアミノ酸を加熱調理することで生じた物質）、Glu-P-1, Glu-P-2（グルタミンから生ずる加熱調理物質）などを続々と発見され構造を決定し、発がん性を証明され、ヘテロサイクリック・アミンという巨大な研究領域を作り上げられました。

これはと思う現象に遭遇したらバシッとグリップして、全力を挙げてそのすべてを明らかにされる。その構想力、組織力は傍らで見えていても驚異的な迫力に満ちていました。

この他にも、先生は数多くのまったく新しい研究領域を切り拓かれました。それらは常に「外国のマネはしない」という先生のオリジナルな発想が発点でした。

杉村先生の師に当たる、中原和郎博士も研究のオリジナリティーに強くこだわられた方でした。杉村先生は、私に対しても「良い師につけ、そうでないと人間は野良犬になる」といつもお話しになっていました。

私は東京大学・泌尿器科で研究の手ほどきを受けました。しかし、これでは到底私が願う研究はできないと考えて、細いツテをたどって当時国立がんセンター研究所・生化学部長だった杉村先生をお尋ねしました。

「そうか。面白いと思うことに全力で取り組みなさい。明日からどうぞ」といわれ、一片の書類を提出するでもなく、人と人の信頼だけで受入れてもらったのです。以来、日中は泌尿器科医として外の病院で働き、夜、国立がんセンターの研究所に通って夢中で仕事をする、という生活を15年ほど続けました。あまりの面白さに泌尿器科の勤務場所も国立がんセンター病院に移したのです。

後に私が国立がんセンターの中央病院長になり、さらに総長になったころも杉村先生からは、組織の長のあり方、人事の大切さ、など人生諸般について仕込まれました。そのお蔭で今の私があると思います。

諸事につけ厳しい方でしたが、杉村先生を存じ上げたことで私の人生は間違いなく大きく変わったと思います。人生で一瞬交錯した若者にこれだけの影響力を与えられた杉村先生のご学恩に深く深く感謝しつつ、偲ぶ記事を終わりたいと思います。

杉村先生、ありがとうございました。



白坂 哲彦 先生との出会い

公益財団法人 小林がん学術振興会 学術賞選考委員会委員長
九州大学 名誉教授
公立学校共済組合 九州中央病院 院長
前原 喜彦

白坂哲彦先生は私の学問の師のお一人です。ご逝去されましたこと、誠に残念でなりません。今でも私の心の中は喪失感に満ちています。白坂先生がこれまで歩んでこられた人生に心から敬意を表し、白坂先生との出会いについて記します。

私、前原喜彦は1977年3月、九州大学医学部を卒業後、九州大学第二外科（井口 潔教授主宰）に入局し、第二外科と麻酔科で研修の後、1979年4月より2年間、大学院生として大阪大学蛋白質研究所の藤井節郎教授の下で癌における核酸代謝の研究に従事しました。外科学が学問としてさらに発展するためには、生化学や分子生物学の進歩を取り入れることが必要不可欠であると思っていましたので、胸躍らせて大阪へ向かいました。

白坂先生は藤井先生の下で文部教官助手を務められていました。助手とはいっても、大学の基礎教室は教授1、助手2のポストが大半であり、白坂先生は教室のナンバー2の立場として藤井先生から全幅の信頼を得ていました。藤井先生と白坂先生の人間関係は「ボス」、「テツ」と呼び合う関係で、さながら現在放映中のNHK大河ドラマ『青天を衝け』の徳川慶喜と平岡円四郎の関係のようでした。

教室の研究の大きな柱は、癌における核酸代謝と抗癌剤のメカニズム研究でした。藤井先生の意向を汲んで、白坂先生は総勢30名近くの俊傑ぞろいの研究員、大学院生に号令をかけ、日夜研究に取り組んでいました（図1）。

私の研究スタート時、白坂先生より次のように言



図1 藤井研テニス大会のあとの集合写真（1980）

懐かしく楽しい思い出のひとつです。皆から、福島博士は福島さん、池中君は池ちゃん、私、前原は前ちゃんと呼ばれていました。

われました。「研究は一人ではできない。仲間との阿吽の呼吸で行う協同作業だ。よって、相手が何を考えているのか表情から以心伝心読み取らないといけない。ボスはタバコが好きで、特にカンファレンスの間、タバコ服の後によいアイデアがでてくる。しかし、ご自分では絶対に火をつけない。君たち新入大学院生は常にポケットにライターを忍ばせ、ボスの気持ちをとっさに察知して火をつけてあげなければならない。これは訓練である」と。

今では有り得ない訳のわからない理屈で納得させられ、見ていると確かに藤井先生がタバコを手にするやいなや、どこからともなくライターを持った多くの手が伸びてきて、先生の一服が始まります。伸びてきた手の中でも、私と同学年で先に理学部の大学院に入学していた池中一裕君の対応がずば抜けていました。池中君は後に39歳の若さで国立生理学研究所の教授に就任し、脳生化学者として世界に名を馳せるとともに、多くの人材を育て全国に教授を輩出されました（池中君は私の教授退任祝賀会の折、特別講演をお願いしておりましたが、他界されました。無念の一言です）。正直、私もしつこく始めたことでありましたが、藤井先生のタバコに火をつけることができた時の何ともいえない達成感には内心驚きました。

藤井先生は、抗癌剤フトラフル®の活性基はウラシル基の5の炭素の位置にフッ素がついた5-FUなので、フトラフル®とプリンやピリミジンの塩基やヌクレオシドを同時投与するとフトラフル®の抗腫瘍効果や副作用が修飾され、大きく変化するのではないかという考えをもたれていました。教室を挙げて研究に取り組んだ結果、以下の新事実が明らかとなりました。

1. フトラフル®とプリン、ピリミジンの塩基やヌクレオシドを同時投与すると、フトラフル®の抗腫瘍効果が増強され、また副作用の程度も増すこと。

2. 数あるプリン、ピリミジンの塩基、ヌクレオシドの中で、フトラフル® 1:ウラシル4のモル比で併用した時が、抗腫瘍効果増強と副作用増加の差が最も大きいこと。

3. 5-FUの分解のKm値はウラシルのKm値の4倍大きく、5-FUのリン酸化のKm値はウラシルのKm値より10分の1小さいこと。よって、フトラ



図2 白坂先生と前原がともに写った写真
1981年、大阪大学蛋白質研究所機能制御部門のカンファレンスルームで、白坂先生に博士論文を指導いただいている場面。

フル®とウラシルを同時投与すると、ウラシルが先に分解され、5-FUはリン酸化の方向に向かい抗腫瘍効果増強につながること。

フトラフル®とウラシル併用の理論と根拠に関する研究成果は池中君の博士論文として昇華し、私も藤井研で行った研究『ヒト癌組織における核酸と5-FU代謝』で博士号を取得することができました（図2）。

1983年にフトラフル®とウラシルが1:4に配合された新薬『UFT』は保険承認され、最大11癌腫、世界61か国で投与される抗癌剤へと成長を遂げました。UFTと前後して、ノイエル®, フオイパン®, フサン®, エフオーワイ®, メバロチン®などの薬剤も藤井先生の下から世に出て行きました。藤井先生の創業する力の凄さを改めて実感します。

藤井先生は、1984年大阪大学の教授任期を残して、大塚製薬琵琶湖研究所に白坂先生とともに移られ、UFTに続く抗癌剤の開発に取り組みられました。しかしながら、有望な薬剤の創業まであと一步のところまで藤井先生は病に倒られました。白坂先生はその後の行く末に悩む中、1990年大鵬薬品工業株式会社の小林幸雄社長（当時、現特別相談役）の招きで大鵬薬品の創業センター病態医化学研究所の所長となり、藤井先生の遺志を継いでUFTを越える抗癌剤の創業を目指して再出発されました。

白坂先生は、これまでの研究からウラシルよりも180倍強い5-FUの分解抑制作用をもつCDHPの存在を明らかにされていきました。さらに、オキソソ酸

カリウムが腸管上皮細胞に取り込まれた後は局所でのみ 5-FU のリン酸化を阻害するので、抗腫瘍効果を減弱することなく消化管毒性を軽減させるという事象を発見されました。きっかけは、UFT の開発段階でご自身のお父上に UFT を治験投与された時の経験から、UFT の消化管毒性の軽減が急務であると痛感されたことによると推察します。

その後、大鵬薬品病態医化学研究所を挙げての膨大な研究により、フトラフル® に、5-FU の分解を抑制する CDHP と 5-FU の消化管毒性を軽減させるオキソン酸カリウムを 1 : 0.4 : 1 の割合で配合した『S-1』の創薬が実現することになります。1999 年、S-1 は胃癌で保険承認されたのを皮切りに（図 3）、7 癌腫、世界の 46 か国で投与される抗癌剤へと発展を遂げています。藤井先生が亡くなられてからここに至るまで、すでに 10 年の月日が流れています。

S-1 の誕生に至るまでの経緯を考えた時、多くの方々の協力なしでは成し得なかったものと思っています。特に大鵬薬品の福島正和博士と広実病院の軸屋紘蔵先生（故人）のご協力、小林幸雄社長の絶大なご支援のお陰と信じ、あえてお名前を記させていただきます。

私が S-1 の驚異的な効果を認識した時、S-1 創薬は漢方薬の完成形であると確信しました。漢方薬の成書には、様々な生薬を併用する根拠として『君薬—主成分』、『臣薬—君薬の効果を高める』、『佐薬—君薬の副作用を軽減する』、『使薬—有効成分が対象部位に届くのを助ける』とあります。S-1 に当てはめると、君薬が 5-FU、臣薬が CDHP、佐薬がオキソン酸カリウム、使薬がフトラフル® の化学構造の一部フラン環に相当することになります。以上のことを踏まえますと、白坂先生は東洋医学の考え方を西洋医学へ導入され、創薬として具現化された先駆的な研究者であるといえます。その偉業で、2002 年には杉村 隆先生のご推薦で、名誉ある高松宮妃癌研究基金学術賞を受賞されました。



図 3 新聞記事

1998 年、日本癌治療学会において前原が胃癌に対する S-1 の効果を発表した際、新聞に取り上げられた記事。

白坂先生が歩まれた道のりを考えると、白坂先生を駆り立てた原動力は何だったのでしょうか。藤井先生はいつも口癖のように「わが国から創薬で世界中のがんで悩める患者さんに笑顔届けたい」といわれていました。白坂先生も藤井先生と同じ思いをもって、がんの患者さんのために全力で走り続けてこられたのではないかと思います。

振り返って私自身の人生を考えた時、白坂先生との出会いは紛れもなく僥倖ともいえるもので、藤井研での 2 年間のみならず、その後も長きにわたってご指導、ご教示いただけたことは私にとって好運でした。現在、九州大学を退任して早や 3 年、研究を離れ診療に迫られる日々を送っていますが、今でも白坂先生の気迫のこもった叱咤激励の声が聞こえてくるようです。

「どんな困難な中であっても、科学に基づいて考え、諦めずに努力せよ」と。

第 14 回研究助成の研究結果報告（要旨）

<第 14 回革新的研究助成 基礎>

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

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

研究結果: 今後のがんゲノム医療の成功のためには、ゲノム診断手法の確立だけでなく、その後の治療選択や治療効果の向上の達成が必須である。本研究により、アジアに高発する卵巣明細胞がんでは、卵巣がん全体における割合だけではなく、年間の発生数としても欧米と比して本邦で多いこと、漿液性がんだけでなく明細胞がんにおいても、相同組換え修復欠損（HRD）表現型を示す症例の存在が示唆された。また、RET 遺伝子については、非ホットスポット変異に対しても RET キナーゼ阻害薬の奏効がみられること、またがんゲノム医療現場では、ドライバー変化と考えられる新規変異群が存在することを明らかにした。前者については、PARP 阻害薬による卵巣明細胞がん治療の可能性が考えられる。一方、後者については RET キナーゼ阻害薬の適応範囲の拡大が見込まれる。今後、患者試料のオミクス解析や変異タンパク質の *in silico* 解析、機能解析などを行うことにより、がんゲノム医療拡大に資する知見を獲得していく。

<第 14 回先駆的研究助成-1 基礎>

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

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
池田 和博

研究結果: がん細胞に特異的な代謝リプログラミングを標的とした新しい診断・治療法の可能性が注目されている。近年、従来より報告されてきた解糖系の亢進に加え、ミトコンドリアによるエネルギー産生経路もがんの増殖・転移などに重要であることが明らかになりつつあるが不明な点が多い。われわれは、ミトコンドリア呼吸鎖をさらに巨大な超複合体にする形成促進因子 COX7RP を世界に先駆けて発見し、効率的な呼吸反応と ATP 合成を可能にすること、ならびに乳がん、子宮体がんの悪性化に関与することを見いだした。本研究では、COX7RP の様々ながん種における発現と細胞増殖における役割を、樹立した患者由来がん細胞（PDC）を活用して明らかにした。また、腎がん患者由来 PDC を用いた解析によって、DPP4 ががん幹細胞性にも基づくチロシンキナーゼ阻害剤抵抗性に寄与することを示し、代謝性疾患とがんとの接点を明らかにした。このようなミトコンドリアを標的候補とするエネルギー代謝制御は、がんの新しい診断・治療戦略として応用可能であると期待される。

国立がん研究センター研究所 がん治療学研究分野
萩原 秀明

研究結果: SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体は、BRG1 を含む複合体と BRM を含む複合体から成るクロマチンリモデリング複合体ファミリーの一員である。BRG1 と BRM の両方が欠損したがん（SWI/SNF 欠損がん）はいずれのがん種においても未分化がんであり悪性度が高く予後の悪いがんである。そこで本研究では、SWI/SNF 欠損がんにおける有望な治療標的を同定することで、SWI/SNF 欠損がんを対象とした合成致死治療法の開発を目指す。SWI/SNF 欠損がんが依存するクロマチンリモデリング複合体を探索した結果、X 複合体を同定した。SWI/SNF 欠損型細胞株において、X を抑制すると致死性を示したが、BRG1 を強制発現させると、その致死性は救済された。これらの結果から、BRG1 と BRM の両方が欠損した細胞は、細胞生存のために X に依存していることが考えられた。このように本研究では、SWI/SNF 欠損がんに有望な治療標的としてクロマチンリモデリング複合体因子 X を同定した。

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

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
柴田 淳史

研究結果: 免疫チェックポイント治療の発展により、免疫治療はがん治療の新たな主軸となりつつある。しかしながら、免疫チェックポイント単剤では十分な治療効果が得られないケースが多く存在し、その原因解明と治療効果増進のための新規治療戦略の提案が求められている。免疫チェックポイント治療を行う上での治療パートナーとして、既存のがん治療三本柱である化学療法および放射線治療が有効であるかどうか、これまで多くの臨床試験が試されている。これまでの様々な研究から、化学療法および放射線治療によって誘発される DNA 損傷は、がん細胞内に損傷シグナルを誘発し、そのシグナルが免疫活性化と抑制の両方を引き起こすことが明らかになりつつある。われわれの研究室では、化学療法や放射線治療に発生する DNA 損傷シグナル伝達因子 ATR/Chk1 が、免疫チェックポイントの標的分子である PD-L1 発現誘導を引き起こすことを発見し報告している（*Permata, et al: 2019; Sato, et al: 2017*）。しかし、一方で前述のように DNA 損傷シグナルは免疫活性化を惹起することも知られているが、その分子機構については未だ多くが明らかになっていない。そこで本研究では、免疫活性化の一つの重要な因子である HLA 抗原提示に着目した。化学療法や放射線治療時に生じる DNA 損傷が HLA を介した抗原提示を引き起こすことは古くから知られていたが、その分子機構はほとんど未解明である。本研究では HLA 抗原提示の主原因である抗原の産生機構について着目し、その分子機構解明のための研究を行った。本研究成果は、がん細胞内の抗原産生源の理解につながり、特に化学療法/放射線および免疫チェックポイント阻害剤併用治療を行う際の、新規がん治療標的分子の提案に貢献すると考えている。

がん関連転写因子を標的としたペプチド創薬研究

国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部
出水 庸介

研究結果: 転写因子は様々ながんの進行に関与しており、低分子を中心とした分子標的治療薬の開発が盛んに行われている。また、近年では転写因子に結合するタンパク質-タンパク質相互作用 (PPI) 阻害ペプチドが新たな創薬モダリティとして注目されている。本研究では、細胞内のがん関連転写因子を標的とした PPI 阻害剤、さらに PPI 阻害ペプチドを利用した標的タンパク質分解誘導剤の開発を目指した。2020 年度は、乳がん細胞の増殖に関与する ER, 前立腺がんの増殖に関与する AR を標的とした分解誘導ペプチドの開発に成功したので、その詳細を報告する。

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

京都大学大学院医学研究科 地域医療システム学講座
中西 祐貴

研究結果: 大腸がんは、本邦のがん罹患の第 1 位、がん死の第 2 位を占める。特に遠隔転移を伴う大腸癌の予後は悪く、治療成績の改善は喫緊の課題である。近年注目される癌免疫療法は複数の癌腫において有効性が確認されているが、大腸癌においてはごく一部の症例のみでしか奏効せず、治療抵抗性メカニズムの解明および新規治療戦略の樹立が強く期待されている。一方、癌幹細胞は癌の発生・維持に加えて浸潤や転移など発癌の各ステップで重要な役割を果たすとされている。本研究では、大腸癌幹細胞に高発現し、免疫原性を調節する因子の同定と、同分子の阻害が癌に及ぼす効果について検討した。それにより、ヒト大腸癌に対する癌幹細胞を標的とした新規癌免疫療法の開発に向けた基礎的知見を得ることができた。

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

鳥取大学医学部医学科 ゲノム再生医学講座 分子医学分野
中村 貴史

研究結果: 生きたウイルスを利用したがんウイルス療法は、感染した細胞・組織内で増殖伝播しながらそれらを死滅させるウイルス本来の性質をがん治療に利用する方法であり、第一に感染したがん細胞・組織内における増殖伝播を介した腫瘍溶解、第二にそれに伴う抗腫瘍免疫の賦活化など多様な作用機序を有する。これまでの研究では、第一の作用機序に焦点を当て、がんにおける MAPK/ERK 経路の制御異常を指標にして、腫瘍のみを標的破壊するがん治療用ワクシニアウイルスの開発に成功した。そこで本研究では、第二の作用機序である抗腫瘍免疫の制御に焦点を当て、より高い抗がん効果を発揮する次世代がん治療用ワクシニアウイルスによる革新的がんウイルス療法の確立を目指す。まず、がん治療用ワクシニアウイルスに、複数の外来遺伝子を同時に搭載発現するシステムを構築した。本システムを用いてがん治療用ワクシニアウイルスに免疫制御遺伝子を搭載発現させることにより、従来のがん治療用ワクシニアウイルスと比べ、抗がん効果を増強した次世代がん治療用ワクシニアウイルスシーズの取得に成功した。今後は、この次世代がん治療用ワクシニアウイ

ルスの作用機序をより深く解明するとともに、早期実用化を目指してトランスレーショナルリサーチを推進する。

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

神戸大学大学院医学研究科 生化学・分子生物学講座 病態シグナル学
水谷 清人

研究結果: 一般にがん細胞は原発巣では増殖し運動するが、血中循環中では増殖や運動を停止し、転移巣では増殖や運動を再開する。また、がん細胞とその幹細胞との間の形質転換でも増殖・運動の停止・再開が認められる。しかし、この増殖・運動の停止・再開のスイッチ機構は不明である。本研究では、がんの発症と転移の過程におけるがん細胞とその幹細胞の増殖・運動の停止・再開のスイッチ機構を解明することを目的とし、細胞接着分子ネクチン-4, 成長因子受容体 ErbB2 および細胞外基質受容体インテグリン $\alpha 6 \beta 4$ がこの機構に果たす機能の解析を行った。その結果、ネクチン-4 が、ErbB2 および ErbB2 バリエントの p95-ErbB2 と結合し、PI3K-AKT 経路や Hippo 経路の活性化、転写因子 SOX2 の発現促進、非接着状態におけるがん細胞の増殖を亢進した。これらの分子の発現や結合により、がん細胞の増殖・運動の停止・再開のスイッチ機構の一端を解明した。

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

国立がん研究センター研究所 細胞情報学分野
山本 雄介

研究結果: 活性化型 KRAS 変異を有する肺がんは、肺がん全体のうちかなりの割合を占めており、予後不良を伴っている。近年、特定の活性化型 KRAS 変異を有する肺がんの分子病態の理解が進み、薬剤の開発が可能になってきたが、KRAS 全体に対する治療法は依然として確立していない。申請者らはこれまでに、活性化型 KRAS 変異を有する肺がん細胞に対して、選択的に抗腫瘍活性を呈する薬剤のスクリーニングを行ってきた。その結果、yes-associated protein 1 (YAP1) 阻害剤であるベルテポルフィンと同定した。ベルテポルフィンを投与すると、*in vitro* では KRAS 変異肺がん細胞の生存率が著しく低下し、*in vivo* では KRAS による肺がん発生が抑制された。ベルテポルフィン処理と siRNA による YAP1 ノックダウンの比較機能解析により、ベルテポルフィンの抗腫瘍活性は、少なくとも部分的には YAP1 の阻害とは無関係であることが明らかになった。また、全トランスクリプトーム解析により、ベルテポルフィン処理と YAP1 ノックダウンの間で、KRAS 変異肺がん細胞の発現プロファイルが顕著に異なることが明らかになり、KRAS 変異肺がんにおけるベルテポルフィン処理の効果に ER ストレス経路が選択的に関与し、アポトーシスによる細胞死をもたらすことが判明した。これらのデータは、KRAS による肺の腫瘍化における脆弱性を明らかにするための新たな知見を提示するものである。

<第14回先駆的研究助成-1 臨床>

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マブ抵抗性 ATL 細胞の 解析と新規併用療法の開発

名古屋大学大学院医学系研究科 分子細胞免疫学

石田 高司

研究結果: 本研究では、前向き多施設共同臨床試験，“成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）に対するモガムリズマブ治療中の免疫モニタリング（UMIN000008696）”に登録され、モガムリズマブ治療を受けた患者を主な対象とし、時系列試料を解析した。本研究期間内には、当初予定していたシングルセルトランスクリプトーム解析実施に至らなかったが、モガムリズマブ治療介入前試料の包括的ゲノム解析、免疫学的解析により、モガムリズマブ治療後の経過を予測可能なバイオマーカーを複数明らかにした。以下に三つ、要点を記載する。

1. *CCR4* 遺伝子異常を有する症例では、ATL に対する根治治療と考えられている同種造血細胞移植療法を行わなくとも、モガムリズマブ治療で長期生存が可能である。2. *TP53* 遺伝子異常を認めるケースでは、モガムリズマブ治療反応性が不良であり、その生命予後不良性は、同種造血細胞移植療法でも、克服困難である。3. 宿主液性免疫の quality（末梢血単核球 IgG 重鎖のレパトア多様性）および quantity（末梢血単核球中 CD2⁺CD19⁺B 細胞比率）は、モガムリズマブ治療後の経過を規定する重要な因子である。本研究で明らかとなった所見は、臨床現場で ATL 患者の福音となり得るものである。

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

京都大学大学院医学研究科 発達小児科学

梅田 雄嗣

研究結果: 本研究では難治例が多い小児・AYA 世代固形腫瘍を対象として、抗ヒト CD146 抗体の *in vitro*, *in vivo* 抗腫瘍効果の検討および治療薬候補の起点となる抗ヒト CD146 抗体分子の創出を目的として実施した。抗ヒトポリクローナル抗体および shRNA を用いた実験により、CD146 は代表的な骨・軟部悪性腫瘍である横紋筋肉腫に対する治療ターゲットとなる可能性が確認された。今後は抗ヒト CD146 モノクローナル抗体を作成し、患者由来腫瘍を用いた異種移植（PDX）モデルを用いて新規治療薬としての有用性を検討する研究を継続していく予定である。

＜第13回先駆的研究助成-2 特別萌芽的研究 継続助成＞

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いくことを目的とする。2019 年度に引き続き、中性 pH 条件で活用可能な試薬活性化条件の最適化を進め、保管安定性に優れる ADC の合成法を見いだすことに成功した。

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。昨年度は、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: diagnosing *in situ* and immunofluorescence-labelled cleared onco-samples (DIIFCO) 法の考案・整備した。研究成果は本研究助成にサポートを受け、申請者を筆頭著者・責任著者として英科学誌で報告した (Tanaka N, *et al. Nat Biomed Eng* 4 (9): 875-888, 2020.)。DIIFCO 法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 発現の同時解析ができる。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初めて可能となった。本年度は、①DIIFCO 法を利用して、最新の膨張顕微鏡下に *in situ* hybridization 法が可能なイメージングプロトコル開発を進めた。特に *in situ* hybridization 法に優位性のある lncRNA 解析は、ナノレゾリューションで RNA 局在 (核外/核内/核小体内等) の定量的カウントが可能となった (論文準備中)。さらに最新のスペクトル顕微鏡を利用した解析プラットフォームを導入し、②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シングルセルパソロジーを確立した。次世代免疫チェックポイント分子: LAG3/TIM3/TIGIT の発現解析では、同分子群を 1 細胞レベルで共染・カウントすることで、腎がん悪性度の層別化が可能なことを世界で初めて見いだした (Takamatsu K, Tanaka N [corresp], *et al. Nat Commun* 2021 in revision)。また、PD-1 治療後に経験する臨床の急激な病勢進行の原因として、腎がん組織で近接する腫瘍特異的な CD39⁺PD-1⁺CD8⁺T 細胞と PD-1⁺Treg 細胞が形成するニッチ構造を明らかにした (Murakami T, Tanaka N [corresp], *et al. Cancer Immunol Immunother* 2021 in revision)。DIIFCO 法を中心とするこれら新規がんイメージングは、われわれが目指す「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であり、「ベンチからベットサイド」を可能にする社会への波及効果が期待できる結果となった。

<第14回先駆的研究助成-2 特別萌芽の研究>

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

日本大学医学部 生体構造医学分野
加藤 侑希

研究結果: 抗PD-1抗体などの免疫チェックポイント阻害療法 (ICI) 単独での奏効率は、効果を示すがん種においても20%程度であり、不応例に対する併用療法の開発と奏効例を選別するバイオマーカーの探索が、重要な課題となっている。われわれは、これまでの研究からヒトがん組織において、脂肪酸不飽和化酵素 stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD1) の高発現が、抗腫瘍 CD8 陽性 T 細胞の誘導・腫瘍内浸潤を抑制することを見いだしている。そこで本研究では、SCD1 の抗腫瘍免疫応答への関与および、それを標的としたがん免疫療法の可能性を検討した。その結果、SCD1 阻害剤が免疫抑制を解除し、ICI の臨床効果を向上させる併用薬になり得る可能性を明らかとした。さらに、SCD1 関連分子および代謝産物が ICI の奏効や予後を予測するバイオマーカーとして有用である可能性も示せた。

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

国立がん研究センター研究所 ゲノム生物学研究分野
中奥 敬史

研究結果: がんゲノム医療の広がりの中、患者・薬剤感受性情報と紐付いたがんゲノムの実世界データの蓄積が進みつつあるが、変異による治療薬の感受性は多様であり、変異に応じた最適な選択方法は十分に確立されていない。その解決に、申請者が報告してきた *in vitro* 実験データと分子動力学シミュレーションを組み合わせた変異に応じた感受性薬剤選択の手法 (Nakaoku T, *et al.*: *Nat Commun* 2018, Wirth, Kohno, *et al.*: *JCO Pres Oncol* 2019) は、その拡張によってより多くの変異に対して薬剤感受性情報が付与でき、がん個別化医療への寄与が期待できる。本研究により大規模ゲノム情報からキナーゼ遺伝子変異情報を基に、阻害剤との相互作用に重要な薬剤側、タンパク質側の構造の観点から、薬剤耐性変異に影響を受けにくい作用機作をもつキナーゼ阻害剤開発に向けた創薬アイデアを得ることを目的とする。RET キナーゼを対象に、キナーゼドメインの精製タンパク質から複数の阻害剤との共結晶構造を取得することができた。その構造情報に対して変異導入し、分子動力学シミュレーションを行うことで薬剤感受性データを取得している。また、変異体の発現細胞とタンパク質を複数用意しており、変異ごとの薬剤選択の最適化を目指した実験データを取得している。これらのオリジナルの結晶構造を用いた実験データと同化した分子シミュレーション駆動型アプローチによって、変異に応じた薬剤感受性の定量法の確立のためのデータ収集が進んできた。

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—

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
西尾美和子

研究結果: 慢性活動性 EB ウイルス感染症（CAEBV）は、EB ウイルスが T もしくは NK 細胞に感染し、活性化、腫瘍化して発症する。T、NK 細胞の腫瘍であると同時に炎症性疾患でもある。希少かつ難治性疾患であり、唯一の根治療法は造血幹細胞移植である。造血幹細胞移植以外の根治療法は未だない。発症機構の解明とそれに基づいた有効な薬剤の開発は喫緊の課題である。本研究では、6 名の CAEBV 患者の末梢血単核細胞からセンダイウイルスベクターを用いて CAEBV 患者由来 iPS 細胞を樹立することに成功した。作製した疾患 iPS 細胞の評価はアルカリホスファターゼ染色、未分化マーカー発現を免疫蛍光染色法とリアルタイム PCR 法で確認した。今後、樹立した CAEBV 患者由来 iPS 細胞を用いて各種細胞に分化誘導することで、*in vitro* での CAEBV 発症を実証し、創薬スクリーニング系を構築することで分子発症機序に基づいた新規治療法の開発を目指す。

公益目的事業 1

第 15 回研究助成者一覧

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	該当なし	
臨床	坂田(柳元)麻実子	筑波大学医学医療系 血液内科
	研究課題名	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫におけるトランスレーショナルリサーチ
	受賞理由	受賞者は、AITL において腫瘍細胞とそれを取り巻く微小環境細胞の両者に特徴的なゲノム異常の存在を明らかにし、それらの分子病態の研究から有望な治療薬を見いだして、動物実験から臨床試験へと発展させている。腫瘍細胞のゲノム異常について、自ら同定した RHOA タンパク質の高頻度変異である G17V 変異に着目した研究を進め、G17VRHOA 変異陽性例が VAV1 蛋白と特異的に結合することで、また変異陰性例では VAV1 遺伝子自体に変異がみられ VAV1 のリン酸化が亢進することを見いだした。すなわち、AITL において「RHOA-VAV1 シグナルの活性化」が発がんの鍵となっていることを明らかにした。そして「RHOA-VAV1 シグナルの活性化」が他の血液がんに対して用いられているダサチニブによって阻害されることを <i>in vitro</i> 解析で見いだした。次いで、独自に作成した AITL モデルマウスを利用した治療実験においてダサチニブの <i>in vivo</i> での効果を実証した。 <i>In vitro</i> の研究成果を裏付けるべく、再発難治 AITL へ投与するフェーズ 1 試験でも 5 例中 4 例で部分奏効が認められた。現在ダサチニブ適応拡大を目指した PII の医師主導治験を開始している。一連の研究成果は RHOA 変異のある他のがんの病態研究および治療戦略に多大な貢献をする可能性がある。

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

	研究者氏名	所属機関名
基礎	五十里 彰	岐阜薬科大学生命薬学大講座 生化学研究室
	研究課題名	微小環境の構築阻害に基づく抗癌剤耐性克服薬の創製
	遠西 大輔	岡山大学病院 ゲノム医療総合推進センター
	研究課題名	ハイブリッド遺伝子変異を標的とする難治性悪性リンパ腫の新規免疫治療の開発
	大橋 圭明	岡山大学病院 呼吸器・アレルギー内科
	研究課題名	REIC 遺伝子発現アデノウイルスベクターによる EGFR 肺がんに対する革新的腫瘍免疫療法の開発
	川崎 健太	慶應義塾大学医学部 坂口光洋記念講座（オルガノイド医学）
	研究課題名	膵・消化管神経内分泌癌の転写因子阻害による新規治療法開発
	齊藤 康弘	慶應義塾大学 先端生命科学研究所
	研究課題名	アミノ酸トランスポーターの細胞内局在を標的とした新規乳がん治療法の開発
	高橋 良太	東京大学 保健・健康推進本部
	研究課題名	膵臓癌における細胞接着因子を標的とした新規治療法についての検討
	玉井 恵一	宮城県立がんセンター研究所 がん幹細胞研究部
	研究課題名	ユビキチン-プロテアソーム系による、静止期がん幹細胞の制御機構を破綻させる化合物の開発
	渡部 昌	北海道大学大学院医学研究院 生化学分野 医化学教室
	研究課題名	がんドライバーユビキチンリガーゼの機能解明を基盤とした新規創薬シーズの開発

	研究者氏名	所属機関名
臨床	國本 博義	横浜市立大学医学部 血液・免疫・感染症内科
	研究課題名	高リスク急性骨髄性白血病の抗がん剤耐性機構を標的とした新規治療戦略の確立
	塚原 智英	札幌医科大学医学部 病理学第一講座
	研究課題名	がん幹細胞抗原を標的とした高悪性度肉腫に対する新規 CAR-T 細胞療法の開発
	並川健二郎	国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科
	研究課題名	進行期悪性黒色腫に対する免疫チェックポイント阻害薬投与前後の血中循環腫瘍 DNA に基づいた早期効果判定方法の探索
特別萌芽的研究	籠谷 勇紀	愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫応答研究分野
	研究課題名	固形がんに対する特異的な薬剤送達システムを搭載した CAR-T 細胞療法の開発
	北嶋 俊輔	公益財団法人がん研究会がん研究所 細胞生物部
	研究課題名	葉酸代謝経路による抗腫瘍免疫応答制御機構の解明および新規治療法の開発
	増田 健太	慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室
	研究課題名	卵巣癌の化学療法後微小残存病変に対する新規治療標的の同定
(第十四回継続助成) 特別萌芽的研究	加藤 侑希	日本大学医学部機能形態学系 生体構造医学分野
	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
	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～





血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫における トランスレーショナルリサーチ

筑波大学医学医療系・血液内科
坂田（柳元）麻実子

はじめに

この度はわれわれの研究を第 15 回革新的研究小林がん学術賞に選んでいただき、ご関係の皆様たいへん感謝申し上げます。本稿では、われわれは血液がんの一つである T 細胞リンパ腫の亜型である「血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（angioimmunoblastic T-cell lymphoma: AITL）」を研究テーマとしてゲノム異常、変異体蛋白の分子病態、マウスモデルによる疾患の再現と標的治療モデルの樹立、臨床応用という基礎研究からトランスレーショナルリサーチまで一貫して取り組んで参りました。本項目では、これまでの研究活動についてご報告させていただきます。

I. 背景

1. AITL の分類について

悪性リンパ腫は、「腫瘍細胞が成熟リンパ球に類似した性質をもつ血液のがん」を総称する。悪性リンパ腫の分類は、近年では、World Health Organization (WHO) 分類が一般的に用いられる。最近では、2017 年に第 4 版改訂版が出版され、これによれば約 150 種類の疾患に詳細に分類される。多数の病型に分類される背景には、疾患毎に臨床経過や治療方法の選択が異なるためである。

悪性リンパ腫は、歴史的に、ホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫に分類されてきた。非ホジキンリンパ腫は腫瘍細胞の性質から、B 細胞性と T/NK 細胞性に大別される。ホジキンリンパ腫についても、現在では B 細胞性リンパ腫の一つであることが知られる。

T/NK 細胞性リンパ腫は約 30 種類の疾患に分類され、本研究の対象である AITL はこの一つである。現在の AITL に当たると思われる症例について

は、1970 年代より報告が散見されるようになったものの、この時期の報告では、腫瘍（血液がん）ではなく、免疫異常と考えられてきた。1978 年に本邦の下山らにより AITL は T 細胞リンパ腫、すなわち血液がんであることが提唱された。

T/NK 細胞性リンパ腫は、本邦においては、HTLV-1 感染が原因として知られる成人 T 細胞性白血病リンパ腫（adult T-cell leukemia/lymphoma: ATL）の頻度が最も高く、末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型（peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: PTCL-NOS）、AITL が次ぐ（日本血液学会 血液疾患症例登録を参照）。しかしながら、ATL の頻度には極めて地域差が大きく、HTLV-1 感染者が多くみられる九州・沖縄地方では ATL の頻度が高いが、HTLV-1 感染者がまれな地域では、PTCL-NOS や AITL の割合が高い。

AITL の腫瘍細胞は、網羅的遺伝子発現プロファイル解析によって T ヘルパー細胞の一種類として同定された T 濾胞ヘルパー（T follicular helper: Tfh）細胞に類似することが報告された。こうした Tfh 細胞としての性質は免疫組織学的染色により確認され、現在では Tfh 細胞をもつ腫瘍の定義にも利用されている。特に WHO 分類第 4 版改訂版では、従来 PTCL-NOS と分類されてきた疾患の一部では、腫瘍細胞が Tfh 細胞の性質をもつことから、T 濾胞ヘルパー細胞形質を伴う節性末梢性 T 細胞リンパ腫（nodal peripheral T-cell lymphoma with Tfh phenotype: nPTCL-Tfh）として分類することが提案された。また、まれなリンパ腫である濾胞 T 細胞リンパ腫（follicular T-cell lymphoma: FTCL）の腫瘍細胞も Tfh 細胞の性質をもつことが知られる。そこで、AITL, nPTCL-Tfh, FTCL について、「Tfh 細胞の性質をもつ PTCL」を包括する疾患概念として、AITL and other nodal lymphomas of Tfh

cell origin (以後は PTCL-TFH と称する) との概念が提唱されている。Tfh 細胞の性質の診断基準としては、WHO 分類第 4 版改訂版においては、PD1 (CD279/PDCD1), CD10, B-cell lymphoma (BCL6), C-X-C motif chemokine ligand 13 (CXCL13), inducible T-cell co-stimulator (ICOS), signaling lymphocytic activation molecule-associated protein (SAP), C-X-C motif chemokine receptor 5 (CXCR5) のうち二つ (なるべくは三つ) が陽性の場合に診断することが提唱された。

AITL の腫瘍細胞は実際に Tfh 細胞としての機能の一部を保持していると考えられており、例としてケモカインの一つである CXCL13 は、生理的には、リンパ節の濾胞において、B 細胞を中心とする様々な免疫細胞の遊走に重要であることが知られているが、腫瘍組織に多様な免疫細胞が浸潤するのに役立っていると考えられている。AITL に浸潤する免疫細胞として、代表的なのは Epstein Barr ウイルス (EBV) 陽性 B 細胞、好酸球、マクロファージである。さらには、「血管」と疾患名にあるように血管の増生が顕著にみられ、これらの多くは高内皮細静脈 (high endothelial venule: HEV) であると考えられている。また、濾胞樹状細胞 (follicular dendritic cell: FDC) の増生も特徴的である。AITL の腫瘍細胞の一部は HEV あるいは FDC の構造に沿うようにして分布することが知られており、HEV や FDC から増殖や生存に関わるシグナルを受け取っている可能性があると考えられてきた。

また、PTCL-TFH に属する腫瘍は、ゲノム異常という観点からも AITL に類似のパターンをとるが、この点については後述する。

2. AITL の臨床症状および検査所見における特徴

AITL は 60 歳代 (62~67 歳) に発症することが多く、高齢者に多い疾患である。これは、AITL が高齢者にみられる「クローン造血」を母地として発生することと深く関連していると考えられ、後述する。AITL は発症時に進行期であることが多く、悪性リンパ腫でみられる全身リンパ節腫大に加えて、特徴的な症状として発熱、皮疹、胸腹水を合併しやすい。また、免疫異常を合併しやすいことが知られ、自己免疫溶血性や関節炎などの合併頻度が高い。また、検査値異常として、高 γ グロブリン血症を合併しやすく、臨床上の病勢のモニタリングにも利用し

ている。

3. AITL におけるゲノム異常における研究

次世代シーケンシング解析の進歩は、多くのがんの発症メカニズムの理解を飛躍的に進歩させた。AITL においても、ゲノム異常解析により、病態理解が進んだ。AITL では最初に多くの血液がんに共通してみられる *TET2* 遺伝子および *DNMT3A* 遺伝子の機能欠損型変異、*IDH2* 遺伝子の p.Arg172 ホットスポット部位の機能獲得変異が高頻度にみられることが報告された。これらの遺伝子は、いずれもエピゲノムにかかわる酵素をコードしていることから、エピゲノム異常が多くの血液がんの背景となっていることを示唆している。

筆者ら¹⁾と Palomero ら²⁾は、それぞれ AITL を含む PTCL におけるゲノム解析を行い、AITL では p.Gly17Val *RHOA* 変異がコードする *RHOA* 蛋白の 17 番目のグリシンがバリンに置換されることが予測される変異が高頻度に認められることを報告した。

筆者らは最初に AITL 3 サンプル、PTCL-NOS 3 サンプル、計 6 サンプルについて全エクソン解析を行ったところ、AITL 全 3 サンプル、PTCL-NOS1 サンプルで p.Gly17Val *RHOA* 変異を認めた¹⁾。次に PTCL 159 サンプル (AITL 72, PTCL-NOS 87) について *RHOA* 変異について調べたところ、66 サンプル (全体の 41.5%) に検出された。内訳では、AITL 51/72 (70.8%), PTCL-NOS 15/87 (17.2%) であり、AITL において *RHOA* 変異の検出割合が高かった。*RHOA* 変異はほとんどが p.Gly17Val *RHOA* 変異であったが、17 番目のアミノ酸 p.Gly17del, p.Alal71Glu 変異が各 1 例みられた。なお、この論文執筆時点では、PTCL-NOS の診断は WHO2017 年度改訂版より以前になされており、現在 PTCL-TFH とされる疾患を含んでいる。さらには、*TET2* 変異は 68.4% (AITL 82.6%, PTCL-NOS 48.5%), *DNMT3A* 変異は 26.6% (AITL 26.0%, PTCL-NOS 27.3%), *IDH2* 変異は p.Arg172 に集積し、17.7% (AITL 30.4%, PTCL-NOS 0%) にみられた¹⁾。なお、変異の共在パターンを調べたところ、*TET2* 変異のあるサンプルの一部に *RHOA* 変異がみられ、さらにこのうちの一部では *IDH2* 変異がみられたが、*DNMT3A* 変異と他の変異の間には特定の共在パターンはみられなかった¹⁾。なお、同時に Palomero らも p.Gly17Val *RHOA* 変異が AITL

67%, PTCL-NOS 18%でみられたことを報告した²⁾。

その後、他グループから「Tfh細胞の性質をもつPTCL」では、T細胞受容体(T-cell receptor: TCR)シグナル経路に関わる蛋白をコードする遺伝子に変異の頻度が高いことが報告された³⁾。例としては、*CD28*, *PLCG1* 遺伝子の体細胞変異、*CD28*, *VAV1*, *ITK* 遺伝子と他の遺伝子の間の融合遺伝子の頻度が高いことが報告されている。なかでも、*ITK* 遺伝子は *SYK* 遺伝子をパートナーとして *ITK-SYK* 融合遺伝子を形成する頻度が高いことが報告され、当初は FTCL で高頻度にみられることが報告されたが⁴⁾、その後の解析では、AITL でも検出されている。*CD28* 遺伝子は、*CTLA4*, *ICOS* など⁵⁾、*VAV1* 遺伝子は様々なパートナー遺伝子と融合遺伝子を形成することが報告されている^{6,7)}。

われわれの研究成果と他グループからの報告をまとめると、AITL のゲノム異常は、p.Gly17Val *RHOA* 変異、*TET2*, *DNMT3A*, *IDH2* 変異などのエピゲノム経路の変異、TCRシグナル経路の変異の3種類の変異が共存するのを特徴とする。

4. AITL に対する p.Gly17Val *RHOA* 変異の遺伝子診断への応用研究

AITL ではしばしば免疫異常や発熱などで発症することから、感染症や膠原病などの良性疾患（がんではない疾患）との鑑別が難しい場合がある。p.Gly17Val *RHOA* 変異は AITL（およびその後の研究では PTCL-TFH では全般に AITL と同程度に存在）で頻度が高い上に、極めて特異的（その他の疾患ではみられない）ことから、遺伝子診断として臨床応用ができると考えた。

そこで、腫瘍組織由来 DNA から p.Gly17Val *RHOA* 変異を効率的に検出する方法を複数開発し、報告してきた。変異アレル特異的プライマーを利用した方法では、p.Gly17Val *RHOA* 変異は感度 94.7%、特異度 96.5%で検出された⁸⁾。LSI メディエンス社との共同開発により peptide nucleic acid-locked nucleic acid clamp (PNA-LNA CLAMP) 法についても報告した⁹⁾。PNA-LNA CLAMP 法による解析では、検出感度は次世代シーケンス解析に比して優れ、droplet digital PCR 法 (Bio-Rad 社) と同等であった⁹⁾。PNA-LNA CLAMP 法による解析は、LSI メディエンス社において受託検査として実

用化された。これにより、全国の病院から p.Gly17Val *RHOA* 変異の検査が可能となった。さらに、長尾氏らとともに、遺伝子解析装置 i-densy IS-5320 (アークレイ社) を用いた p.Gly17Val *RHOA* 変異の検出法についても報告した¹⁰⁾。i-densy IS-5320 では、次世代シーケンス解析に比して感度はやや劣るが、解析時間が短いという点では優れた方法である。

さらには、血液や尿などを用いてバイオマーカーを検出することは、リキッドバイオプシーと称され、検体採取の侵襲が小さいという利点がある。リキッドバイオプシーでしばしば検出対象とされるバイオマーカーの一つは、循環腫瘍由来 DNA (circulating tumor-derived DNA: ctDNA) を用いた遺伝子変異の解析である。筆者らは、AITL の血清を用いたリキッドバイオプシーを試み、*TET2*, *RHOA*, *DNMT3A*, *IDH2* 変異について調べたところ、腫瘍組織 DNA でみられた全 29 個の変異のうち 24 個 (83%) は ctDNA でも検出され、なかでも p.Gly17Val *RHOA* 変異は腫瘍組織で陽性であった 6 サンプル全例で血清でも検出された¹¹⁾。そこで、今後は AITL の遺伝子診断としてリキッドバイオプシーについても広く用いられると考えられる。

5. AITL における特徴的なゲノム分布の解明

がんゲノム解析において検出された体細胞変異はがん細胞にみられると考えられているものの、われわれは AITL においては、がん細胞（腫瘍細胞）とがん細胞を取り巻く様々な系統の血液細胞/炎症細胞にも体細胞変異がみられることを同定してきた。これまでのデータの一部を紹介する。

皮膚腫瘍組織 DNA において *RHOA* 変異、*TET2* 変異二つ、*DNMT3A* 変異が同時に検出されたサンプルにおいて、腫瘍細胞を含む CD4 陽性分画と、腫瘍細胞を含まない CD8 陽性 T 細胞分画のそれぞれについて変異解析を行ったところ、*RHOA* 変異、*TET2* 変異 2 種類のうち 1 種類については CD4 陽性分画に局限してみられたが、もう一方の *TET2* 変異、*DNMT3A* 変異は CD4 陽性分画だけでなく CD8 陽性分画にもみられた¹⁾。また、腫瘍組織 DNA において *TET2* 変異と *DNMT3A* 変異がみられたサンプルにおいて、末梢血の造血前駆細胞における変異を調べる目的でコロニーを形成させたところ、120 個中 38 個 (31.7%) で両方の変異がみられた¹²⁾。

さらに、PTCL19 サンプル (AITL 13, nPTCL-TFH 1, PTCL-NOS 詳細不詳 5) について、腫瘍組織の切片からレーザーマイクロダイセクションを用いて腫瘍細胞を含む PD1 陽性分画、腫瘍組織に浸潤する B 細胞である CD20 陽性分画について切り出しを行い、体細胞変異分布を調べた¹³⁾。このコホート全体では、*TET2* 変異 16/19 (84.1%) (26 個)、*RHOA* 変異 10/19 例 (52.6%)、*DNMT3A* 変異 7/19 (36.8%)、*IDH2* 変異 4/19 例 (21.2%)、*NOTCH1* 変異は 3/19 例 (15.8%) に検出された¹³⁾。このうち、*TET2* 変異は 1 症例当たり複数みられ、10 症例中で全 26 個同定された。*TET2* 変異のうち、26 個中 20 個は PD1 陽性・CD20 陽性細胞の両方で認められ、6 個は PD1 陽性細胞に局限していた。すなわち、*TET2* 変異のあった 16 例中 15 例について、PD1 陽性細胞と CD20 陽性細胞に同じ変異がみられた。また、*DNMT3A* 変異は 7 例中 4 例では、PD1 陽性・CD20 陽性細胞に同じ変異がみられ、残りの 3 例では PD1 陽性細胞に局限してみられた。一方で、*RHOA* 変異、*IDH2* 変異はすべて PD1 陽性細胞に局限していた。ところが、*NOTCH1* 変異は 3 例中 3 例とも CD20 陽性細胞に局限していた。つまり、腫瘍組織に認められた変異は (i) 腫瘍細胞に局限 (*RHOA*, *IDH2* 変異, 加えて一部の *TET2*, *DNMT3A* 変異), (ii) 腫瘍細胞と浸潤する B 細胞に共通 (一部の *TET2*, *DNMT3A* 変異), (iii) B 細胞に局限 (*NOTCH1* 変異) の三つに分類されることを明らかにした¹³⁾。

同じころ他のグループから、造血システムは加齢に伴って体細胞変異のある血液細胞に置き換わる「クローン造血」という現象が明らかとなった^{14, 15)}。われわれの研究成果をあわせると、AITL では加齢に伴った *TET2* 変異、*DNMT3A* 変異を獲得して「クローン造血」となり、変異を獲得したまま様々な血液細胞へと分化を続け、「一見正常な造血」が生じるものの、p.Gly17Val *RHOA* 変異を獲得することで AITL を発症する「多段階発がん」説を提唱した¹⁶⁾。

6. AITL の病態の中心となる「*RHOA*-*VAV1*」の同定

RHOA は small GTPase の一つであり、グアニン交換因子 (guanine exchange factor: GEF) により GDP 結合型 (不活化型) から GTP 結合型 (活性型)

へ活性化され、分子スイッチとしての役割を果たすことが知られる¹⁷⁾。筆者や Palomero らは、それぞれ AITL における p.Gly17Val *RHOA* 変異体は GTP 結合型 (活性型) とはならないことを見いだした^{1, 2)}。そこで、p.Gly17Val *RHOA* 変異体はいわゆる *RHOA* シグナルを伝達することができず、機能欠損型といえる。しかしながら、*RHOA* 変異が p.Gly17Val 部位に集積しているというパターンからは、p.Gly17Val *RHOA* 変異体はがん化機能を獲得していると想定された。

p.Gly17Val 変異体の機能を明らかにするため、まず、p.Gly17Val 変異体と特異的に結合する蛋白をスクリーニングした⁶⁾。テトラサイクリン存在下で Flag タグのついた p.Gly17Val *RHOA* 変異体あるいは野生型 *RHOA* を発現する Jurkat 細胞株をそれぞれ樹立し、抗 Flag タグ抗体で共免疫沈降後、マスペクトロメトリーにより網羅的に結合蛋白を解析した。p.Gly17Val *RHOA* 変異体に特異的に結合する蛋白のうち高スコアの蛋白の一つとして VAV1 蛋白がスクリーニングされた⁶⁾。VAV1 蛋白は GEF 活性をもつと同時に GEF 活性非依存的にも作用し、SLP76 蛋白、PLC γ 1 蛋白などと結合するアダプター分子として働くことで TCR シグナルを活性化することが知られる^{18, 19)}。VAV1 蛋白は高次構造によって自己不活化する仕組みがあり、上流の TCR シグナルによって、Src キナーゼなどにより Tyr174 部位などの複数箇所にリン酸化を受け、自己不活化の仕組みが解除されて活性化する。p.Gly17Val *RHOA* 変異体を過剰発現することで、定常状態であっても VAV1 蛋白の Tyr174 部位のリン酸化がわずかながら観察された。TCR 刺激下では、Tyr174 部位のリン酸化は野生型でも亢進するが、p.Gly17Val *RHOA* 変異体の過剰発現によって Tyr174 部位リン酸化はさらに亢進した⁶⁾。共沈実験では、p.Gly17Val *RHOA* 変異体と VAV1 蛋白、また Tyr174 リン酸化 VAV1 が結合し、さらに TCR 刺激後のみリン酸化 PLC γ 1、SLP76 との結合がみられた。さらには、VAV1 変異体を作製したところ、p.Gly17Val *RHOA* 変異体は VAV1 蛋白の GEF 活性に重要な DH 領域に結合すると考えられた⁶⁾。この発見は、本来は GEF が small GTPase の働きを制御するはずが、small GTPase である *RHOA* 側の変異によって本来上流にある GEF の一つである VAV1 の働きに影響

を与える点で、興味深い。

さらに、p.Gly17Val *RHOA* 変異陰性サンプルについて VAV1 蛋白をコードする領域の体細胞変異解析を行ったところ、7/85 (8.2%) では活性型変異、あるいは融合遺伝子がみられた⁶⁾。

VAV1 リン酸化にかかわる酵素は、Src ファミリーに属するキナーゼによるリン酸化であることが想定される。フィラデルフィア染色体陽性白血病に対するダサチニブはマルチキナーゼ阻害剤として Src ファミリーに属するキナーゼについても阻害作用があることが知られていた。TCR シグナル下での p.Gly17Val *RHOA* 変異体による、あるいは *VAV1* 遺伝子変異そのものによるリン酸化（活性化）に対するダサチニブの効果を調べたところ、ダサチニブの濃度依存的にリン酸化が阻害された⁶⁾。

これらの結果から、AITL では「*RHOA-VAV1*」活性化が腫瘍化に重要であること、さらに、ダサチニブは「*RHOA-VAV1*」活性化を阻害することにより、がん化シグナルを遮断する効果が期待された。

7. AITL マウスモデルの樹立を用いたダサチニブの効果に関する研究

AITL マウスモデルを作製するため、AITL 腫瘍組織では p.Gly17Val *RHOA* 変異と *TET2* 機能欠損型変異を約 70% に認めることから、これらの遺伝子変異をマウスへ再現し、ダサチニブの治療効果を調べることにした。

筆者らを含む複数のグループから独立して p.Gly17Val *RHOA* 変異体をレトロウイルス²⁰⁾、ノックイン²¹⁾、またはトランスジーン^{22, 23)}を利用して発現させたマウスが樹立された。これらの p.Gly17Val *RHOA* 変異体発現単独では、AITL の発症はみられていない。さらに変異体を発現かつ *Tet2* 遺伝子を欠損するマウスが樹立された。筆者らは p.Gly17Val *RHOA* 変異体のトランスジェニック (tg) マウスと *Tet2* コンディショナルノックアウト (cKO) マウスおよび *MxI-Cre* マウスと交配し、ポリイノシン酸:ポリシチジル酸 (pI:pC) を投与することで、広く血液細胞の *Tet2* 遺伝子欠損を誘導した。マウスはおよそ 48 週間後に AITL 様リンパ腫を発症した。さらに、AITL モデルマウスの腫瘍細胞は Tfh マーカーである Cd4, Pd1 に加えて、Vav1 および Plcg1 のリン酸化がみられており²²⁾、G17V *RHOA* 変異体は VAV1 との結合を介して TCR シグナル伝達の活

性化を生じ、VAV1 の活性化（リン酸化）を生じるという *in vitro* の結果に一致した結果が *in vivo* でも得られた⁶⁾。腫瘍組織あるいは野生型脾臓から CD4 陽性細胞を分離し、遺伝子発現プロファイルについて gene set enrichment analysis (GSEA) を行ったところ、腫瘍組織由来群では TCR シグナルにかかわる遺伝子群のエンリッチメントがみられた²²⁾。これらの腫瘍組織について免疫不全マウスへ移植したところ、ドナー由来の Tfh の性質をもつ T 細胞リンパ腫を発症した。さらに、ダサチニブあるいはコントロール（溶媒）を投与したところ、ダサチニブ群でマウスの生存の有意な延長がみられた²²⁾。

8. p.Gly17Val *RHOA* 変異による「*RHOA-VAV1*」活性化に対する標的治療

これまでの研究から AITL では p.Gly17Val *RHOA* 変異が高頻度 (70%) にみられること、下流シグナルは「*RHOA-VAV1*」活性化であること、これをダサチニブによって阻害可能であること、さらには AITL モデルマウスでもダサチニブによって生存を延長する効果がみられたことから、臨床応用へ向けたトランスレーショナルリサーチを行うこととした。

まず、ダサチニブの安全性を調べるため「血管免疫芽球形 T 細胞リンパ腫の再発・難治例に対するダサチニブの安全性を検討する第 I 相試験 (UMIN25856)」を単施設で行い、AITL5 例を登録した²²⁾。有害事象は原病の悪化に関連したものが多く、Grade 3 以上の薬物有害反応は 1 例のみにみられ、薬剤中止により改善した。早期に同意撤回した 1 例を除く 4 例では、いずれも部分寛解が得られた。この解析ではゲノム解析をエントリー基準にはもうけなかったが、5 例のうち *TET2* 変異 4 例、p.Gly17Val *RHOA* 変異 2 例、*VAV1* 変異 2 例に認めた。現在、これまでの成果を基に、AITL および関連する Tfh 細胞リンパ腫に対してダサチニブの適応拡大を目指した多施設第 II 相試験を医師主導治験として進行中である²²⁾。

ま と め

筆者らは、希少がんである AITL を対象として、ゲノム解析、分子病態解析、モデルマウスの樹立などの基礎研究を行ってきた。これらの成果は AITL に関連する疾患の分類や診断に直接的に関与するも

のである。さらには、こうした成果を基に、臨床応用を行うトランスレーショナルリサーチにも積極的に取り組んでいる。AITLにおいて Bench to BED を実践することでよりよい治療へ向かうことが期待される。

謝辞 本研究を遂行するに当たり、筑波大学血液内科を中心とする共同研究の皆様、サンプル提供あるいは患者さんをご紹介いただいた多くのご施設の先生方、また何よりも研究にご協力いただいた患者さんとそのご家族に深謝申し上げます。

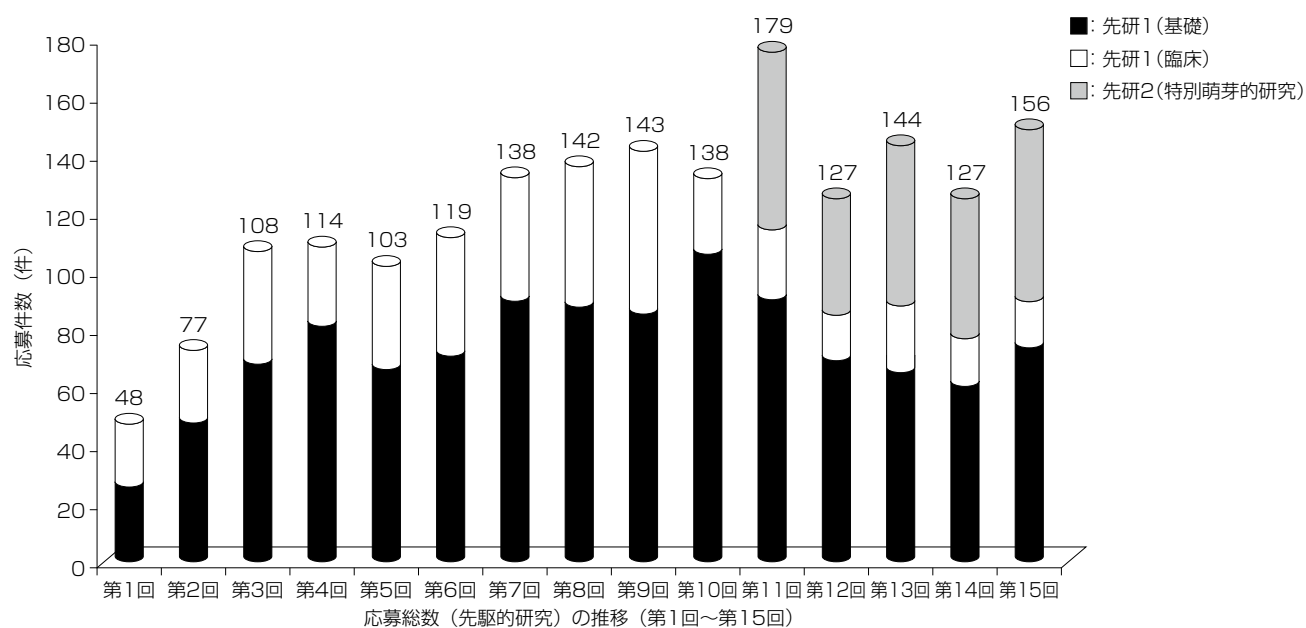
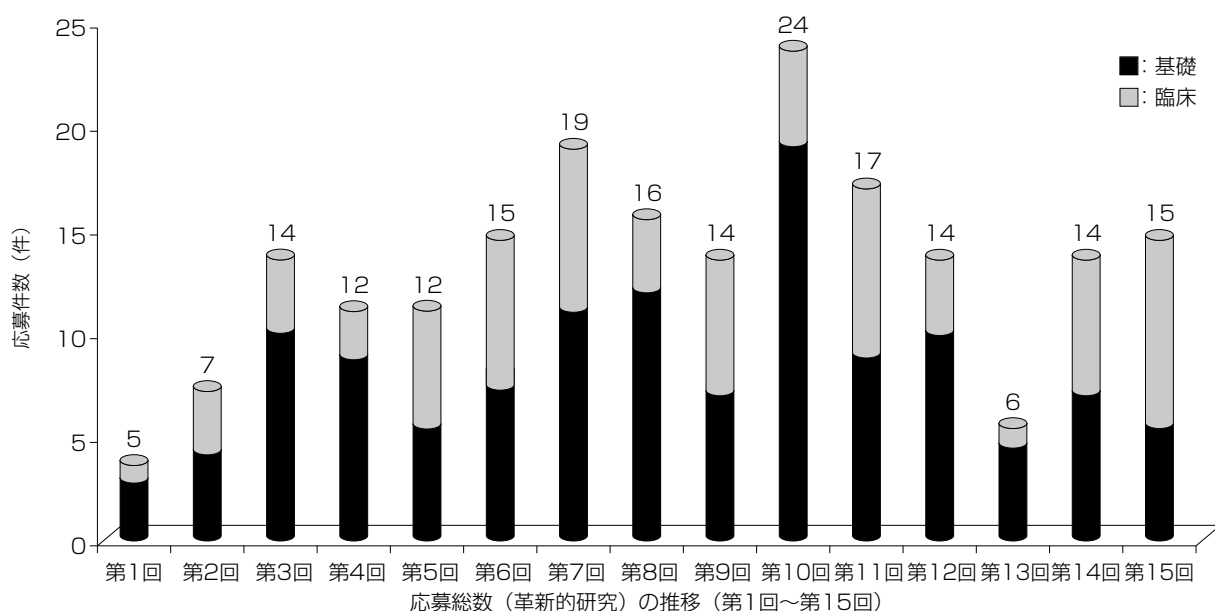
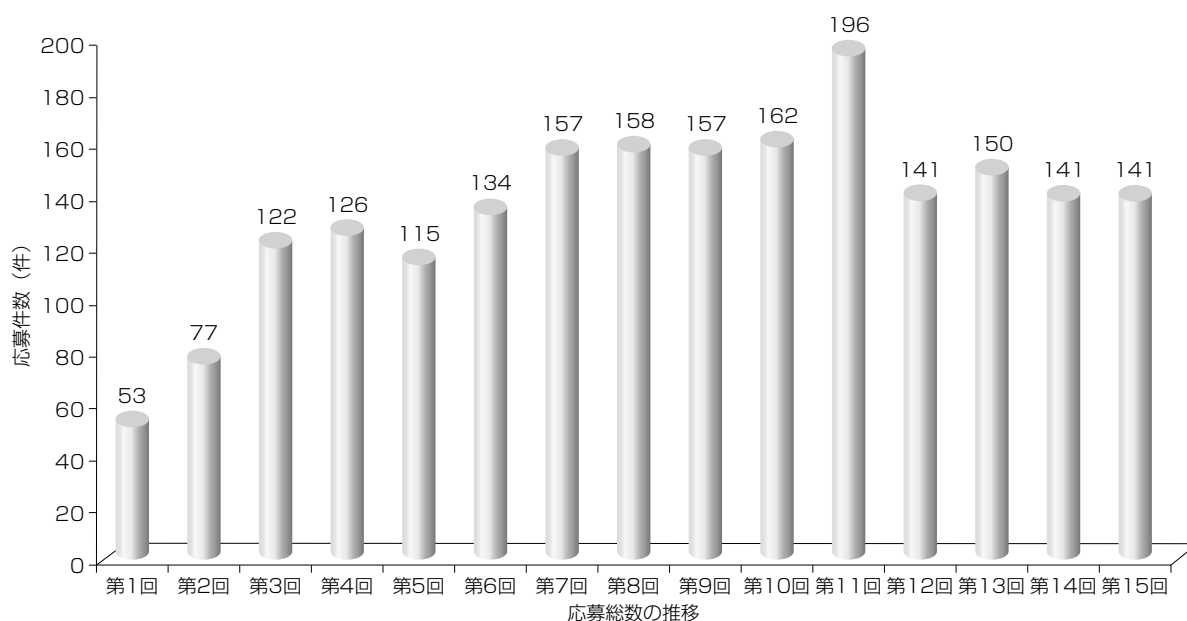
文 献

- 1) Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, *et al*: Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Nature Genet* **46**(2): 171-175, 2014.
- 2) Palomero T, Couronné L, Khiabanian H, *et al*: Recurrent mutations in epigenetic regulators, RHOA and FYN kinase in peripheral T cell lymphomas. *Nature Genet* **46**(2): 166-170, 2014.
- 3) Vallois D, Dobay MP, Morin RD, *et al*: Activating mutations in genes related to TCR signaling in angioimmunoblastic and other follicular helper T-cell-derived lymphomas. *Blood* **128**(11): 1490-502, 2016.
- 4) Streubel B, Vinatzer U, Willheim M, *et al*: Novel t(5;9) (q33;q22) fuses ITK to SYK in unspecified peripheral T-cell lymphoma. *Leukemia* **20**(2): 313-318, 2006.
- 5) Vallois D, Dupuy A, Lemonnier F, *et al*: RNA fusions involving CD28 are rare in peripheral T-cell lymphomas and concentrate mainly in those derived from follicular helper T cells. *Haematologica* **103**(8): e360-e363, 2018.
- 6) Fujisawa M, Sakata-Yanagimoto M, Nishizawa S, *et al*: Activation of RHOA-VAV1 signaling in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Leukemia* **32**(3): 694-702, 2017.
- 7) Abate F, da Silva-Almeida AC, Zairis S, *et al*: Activating mutations and translocations in the guanine exchange factor VAV1 in peripheral T-cell lymphomas. *Proc Natl Acad Sci USA* **114**(4): 764-769, 2017.
- 8) Nakamoto-Matsubara R, Sakata-Yanagimoto M, Enami T, *et al*: Detection of the G17V RHOA mutation in angioimmunoblastic T-cell lymphoma and related lymphomas using quantitative allele-specific PCR. *PLoS One* **9**(10): e109714, 2014.
- 9) Tanzima Nuhath S, Sakata-Yanagimoto M, Komori D, *et al*: Droplet digital polymerase chain reaction assay and peptide nucleic acid-locked nucleic acid clamp method for RHOA mutation detection in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Cancer Sci* **109**(5): 1682-1689, 2018.
- 10) Nagao R, Kikuti YY, Carreras J, *et al*: Clinicopathologic Analysis of Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma With or Without RHOA G17V Mutation Using Formalin-fixed Paraffin-embedded Sections. *Am J Surg Pathol* **40**(8): 1041-1050, 2016.
- 11) Sakata-Yanagimoto M, Nakamoto-Matsubara R, Komori D, *et al*: Detection of the circulating tumor DNAs in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Ann Hematol* **96**(9): 1471-1475, 2017.
- 12) Nguyen TB, Sakata-Yanagimoto M, Nakamoto-Matsubara R, *et al*: Double somatic mosaic mutations in TET2 and DNMT3A--origin of peripheral T cell lymphoma in a case. *Ann Hematol* **94**(7): 1221-1223, 2015.
- 13) Nguyen TB, Sakata-Yanagimoto M, Asabe Y, *et al*: Identification of cell-type-specific mutations in nodal T-cell lymphomas. *Blood Cancer J* **7**(1): e516, 2017.
- 14) Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, *et al*: Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* **371**(26): 2488-2498, 2014.
- 15) Genovese G, Kahler AK, Handsaker RE, *et al*: Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med* **371**(26): 2477-2487, 2014.
- 16) Sakata-Yanagimoto M: Multistep tumorigenesis in peripheral T cell lymphoma. *Int J Hematol* **102**(5): 523-527, 2015.
- 17) Etienne-Manneville S, Hall A: Rho GTPases in cell biology. *Nature* **420**(6916): 629-635, 2002.
- 18) Tybulewicz VL: Vav-family proteins in T-cell signaling. *Curr Opin Immunol* **17**(3): 267-274, 2005.
- 19) Reynolds LF, Smyth LA, Norton T, *et al*: Vav1 transduces T cell receptor signals to the activation of phospholipase C-gamma1 via phosphoinositide 3-kinase-dependent and-independent pathways. *J Exp Med* **195**(9): 1103-1114, 2002.
- 20) Zang S, Li J, Yang H, *et al*: Mutations in 5-methylcytosine oxidase TET2 and RhoA cooperatively disrupt T cell homeostasis. *J Clin Invest* **127**(8): 2998-3012, 2017.
- 21) Cortes JR, Ambesi-Impiombato A, Couronné L, *et al*: RHOA G17V induces T follicular helper cell specification and promotes lymphomagenesis. *Cancer Cell* **33**(2): 259-273. e7, 2018.
- 22) Nguyen TB, Sakata-Yanagimoto M, Fujisawa M, *et al*: Dasatinib is an effective treatment for angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Cancer Res* **80**(9): 1875-1884, 2020.
- 23) Ng SY, Brown L, Stevenson K, *et al*: RhoA G17V is sufficient to induce autoimmunity and promotes T-cell lymphomagenesis in mice. *Blood* **132**(9): 935-947, 2018.

<参考>公益目的事業 1

研究助成（第1回～第15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）	1	0		革新的研究：小林がん学術賞（臨床）	5	1
	先駆的研究（基礎）	26	7		先駆的研究（基礎）	107	10
	先駆的研究（臨床）	22	5		先駆的研究（臨床）	31	2
第2回 （2008年度） 応募総数 84 件	革新的研究（基礎）	4	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）	3	1		革新的研究：小林がん学術賞（臨床）	8	1
	先駆的研究（基礎）	50	6		先駆的研究1（基礎）	94	6
	先駆的研究（臨床）	27	4		先駆的研究1（臨床）	24	2
第3回 （2009年度） 応募総数 122 件	革新的研究（基礎）	10	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）	4	2		革新的研究：小林がん学術賞（基礎）	10	1
	先駆的研究（基礎）	69	6		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）	39	4		先駆的研究1（基礎）	70	7
第4回 （2010年度） 応募総数 126 件	革新的研究（基礎）	9	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）	3	1		先駆的研究2 （特別萌芽の研究）	41	2
	先駆的研究（基礎）	82	7		革新的研究：小林がん学術賞（基礎）	5	1
	先駆的研究（臨床）	32	3		革新的研究：小林がん学術賞（臨床）	1	0 （該当なし）
第5回 （2011年度） 応募総数 115 件	革新的研究（基礎）	6	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）	6	1		先駆的研究1（臨床）	23	4
	先駆的研究（基礎）	67	6		先駆的研究2 （特別萌芽の研究）	54	2
	先駆的研究（臨床）	36	4		革新的研究：小林がん学術賞（基礎）	7	1
第6回 （2012年度） 応募総数 134 件	革新的研究（基礎）	7	1	第15回 （2021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）	78	6		先駆的研究1（臨床）	17	2
	先駆的研究（臨床）	41	4		先駆的研究2 （特別萌芽の研究）	48	3
第7回 （2013年度） 応募総数 157 件	革新的研究（基礎）	11	1	第15回 （2021年度） 応募総数 141 件	革新的研究：小林がん学術賞（基礎）	9	0 （該当なし）
	革新的研究（臨床）	8	1		革新的研究：小林がん学術賞（臨床）	6	1
	先駆的研究（基礎）	95	7		先駆的研究1（基礎）	79	8
	先駆的研究（臨床）	43	5		先駆的研究1（臨床）	16	3
第8回 （2014年度） 応募総数 158 件	革新的研究（基礎）	12	1	第15回 （2021年度） 応募総数 141 件	先駆的研究2 （特別萌芽の研究）	61	3
	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				
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）	7	1				
	先駆的研究（基礎）	90	7				
	先駆的研究（臨床）	53	4				





Kobayashi Foundation Award の歴史を振り返って

岐阜大学 名誉教授
Asian Clinical Oncology Society 名誉会長
佐治 重豊（同選考委員）



2010年私が第9回アジア臨床腫瘍学会を岐阜市で開催することになり、アジア各国からの参加者にトラベルアワード的助成事業を計画し、同時に優秀演題をも表彰する新しい企画を提案した。目論みは、ACOS学会の代表創設者が大阪大学名誉教授の田口鐵男先生（ACOS 名誉会長）で、当時「公益財団法人 大阪癌研究会」を主宰されており、この財団からの支援を期待していた。しかし、大阪癌研究会は2008年12月に公益財団法人 小林がん学術振興会に合併吸収され消失していた。そこで、田口鐵男名誉会長のご努力で、小林がん学術振興会の公益目的事業の5大事業のなかに、「アジア地域のがんの薬物療法に貢献した研究者やメディカルチームに対する表彰事業」を創設していただき、これをKobayashi Foundation Award（KFA）と命名し、今日に至っている。すなわち、日本を除くアジアの研究者達への助成事業及び表彰と（Part 1）、がん治療分野における優れた社会活動に対する表彰及び最新の学術情報の普及・啓発を通じた人材育成活動に対する助成（Part 2）の2部門を展開することにより、当該分野の学術及び科学技術の振興を図り、もってアジアのがん治療成績の向上及び進展に寄与することを目的とした、全世界的な広大な助成事業であります。

しかし、当時（現在も？）は、アジア地域には正確な意味での「癌統計」はなく、がんの罹患率、臓器別頻度、死亡率、がん予防策などは皆無状態で、KFAを創設しても、ASCOやESMOのような会員名簿や伝達手段（通信方法）等が皆無で、詳細な助成金募集方法は不明で、応募手段も存在しなかった。そこで、岐阜でのBusiness Meetingで、伝達手段としてACOSに学会ホームページを立ち上げ、そこへ情報掲載及び各国評議員に自国の候補研究者を推薦・応募いただく方法で、学会内に選考委員（アジア15か国の評議員、班長：佐治重豊、合計16名）を立ち上げ、初回の助成事業を実施した。

その後、小林がん学術振興会のなかにアジアの研究者選考委員会を設立いただき、垣添忠生評議員会議長、赤座英之選考委員長を中心に今井浩三、今村正之、上田龍三、西條長宏の各先生と佐治重豊の6名が担当した。なお、事務的な雑事は、代表理事の西山直孝氏、事務担当の友永雄二氏の努力のお陰でありますので、両氏に改めて深謝申し上げます。

ところで、KAFとしての正式な応募は、ACOS2012の韓国ソウルでの開催（隔年開催）からで、当初はACOS学会のHP（<http://www.asia-acos.org/>）と開催国韓国のHPでの公募、及び小林がん学術振興会のHP（<http://kficc.or.jp/>）からで、当時は応募者も少なく、応募期間延長と各国評議員宛てにメールで追加応募を数回依頼した（応募開始は2011年の夏からで、公募期間は毎回年末までの約5か月間）。その後、応募先をアジア各国の癌関連学会のホームページへも「リンク」いただき、直近の2019年度応募時は、ネパール、台湾、韓国、インド、マレーシア、フィリピン、ベトナム、中国、インドネシア、パキスタン、ラオス、タイ、シン

ガボールの13か国から、計26題が応募された。すなわち、Part 1から14題、Part 2から12題で、助成金はPart 1のがん薬物療法に関する革新的研究並びに先駆的研究で1名、100万円を、がん治療分野における優れた社会活動及び最新の学術情報の普及・啓発を通じた人材育成活動に対するPart 2で2名を推薦し、各50万円を助成した。



初回（Gifu 2010）の受賞者（左：口演6名、各20万円、小計120万円）、右：ポスター8名、各10万円、小計80万円、合計200万円）

なお、選考は国外20か国から応募された演題総数229題のなかから選考した。



第2回（Seoul 2012）Part 1: Yung-Jue Bang (Korea): Development of new therapeutics for gastric cancer, Part 2: Chih-Hsin Yang (China): A translational research of reversing acquired EGFR-TKI resistance in nonsmall cell lung cancer patients.



第3回（Taiwan 2014）: Part 1: Soon Thye Lim (Singapore), Peripheral T cell lymphoma (PTCL) and NK/T cell lymphoma (NKTL) from genomics to therapeutics. a national translational lymphoma research. Part 2: Li-Tzong Chen (Taiwan), Developing novel treatment strategies for gastrointestinal cancer- Progress in the management of pancreatic adenocarcinoma. なお、台湾でのKAF授賞式には小林がん学術振興会から垣添忠生、西山直孝、友永雄二各氏の列席をいただき、盛大な式典を施行できました。

第4回 (Thailand 2016): Part 1: Sathees Raghavan (India), A novel inhibitor of nonhomologous end joining abrogates double-strand break repair and impedes cancer progression. Part 2: 1) Vivianne SHIH (Singapore), Chemotherapy treatment review clinic. 2) Madan PIYA (Nepal), Lung cancer, clinical trials, chemotherapy and cancer prevention.

第5回 (New Delhi 2018): Part 1: Kunchih Tsai (Taiwan), Metronomic chemotherapy prevents therapy-induced stromal activation and induction of tumor-initiating cells. Part 2: 1) Thanyanan Reungwetwattana (Thailand), Ramathibobi Lung Cancer Consortium, the excellent medical team has achieved scientific and adequate results. 2) Sumitra Thongprasert (Thailand) Pioneer in the Oncology Network through Education, Research, Society and Regional Meeting.

第6回 (Philippines, 2020): Part 1: Tony Mok (Hong Kong, China), Development of personalized therapy for management of advance stage non-small cell lung cancer. Part 2: 1) Arunee Dechaphunkul (Thailand), The development of cancer care network using electronic consultation and referral system (E-consult) for treatment of patients with solid tumors in Southern Thailand. 2) Sudip Shrestha (Nepal), Cancer patients and the community for comprehensive cancer care

追記: 各受賞者は当該 ACOS 学会での特別講演の演者として、あるいは東京で開催される小林がん学術振興会での研究助成者発表会で、自己の業績内容等について発表する機会が設けられている。また、第5回は東京経団連会館で2018年6月16日に開催されが、第6回は新型コロナ感染に伴う緊急事態宣言中のためオンライン形式に変更され、6月19日に無事終了した。





がん薬物療法認定薬剤師・がん専門薬剤師

—海外派遣・招聘事業を振り返って—

NTT 東日本関東病院
折井 孝男

はじめに

小林がん学術振興会には約10年にわたり、がん薬物療法認定薬剤師・がん専門薬剤師の海外派遣、招聘事業に携わる機会を与えてくださり心から感謝申し上げます。そして、なによりもご指導いただいた前事務局の友永雄二氏に本紙面をお借りして感謝申し上げます。

I. 選考委員会

小林がん学術振興会（以下、本学術振興会）はこの10年の間に法人化され、海外派遣、招聘事業の門戸が広げられた。今回、本学術振興会の事業に携わった10年間の出来事について活字として残す機会をいただき、改めて感謝申し上げる。振り返り思い出してみたい。本学術振興会は当初、「病院薬剤師、特にがん専門施設でなく、一般病院に於いてがん薬物療法に従事している薬剤師、特に海外研修等にはほとんど参加する機会のない薬剤師の先生方を対象に海外での勉強の機会を与え、知見を得てもらうことを目的として活動を開始した。」と伺ってきた。当時、がん専門医療施設では海外派遣の機会も多くあったためである。そして、地域に偏ることなくがん薬物療法等に従事する薬剤師の先生方に一人でも多く、海外での研修の機会を与えることを趣旨として活動を続けてきた。法人化後の選考委員会では派遣対象機関（法人）を決めるまでが責務である。しかし、決定を受けた法人では、医療機関種別、業績等に主眼がおかれ派遣薬剤師の選考が行われてきたことは、本学術振興会の当初の趣旨と少し離れてしまい、多少なりとも残念なことであった。

II. 海外派遣事業

派遣事業では毎年4～5名の認定、専門薬剤師の先

生方を11回にわたり、現在までに計42名を米国のMemorial Sloan-Kettering Cancer Center(MSKCC)およびThe Chemotherapy Foundation Symposiumに派遣してきた。私は第4回(2012年)の派遣事業¹⁾においては団長(名前だけですが・・・)という大役を拝命した。MSKCCでは当時レジデントであったStephen Harnicar (PharmD, BCOP)氏が現在では指導的立場で、レジデントの教育等において中心的役割を果たしている。

派遣された先生方のご自分の施設等において立派に役割を果たし(情報の提供・共有等)、現在でも各々の立場で活躍されている。先生方の学ぶべき、指導すべき姿勢を、私自身も改めて、その大切さを教えられた。

III. 研修事業

派遣薬剤師の交流会は現在までに3回開催された。第1回(2011年)日米がん専門薬剤師交流フォーラム²⁾は旭川で開催された医療薬学フォーラム2011、第2回(2016年)³⁾は鹿児島に於いて日本臨床腫瘍薬学会学術集会、そして第3回(2018年)⁴⁾は日本医療薬学会年会(福岡)での開催に合わせ実施された。第1回の研修に講師として来日したNelly G. Adel (Pharm D, BCOP, BCPS)氏とはこの時から情報を交換・共有する機会を得るとともに、その後の派遣事業の受け入れに貢献された。私がMSKCCに参加した第4回派遣事業時もAdel氏の協力によるところが大きかった。第2回、第3回ではStephen Harnicar (PharmD, BCOP)氏を講師として招聘し、がん薬物療法における最新情報を共有することができた。この研修事業には海外派遣された約8割の先生方が出席するとともに、最新のがん薬物療法に関する情報入手・共有のための熱心が窺えた。特に第3回の派遣薬剤師の交流会ではStephen氏から最

新のがん薬物療法の動向等について講演いただくとともに、予めいくつかの問題点を準備・提示され、効率のよい討議ができたことは記憶に新しい。MSKCC 訪問時にレジデントであった彼（Stephen 氏）が現在では立派な指導的立場で活躍していることに対し、時間の流れの速さを感じた（歳とったかも）。

また、従来派遣を受けた先生方に対し、研修のあり方について質問紙調査をさせていただき、海外研修のあるべき姿、今後のあり方等についてご意見を伺った。先生方からいただいた貴重なご意見は本誌「展望」⁵⁾に掲載済みである。

IV. これからの研修事業

コロナ禍となった昨年からは、実際に海外に薬剤師を派遣、海外から招聘することは困難であるという問題に直面した。昨年度、海外派遣が決定した日本病院薬剤師会からは渡米することができず、今年度に持ち越された。しかし、今年度もコロナ禍により薬剤師派遣の機会が失われたことは非常に残念であった。このような状況下では、Web による研修等、新たな形式による研修等を考える必要がある。一日も早くコロナ禍が収束し、通常の海外派遣、招聘事業が実施される日が来ることを祈るしだいである。

おわりに

長いようでアツという間の 10 年間でした。10 年間を通じて派遣を受けた先生方の絆の強さに驚くとともに、研修事業等で積極的に質問されている姿勢等、私自身多くを学ぶことができました。繰り返になりますが、このような「場」を設定していただいた小林がん学術振興会に感謝申し上げます。「当たり前のこと（ヒトにより異なるかもしれませんが）をしっかりとやる姿勢」を大切に、海外派遣、招聘事業の継続、充実とともに、小林がん学術振興会がさらなるがん薬物療法認定薬剤師・がん専門薬剤師の育成、教育、研修に貢献されることを期待します。

文 献

- 1) 四十物由香, 佐藤淳也, 宮崎雅之・他: 第 4 回がん専門薬剤師, がん薬物療法認定薬剤師海外派遣事業報告, 展望 7: 31-36, 2013.
- 2) 大石了三: 第 1 回日米がん専門薬剤師交流フォーラム, 日本病院薬剤師会雑誌 47: 1585-1588, 2011.
- 3) 折井孝男: 第 2 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, 展望 10: 103-109, 2016.
- 4) 里見真知子, 折井孝男: 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, 展望 14: 46-56, 2020.
- 5) 折井孝男: 海外研修の成果を「いかに」医療現場に活かしているか?—アンケート調査の結果から—, 展望 11: 27-36, 2017.

公益目的事業 3 2021 年度助成者（法人・学会）一覧

2021 年度がん専門薬剤師・がん薬物療法認定薬剤師海外派遣助成事業

助 成 法 人 名	代表者名
一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会	加藤 裕芳（理事長）

（敬称略）

2021 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

助 成 法 人 名	代表者名
第 31 回日本医療薬学会年会	齋藤 秀之（年会長）

（敬称略）

2021 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	渡邊 眞理（理事長）

（敬称略）



第 5 回研究助成の研究結果報告（要旨）

<第 5 回基礎的研究助成 予防>

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

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
伊藤 秀美

研究結果: がん罹患・死亡の格差の要因を評価し、格差縮小を目指した一次予防、二次予防戦略は、がん罹患・死亡者の減少を目指したがん対策に必要な着目点である。本研究では、公的なビッグデータを用い、記述疫学・空間疫学・データサイエンスの手法により、社会経済ならびに保健医療に関する貧困、がんに関連する生活習慣、予防・医療サービスへのアクセスなどの指標の分布を地図上に視覚化し、その集積性を検定することで地理的な格差を評価する。本報告ではプレリミナリーではあるが、がん罹患と貧困の格差に着目した結果を示す。愛知県がん登録情報（2011～2015 年診断）から経験的ベイズ推定した標準化罹患比の算出、国勢調査情報（2010 年）から貧困の指標である地理的剥奪指標と人口密度を算出し、視覚化した。また、FlexScan法を用いて、がん罹患の集積性を評価した。さらに、EBSIR と貧困との関連を線形回帰モデルにより評価した。赤池情報量規準によるモデル選択を行い、愛知県を名古屋市、名古屋市以外の市、名古屋市以外の郊外に分けて線形回帰分析を行った。それぞれ、がん罹患に関連する貧困の要因も異なっていることがわかった。

ゲノム安定性を標的とした新規がん予防法の創出

国立がん研究センター研究所 ゲノム安定性制御研究ユニット
吉岡 研一

研究結果: がん化過程は変異細胞のクローン進化によって進行し、このクローン進化が複数回誘導されて発がんに至ると考えられている。最近のわれわれの解析からは、このクローン進化にはゲノム不安定性誘導が引き金となることが示された。実際、ほとんどのがんはゲノム不安定性に伴って発症している。重要なことに、この知見からは論理的に「これらのがんは“ゲノム安定性が保持・制御”される限り抑制される」と考えられる。そこで本研究では、ゲノム安定性制御を作用点とした新規がん予防法の創出を目指した。実際には、これまでにわれわれが“ゲノム安定性を促進する効果”を誘導することを見いだした一部のポリフェノールをリード化合物と位置づけ、まず、その作用機序を解析した。さらにゲノム安定性の促進効果の最大化を目指し、様々な投与条件でゲノム安定性の促進効果を解析した。一方で「どのようにゲノム不安定性の高リスク状態が形成されているのか」、その状態変化への影響を解析した。その結果、複数の化合物で有意なゲノム安定性の促進効果（高リスク状態誘導の抑制効果）を認め、さらにその混合物では“低濃度”でも効果を認めた。また、動物モデルでの影響、特にゲノム安定性に対する効果について解析したところ、予想どおり低容量で効果が現れることを見いだした。現在、実際にがん予防効果が現れるかどうかを明確にすることを目指し、継続投与の影響を解析している。

<第5回基礎的研究助成 診断>

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

国立がん研究センター研究所 細胞情報学分野

河津 正人

研究結果: 子宮体がんにおいては2~3割の症例でマイクロサテライト不安定性がみられ、その多くは *MLH1* プロモーターのメチル化に起因している。したがって、MSI 検査および *MLH1* メチル化の検出は、子宮体がんの診断や治療方針の決定や子宮体がんに対する新たな治療戦略の開発に欠かせない。しかし、現在の MSI 検査は大腸がん症例に基づいて開発されており、子宮体がんの MSI 検査には必ずしも最適化されていない。また、臨床において利用可能な *MLH1* メチル化検査がなく、これら診断法の開発は喫緊の課題である。本研究においては、MSI 検査と *MLH1* メチル化検出を同時に行う、簡便で低コストの解析法を開発した。さらに、従来のマイクロサテライトマーカーでは判定困難であった症例でも有用なマイクロサテライトを複数同定した。今後は症例数を増やして、これらの診断法や新規マイクロサテライトマーカーの有効性を検証し、また、子宮体がんの病態や治療応答性とマイクロサテライト不安定性および *MLH1* メチル化の関連の解析を続ける予定である。

早期膵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

大阪大学大学院医学系研究科 先進癌薬物療法開発学

今野 雅允

研究結果: 膵臓がんは現在の診断マーカー（CA19-9やCEA）では早期で発見することが困難であり、その結果膵臓がんの5年生存率は8%前後と様々ながん種のなかでも最も予後の悪いがん種として知られる。したがって、膵臓がんを早期（Stage I, II）に高感度で検出可能なバイオマーカーの開発は非常に重要な課題である。国内外の研究で生体内微粒子（特に血液中に含まれるエクソソーム）に内包されるマイクロRNAの量を測定することでがんを診断する試みは広く行われてきたが、マイクロRNAの量のみでは早期の膵臓がんの診断に成功していないのが現状である。エピトランスクリプトームとはRNAの転写後修飾のことである。真核生物におけるRNAの転写後修飾の種類は130種類以上同定されている。RNA塩基修飾のなかで最も研究が進んでいる修飾は *N*⁶-methyladenosine (*m*⁶A) である。*m*⁶A 修飾反応は、可逆的な反応であることが知られている。ヒトではMETTL3がメチル化酵素（Writer タンパク質）として機能し、アデノシンはメチル化されて *m*⁶A へと修飾される。私はこれまでにモデルマウスを用いた研究により膵臓がんでは *m*⁶A が増加しており、*m*⁶A によりその悪性化が促されることを明らかにした。そこで膵臓がんでは *m*⁶A を指標として膵臓がんの診断マーカーの開発を目指した。すなわちエクソソーム中に含まれるマイクロRNAの量ではなく、その質（RNA塩基の *m*⁶A 化と修飾されている塩基の位置）を指標に膵臓がんの早期診断マーカーの開発を目指した。しかし、研究開発当初マイクロRNA中の *m*⁶A の割合と位置を正確に測定する方法は存在しなかった（*m*⁶A の位置を検出する手法としてPAR-CLIP法は存在するが、マイクロRNAは塩基配列が短いためこの手法は用いることができない、またLC-MSによる *m*⁶A の検出法も存在するが、この手法では塩基配列情報が失われてしまう）ため、本研究では、これらの問題点を解決して克服するための開発研究を行った。そのための新しい技術として、RNA塩基修飾を簡便に検出できるトンネル電流シーケンサーの開発を進め、倫理の承認が得られた上でヒトのサンプルで検討を行いメチル化の意義を検討した。その結果、主だった

メチル化はアデニンで発生するが、その近傍のシトシンもメチル化修飾の分子的な前提となることが示され、高精度のバイオマーカーの開発に向けて研究を進めることができた。

<第5回基礎的研究助成 治療>

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

東京理科大学薬学部薬学科 月本研究室（放射線生命科学）

月本 光俊

研究結果: 放射線治療は有効ながん治療法の一つであるが、奏効率の向上と根治のためには正常細胞を保護しつつ、がん細胞選択的に放射線細胞障害作用を増強させることが理想である。そこで本研究では、放射線治療時においてプリン受容体の活性を最適な状態へ制御することにより、がん細胞の DNA 修復能を減弱させ、かつ正常細胞の DNA 修復能を促進させ、放射線治療効果を最大限に発揮させる新たな治療戦略の基盤形成を目標とした。肺がん細胞株および気道上皮細胞株を用い γ 線照射による DNA 損傷修復および細胞障害に対するアデノシン A2B 受容体阻害薬および ATP/ADP の効果を検討した。その結果、A2B 受容体阻害薬によりがん細胞においてのみ DNA 損傷修復が抑制され、放射線細胞障害が亢進し（放射線増感効果）、ATP や ADP により気道上皮細胞においてのみ P2X7 受容体や P2Y12 受容体活性化を介して DNA 損傷修復が促進され、放射線細胞障害が減弱（放射線防護効果）された。本研究により、放射線治療時、がん細胞の A2B 受容体を阻害し、かつ正常細胞の P2X7/P2Y12 受容体を活性化させることで、正常細胞保護と殺がん作用増強を両立できる新たな治療戦略「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」の分子基盤が形成された。

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

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

渡 邨 翼

研究結果: ホウ素中性子捕捉反応とは、ホウ素原子が中性子を取り込むと α 線とリチウム原子核に核分裂を起こす特異な物理反応である。本研究の目的はホウ素中性子捕捉反応を利用した放射線治療の一つ、ホウ素中性子捕捉療法後の抗腫瘍免疫応答を調べることである。マウス由来悪性黒色腫細胞 B16-Luc を用いたマウス皮下腫瘍モデルを用いて BNCT と CD8⁺T 細胞の除去抗体を同時に投与したところ明らかな抗腫瘍効果の減退を認め、BNCT においても X 線・ γ 線での放射線治療と同様に抗腫瘍免疫応答が抗腫瘍効果に寄与していることが明らかとなった。そこで、BNCT 後に特異な免疫応答があるかどうかを bulk RNA-seq およびフローサイトメーターを用いて解析するとともに、治療用の抗 PD-1 抗体（aPD1）を併用し、aPD1 の BNCT に対する抗腫瘍効果上乗せ効果を検討した。bulk RNA-seq を行い、BNCT 群および BNCT+aPD1 併用群では γ 線単独群、中性子単独照射群と比較し、それぞれ特徴的な遺伝子の発現変化が認められた。フローサイトメーターでは BNCT 後、CD8 密度の上昇を認め、予想していた BNCT 後の免疫細胞の減少は起こっていなかった。BNCT に対して aPD1 を追加した抗腫瘍効果を検討したところ、BNCT+aPD1 併用群にて BNCT 単独と比較し良好な抗腫瘍効果の向上を腫瘍曲線の変化・生存率ともに認めた。この結果を踏まえ、実臨床での有用性の観点から BNCT と aPD1 を組み合わせる適切なタイミングも検討を行った。

公益目的事業 4

第 6 回研究助成者一覧

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

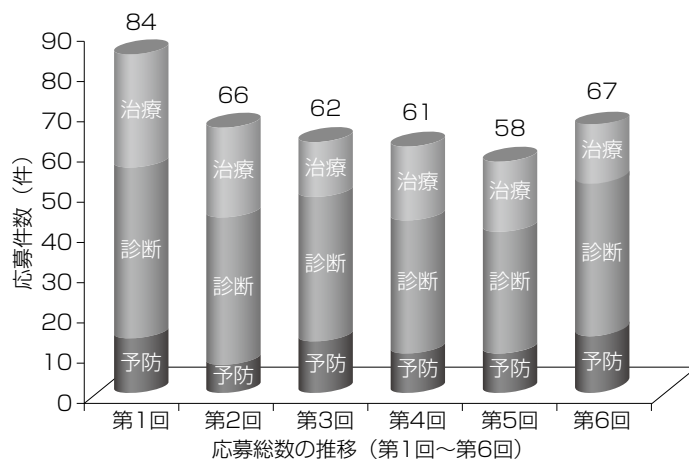
(敬称略, 五十音順)

	研究者氏名	所 属 機 関 名
予 防	岸川 孝弘	東京大学医学部附属病院 消化器内科
	研究課題名	ユビキチン化酵素の機能異常がもたらす膵発癌の分子機序解明と予防法の開発
	平沢 晃	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床遺伝子医療学
	研究課題名	広域医療圏コホートをを用いた遺伝性腫瘍の予防に関するゲノム疫学研究
診 断	田口 歩	愛知県がんセンター 分子診断 TR 分野
	研究課題名	血漿タンパクと自己抗体の網羅的プロファイルに基づく免疫チェックポイント阻害剤の効果・副作用予測法の開発
	藤田 和利	近畿大学医学部 泌尿器科
	研究課題名	非悪性尿路上皮の遺伝子解析によるゲノムリスク分類の開発および尿リキッドバイオプシーによる尿路上皮癌個別化医療の臨床実装
治 療	岩田慎太郎	国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍・リハビリテーション科
	研究課題名	空間的ホログラフィーを利用した革新的手術ナビゲーションシステムの開発
	渋谷 里紗	東北大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学分野
	研究課題名	肺がん微小環境の TSLP シグナルを標的とした CAR-T 療法の開発

<参考>公益目的事業 4

研究助成（第 1 回～第 6 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 (2016 年度) 応募総数 84 件	予防	14	2	第 4 回 (2019 年度) 応募総数 61 件	予防	11	2
	診断	42	2		診断	32	2
	治療	28	1		治療	18	2
第 2 回 (2017 年度) 応募総数 66 件	予防	8	1	第 5 回 (2020 年度) 応募総数 58 件	予防	11	2
	診断	36	3		診断	30	2
	治療	22	3		治療	17	2
第 3 回 (2018 年度) 応募総数 62 件	予防	14	2	第 6 回 (2021 年度) 応募総数 67 件	予防	11	2
	診断	35	2		診断	39	2
	治療	13	2		治療	17	2



法人情報

2020 年度事業報告

(2020 年 4 月 1 日～2021 年 3 月 31 日)

I. 事業報告

公益目的事業 1

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

第 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（特別萌芽の研究） 48 件 応募総数 141 件

選考結果

革新的研究（小林がん学術賞）基礎 助成者（受賞） 1 名

河野 隆志 先生（国立がん研究センター研究所 ゲノム生物学研究分野）

革新的研究（小林がん学術賞）臨床 助成者（受賞）

該当者なし

先駆的研究 1 基礎助成者 8 名

中西 祐貴 先生（京都大学大学院医学研究科 消化器内科学）

池田 和博 先生（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）

山本 雄介 先生（国立がん研究センター研究所 細胞情報学分野）

水谷 清人 先生（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）

柴田 淳史 先生（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）

出水 庸介 先生（国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部）

中村 貴史 先生（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）

萩原 秀明 先生（国立がん研究センター研究所 がん治療学研究分野）

先駆的研究 1 臨床助成者 2 名

石田 高司 先生（名古屋大学大学院医学系研究科 分子細胞免疫学）

梅田 雄嗣 先生（京都大学大学院医学研究科 発達小児科学）

先駆的研究 2 特別萌芽の研究助成者 3 名

中奥 敬史 先生（国立がん研究センター研究所 ゲノム生物学研究分野）

加藤 侑希 先生（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）

西尾美和子 先生（東京医科歯科大学大学院 歯医学総合研究科 先端血液検査学分野）

先駆的研究 2: 特別萌芽的研究第 13 回継続助成者 2 名

生長幸之助 先生（東京大学大学院薬学系研究科 有機合成化学教室）

田中 伸之 先生（慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室）

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×10	合計額: 1,000 万円
	先駆的研究 2	100 万円×3	合計額: 300 万円
	第 13 回助成者の 2 年目の助成	100 万円×2	合計額: 200 万円
	総額		1,900 万円

贈 呈 式 コロナウイルス感染拡大の状況を鑑み、未開催

第 15 回研究助成

公募時期	2020 年 11 月 2 日～2021 年 1 月 22 日		
公募方法	ホームページ、ポスター及び「癌と化学療法」誌等にて公募		
応募結果	革新的研究（小林がん学術賞）基礎	9 件	
	革新的研究（小林がん学術賞）臨床	6 件	
	先駆的研究 1 基礎	79 件	
	先駆的研究 1 臨床	16 件	
	先駆的研究 2（特別萌芽的研究）	61 件	
	応募総数	171 件	

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）

贈 呈 式 2021 年 6 月 19 日（土）Web 開催（公 1、公 4 と合同）

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

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	2021 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	2020 年 4 月 1 日～2020 年 4 月 30 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

助成者（法人） 日本病院薬剤師会

助成金額 10 万 5,600 円（公募費用のみ助成）

助成先の対応 研修予定先の Memorial Sloan Kettering Cancer Center より、コロナウイルス感染拡大により受入れ困難との連絡があり、研修中止を決定

2020 年度がん専門的知識・技能を有する薬剤師に対する継続教育助成事業

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 2020 年 4 月 1 日～2020 年 4 月 30 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 応募なし

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

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 2021 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 2020 年 4 月 1 日～2020 年 4 月 30 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

助成者（法人） 日本がん看護学会

助成先の対応 コロナウイルス感染拡大のため助成先の日本がん看護学会での公募はしなかった。

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 5 回（2020 年度）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

選考結果

予防 助成者 2 名

伊藤 秀美 先生（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）

吉岡 研一 先生（国立がん研究センター研究所 発がん・予防研究分野）
 診断 助成者 2 名
 今野 雅允 先生（大阪大学大学院医学系研究科 先進癌薬物療法開発学）
 河津 正人 先生（国立がん研究センター研究所 細胞情報学分野）
 治療 助成者 2 名
 渡邊 翼 先生（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）
 月本 光俊 先生（東京理科大学薬学部薬学科 放射線生命科学 月本研究室）

助成金額 予防 100 万円×2 合計額: 200 万円
 診断 100 万円×2 合計額: 200 万円
 治療 100 万円×2 合計額: 200 万円
 総額 600 万円

第 6 回（2021 年度）研究助成

公募時期 2020 年 11 月 2 日～2021 年 1 月 22 日
 公募方法 ホームページ、ポスター及び「癌と化学療法」誌等にて公募
 応募結果 予防 11 件
 診断 39 件
 治療 17 件
 応募総数 67 件

会誌発刊

会誌「展望」No. 14 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。
 刊行時期 2020 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

Ⅱ．法人運営

第 55 回理事会（書面）

決 議 日 2020 年 5 月 27 日

議 案 第 1 号議案 2019 年度事業報告およびその附属明細書の承認の件

第 2 号議案 2019 年度貸借対照表および正味財産増減計算書並びにその附属明細書、財産目録の承認の件

第 3 号議案 2019 年度定時評議員会（書面）の開催の承認の件

報 告 第 1 号報告 事業経過報告

第 56 回理事会（書面）

決 議 日 2020 年 6 月 3 日

議 案 第 1 号議案 公益目的事業 1 の第 14 回助成（表彰）候補者および第 13 回先駆的研究 2: 特別萌芽的研究の次年度の助成の承認の件

第 2 号議案 公益目的事業 4 の第 5 回助成候補者の承認の件

第 57 回理事会（書面）

決 議 日 2020 年 6 月 19 日

議 案 第 1 号議案 代表理事の選定の承認の件

理事西山直孝氏を代表理事に選定する

第 2 号議案 公益目的事業 3-1 の 2021 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の助成法人の承認の件

公益目的事業 3-1 の 2021 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の助成法人として一般社団法人日本病院薬剤師会を承認する

第 58 回理事会（書面）

決 議 日 2021 年 3 月 19 日

議 案 第 1 号議案 2021 年度事業計画書等の承認の件

報 告 第 1 号報告 2020 年度 事業経過報告

第 2 号報告 第 8 回（2014 年）研究助成金贈呈者の論文不正に関して

定時評議員会（2019 年度）（書面）

決 議 日 2020 年 6 月 10 日

議 案 第 1 号議案 2019 年度貸借対照表および正味財産増減計算書並びに附属明細書、財産目録の承認の件

第 2 号議案 評議員 4 名選任の承認の件

第 3 号議案 理事 5 名選任の承認の件

第 4 号議案 監事 1 名選任の承認の件

2021 年寄付者ご芳名（2021 年 4 月 1 日～2022 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	元理事長 元副長官
評 議 員	関谷 剛男	公益財団法人高松宮妃癌研究基金	理事長
評 議 員	桑野 信彦	九州大学	名誉教授
評 議 員	小林 将之	大鵬薬品工業株式会社 大塚ホールディング	代表取締役社長 取締役

2021 年 9 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	宇津木照洋	大鵬薬品工業株式会社	専務取締役
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 腫瘍免疫寄付講座 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

2021 年 9 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	前原 喜彦	公立学校共済組合九州中央病院 九州大学	病院長 名誉教授
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
選考委員	大津 敦	国立開発研究法人 国立がん研究センター東病院	病院長
選考委員	中釜 斉	国立開発研究法人 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	光富 徹哉	近畿大学医学部 外科学教室 呼吸器外科部門	主任教授
選考委員	入村 達郎	順天堂大学大学院医学研究科	特任教授

2021 年 9 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	中釜 斉	国立開発研究法人 国立がん研究センター	理事長
選考委員	吉田 和弘	岐阜大学医学部附属病院 岐阜大学大学院 消化器外科 小児外科学分野	病院長 教授
選考委員	浜島 信之	名古屋大学	名誉教授
選考委員	前原 喜彦	公立学校共済組合九州中央病院 九州大学	病院長 名誉教授
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	大津 敦	国立開発研究法人 国立がん研究センター東病院	病院長

2021 年 9 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	山口 正和	公益財団法人がん研究会 有明病院	薬剤部長
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	奥田 真弘	大阪大学医学部附属病院	薬剤部長
選考委員	古川 哲也	国立開発研究法人 国立がん研究センター中央病院	薬剤部長

2021 年 9 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	中村めぐみ	聖路加国際大学国際・地域連携センター	マネージャー
選考委員	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	教授
選考委員	増島麻里子	千葉大学大学院看護学研究科	教授

2021 年 9 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	前原 喜彦	公立学校共済組合九州中央病院 九州大学	病院長 名誉教授
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
選考委員	大津 敦	国立開発研究法人 国立がん研究センター東病院	病院長
選考委員	中釜 斉	国立開発研究法人 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	光富 徹哉	近畿大学医学部 外科学教室 呼吸器外科部門	主任教授
選考委員	入村 達郎	順天堂大学大学院医学研究科	特任教授

2021年9月1日現在
(敬称略)

展 望

Promising Vistas in Cancer Research **No.15** 2021

2021 年11月1日発行

発行者 〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1丁目27番地
公益財団法人 小林がん学術振興会
代表理事 宇津木 照洋
TEL: 03-3293-2125 FAX: 03-3293-2231
URL: <http://kficc.or.jp/>

印 刷 三報社印刷株式会社
