

展望

Promising Vistas in Cancer Research No. **18** 2024



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年間の私のがん研究	沖 英次	3
10年間の歩みと現在の私	本橋ほづみ	6
肝臓がん研究10年の歩み：線維化と免疫応答から新たな治療法開発へ	祝迫 恵子	9
10年間の歩みと現在の私	廣橋 良彦	12
10年間の歩みと現在の私	上久保靖彦	15
10年間の歩みと現在の私	山本 博幸	17
追悼		
門田 守人 先生の一週忌を前に	上田 龍三	19
表彰および助成の報告		
公益目的事業 1		
第17回研究助成の研究結果報告（要旨）		21
第18回研究助成者一覧		28
がん関連3学会連携若手研究助成者一覧		31
第18回革新的研究（小林がん学術賞）受賞研究報告		
転写後制御機構に基づく発がん機構の解析と治療応用	井上 大地	33
大腸がん薬物療法の世界的標準治療の確立と消化器がん個別化医療の研究開発の促進	吉野 孝之	40
<参考>公益目的事業1（第1回～第18回）の応募数と助成数の推移		48
公益目的事業 2		
第8回表彰者一覧：The Winners of The 8 th Kobayashi Foundation Award		50
第7回贈呈式：The 7 th Kobayashi Foundation Award Presentation Ceremony		50
<参考>公益目的事業2 Kobayashi Foundation Award（第4回～第8回）の応募数、表彰数、国別応募数		51
公益目的事業 3		
[公益目的事業3-1] 2023年度がん領域の専門性に関する認定を取得した薬剤師を対象とした海外派遣事業報告	久松 大祐ほか	52
[公益目的事業3-1] 2023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事業報告書	三浦 昌朋	56
[公益目的事業3-2] 2023年度がん看護に関わる高度実践看護師海外研修事業		
第7回がん看護に関わる高度実践看護師海外研修報告書	荒川 浩ほか	58
2024年度助成者（法人・学会）一覧		64
公益目的事業 4		
第8回研究助成の研究結果報告（要旨）		65
第9回研究助成者一覧		68
<参考>公益目的事業4（第1回～第9回）の応募数と助成数の推移		69
法人情報		
2023年度事業報告		70
2024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19回研究助成の公募		82
公益目的事業4：第10回研究助成の公募		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『がざみ』と呼ばれるワタリガニの絵をもとに、対がん10カ年総合戦略事業で（財）がん研究振興財団が作成した岩・カニの置物の上に、TS-1を構成する三つの分子モデルを示したものである。（撮影 伊藤賢治）

杉村 隆 記

ごあいさつ

代表理事 宇津木 照洋

公益財団法人「小林がん学術振興会」会誌「展望」の第18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、本年度より表彰金、研究助成金を増額するとともに、新たに創薬研究に関する研究助成として先駆的研究3を追加しました。201件の応募のなかから、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2件の表彰を行い、先駆的研究22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も本年度より研究助成金を増額しました。予防分野8件、診断分野33件、治療分野13件、合計54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1件、診断分野4件、治療分野2件、合計7件の研究助成を実施致しました。

公益目的事業1と公益目的事業4の研究助成金贈呈ならびに表彰を行う「2024年度研究助成金贈呈式」を2024年6月15日に経団連会館において開催致しました。来賓として厚生労働省健康・生活衛生局 がん・疾病対策課がん対策推進官 原澤朋史先生からご祝辞を賜りましたほか、会長の垣添忠生先生より、各表彰者・研究助成者に研究助成金と楯が贈呈されました。

当法人はわが国のみならず、アジアの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「公益目的事業2」を実施しております。この事業はアジア地域の研究者、メディカルチームを対象として2年に1回表彰を行っており、今年度は3名の先生方が受賞されました。前回2022年度贈呈式はコロナウイルス感染拡大による海外からの入国制限を考慮し、2023年10月20日に第61回日本癌治療学会学術集会/Asian Oncology Society 2023に合わせてパシフィコ横浜会議センターにおいて開催致しました。来賓としてAsian Oncology Society 会長 吉田和弘先生からご祝辞を賜りましたほか、会長の垣添忠生先生より各表彰者に研究助成金と楯が贈呈されました。

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、がんの専門的な知識・技能を有する薬剤師、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が、本年度より助成金を増額するとともに、がん看護に関わる看護師継続教育の助成事業を追加しました。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、薬剤師では日本病院薬剤師会、日本医療薬学会、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。

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。また、審査・選考に当たり、多大なご苦勞をお掛け致しました選考委員の先生方に改めてお礼を申し上げます。

当法人は現在四つの公益目的事業を実施しておりますが、本年度よりがん関連3学会（日本癌学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会）と連携した若手研究助成事業、支持療法・緩和治療研究・活動に対する助成事業、がん薬物療法の普及、底上げ、先端医療創生のための海外連携活動に対する助成事業を追加して、今後益々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、がん患者様やそのご家族に貢献できるよう力を尽くして参る所存です。

そして、当財団に格別の貢献をいただいた門田守人先生が、昨年9月にご逝去されました。改めて、これまでのご貢献に厚くお礼を申し上げますとともに、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。

2024年11月吉日



10年間の私のがん研究

九州大学大学院 消化器・総合外科 准教授
九州大学病院 先端医工学診療部 部長
沖 英次

公益財団法人小林がん学術振興会 第8回研究助成におきまして、「がん薬物療法に関する革新的治療法に対する研究助成」に貴重なご支援をいただきました。この場をお借りして厚くお礼申し上げます。幸いにして、現在も大学にて研究を継続する機会をいただいております。これも研究助成をいただいたおかげであると深く感謝しております。

研究助成をいただいた2013年当時は、腹膜播種を対象とした基礎研究・臨床を中心に行っていました。腹膜播種は消化器がんの治療でもっとも治療が難しいもので、手術後の腹膜播種は外科医にとって無力感を抱かせるものです。当時、胃がん腹膜播種をなんとか治療できないかと考えケモカイン発現に着目^{1,2)}、大阪大学微生物研究所の目加田英輔教授や福岡大学の宮本新吾教授のお力添えで、そのシグナルを抑える可能性があるinhibitorを腹腔内に直接投与する医師主導治験を開始しました。医師主導治験の調整医師を行うことが初めての経験で、治験の継続にも様々な苦勞をしたことを覚えています。しかし今でも同様の考えに基づき、腹膜播種を標的とした細胞療法の新たな医師主導治験を行っています。現在腹膜播種の治療に使用しているGAIA-102は、九州大学薬学研究院の米満吉和教授が開発されたもので、高純度他家NK様CD3陰性細胞を含むものです。固形腫瘍が発現するCCL20に対する受容体CCR6と、細胞自身が産生するCCL3/4/5に対する受容体CCR5を高発現することで、固形腫瘍への遊走と集積効率が極めて高いと考えられます(図1)。また、活性化型受容体(NKp30, NKp46, NKG2Dなど)を強発現する一方でKIR分子群の発現は低く、正常細胞(HUVEC, MRC5, リンパ球)には傷害活性を示さず、ヒトのがん細胞株に対する傷害活性を示すことが確認されています。現在Phase I試験が順調に進んでおり、Phase IIから多施設共同試験として行う予定で、まったく新しい腹膜播種治療になると期待しています。10年前の医師主導治験では、Phase IIが完遂できなかったため、今回は皆さまのご協力を得て完遂し、新しい腹膜播種治療になるようにしたいと考えています。

さて、この10年の間にがん研究およびがんの臨床の環境は大きく変化しました。もっとも大きな変化は、2019年から遺伝子パネル検査が保険適応となったことで、進行癌ではPrecision Medicineが臨床研究の中心となったことです。しかし、消化器がんの分野では既知の遺伝子変異以外でdriver遺伝子になるものが少な

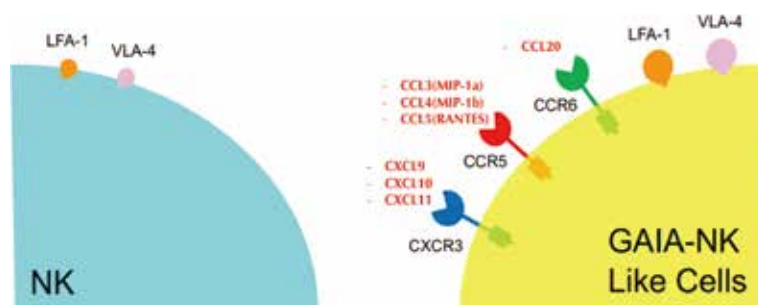


図1 GAIA-102の特徴
NKと似たインテグリン分子を発現するだけでなく、ケモカインレセプターも発現する。

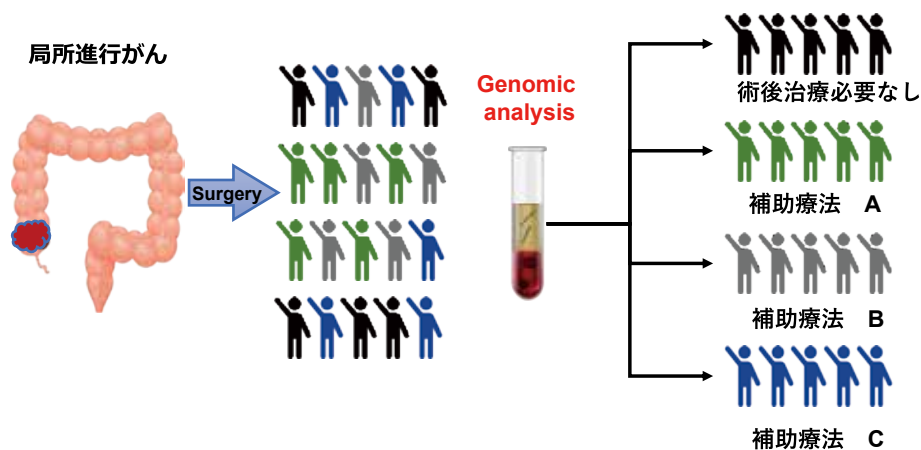


図 2 周術期治療の Precision Medicine
周術期の薬物療法が必要な集団を層別するためには病理診断だけではなく、
遺伝子検査を用いた Precision Medicine が必要。

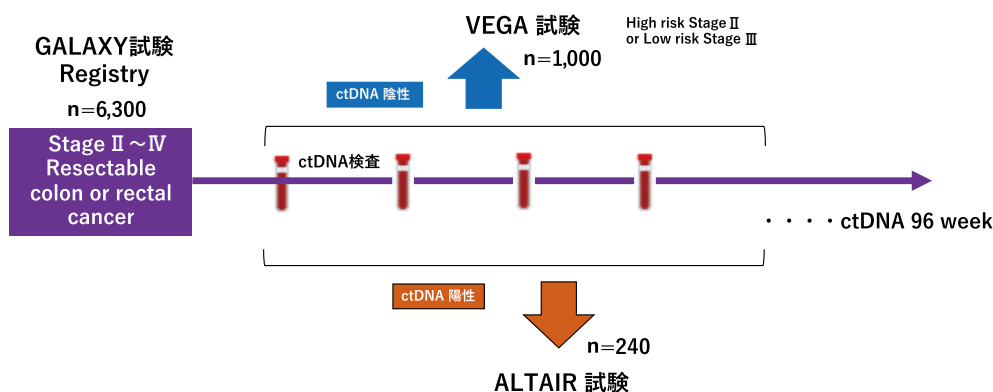


図 3 国内で行われた ctDNA の試験の全容
GALAXY 試験をレジストリとして、ctDNA 陰性の場合の de-escalation (VEGA 試験)、
陽性の場合の escalation (ALTAIR 試験) が行われた。

く、既存の Precision Medicine の手法では実際の恩恵がほとんどありません。そのようななかで、われわれは周術期治療であれば、Precision Medicine の意義が大きいと考えています。たとえば結腸癌では、術後病理分類に応じて、再発高リスクの Stage II、もしくは Stage III の症例に、mFOLFOX6 や CAPOX 療法などの術後補助療法が行われます。しかし、ステージ分類だけでは、本当に予後が悪い症例を抽出できず、実際には Stage I でも再発することもあるれば、Stage III で術後補助療法をしなくても再発しない症例は多く存在します³⁾。この周術期の分野にこそ Precision Medicine が必要です (図 2)。これまでわれわれは、遺伝子検査でこのステージ分類を補完する試みを行ってきました^{4,5)}。しかしながら、これらの遺伝子検査は予後因子とはなるものの、術後補助化学療法の選択に必ずしも役立つことを証明できませんでした。そこで、2019 年ごろから ctDNA による minimal residual disease (MRD) アッセイに注目して検討を開始しています。ctDNA は、血漿中の半減期が 2 時間以内と腫瘍マーカー等と比較して極めて短く、根治的治療後は、癌の残存がなければ血中から速やかに消失すると考えられます。国立がんセンター東病院の吉野孝之先生のグループが中心となり、2020 年より CIRCULATE-Japan が開始しました。私が責任医師として行わせていただいた GALAXY 試験では、術後 4 週時点で血中循環腫瘍 DNA 陽性は、陰性と比較して、再発リスクが著しく高く (HR 10.0, $p < 0.0001$)、Stage II/III の症例において、術後 4 週時点で ctDNA 陽性の場合、術後補助化学療法の効果が極めて高いことが示されました (HR 6.59, $p < 0.0001$)。一方、術後 4 週時点で ctDNA 陰性例では、術後補助化学療法を受けなかった症例と術後補助化学療法を受けた症例に統計学的な有意差は認められませんでした。



図 4 米国での会議後の一コマ
 左から米国における MRD 解析の第一人者 Scott Kopetz 先生，光富徹哉先生
 (元近畿大学教授，世界肺癌学会理事長)，MRD 解析における世界的パイオニア
 のオーストラリアの Jeanne Tie 先生，吉野孝之先生，私。

(HR 1.71, $p=0.16$)⁶⁾。この ctDNA の結果を基にした介入試験である VEGA 試験，ALTAIR 試験の登録も終了しており (図 3)，今後は大腸がん患者の再発リスクに応じた術後補助化学療法を選択ができるようになることが期待されます。われわれは，ctDNA の感度をさらに向上させるための基礎的検討と，ctDNA を臨床応用するための複数の臨床試験を海外の研究者とも協力して (図 4) 同時に進行させており，これらが将来の消化器がんの治療ストラテジーを大きく変化させる可能性があると思っています。

文 献

- 1) Kasagi Y, Harada Y, Morodomi Y, *et al*: Peritoneal Dissemination Requires an Sp1-Dependent CXCR4/CXCL12 Signaling Axis and Extracellular Matrix-Directed Spheroid Formation. *Cancer Res* **76**(2): 347-357, 2016.
- 2) Yotsumoto F, Oki E, Tokunaga E, *et al*: HB-EGF orchestrates the complex signals involved in triple-negative and trastuzumab-resistant breast cancer. *Int J Cancer* **127**(11): 2707-2717, 2010.
- 3) Oki E, Ando K, Taniguchi H, *et al*: Sustainable Clinical Development of Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer. *Ann Gastroenterol Surg* **6**(1): 37-45, 2022. doi: 10.1002/ags1003.12503.eCollection12022Jan.
- 4) Oki E, Watanabe J, Sato T, *et al*: Impact of the 12-gene recurrence score assay on deciding adjuvant chemotherapy for stage II and III A/B colon cancer: the SUNRISE-DI study. *ESMO Open* **6**(3): 100146, 2021.
- 5) Oki E, Shinto E, Shimokawa M, *et al*: Evaluation of a 55-gene classifier as a prognostic biomarker for adjuvant chemotherapy in stage III colon cancer patients. *BMC Cancer* **21**(1): 1332, 2021.
- 6) Kotani D, Oki E, Nakamura Y, *et al*: Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Nat Med* **29**(1): 127-134, 2023. doi: 110.1038/s41591-41022-02115-41594. Epub42023Jan41516.





10年間の歩みと現在の私

東北大学大学院医学系研究科・医化学分野
本橋ほづみ

2014年に「難治性がんの治療に向けたがん細胞特異的な NRF2 経路抑制方法の開発」という課題で第8回研究助成からご支援をいただきました。2013年に東北大学加齢医学研究所に研究室を立ち上げて間もない時期でしたので、たいへんにありがたいご支援でした。

転写因子 NRF2 は抗酸化応答にかかわる遺伝子を統括的に制御し、細胞を保護してその生存を強力に支持する作用があります。通常は、抑制性因子である KEAP1 と結合することでユビキチン化を受けて分解されていますが、酸化ストレスや親電子性の毒物への曝露により細胞内の酸化還元バランスが変化して KEAP1 のシステイン残基が修飾を受けると、NRF2 の分解が停止して安定化し、NRF2 の標的遺伝子の発現が一挙に上昇します。多くのがん細胞で KEAP1 機能が破綻し、NRF2 が恒常的に安定化することで、がんの悪性化をもたらしていることが報告されていました。私は 2012 年に NRF2 ががん細胞で代謝を改変することにより、その悪性化をもたらしていることを論文として発表しましたが、その知見をどのように治療へ結び付ければよいか、明確な戦略への道筋は検討できていませんでした。つまり、がん細胞は多くの場合、NRF2 に依存しているものの正常な細胞にとって NRF2 はとても大事な因子であるため、NRF2 を阻害しさえすれば治療になるという簡単なものではないからです。

第8回研究助成に採択いただいた課題とそこからの展開により、NRF2 が活性化している非小細胞性肺がん細胞で特異的に NRF2 が制御する遺伝子として *NOTCH3* を発見しました。NOTCH3 は、肺がん細胞ではがん幹細胞性の増強をもたらす、NOTCH3 の抑制により腫瘍形成能は顕著に抑制されました。NOTCH3 は膜タンパク質であり、抗体によりその機能を抑制することが可能で治療標的としては有利な分子です。一方、*Notch3* 欠損マウスは目立った異常を示さず、繁殖も可能であることから、NOTCH3 を正常細胞で抑制してもあまり顕著な障害がでることはないと思われ、正常細胞にはなるべく影響を及ぼさず、NRF2 活性化がん細胞を抑制するという当初の目的に合致する因子が得られ、この成果を 2020 年に *Nature Communications* 誌に発表することができました (図 1)。

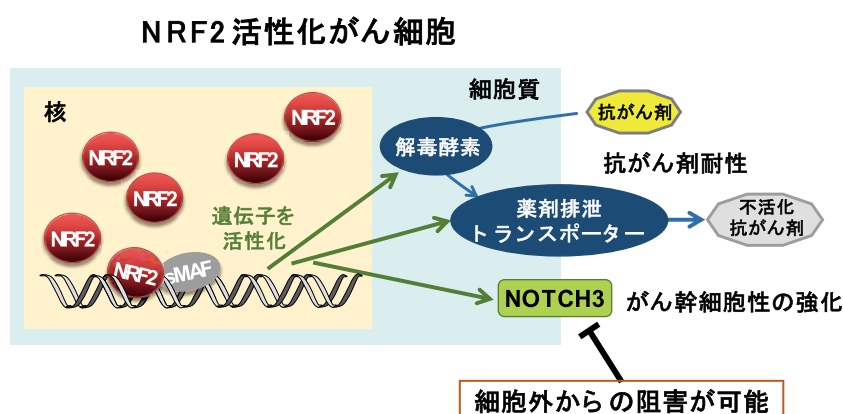


図 1 NRF2 活性化がん特異的な NRF2 標的遺伝子 NOTCH3 は、がん幹細胞性を強化するので、その抑制により腫瘍形成は抑制される。NRF2 活性化がんでは薬剤の解毒・排出機構が促進されているので、細胞外からの阻害ができる NOTCH3 は有利な治療標的であると考えられる。

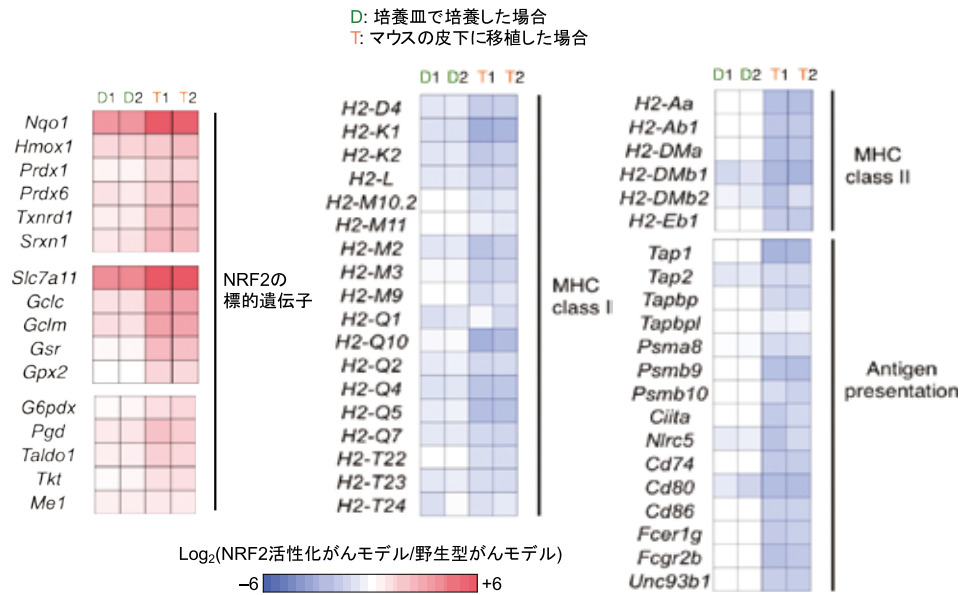


図 2 NRF2 活性化がんモデルにおける遺伝子発現を野生型がんモデルと比較した結果。D は培養皿で培養している場合の結果。T はそれぞれの細胞をマウスの皮下に移植して得られる腫瘍から RNA を抽出して調べた結果。Kitamura, *et al: Oncogene* 2017. より改変。

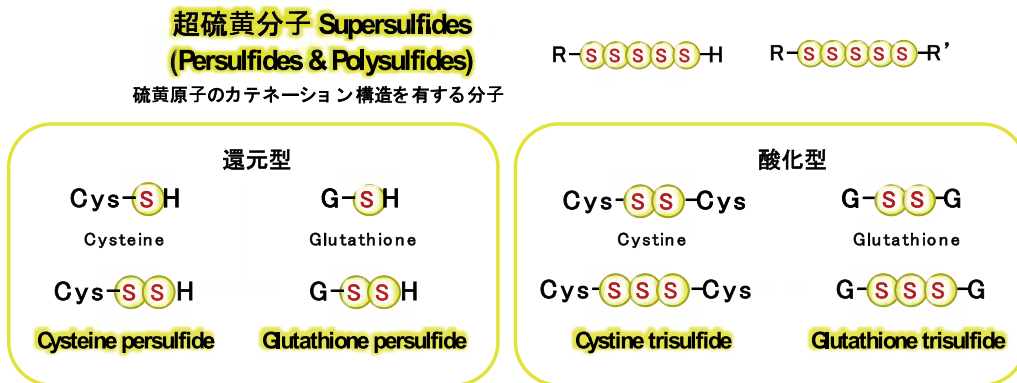


図 3 超硫黄分子とは、直列に連結した硫黄原子を有する分子の総称である。最近の研究から種を越えて重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。

NRF2 活性化がん細胞株はヒトの腫瘍から樹立されたものばかりでしたので、*in vivo* での腫瘍形成を評価しようとする、免疫不全マウスに移植するしかなく、抗腫瘍免疫を評価することはできませんでした。また、マウスの発がんモデルにおいても NRF2 活性化がんの作出の報告はありませんでした。われわれは、それまでがん細胞の自律的な悪性化機構に着目していたわけですが、腫瘍微小環境も合わせて考えるべきである、がん細胞の中の NRF2 の異常な活性化が、周囲の細胞に及ぼす影響を知りたいと考え始めていました。第 8 回研究助成に採択いただく前後から、免疫が正常なマウスに移植できるマウスの NRF2 活性化がん細胞が欲しいと考え、*Keap1* 欠損マウスの細胞をベースにして NRF2 活性化がん細胞モデルの作出に成功し、その成果を 2017 年に *Oncogene* 誌に発表しました。この細胞を C57BL/6 マウスの皮下に移植すると、たいへん興味深いことに野生型マウスの細胞から作出したがん細胞モデルと比較して、免疫関連遺伝子の発現が激減することがわかりました (図 2)。つまり、がん細胞の中で NRF2 が活性化していると、抗腫瘍免疫が抑制されるという結果でした。2020 年に入ると臨床研究から *KEAP1* 遺伝子変異があり、NRF2 が活性化している肺がんでは、免疫療法の奏効率が低いことが次々と報告され、その後マウスを用いた基礎研究から、そのメカニズムが複数報告されています。私の研究室では、最近、新しい生体分子として同定された超硫黄分子 (図 3)

の研究を進めており、NRF2の下流で超硫黄分子が増加することを見いだしました。また、超硫黄分子に炎症を制御する作用があることも見いだしました。そこで、がん細胞におけるNRF2活性化がもたらす抗腫瘍免疫の抑制を超硫黄分子の観点から明らかにすることを目指して、現在研究を進めつつあります。NRF2が活性化しているがんについての研究は、ここ数年急速に研究者人口が増加し競争が激しくなっています。そこで、自分たちの得意な領域に引き込んで研究を進めてみようという発想です。まだわからないことがたくさんありますが、“硫黄でがんを制御する”といいながら研究室メンバーを叱咤激励中です。





肝臓がん研究 10年の歩み: 線維化と免疫応答から新たな治療法開発へ

同志社大学生命医科学部 医生命システム学科 教授
祝迫 恵子

2014年に小林がん学術振興会より第8回研究助成（先駆的研究）を賜り、原発性肝臓がん、特に肝細胞がん（HCC）と肝内胆管がん（ICC）における線維化と免疫応答の相互作用に着目した研究を開始することができました。あれから10年、研究室にはいつもフル稼働の冷却遠心機とビーズ式ホモジナイザーが鎮座し（長く活用できるものと考えて助成により購入）、まるで私の研究人生の伴走者のようです。本稿では、これまでの研究を振り返りつつ、研究者としての個人的な歩みも交えながら、今後の展望について述べさせていただくとともに、この場をお借りして財団の皆様に心より感謝申し上げます。

私は、外科医として修練するなかで、多くの肝がん患者様方と出会い、がんを切除しても、持続するC型肝炎ウイルス感染のために年々線維化が進行し、肝がんの再発を繰り返す症例を多く経験致しました。2004年に大学院に進学してからは、「ウイルス性肝炎の悪しき線維化進行にブレーキをかけたい」との思いで研究を続けておりましたが、留学（2008～2011年）から帰国しましたころには、C型肝炎ウイルスに対する画期的な新薬が登場し、慢性C型肝炎が「治る病気」になりました。入退院を繰り返した患者様方のお顔を思いだし、根治に勝るものはないとうれしく思うと同時に、私の肝線維化研究はもはや時代遅れで必要ないと感じ、テーマを変更して研究を続けるか、臨床に戻るかの岐路に立たされました。

そんな時、在籍しておりました京都大学標的治療腫瘍学講座の恩師、佐治重衡先生（現・福島県立医科大学腫瘍内科学教授）から「ウイルスにこだわらず、もっと広い視点で、線維化とがんの関係を継続して研究してみてもどうだろうか」との励ましのお言葉をいただき、小林がん学術振興会への研究助成応募も勧められました。奇しくもこのお言葉と助成が私の研究人生を大きく変えるターニングポイントとなりました。

まず京都大学医学部附属病院に保存されている原発性肝がんの手術検体を収集し、がん組織内の線維化を組織学的に評価して予後との関連を調べることから始めました。原発性肝臓がんのゲノム異常は極めて多様であり、治療標的となり得る共通性の高い遺伝子変異やがん抗原を見いだすことは困難と考えられました。そのため当初は図1のように、がん組織内の線維化ががんの進展を促進していると考え、もし線維化が高度であ

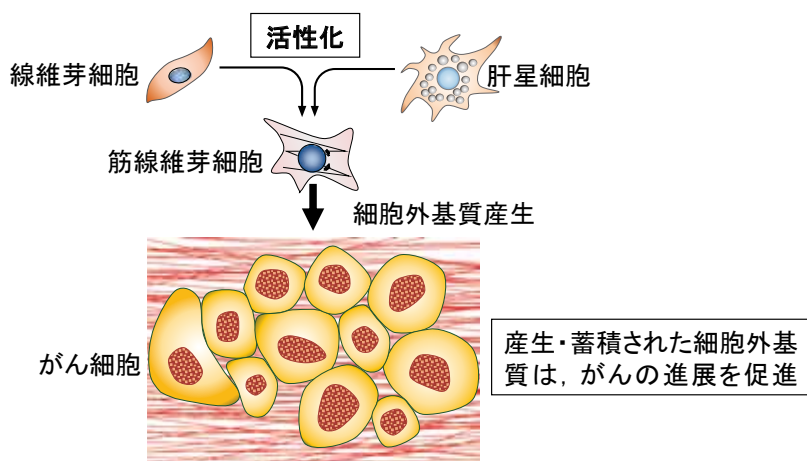


図1 仮説その1: 線維化悪者説

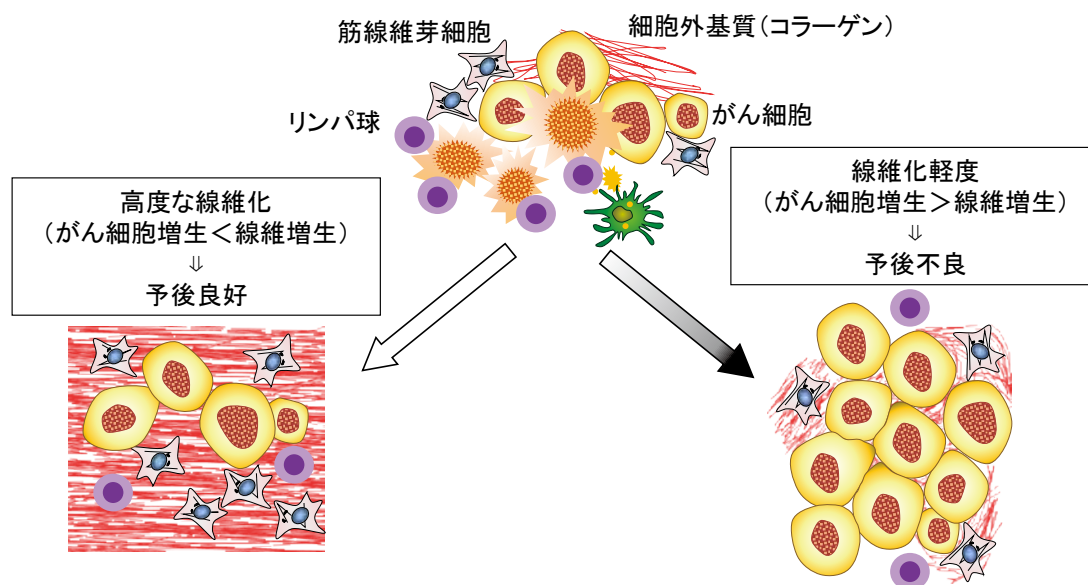


図 2 仮説その 2: 線維化結果説

るほど予後が不良であれば、筋線維芽細胞（肝星細胞などから分化し、多量の細胞外マトリクスを産生することで肝線維化の中心的役割を担う細胞）の特性などを標的とする新たな肝がんの治療を構築できる可能性があるのではないかと考えに至り、道が開けたように思いました。しかし、話はそう単純ではありませんでした。多数の HCC 手術検体を用いて線維化の程度と予後の関連を解析した結果、線維化の程度と予後との間に有意な相関は認められませんでした。さらに ICC では、線維化が高度な症例ほど予後が良好であるという予想外の結果が得られ、「線維化は悪者である」という考え方を根本的に改めることとなりました。

ICC における線維化の役割をさらに詳しく調べるため、線維化と免疫細胞の浸潤状況を解析した結果、線維化が高度な症例では、T 細胞や B 細胞などの免疫細胞浸潤が多い傾向が認められました。このことから、ICC における線維化は腫瘍細胞に対する免疫応答の結果として生じ、予後改善に寄与している可能性が浮上しました（図 2 病変部位では、がん細胞に対する免疫応答、筋線維芽細胞の活性化、がん細胞の増殖活性が密接につながっている）。予後良好な ICC 症例では、がん細胞に対する免疫応答が強く働き、筋線維芽細胞が盛んに細胞外基質を産生する一方、がん細胞の増殖能が低いため組織の線維化が高度となる仮説が考えられます。そうであれば、ICC における線維化と免疫応答の相互作用に着目した新たな治療戦略が可能となることが示唆され、線維化を指標とした免疫療法の開発も期待されます。また、現在広範に臨床で使われている免疫チェックポイント阻害薬の効果予測につながるかもしれません。今後は、引き続き ICC における「予後良好因子としての線維化」を追求するとともに、HCC においても線維化の二面性を理解し、肝がん治療に少しでも寄与できればと思っております。

この 10 年の間に、後述のごとくラボを主催する機会に恵まれましたが、いよいよ腰を据えて研究を深めようとした矢先に、今度は世界中が翻弄された未曾有の新型コロナウイルス感染症の流行拡大が始まり、学生と対面をすることもできなくなり、一時期、ラボ運営の見通しが立たなくなりました。そこで、潔く実験の手を止め、「ピンチはチャンス」とばかりに、共同研究者の福山啓太先生（現・京都大学医学部附属病院医療情報企画部特定助教）と力を合わせ、パブリックデータベースを活用した研究に舵を切りました。その結果、HCC の細胞株として用いられているもののなかに、実は線維芽細胞であろう細胞株が多数含まれることが判明。これは細胞株を用いた実験の結果を解釈する上で重要な知見であり、基礎研究から臨床応用への橋渡しを促進する上で、細胞株の特性を十分に考慮することの必要性を示すものでした（Fukuyama K, *et al*: *PLoS One* 2021）。私が大学院生だった 2000 年代前半は、網羅的遺伝子発現解析といえばマイクロアレイで、高額で手の届かない解析法でしたが、今日では TCGA のホームページ (<http://cancergenome.nih.gov/>) から多数の肝細

胞がんの網羅的遺伝子発現解析データを無償で手に入れることができ、しかも遺伝子を選択して条件を設定すれば、瞬時に Kaplan-Meier 曲線が得られます。以上のような取り組みで、wet の実験をせずに多くの知見を得るといった新たな経験をすることができたのは、新型コロナ禍で共同研究者とともに諦めずに前に進んだからであり、何が幸いするか本当にわからないのも研究の魅力だとつくづく思います。

この 10 年間、私は肝臓がん研究の奥深さに魅了され、多くの困難を抱えながらではありますが、研究を続けて参りました。2018 年には、京都大学肝胆膵移植外科学講座恩師の上本伸二教授（現・滋賀医科大学長）ならびに免疫学についてご指導を賜りました京都大学再生医科学研究所の坂口志文教授（現・大阪大学栄誉教授）のご推挙により、同志社大学生命医科学部で独立をさせていただきました。異動の際には、研修医のころよりずっとご指導をいただきました田浦康二郎先生（現・医学研究所北野病院消化器外科部長）が壮行会を開催してくださり、外科でのメンターであった波多野悦朗先生（現・京都大学肝胆膵移植外科教授）をはじめとする多くの先生方に門出を祝っていただいたことは、生涯忘れられない思い出となりました。現在のラボはスタッフが私一人だけの小さなラボですが、これからも研究者としての探究心を忘れず、肝臓がんの克服に向け、日々精進して参ります。そしていつか私の研究が、肝臓がん患者さんの笑顔につながることを夢見ています。





10年間の歩みと現在の私

札幌医科大学・病理学第一講座 准教授
廣橋 良彦

はじめに

2014年に、私は公益財団法人小林がん学術振興会 第8回研究助成金に「ヒトがん幹細胞特異的抗原分子OR7C1を標的としたペプチドワクチン療法の開発」という研究課題にて採択、助成をしていただきました。10年前に助成いただきました研究内容、その反省、今後の展望について述べたいと思います。私の研究領域は「がん免疫療法」であり、この研究領域は10年間で大きな変容を遂げました。2014年といえば抗PD-1抗体ニボルマブが日本で承認された年であり、日本において免疫チェックポイント阻害剤の幕開けとなった年でもあります。また、2018年には京都大学の本庶 佑先生がノーベル医学生理学賞を受賞されたこともあり、がん免疫研究の躍進が評価された10年でした。

I. がん幹細胞抗原研究

がん幹細胞（がん幹細胞様細胞）とは、がんを形成するがん細胞の亜分画であり、①高い造腫瘍能、②自己複製能、③多分化能を有する細胞と定義される（図1¹⁾。がん幹細胞は治療抵抗性を示すことが多く、治療後の再発や遠隔転移にかかわり、患者生命予後を改善するためにはがん幹細胞を有効に治療できる必要がある。免疫療法ががん幹細胞に有効な治療であるか不明であったため、われわれは免疫療法において主要なエフェクター細胞となる細胞傷害性T細胞（CTL）を用い、がん幹細胞がCTLに感受性を示すか検討した。その結果、がん幹細胞は非がん幹細胞と比較して、CTLに対して同等の感受性を示した（図2²⁾。この結果は、がん幹細胞を標的とする免疫療法が理論上可能ということを示唆する。そこで、われわれは免疫療法の標的となる抗原分子をスクリーニングした。その結果、がん幹細胞には多くのがん精巣抗原が発現することを発見した。OR7C1, DNAJB8, BORIS などである³⁻⁵⁾。がん精巣抗原は正常臓器では精巣の胚細胞にのみ発現し、体細胞には発現しない。このようながん特異的発現のためか、がん精巣抗原は免疫原性が高いことが多い。われわれは、これらのがん精巣抗原特異的CTLを誘導し、これらの抗原が免疫療法の標的になり得ることを見いだした。

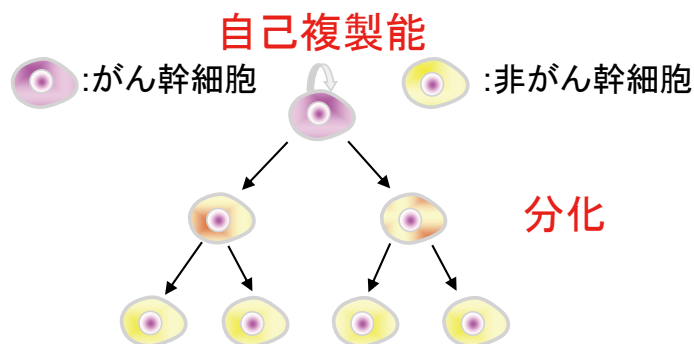


図1 がん幹細胞モデル
がん幹細胞は自己複製を行い新たながん幹細胞を生みだす（自己複製）。また、非がん幹細胞に分化する（多分化能）。このようながん幹細胞は、*in vivo*において腫瘍を再生する能力が高い（造腫瘍能）。

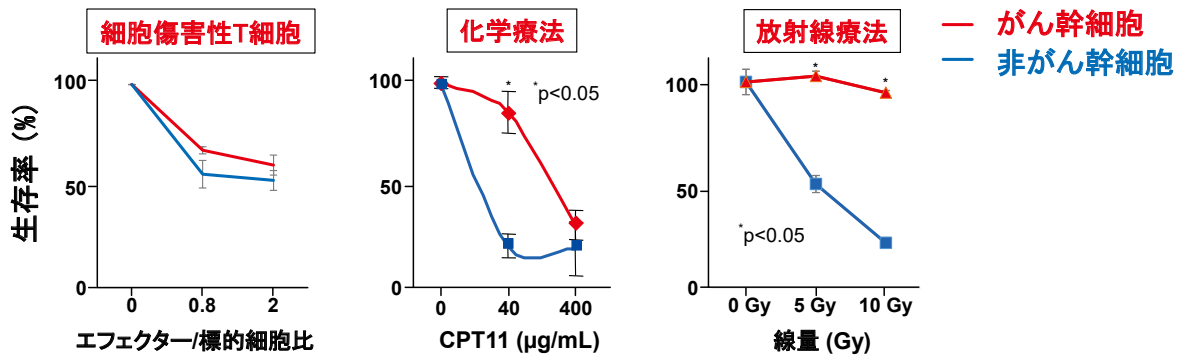


図 2 がん幹細胞の治療抵抗性
 モデル細胞 (SW480) からヒトがん幹細胞を side population 法にて分離した。がん幹細胞および非がん幹細胞を用いて、免疫療法 (CTL)、化学療法、放射線療法に対する感受性を検討した。

ヒトCTL 移入モデル

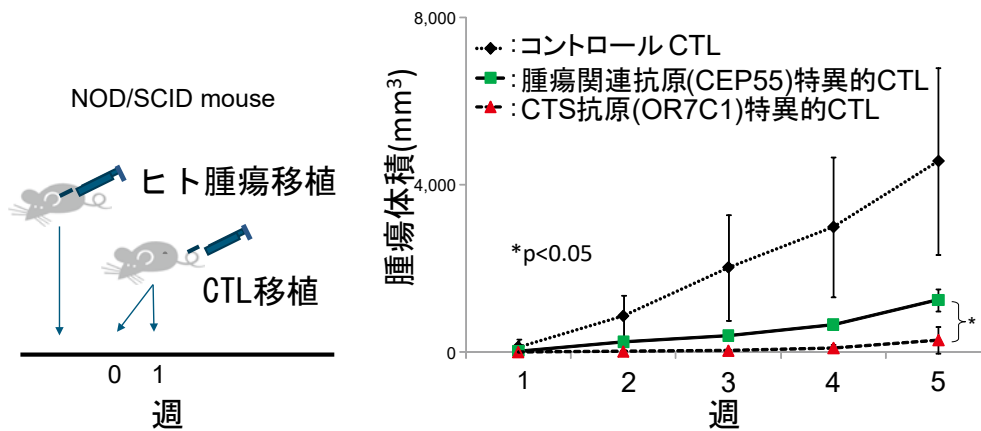


図 3 がん幹細胞標的免疫療法モデル
 ヒトがん幹細胞抗原である OR7C1 特異的 CTL クローンを樹立した。また、すべてのがん細胞 (がん幹細胞+非がん幹細胞) に発現する分子である CEP55 特異的 CTL クローンを樹立した。OR7C1 特異的 CTL クローンおよび CEP55 特異的 CTL クローンを用い、抗腫瘍効果を検討した。

では、がん幹細胞を特異的に標的する利点は何だろうか。われわれは、CTL にてがん幹細胞特異的標的をする場合、がん幹細胞および非がん幹細胞、すなわちすべてのがん細胞を標的する場合とがん幹細胞を特異的に標的する場合において、抗腫瘍効果を比較した。その結果、がん幹細胞特異的に標的するモデルにおいて高い抗腫瘍効果を認めた。この結果は免疫療法において、がん幹細胞を標的することが抗腫瘍効果につながる可能性を示唆する⁵⁾。

がん幹細胞は上記のとおり、高い造腫瘍能を有する。すなわち、発がん時にがんの起源となり得る細胞であると考えられる。そこでわれわれは、がん幹細胞抗原ワクチンを行うことにより発がん予防につながると仮説を立て検証した。われわれはがん精巢抗原であり、がん幹細胞特異的発現を示す分子で、なおかつヒトとマウスでホモロジーの高い DNAJB8 に着目し、DNAJB8 ワクチンを作製した。具体的に DNAJB8 遺伝子配列から、DNAJB8 RNA を *in vitro* translation (IVT) にて精製し、リボソームに包埋し、RNA ワクチンを作製した。同 RNA ワクチンを用いて、マウス腫瘍移植モデルにて造腫瘍を予防できるか検討した。その結果、DNAJB8 RNA ワクチンで免疫したマウスでは、腫瘍発症を完全に予防した (未発表データ)。この結果は、がん幹細胞抗原に対する免疫反応を惹起することが、がん治療のみならず、がん予防にも寄与する可能性があることを示唆する。

Ⅱ. がん抗原研究と私, 10 年間, 現在, 今後

CTL が腫瘍抗原ペプチドを認識する。これはよく知られた事実である。一方, 抗腫瘍効果につながるがん抗原とは何か, 一定の結論は得られていない。このようながん抗原は, 現在では遺伝子変異にコードされるネオアンチゲンと過剰発現型抗原に大別されて理解されることが多い。がん幹細胞抗原, がん精巣抗原などは過剰発現型抗原に分類される。免疫チェックポイント阻害剤治療例の解析から, 遺伝子変異 tumor mutation burden (TMB) が高い症例と免疫チェックポイント阻害剤有効が関連することが証明されている。この結果から, 免疫チェックポイント阻害剤奏効例では, 遺伝子変異にコードされるネオアンチゲンが抗腫瘍効果につながっているものと推定されている。果たしてこれは事実だろうか。上記でも指摘したとおり, TMB が高い症例において免疫チェックポイント阻害剤が有効性を示す可能性が高い。しかしながら, TMB が低い症例においても免疫チェックポイント阻害剤が有効であることもある。日本人に多いタイプの悪性黒色腫 (malignant melanoma) は, 末端黒子型であり一般的に TMB が低い。われわれは, 免疫チェックポイント阻害剤が奏効し, なおかつ TMB が低い悪性黒色腫の腫瘍浸潤リンパ球を解析した。その結果, われわれが検索した範囲内において腫瘍浸潤リンパ球にはネオアンチゲンを認識するものは存在しなかった。しかしながら, 過剰発現型抗原を認識する腫瘍浸潤リンパ球が多く存在した。この結果からも, 過剰発現型抗原が抗腫瘍効果につながっているのではないかと仮説を立て, 研究を進めている (未発表データ)。今後は, 過剰発現型抗原を用いたがん予防ワクチンを開発するのが目標である。

おわりに

私の研究は, サバイビンというがん関連抗原ペプチドを発見することに始まり, 現在もがん抗原の研究を継続している。上記のとおり, 免疫チェックポイント阻害剤が承認され, がん免疫研究が大きな変化を遂げたことは間違いない。しかしながら, 抗腫瘍効果につながる免疫応答の病態を解明するためには, 腫瘍抗原の観点を無視できない。これからも腫瘍抗原研究から, がん免疫応答病態解明の解明に精進したい。

研究の過程において, 様々な仮説を考え, 検証し, ネガティブデータを興味深く解釈してきた。そのなかにおいて, ポジティブデータを得られた時の感動, ポジティブデータを学会などで発表できる喜びは何物にもかえられない。このような幸せな研究生活の機会を与えてくださった諸先輩方, メンターの先生方に改めて心よりお礼を申し上げます。若い世代の研究者とも, 同じ気持ちを共有したいと思う。最後に多くの応募課題のなかから, 私の演題を採択していただき, 私に研究の機会をお与えくださいました公益財団法人小林がん学術振興会関係者の皆様方に, 心よりお礼を申し上げます。

文 献

- 1) Hirohashi Y, Torigoe T, Tsukahara T, *et al*: Immune responses to human cancer stem-like cells/cancer-initiating cells. *Cancer Sci* 107(1): 12-17, 2016.
- 2) Inoda S, Hirohashi Y, Torigoe T, *et al*: Cytotoxic T lymphocytes efficiently recognize human colon cancer stem-like cells. *Am J Pathol* 178(4): 1805-1813, 2011.
- 3) Nishizawa S, Hirohashi Y, Torigoe T, *et al*: HSP DNAJB8 controls tumor-initiating ability in renal cancer stem-like cells. *Cancer Res* 72(11): 2844-2854, 2012.
- 4) Asano T, Hirohashi Y, Torigoe T, *et al*: Brother of the regulator of the imprinted site (BORIS) variant subfamily 6 is involved in cervical cancer stemness and can be a target of immunotherapy. *Oncotarget* 7(10): 11223-11237, 2016.
- 5) Morita R, Hirohashi Y, Torigoe T, *et al*: Olfactory Receptor Family 7 Subfamily C Member 1 Is a Novel Marker of Colon Cancer-Initiating Cells and Is a Potent Target of Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 22(13): 3298-3309, 2016.





10年間の歩みと現在の私

千葉県がんセンター研究所 発がん制御研究部 部長
上久保靖彦

私は1996年に兵庫医科大学を卒業し、京都大学附属病院第一内科（故・大熊稔教授）に入局しました。その後兵庫県立尼崎病院で後期研修をした後、京都大学大学院血液・腫瘍内科学（故・内山卓教授）に入学し学位を取得しました。2004～2009年まで米国立衛生研究所/国立ヒトゲノム研究所（Francis Collins 所長と Paul Liu 博士がメンター）で5年間のポストドク生活の後2009年に帰国し、東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター放射線分子医学講座（宮川清教授）の助教、東京大学病院無菌治療部（黒川峰夫教授）の助教として造血器悪性腫瘍を中心に臨床活動を行い、研究については東京大学大学院医学系研究血液・腫瘍内科学講座第6研究室（血液研究室）の室長に従事致しました。2012年7月より大阪大学大学院医学研究系遺伝子治療学（金田安史教授）の助教に移動し、その時に小林がん学術振興会の助成をいただきました。心より感謝申し上げます。

2013年12月より京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻検査技術科学コースの准教授（独立ポジションPI）として京都大学に帰学致しました。10年前はちょうど京都大学で初めてPIとして独立したころとなります。私の現在まで一貫して継続致しております研究テーマは、転写因子RUNXファミリーをターゲットとした各種難治性癌の発症機構の解明と制御戦略の構築です。2004～2009年のNIHでは、白血病ノックインマウス（Inv16変異マウス）を6種類（野生型のFull LengthとDeletions knock-in mice 5種類）を樹立しました。当時CBF（Core Binding Factor）白血病は、造血のマスターレギュレーターとされるRUNX1がドミナントに抑制されることにより発症すると考えられてきました。そこで私のプロジェクトは、RUNX1をドミナントに抑制するといわれる各種ドメインをDeleteしたInv16白血病ノックインマウスを樹立し、どのドメインが白血病発症に重要であるかを検討するプロジェクトでした。なかでもInv16白血病の原因遺伝子変異であるCbf β -MYH1によりできる重合タンパク:Cbf β -SMMHC蛋白のN末端にあるRHD（RUNX1 High Affinity Binding Domain）をDeleteしたノックインマウス（D43マウス）は、RUNX1のドミナントな抑制



師匠である Francis Collins（NIH 前所長）と Paul Liu 博士（NHGRI 副所長）と私



10年間の歩みと現在の私

聖マリアンナ医科大学大学院医学研究科 バイオインフォマティクス学 大学院教授
 聖マリアンナ医科大学病院 消化器内科 顧問医
 山本 博幸

公益財団法人小林がん学術振興会 第8回研究助成「先駆的研究」にて、多大なご支援を賜り10年が経過しました。改めましてお礼申し上げます。この度「10年間の歩みと現在の私」の執筆というたいへん貴重な機会をいただきましたので、振り返らせていただきます。

私は、消化器内科医としての臨床と「消化器癌のゲノム、エピゲノムの異常の解明と臨床応用」を主たるテーマとして、研究を継続して参りました。2013年4月に聖マリアンナ医科大学内科学（消化器・肝臓内科）に異動しましたので、10年間の歩みは聖マリアンナ医科大学での歩みとほぼ重なります。つまり、異動してまもなく頂戴した上記の研究助成金は、大きな支援、励みとなりました。その後、2016年度の「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（第2回）」課題にも採択していただき、それらの成果を基に、今日まで研究を継続することができております。

最近の大きな動きとしては、2021年4月に聖マリアンナ医科大学大学院にバイオインフォマティクス学専攻分野が新設され、大学院教授に就任したことがあげられます。次世代シーケンサー（NGS）のドライ解析において、バイオインフォマティクスの重要性、面白さを認識しておりましたので、非常によいタイミングで希望のポジションに就くことができ、現在に至ります。

10年間の研究の柱は、主として胃内視鏡洗浄液を用いた胃癌のバイオマーカー研究（図1）とNGSを用いた消化器癌のゲノム研究です。前者に関して、教室では胃内視鏡洗浄液を用いてDNAを抽出し、遺伝子解析に応用できることを見いだしておりました（特許取得）。この方法を用いて、ヒト胃癌の新たなバイオマーカー等を明らかにしました（*Clin Transl Gastroenterol* 2016）。さらに胃内視鏡洗浄液を *H. pylori* のゲノム解析

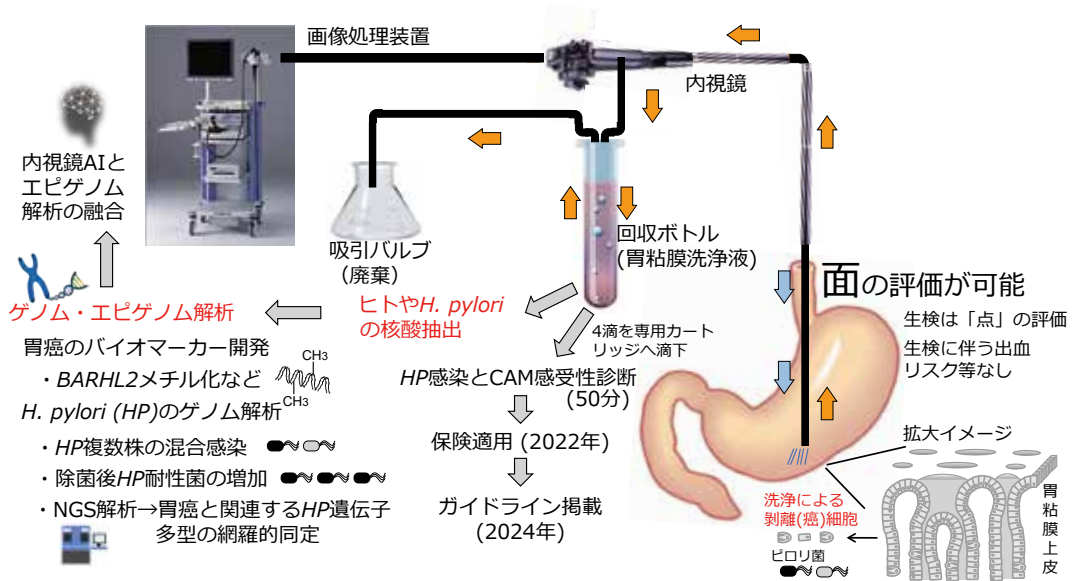


図1 胃内視鏡洗浄液を用いた胃癌のバイオマーカー研究

に応用し、胃内には複数の *H. pylori* 株が存在していることやその混在比を定量的に解析する方法の開発、除菌治療で使われるクラリスロマイシン感受性および抵抗性の *H. pylori* 株の混合比が除菌治療の成功率に影響することなどを明らかにしました (*Helicobacter* 2022, 2024)。胃内視鏡洗浄液を用いた PCR 法は、*H. pylori* の感染診断とクラリスロマイシン感受性の判定がわずか 50 分で可能なことから、2022 年 11 月 1 日に保険適用となり、さらにはその有用性が「*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン 2024 改訂版」に掲載されることになっています。また、後述する NGS 解析を用いて胃癌と関連のある *H. pylori* の遺伝子多型を網羅的に明らかにしました (*Int J Cancer* 2021)。現在、ヒトゲノム、ピロリ菌ゲノム、さらには *H. pylori* 以外のヘリコバクター (NHPH) のゲノム統合解析を介して、胃癌の超早期発見から発癌リスク診断までのバイオマーカー開発研究を継続しております。

2 本目の柱が NGS を用いた消化器癌のゲノム研究です。この 10 年、癌領域におきましても NGS を用いた大規模ゲノム解析が大きく進みました。私も 10 年前から NGS を研究手法として取り入れ、B 型肝炎ウイルス (HBV) DNA のヒトゲノムへの組み込み部位の網羅的解析 (G-NaVI 法の開発) に加え、組み込み前後の HBV DNA メチル化の変化を明らかにしました (*Genome Res* 2015)。続いて G-NaVI 法を用いて、頭頸部癌におけるヒトパピローマウイルス (HPV) 16 DNA のヒトゲノムへの組み込みを網羅的に明らかにしました (*Int J Cancer* 2017)。その後も、HBV DNA のヒトミトコンドリアゲノムへの組み込みおよびメチル化の詳細を明らかにしました (*Oncol Lett* 2022)。

NGS に関連して共同研究の機会も増え、本学臨床腫瘍学講座および米国 Foundation Medicine 社との共同研究で、がん遺伝子パネル検査を用いたりアルワールドデータの解析を行い、16,913 例の膀胱癌 (*J Natl Cancer Inst* 2022)、4,634 例の胃癌 (*Target Oncol* 2024)、1,364 例の小腸癌 (*JCO Precis Oncol* 2024) のゲノム異常の特徴を明らかにしました。現在、がん遺伝子パネル検査の Molecular Tumor Board のコアメンバーとしても活動しており、領域を拡げ、固形がん全般のゲノムを対象に研究も展開しております。また、日本学術振興会海外特別研究員として、米国 Burnham Institute 留学時代 (1996~1999 年) に研究をはじめたマイクロサテライト不安定性 (MSI) が、今や、がん診療で欠かせないバイオマーカーとなったことは、たいへんうれしく思っており、最近 Review を執筆しております (*Cancer Sci* 2024)。

最後に、今井浩三先生、伊東文生先生ほか多くの関係者の皆様に感謝申し上げるとともに、助成金をとおして研究を支援して下さった小林がん学術振興会には、心よりお礼申し上げます。臨床への還元を常に目指しながら、研究に励んで参りたいと存じます。





門田 守人 先生の一周忌を前に

小林がん学術振興会 理事
 名古屋大学大学院医学研究科 特任教授
 名古屋市立大学 名誉教授
 愛知医科大学 名誉教授
 上田 龍三

門田守人先生が2023年9月6日に逝去されて早いもので間もなく一周忌を迎える。

「門田守人先生 お別れの会」は、2023年12月3日に母校である大阪大学関係者、日本医学会や日本医師会をはじめとした医療界を代表する6名からなる発起人により、リーガロイヤルホテル大阪に先生とのお別れを惜しむ700名にも及ぶ参列者を迎え、厳かに挙行された。卓越した移植外科医として、教育者として、さらに医療界を牽引してこられた先生

の活躍の場の広さと、お人柄が偲ばれたお別れ会でした。（ご略歴、写真1）

先生との最初の出会いは先生が1979年にNYのスローン・ケタリング癌記念研究所に留学して来られた時でした。NYでは、先生は“豚の肝臓移植”の研究というダイナミックな研究をされており、私は“ヒト腫瘍免疫は本当に成立するのか”という基盤的な命題に取り組んでいました。私と同じラボには北海道大学病理出身でマウスのがん免疫の研究をされ



写真1 2023年12月3日「門田守人先生偲ぶ会」での祭壇の優しい遺影（於：リーガロイヤルホテル大阪）

—門田守人先生のご略歴—

1945年 広島県生まれ
 1970年 大阪大学医学部卒業
 1979年 大阪大学 助手（医学部外科学第二）
 米国スローン・ケタリング癌センター
 1987年 大阪大学 講師（医学部外科学第二）
 1990年 大阪大学 助教授（医学部外科学第二）
 1994年 大阪大学 教授（医学部外科学第二）
 1999年 大阪大学大学院 教授
 （医学系研究科消化器外科学講座）
 2004年 大阪大学医学部附属病院 副病院長（兼任）
 2007年 国立大学法人大阪大学 理事・副学長
 2011年 国立大学法人大阪大学 名誉教授
 2011年 公益財団法人がん研究会有明病院 副院長
 2012年 公益財団法人がん研究会有明病院 院長
 2013年 公益財団法人がん研究会常務理事
 （病院本部本部長・有明病院病院長）

2013年 独立行政法人国立がん研究センター理事
 （がん対策担当）
 2016年 地方独立行政法人 堺市立病院機構 理事長

<社会的活動>

がん対策推進協議会 会長（2011年～2023年）
 日本癌学会学術会 会長（2010年）
 日本癌治療学会 理事長（2005年～2009年）
 日本医学会 副会長（2010年～2017年）
 日本外科学会 名誉会長（2007年～2023年）
 日本臓器移植ネットワーク 理事長（2015年～2023年）
 日本医学会 会長（2017年～2023年）

<受賞>

中山恒明賞（2010年）
 長興又郎賞（2013年）



写真2 2015年度財団助成金授与式後の懇親会にて
故 杉村 隆 国立がんセンター名誉総長（当財
団顧問）とご一緒に（於: 経団連会館）

ていた中山睿一先生がおられました。われわれは満たされた研究環境に加えて、ちょうど建国200周年を迎えたNYライフも楽しんだものでした。3人は帰国もほぼ同じ時期でありましたし、それに中山先生が大阪成人病センターに奉職したこともあり、帰国後に共同研究も進めましたが、3家族で親しくお付き合いをさせていただいておりました。

思い出すのは2007年8月、還暦の祝いと称して、3家族で六甲山のコテージに1泊して、それぞれの60年の歴史を振り返りながら、腫瘍医学から日本の将来までを大いに語り合ったものでした。3人それぞれが大阪大学の外科、岡山大学の免疫、名古屋市立大学の内科で現役を満期退職しましたが、門田先生とは9月に急逝されるまで、がん領域に関する色々な社会活動を一緒に努めるなど、教職時代よりも密なお付き合いをしていました。

特に、先生は第3次がん対策推進基本計画作成に当たり「がん対策推進協議会」の会長として平成29（2017）年10月に、「がん予防」、「がん医療の充実」、「がんとの共生」の三つを柱とした施策を取りまとめ上げられた。各方面からの委員、特に患者会代表の委員のご意見に熱心に耳を傾け、「がんとの共生」を積極的に検討されたことは、門田先生らしい人生観が組み入れられたものと、委員の一人として納得したものでした。もう一点思い出深いこととして、協議会案では、受動喫煙をゼロにする目標を設定したのですが、政府が閣議決定した際には、この方針が未定となってしまいました。「受動喫煙が国民の健康によくはないことは科学的に明らかなのに、なぜ受動喫煙対策を徹底しないのか。日本の禁煙対策は今回も本気度がない。」と、先生と一緒に悲憤慷慨した

ものでした。

また、有明のがん研究会の病院長を務められた折には、私も非常勤理事として一緒に“がん研の在り方”を真剣に考えたものでした。先生は困難な問題が生じると、がん研病院が「未来を担う理想のがん専門病院」となるために定めた“病院の理念”に立ち戻って発言される真摯な姿が印象的でした。

今回「小林がん学術振興会」の会誌である「展望」に門田先生の追悼記を書く機会が与えられたのも、実は「小林がん学術振興会」（財団）が2006年に発足時に、ともに学術事業の選考委員として参加して以来、現在までの16年間にわたって、ご一緒に務めさせていただいたのがご縁でした（写真2）。財団での先生は、研究助成はあくまでも若手研究者の育成、支援を第一に考えるべきだと主張され、現在の財団の健全な発展につながっております。

われわれは、先生の温厚なお人柄から“門ちゃん”と呼んでいました。先生は、どんな会議でも姑息的な解決案はよしとせず、常に大局観を見失わず、正論に照らして、妥当性を評価する態度を貫き通されましたので、“正論の門ちゃん”ともいわれていました。先生のこの価値観こそが、これまで幾多の社会的な決断を求められる立場に就かれておられても、周りから信頼を受け続けてこられた理由だと思えます。2020年以来、厳しいコロナ禍を経験した日本の医療界は、これまで内包していた多くの歪みを露呈することとなり、医学会の在り方や医学教育そのものが大きな変革を求められております。親友として、同僚として「門ちゃん、今君が亡くなる時ではないだろう！」との思いで一杯です。先生を失った医学界の喪失感言葉ではいい尽くせません。

“門田守人の正論”を社会実装できる斬新な若いリーダーに、先生の遺志を一步ずつ成就していただき、正論が普通に受け入れられる新しい医学会であり、日本社会となることを期待して止みません。

先生は、冥土でも大好きなワインを片手に、日本の医学界のみならず、世界や宇宙で人間が愚かな争いをしていることに、正論を発して、嘆かれておられることと思われます。

一周忌を前にして、門田守人先生のご冥福を心よりお祈り致しますとともに、ご家族の皆様にお悔やみを申し上げます。

（令和6年7月記）

< 第 17 回先駆的研究助成 1 基礎 >

NRF2 活性化がんにおける Regnase-1 依存的な腫瘍幹細胞性維持機構の
解明と Regnase-1 阻害剤の探究

東北大学加齢医学研究所 遺伝子発現制御分野
岡崎 慶斗

研究結果: mRNA 分解酵素である Regnase-1 (遺伝子名: ZC3H12A) の非小細胞肺がん (NSCLCs) における機能は不明な点が多い。私は複数の NSCLC 細胞株で Regnase-1 ノックアウト細胞 (ΔZ 細胞) を作成し、RNA シーケンス解析、Oncosphere 形成能の評価、少量の細胞を用いた異種移植実験や連続実験を介して、Regnase-1 が NSCLCs において、腫瘍幹細胞性に貢献することを明らかにした。また、Regnase-1 の一時的なノックダウン (KD) 実験を 15 種類もの NSCLC 細胞株で行うことで、その概念が普遍的であることを証明した。そのなかには、適切な分子標的の探索に難渋している扁平上皮がんの細胞株が 3 種類、大細胞がんの細胞株が 1 種類含まれており、いずれの細胞株でも Regnase-1 が腫瘍幹細胞性の維持に貢献していることが判明した。さらに、Regnase-1 の薬剤誘導的 KD 細胞を大細胞がん細胞株で樹立し、Regnase-1 の機能抑制による腫瘍の増殖抑制効果を証明した。以上から、Regnase-1 は肺腺がんのみならず、NSCLCs の普遍的な新規治療標的として大いに期待される分子であると考えられる。

癌のエンハンサー異常を標的とする薬物療法の開発

京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座
越智陽太郎

研究結果: 急性骨髄性白血病は難治性の造血器腫瘍であり、強力化学療法や造血幹細胞移植など、侵襲性の高い治療が標準的治療として大部分の症例で用いられる。しかし、忍容性の低い高齢者においては、治療強度を十分に得られず根治を望むことが難しい現状がある。こうした背景から、有効性のみならず安全性も高い層別化治療、新規治療法の開発が望まれる。本研究では、急性骨髄性白血病に高頻度に認められるエピジェネティクス制御因子の遺伝子変異を標的とする腫瘍特異的治療の開発を目指す。骨髄性腫瘍の約 15% がコヒーシン複合体の遺伝子変異を有することが判明している。われわれの過去の研究成果 (Ochi Y, *et al. Cancer Discov* 2020) より、白血病におけるコヒーシン遺伝子変異が、エピゲノム異常や広範な転写異常をもたらすことで、白血病の発症・進展を誘導することが明らかになった。こうした結果を踏まえ、コヒーシン変異腫瘍に対してエンハンサーならびに転写装置を標的とした分子標的薬が有効性を示す可能性に着眼し、白血病細胞を用いた薬剤感受性試験と分子機序の検証を試みた。これまでに、ゲノム編集によって複数のエピジェネティクス遺伝子変異細胞株を樹立し、候補薬剤の有効性を *in vitro* で検証した。その結果、CDK 阻害剤ならびに PARP 阻害剤がコヒーシン遺伝子変異細胞株に特異的に有効であることを見いだした。さらに、白血病細胞株を皮下移植した免疫不全マウスにおいても同薬剤の有効性を検証し、遺伝子変異陽性細胞に特異的な有効性を前臨床モデルでも示した。以上より、白血病において遺伝子変異特異的な転写異常に着眼することで、層別化治療を行うことができる可能性が示唆された。

側副経路抑制因子の発現喪失を介したがん分子標的薬耐性出現機構と その克服法の探索

がん研究会がん化学療法センター 基礎研究部
片山 量平

研究結果: 本研究計画では、分子標的薬をはじめとするがん薬物療法で今のところ逃れられない獲得耐性について、獲得耐性が生じる分子基盤、特に最初の治療での生き延びてくる治療残存細胞に焦点を当てて解析し、新たな治療標的と治療法の発見を目指す。実際の腫瘍組織や多くの動物実験の経験から、分子標的薬により大半のがん細胞が死滅した場合にも、生きた残存細胞がいることを確認してきた。しかし、どのようにしてそれら少数の細胞集団が生き延びられているのかについてはまだ不明な点も多い。また、それらの抵抗性細胞が、いつ、どのような環境で出現するのか（維持されているのか）についても十分に明らかとなっていない。本研究では具体的には ALK 融合遺伝子や ROS1 融合遺伝子、RET 融合遺伝子、EGFR 活性化変異陽性の肺がんを中心に、分子標的薬感受性細胞と抵抗性細胞を用いて、*in vitro* および *in vivo* ゼノグラフトモデル、さらには一部では *in vivo* syngeneic マウスモデルを用いて検討を行った。

補酵素産生系を標的とする新規がん治療戦略の創出

北海道大学 遺伝子病制御研究所 がん制御学分野
園下 将大

研究結果: がんは、特に先進国で極めて深刻な福祉問題である。各種がんのなかでも特に膀胱がんは、治療の選択肢が極めて限られており、患者の予後が最も悪いものの一つで、わが国における患者の5年相対生存率は約1割にとどまる。この課題を解決すべく代表者らは本研究で膀胱がんの新規治療標的の同定に取り組み、リボフラビン代謝経路を同定するとともに、これを阻害する新規治療薬シーズを作出することに成功した。

α 線放出核種 211At を用いた新規 PSMA 放射線リガンド治療薬の開発

福島県立医科大学医学部 泌尿器学講座
星 誠二

研究結果: 前立腺癌に対する新規治療方法として、NeopenthyI-glycol 構造を有する新規 PSMA リガンドを用いた 211At-NPG-PSMA を作成し、ヒトへの投与を目指した評価を行うため、有効性・安全性に関する前臨床データの収集を行った。われわれが開発した 211At-NPG-PSMA は、担癌モデル動物内で高い安定性を示した。さらに、体外へのクリアランスが早いのが、腫瘍への集積は高く長いため、低い副作用と高い抗腫瘍効果が期待される。今後、詳細な毒性試験を行い、第 I 相試験を目標としている。

(はじめに) 進行性前立腺癌は致死的で、既存の抗癌剤では完治に至らない。近年、癌特異的抗体や分子にラジオアイソトープ (RI) を標識し診断や治療に利用する RI 標的診断・治療 (Theranostics) が注目され始めている。特に、前立腺癌においては前立腺特異膜抗原 (prostate specific membrane antigen: PSMA) に対する PET 診断薬、放射性リガンド治療薬 (radioligand therapy: RLT) の開発が進んでいる。 β 線放出核種である 177Lu を用いた RLT は、進行前立腺癌の予後を延長し 2023 年 3 月に FDA で承認されたが、予後の延長

効果は限定的であった。そこで、 β 線よりも抗腫瘍効果の高い α 線を放出する核種による治療が試みられている。 α 線は β 線に比べて、短飛程で高エネルギーのため少ない副作用と高い治療効果が期待されているが、現在臨床利用の条件としての安全性、供給性を満たす核種が存在しない。そのため、新たな α 線放出核種によるRLTの開発が必要であり、われわれは有望な核種として α 線放出核種 ^{211}At に着目した。しかし、 ^{211}At は既存のPSMAリガンドと安定結合しなかった。そのため、われわれは ^{211}At を安定結合させるNeopenthyglycol構造を有する新規PSMAリガンドNPG-PSMAを開発し、特許を取得した。この新規PSMAリガンドと ^{211}At を用いた薬剤として ^{211}At -NPG-PSMAを作成し、ヒトへの投与を目指した評価を行うため、有効性・安全性の前臨床データを収集しようと考えた。

難治性急性骨髄性白血病における新規治療標的探索・治療法開発

国立がん研究センター研究所 がん進展研究分野
吉田 健一

研究結果:本研究では難治性の急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) を対象として全ゲノム解析やロングリードシーケンスによりゲノム異常を解析し、新規の治療標的探索・治療法開発を目的として研究を行っている。具体的には、まず全ゲノム解析により予後不良な病型を含む小児AML症例のゲノム異常の解析を行い、非コード領域のゲノム異常や染色体構造異常など従来解析が不十分であったゲノム異常を解析した。その結果、新規の遺伝子異常を同定し、治療標的となる可能性を検証している。さらに、申請者らが過去に研究を行った成人のAMLで最も予後不良な病型の一つであるTP53変異を有する急性赤白血病症例についてロングリードシーケンスを行い、複雑な構造異常の解析を進めている。

<第17回先駆的研究助成1 臨床>

有効性と安全性を両立する新規キメラ抗原受容体遺伝子の 開発とがん治療への応用

愛媛大学大学院医学系研究科 血液・免疫・感染症内科学講座
越智 俊元

研究結果:キメラ抗原受容体T細胞 (CAR-T細胞) は、人工受容体であるCARを介して腫瘍細胞表面に発現する抗原をHLA拘束性に関係なく認識し、活性化して腫瘍細胞を攻撃する。T細胞受容体 (TCR) とは認識様式が異なると考えられるため、T細胞に同じく発現している共受容体分子 (CD8・CD4) が、CAR-T細胞においてどのように機能しているのかは不明であるといえる。本研究では、TCRと共受容体を欠損したT細胞株と共受容体分子、ならびにわれわれが保有する複数の一本鎖抗体 (scFv) を個別に搭載した第二世代CAR遺伝子を用いて、CAR-T細胞における共受容体分子の機能について詳細に検討を行った。その結果、CD8・CD4分子とともに、HLA分子とは無関係にCAR-T細胞の標的的特異的な反応性を増強していることが明らかとなった。本研究成果に基づいて、現在われわれは安全性と機能性を両立し得る新たなCAR遺伝子の開発を進めている。

血中微生物由来 DNA と癌免疫微小環境を標的とした消化器癌の
新規バイオマーカーと革新的治療法の開発

熊本大学病院 消化器癌先端治療開発学寄附講座
美馬 浩介

研究結果: われわれヒトを含む動物の皮膚や粘膜面には膨大な数の微生物叢が定着しており、腸内微生物叢と抗腫瘍免疫応答や消化器癌の発育進展との関連が明らかとなってきた。さらに最新の研究で、癌患者の血液中に微生物由来の DNA が検出され、血中微生物由来 DNA を用いて健常者と癌患者を区別することができることが報告された。本研究の目的は血中微生物叢および消化器組織内微生物叢をメタゲノム解析により網羅的に解析し、消化器癌の発育進展と血中微生物由来 DNA の関係を明らかにするとともに、微生物叢データ、臨床データ、消化器組織内免疫細胞データを統合解析することで、消化器癌の発育進展や癌免疫微小環境にかかわる新たな微生物を同定することである。これまで大腸癌、大腸癌肝転移、肝細胞癌患者の切除組織癌部および非癌部の細菌叢および真菌叢の網羅的解析を行った。現在解析中であるが、癌部で特異的に割合が増加または低下している細菌や真菌が同定される可能性がある。消化器癌患者における術前血液サンプルを用いた血中微生物叢の網羅的解析に関しては、菌叢 DNA の抽出方法に関して条件設定が必要であり、条件設定を行った後に血中微生物叢の網羅的解析に提出する予定としている。肝細胞癌において PD-L1 発現陽性症例は切除後の再発リスクが有意に高く、PD-L1 の発現に患者脆弱性、腫瘍悪性度、全身性炎症が関与していることが示唆された。今後シーケンスで得られた組織内微生物叢データと組織内浸潤免疫細胞データを比較し、癌免疫微小環境に関連する新たな微生物の同定を試みる予定としている。

アミノアシル tRNA 合成酵素が肺癌の微小残存病変へ及ぼす影響の解明

九州大学大学院薬学研究院 革新的バイオ医薬創成学
諸富 洋介

研究結果: 肺癌は分子標的療法の出現によって治療成績が改善しているものの、依然として予後不良の疾患である。その原因として、抗がん剤投与によって一定の腫瘍縮小が得られた後でも、体内にごく少数の癌細胞が残っている状態、すなわち微小残存病変 (minimal residual disease: MRD) によって完全寛解せずに根治に至らないことがあげられる。本研究では、この MRD にアミノアシル tRNA 合成酵素と血小板が関与しているのではないか、という仮説を立てた。研究初年度である本年は、肺癌のモデルマウスの作製を行い、ルシフェラーゼで経時的に観察可能な 2 種類の肺癌モデルマウスを樹立した。また、ストレス環境を模倣するマウスとして、まず LPS 投与モデルの血小板について解析し、質量分析法によって特徴的な膜タンパク質を同定した。今後はこれらのモデルマウスを使用して、引き続き MRD を克服する分子を探索、解析し、その分子を標的とした新規治療法の開発を行う。

<第17回先駆的研究助成2 萌芽的研究>

スプライシングを標的としたがん治療

国立がん研究センター研究所 分子病理分野
小林 祥久

研究結果: RAS ファミリー遺伝子 (KRAS/NRAS/HRAS) は、すべてのがんのうち約3割の原因となっている。2021年にKRAS蛋白を不活性型のGDP結合状態でロックするKRAS G12C変異特異的阻害剤が承認されたが、その他の変異に対する承認薬はないのが現状である。われわれは、EGFR変異肺がんの薬剤耐性機序としてのKRAS変異の役割を調べるうちに、RAS Q61変異がんのもつスプライシングに対する脆弱性とその回避機構を発見した。この機序に基づいて、RAS Q61変異特異的な核酸医薬によって人為的にスプライシング異常を誘導してがんを自滅させる新規治療を提唱した。本研究では、いわゆるセレンディピティによって偶然発見することができた本治療戦略を、次のステップとして他のがん遺伝子にも応用するための創薬基盤を構築することを目指す。スプライシング制御因子のなかでも特にexonic splicing enhancer (ESE)に注目して、まずRAS Q61周辺のモチーフを探索した。さらに、従来ESEモチーフに結合する主要なSR蛋白といわれてきたSRSF2に着目した阻害剤スクリーニングおよびスプライシングに関する機能評価を実施した。RNAシーケンスデータのゲノムワイドな解析により、治療標的として有望な候補遺伝子を見いだした。

ヒト多能性幹細胞由来肉腫モデルを用いた増悪因子間相互作用を標的とする 新規がん幹細胞根絶療法の開発

岡山大学学術研究院 医歯薬学域 (医) 組織機能修復学分野
山田 大祐

研究結果: ヒト多能性幹細胞 (hPSC) を用いたがんモデリングは、肉腫を含む希少がんの発生や悪性化のメカニズムを解明し、新たな治療戦略を確立するための有望な技術の一つである。小円形細胞からなるユーイング肉腫は主に骨組織が好発部位であるが、ヒト患者における起原細胞は明らかにされていない。3次元軟骨誘導 (3DCI) 培養条件下において、骨原基形成能を有するhPSC由来肢芽様間葉系細胞 (ExpLBM) を誘導する技術を開発することにわれわれは成功している。ExpLBM由来の骨原基をNOD-SCIDマウスに皮下移植した後、EWS/FLI1の発現誘導を行うことでCD99, NKX2.2, PAX7, SOX6などのユーイング肉腫マーカーを発現する小円形細胞からなる腫瘍が形成された。TP53の機能欠失は腫瘍化を促進し、さらに遺伝子発現プロファイルは臨床検体と類似していることが空間トランスクリプトーム解析によって示された。scRNAseq解析により、骨原基の周辺に存在するCOL1A1陽性細胞、すなわち軟骨膜細胞が腫瘍または軟骨組織の起源であることが示された。興味深いことに、3次元培養条件下のExpLBM由来骨原基において、小円形のNKX2.2陽性細胞を誘導するにはXシグナルの活性化とEWS/FLI1の発現が必須であることが見いだされた。これらの結果は、われわれが開発したExpLBMベースの腫瘍モデルがユーイング肉腫患者の臨床的特徴を再現していることを示すものであり、腫瘍形成過程の研究や創薬のための有望な研究ツールになることが期待される。

免疫チェックポイント阻害薬抵抗性 KRAS 肺がんにおける
新規治療戦略の開発

旭川医科大学 内科学講座 呼吸器・脳神経内科学分野
吉田 遼平

研究結果: 進行期 KRAS 肺がん患者において免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の有効性には個体差があり, LKB1, KEAP1, SMARCA4 といった共変異が ICI 抵抗性の鍵となる。本研究では, これらの共変異を有する KRAS 肺がんにおいて DPP4 の発現低下が共通して観察されたことに着想を得て, DPP4 を標的とする新規治療法の開発を目的としている。研究初年度では DPP4 発現の調節が免疫応答と腫瘍抑制に関与する可能性が示唆され, DPP4 過剰発現による免疫細胞の賦活化と腫瘍縮小の効果を確認した。本年度は薬剤スクリーニングを通じて DPP4 発現を選択的に誘導する薬剤を同定し, DPP4 を治療標的およびバイオマーカーとして利用することで, ICI 抵抗性 KRAS 肺がん患者に対する新規治療法の開発に向けた基盤構築を目指す。研究成功時には, 毎年二万人が新規に発見される KRAS 肺がん患者に対して, ICI が効かない患者群を層別化し, 個別化治療への貢献が期待される。

<第 16 回先駆的研究助成 2 萌芽的研究 継続助成>

CD206+M2 マクロファージの包括的理解と創薬に向けた基盤研究

富山大学学術研究部医学系 内科学第一講座
角 朝信

研究結果: CD206+M2 マクロファージを標的とした創薬が新規の癌治療になる可能性を検討した。遺伝子改変マウスを用いた検討では有望な標的であることが明らかとなった。メカニズムの理解を深化させると同時に, 安全性にかかわる懸念事項がないか基礎的な研究を続ける予定である。

フェロトーシス抵抗性を克服する新たながん治療薬の開発

熊本大学大学院生命科学研究部 分子薬理学講座
諸石 寿朗

研究結果: フェロトーシスは, 細胞内の鉄の蓄積や活性酸素種が引き起こす新たな細胞死の形態として, 2012 年に Stockwell らによって提唱された。フェロトーシスは形態・生化学・遺伝学的にアポトーシスやネクロトーシスなどの他の細胞死とは異なり, 独自の機構によって制御される細胞死と考えられている。近年, HER2 チロシンキナーゼ阻害剤である Lapatinib の例など, 一般に抗がん剤耐性となったがん細胞に対してフェロトーシス誘導療法が有効であることが示唆され, がん細胞にフェロトーシスを誘導し, 腫瘍を治療しようとする試みが注目されている。しかし, たとえば, がん幹細胞はフェロトーシスに耐性を示すことも明らかになり, このようなフェロトーシス抵抗性を克服するための新たながん治療薬の開発が喫緊の課題となっている。そこで本研究では, フェロトーシス抵抗性獲得のメカニズムを解明し, その治療抵抗性克服のための新たな創薬シーズを開発することを目的とし, ケミカルライブラリーを用いて薬剤のスクリーニングを実施した。その結果, がん細胞のフェロトーシス抵抗性を解消する薬剤を同定し, その治療効果を培養細胞およびマウスがんモ

デルの実験系で確認した。さらに肺がん細胞間でフェロトーシスに対する抵抗性が伝播すること見だし、そのメカニズムを解明した。これらの結果は、フェロトーシス耐性がん細胞の新たな治療薬開発に貢献することに加え、フェロトーシスが関与する様々な疾患の予防・治療法開発につながると期待される。

CRISPR/Cas13 を用いた核酸医薬の開発

東京大学大学院新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻
先進分子腫瘍学分野
山本 圭太

研究結果: 白血病は分子標的療法の出現により治療成績が向上しているものの、依然として予後不良な疾患である。分子標的薬による druggable な標的蛋白質が枯渇しつつあり、細胞内で特定の分子を標的とする治療法として新たに核酸医薬に注目が集まっている。本研究では白血病治療の新たな治療法の確立を目指し、RNA を標的とする CRISPR/Cas13 (Cas13) を用いた新規白血病治療の開発に取り組んだ。これまでの研究により、われわれは NEAT1 を標的とする Cas13 が白血病の増殖を抑制することを明らかにしてきた。初年度は、NEAT1 標的 Cas13 による増殖抑制が起こる機序の解明に取り組み、Cas13 が「NEAT1 の発現」と「Cas13 の RNase 活性」に依存して増殖抑制効果を発揮していることを明らかにした。NEAT1 標的 Cas13 は NEAT1 を発現していない細胞では増殖抑制効果を示さず、また NEAT1 発現量を抑制した細胞内では増殖抑制効果が低減された。NEAT1 標的 Cas13 は高い配列特異性を示し、crRNA の配列に一致する NEAT1 存在下のみで増殖抑制効果を示した。NEAT1 標的 Cas13 が増殖を抑制するメカニズムとして、核小体ストレス経路が活性化している可能性が示され、apoptosis が亢進していることが明らかになった。正常細胞に対する毒性を評価するため、臍帯血由来の造血幹細胞内での Cas13 の機能を評価した。NEAT1 を標的とした Cas13 の増殖抑制効果が造血幹細胞では発揮されないことを明らかにした。2 年目は臨床応用を念頭に、がん細胞で最も多く認められる遺伝子変異の一つである変異型 TP53 mRNA を起点に Cas13 の抗腫瘍効果を誘導することを目指した。変異を有する TP53mRNA を過剰発現した K562 細胞を樹立し、TP53 標的 Cas13 を導入した。TP53 標的 Cas13 は TP53 を過剰発現した細胞に対して選択的に増殖抑制効果を発揮した。*In vivo* での NEAT1 標的 Cas13 の運用を目標に、Cas13 mRNA および crRNA を内包した脂質ナノ粒子 (lipid nano particle: LNP) の作製を行った。また、新たな DDS としてウイルス様粒子 (virus-like particle: VLP) に着目し、Gag 融合 Cas13 遺伝子を作製した。Gag 融合 Cas13 は crRNA と RNP を形成後に効果的に VLP 内に内包され、標的 mRNA のノックダウンを示すことを明らかにした。現在、今年度までの成果をまとめた論文を作成中である。

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表彰並びに研究助成

第 18 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表彰（革新的研究）（小林がん学術賞）（敬称略，五十音順）

	研究者氏名	所属機関名
基礎	井上 大地	大阪大学大学院医学系研究科 病理学講座がん病理学
	研究課題名	転写後制御機構に基づく発癌機構の解析と治療応用
	受賞理由	発がん課程における RNA スプライシング異常に着目した独創性・新規性の高い研究を展開し、治療応用を見据えた創薬への展開など新しい領域の開拓に成功した。
臨床	吉野 孝之	国立がん研究センター東病院 医薬品開発推進部門
	研究課題名	大腸がん薬物療法の世界標準治療の確立と消化器がん個別化医療の研究開発の促進
	受賞理由	消化器がんに対するゲノム医療、分子標的療法の推進で顕著な業績をあげ、わが国の臨床研究およびリバーストランスレショナルリサーチ研究を世界のトップレベルに引き上げた。また、世界をリードするデータの蓄積により、次期創薬・個別化治療開発への展開も期待される。

がん薬物療法に関する先駆的治療法に対する研究助成（先駆的研究 1）（敬称略，五十音順）

	研究者氏名	所属機関名
基礎	片岡 圭亮	慶應義塾大学医学部 内科学（血液）教室
	研究課題名	中枢神経原発悪性リンパ腫における免疫微小環境の解明と新規治療法の開発
	肥川 和寛	九州大学大学院医学研究院 臨床・腫瘍外科
	研究課題名	膵癌 TIME におけるプロリン異性化酵素 Pin1 を介した各種免疫細胞の機能的個別性に着目した治療戦略の開発
	小山 正平	国立がん研究センター研究所 免疫ゲノム解析部門
	研究課題名	泌尿器科腫瘍の免疫療法抵抗性に関わる因子の解明
	鈴木 啓道	国立がん研究センター研究所 脳腫瘍連携研究分野
	研究課題名	希少脳腫瘍に対する遺伝子異常と起源細胞の同定
	山本 恵介	東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学
	研究課題名	癌-肝細胞間代謝クロストークを標的とした膵癌肝転移制御法の開発
臨床	吉見 昭秀	国立がん研究センター研究所 がん RNA 研究分野
	研究課題名	AI を用いた DDS 最適化悪性腫瘍治療法の開発
	菊繁 吉謙	九州大学病院 遺伝子細胞療法部
	研究課題名	リボソームバイオジェネシスを標的とした新規急性骨髄性白血病の治療戦略の構築
	藤原 直人	三重大学大学院医学系研究科 消化器内科学
研究課題名	肝細胞癌の分子生物学的ラジオミクス・バイオマーカーに基づく個別化薬物療法の開発	
米盛 勸	国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科	
研究課題名	東南アジアに好発する上咽頭がんにおける新規治療標的探索および治療法の開発研究	

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 2：萌芽的研究）（敬称略，五十音順）

	研究者氏名	所属機関名
萌芽的研究	新井 絢也	朝日生命成人病研究所附属医院 消化器内科
	研究課題名	ゴルジ体糖鎖修飾の異常による発癌機構の解明とレクチン薬物複合体を用いた新規抗腫瘍療法の開発
	雁金 大樹	東京医科歯科大学 血液内科
	研究課題名	BST2 に注目した非細胞周期活性白血球細胞の標的療法の開発
	熊谷 尚悟	国立がん研究センター研究所 腫瘍免疫研究分野
	研究課題名	脳腫瘍微小環境の特性に着目した革新的がん治療法の開発
	河野 幹寛	九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学
	研究課題名	胸腔内マクロファージサブセットを標的とした肺癌胸膜播種に対する新規複合免疫療法の開発
	斎藤 優樹	国立がん研究センター研究所 分子腫瘍学分野
	研究課題名	p53 変異体の抗がん剤感受性網羅的スクリーニング手法の開発
第十七回継続助成 萌芽的研究	坪山幸太郎	東京大学生産技術研究所 生体分子設計工学分野
	研究課題名	細胞膜透過性と生体分子相互作用能を兼ね備える人工タンパク質設計技術開発
	小林 祥久	国立がん研究センター研究所 分子病理分野
	研究課題名	スプライシングを標的としたがん治療
	山田 大祐	岡山大学学術研究院 医歯薬学域（医学系） 組織機能修復学分野
研究課題名	ヒト多能性幹細胞由来肉腫モデルを用いた増悪因子間相互作用を標的とする新規がん幹細胞根絶療法の開発	
吉田 遼平	旭川医科大学 内科学講座（循環・呼吸・神経病態内科学分野）	
研究課題名	免疫チェックポイント阻害薬抵抗性 KRAS 肺癌における新規治療戦略の開発	

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 3：創薬研究）（敬称略，五十音順）

	研究者氏名	所属機関名
標的	木嶋 教行	大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学講座
	研究課題名	膠芽腫に対する新規腫瘍抗原の同定と CAR-NK 細胞を用いた新規免疫療法の開発
	小沼 剛	横浜市立大学大学院 生命医科学研究科
	研究課題名	転写調節因子 BRD4 を標的とした膵がん治療薬の開発
	角南 義孝	東京医科大学医学総合研究所 未来医療研究センター 実験病理学部門
	研究課題名	TRIB1/COP1 経路を標的とする新規骨髄性白血病治療法の開発
	田中 庸介	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	尿管がんの網羅的ゲノム解析に基づく Claudin 18.2 標的治療の開発
技術	本宮 綱記	金沢大学がん進展制御研究所 分子病態研究分野
	研究課題名	ミトコンドリア内 1 炭素代謝を標的とした抗転移薬の開発
応用	山次 健三	千葉大学大学院薬学研究院 薬品合成化学研究室
	研究課題名	改変ストレプトアビジン-改変ビスビオチンを用いた抗体ミメティクス薬物複合体によるがん治療
応用	仲宗根秀樹	自治医科大学分子病態治療研究センター 領域融合治療研究部
	研究課題名	難治性悪性リンパ腫治療における新規免疫分子の応用に向けた基礎的研究

公益財団法人 小林がん学術振興会 第18回研究助成金贈呈式



2024年6月15日 於：経団連会館 ダイアモンドルーム



公益目的事業 1

がん関連 3 学会連携若手研究助成者一覧

2024 年度 JCA-KFCR 若手研究助成 (日本癌学会)

(敬称略)

研究者氏名	所属機関名
中村 広太	奈良県立医科大学 消化器・総合外科学講座
研究課題名	生体内における癌進化ダイナミクスモニタリングを目的とした膵癌分子サブタイプ関連遺伝子エクソソームリキッドバイオプシーの開発
北川 陽介	東京大学医学部 脳神経外科
研究課題名	脳腫瘍におけるポリ (ADP-リボース) を標的とした選択的致命的 DNA 損傷と細胞死誘導による新規治療法の開発
永井 隆	名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学
研究課題名	進行性前立腺癌への温熱療法および化学療法を同時に行う金属有機構造体ナノ粒子の開発
山田 康隆	千葉大学大学院医学研究院 泌尿器科学
研究課題名	進行前立腺癌における PSMA 標的治療不応病変に対する新規診断・治療戦略の開発
村松 丈児	札幌医科大学医学部 腫瘍内科学講座
研究課題名	新規治療法開発を目指した膵癌における GJB4 の病態修飾機構の解明
森田 覚	慶應義塾大学医学部 外科学教室 (一般・消化器)
研究課題名	肝癌悪性化に寄与する線維化機構と微小免疫環境の本態解明に関する研究
森永 整	金沢大学 整形外科
研究課題名	軟部肉腫の化学療法耐性克服への挑戦: 凍結療法+化学療法の相乗効果および腫瘍免疫賦活の解析
永田 健	防衛医科大学校 外科学講座
研究課題名	大腸癌細胞の治療耐性獲得に関わる GPR77 を標的とした治療薬開発のための基礎研究
尾張 拓也	国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫 TR 分野
研究課題名	膀胱がんに対するがん関連線維芽細胞を標的とした新規治療戦略の構築
柴崎 雄太	群馬大学大学院医学系研究科 総合外科学講座 消化管外科学分野
研究課題名	アミノ酸トランスポーター LAT1 に注目した難治性消化器癌に対する治療戦略, 免疫細胞との関連の確立

研究者氏名	所属機関名
松野 悠介	国立がん研究センター ゲノム安定性制御研究ユニット
研究課題名	ミスマッチ修復(MMR)阻害剤の創薬開発と抗原提示, 免疫チェックポイント阻害剤(ICI)との併用に向けた研究
前之園良一	国立がん研究センター研究所 がんRNA 研究分野
研究課題名	膀胱がんにおけるNECTIN4と腫瘍免疫微小環境の包括的解析
上村 泰成	東京薬科大学 生命科学部生命医科学科 腫瘍医科学研究室
研究課題名	トリプトファン代謝異常に基づくMDSの新規治療法開発
小俣 洋介	国立がん研究センター 鶴岡連携研究拠点がんメタボロミクス研究室
研究課題名	ENL変異型Wilms腫瘍の発症機構におけるMOZ及びDOT1Lの機能解析
垣内 伸之	京都大学 白眉センター
研究課題名	腫瘍の脆弱性に基づいた新規治療標的の探索
山村 凌大	北海道大学遺伝子病制御研究所 がん制御学分野
研究課題名	腸内細菌由来成分を活用した新規膀胱がん治療法の創出
石橋公二郎	金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍細胞生物学研究分野
研究課題名	転移性脳腫瘍を克服するミクログリア細胞療法の開発
田中 庸介	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	上皮間葉転換活性化がんにおけるTEADスプライシングアイソフォームに対する標的治療
榊田 司	慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室
研究課題名	新規3次元イメージングを用いた, 腎がんにおける3次リンパ様構造(tertiary lymphoid structures)の空間解析
斎藤 優樹	国立がん研究センター研究所 分子腫瘍学分野
研究課題名	本邦大規模がん遺伝子パネル検査データを用いたリキッド・バイオプシーの特徴および薬剤到達率・薬剤耐性変異の解明



転写後制御機構に基づく発がん機構の解析と治療応用

大阪大学大学院医学系研究科・生命機能研究科 がん病理学
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

要旨 シークエンシング技術の革新的進展により、発がんプロセスに関与する遺伝子の発現量の変動や蛋白質コード領域における遺伝子変異に関する知見が急速に蓄積されてきた。さらに、遺伝情報がセントラルドグマに則って pre-mRNA から成熟 mRNA へと処理される過程においては、5'末端のキャップ構造形成、イントロン除去を伴うスプライシング、3'末端のポリ (A) 鎖付加などの RNA プロセッシングと総称される転写後調節機構が極めて重要な役割を担っている。これらに加え、RNA 編集や RNA メチル化を介した mRNA 安定性制御などの機構も細胞内恒常性の維持に寄与している。このような RNA レベルでの遺伝子発現制御機構は、様々な腫瘍において脱制御が認められており、DNA 配列に明確な異常を示さない遺伝子であっても、転写後制御機構の破綻を介して発がんに寄与し得ることが報告されるようになった。同領域は、新たながん病態の理解に加えて新規治療標的として注目を集めており臨床応用段階に進展しつつある。本稿では同分野のわれわれの研究成果と今後の展望について概説する。

はじめに

DNA 二重螺旋構造の発見者として著名なフランシス・クリックが 1958 年に提唱した「セントラルドグマ」は、今なお分子生物学の根幹を成す概念である。すなわち、生物の遺伝情報はゲノム DNA から RNA への転写、そしてタンパク質への翻訳という一方向性の情報伝達経路をたどる。その後、特定のウイルスにおける逆転写酵素の発見や、真核生物における翻訳前の RNA スプライシング過程の解明など、当初の概念を越えた複雑性が明らかになった。過去 20 年間の分子生物学の進展を俯瞰すると、非コード RNA の多様性と機能の解明、クロマチン高次構造の理解の深化、RNA 修飾による翻訳効率制御機構の解明、RNA スプライシング異常に起因する発がん機序の同定、非 AUG 翻訳開始コドンの発見と機能解析、天然変性タンパク質の生理的役割の解明、液-液相分離現象による核内・細胞質内の生理機能制御機構の発見など、数多くの新知見が蓄積されてきた。これらの発見は、セントラルドグマを基盤としつつも、遺伝情報の伝達と制御が想像以上に複雑かつ精緻なシステムによって統御されているこ

とを示唆している。発がんプロセスの理解においても、セントラルドグマを中心とする分子機構の解明が依然として重要であることは疑いの余地がない。

がん細胞ではコード領域の変異だけでなく、転写・翻訳レベルでの発現量の調節機序の異常が知られている。われわれは既知の仕組みに加えて、スプライシング異常などにより RNA に転写後に遺伝情報が「歪められる」現象について先駆的な研究を行ってきた。なかでも転写後制御機構の脱制御によりセントラルドグマをさかのぼり、クロマチン制御の破綻を来し転写レベルで発がんを誘導する仕組みを詳細に報告してきた (図 1)。同様の発がん機構はシグナル制御分子や転写因子でも確認され、がんにおける普遍的な機構の一つと理解されるに至っている。本稿ではスプライシング関連遺伝子変異がもたらす発がん機構を中心に、メカニズムに基づいた治療応用の可能性まで含めて概説する。

I. RNA スプライシング異常を背景とした発がん機構

ヒトゲノムの 95% 以上の遺伝子が選択的スプライシングを受けると推定され、機能的に異なる成熟

mRNA およびタンパク質の多様性が保たれている。ゲノム DNA からセントラルドグマに沿って進行する遺伝子発現過程において、RNA プロセッシング、特にスプライシングは不可欠な分子機構である。たとえば、スプライシングパターンの変化により特定のアイソフォームが優位となる現象や、早期終止コドンの導入による nonsense-mediated mRNA decay (NMD) を介した発現抑制機構などが知られている。2011 年、吉田らはスプライシング制御遺伝子の変異

が骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) 症例の約半数で検出されることを報告した¹⁻³⁾。その後、がん横断的に類似の報告が相次ぎ、SHH 型髄芽腫における U1snRNA 変異、粘膜やぶどう膜に生じる悪性黒色腫・乳がん・膵臓がんにおける *SF3B1* 変異などが知られている (図 1)。血液腫瘍では、MDS 以外にも慢性骨髄単球性白血病 (chronic myelomonocytic leukemia: CMML) の～50%⁴⁾、MDS が先行する急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) の～55%⁵⁾ などの骨髄性腫瘍を中心に、慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic leukemia: CLL)^{6,7)} やマントル細胞リンパ腫⁸⁾ などのリンパ系腫瘍でも認められる。シーケンシング技術の進歩により、スプライシング制御因子の変異に伴って生じる RNA ワイドなスプライシング異常を網羅的かつ低コストで検出することが可能となり、疾患病態との直接的な関連性が明らかになりつつある。

pre-mRNA 上のイントロン配列には、5' スプライス部位、3' スプライス部位、分枝点部位という三つの特徴的なシス配列エレメントが存在する (図 2)。分枝点は通常、3' スプライス部位の 21～34 スクレオチド上流に位置し、両者の間にはポリピリミジン塩基が連続する領域 (ポリピリミジントラクト) が存在する。イントロン配列の pre-mRNA からの除去と隣接エキソン間の連結を行うスプライシング反応は、スプライソソームと呼ばれる巨大なりボ核タンパク質複合体によって触媒され、その主要構成因子は、snRNP (small nuclear ribonucleoprotein particle) と総称される。造血器腫瘍を中心に高頻度の体細胞変異が同定されている *SF3B1*, *U2AF1*, *SRSF2* 遺伝子がコードするタンパク質は、それぞれ分枝点近傍配列、ポリピリミジントラクト、ESE (exonic splicing enhancer) 配列に特異的な親和性を示し、

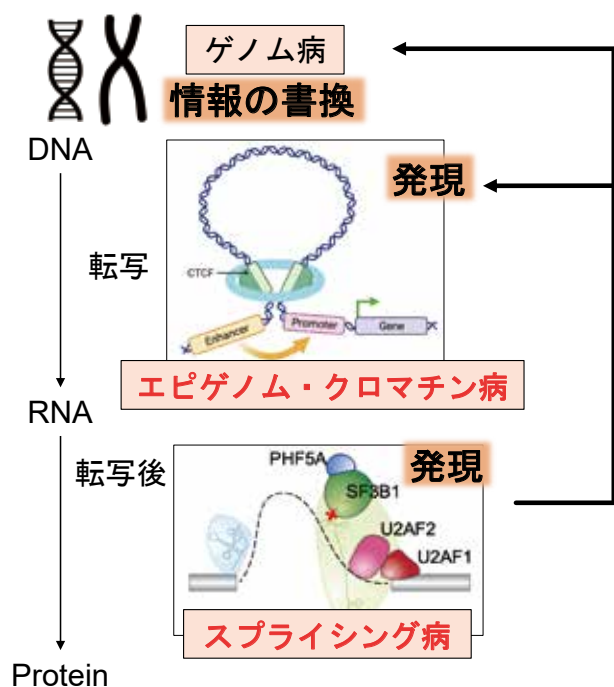


図 1 がんの新しい病態理解
元来ゲノム・染色体レベルでの情報の書き換えによる「ゲノム病」と考えられてきた「がん」が、転写にかかわる「エピゲノム・クロマチン病」であり、また新たに転写後の「スプライシング病」でもあることが近年明らかになってきた。RNA スプライシング異常による発がん機構を理解することで、それらが転写にも影響すること、また新しいゲノム変異の発見にも貢献することを見いだしてきた。

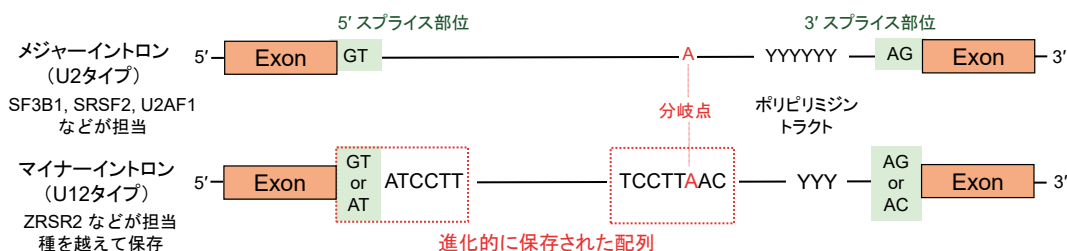


図 2 大多数を占めるメジャーイントロンと希少なながら保存されてきたマイナーイントロンの特徴

正確なスプライシング反応の遂行に不可欠である⁹⁻¹¹。まず5'スプライス部位をU1snRNPが認識後、U2AFヘテロ二量体を含むタンパク質複合体が3'スプライス部位を認識し、そこにSF3B1を構成要素とするU2 snRNP複合体がリクルートされ、エステル基転移反応によってイントロンが除去される¹²。SRSF2はESEに結合してエキソン認識を促進する役割を担っている¹¹。ZRSR2は後述するマイナー(U12型)イントロンと呼ばれる進化的に保存された希少なイントロンのスプライシングを制御するマイナースプライソソームの構成因子として機能する¹³。

スプライシング異常の原因は、主にゲノム配列自体のシス型とsnRNPなどのスプライソソーム構成因子の異常というトランス型の二つに大別される。32のTCGAデータセットを用いて8,705症例のスプライシングパターンを解析した報告によると、悪性腫瘍組織では正常組織と比較して約20%の選択的スプライシングイベントの増加が観察された¹⁴。これらの異常の多くは、ゲノム上の一塩基バリエーションに起因しており、スプライス部位配列の変化や新規スプライス部位の生成などが含まれる。たとえば、一部の肺がん症例ではMET遺伝子のエキソン14近傍のスプライス部位の変異により、同エキソンのスキッピングが誘導される。このエキソン14は、チロシンキナーゼMETの分解に関与するユビキチンリガーゼCBLとの結合領域をコードしており、そのスキッピングによりMETシグナルの恒常的活性化が生じる一方で、チロシンキナーゼ阻害剤crizotinibが高い治療効果を示すことが報告されている¹⁵。このように、タンパク質コード領域外の変異であっても、スプライシングパターンの変化を介してタンパク質機能に重大な影響を及ぼし得るという知見は、非コード領域の変異の機能的な重要性を示唆しており、がんゲノム解析における新たな注目点となっている。

一方、スプライソソーム構成因子側の異常としては上述のSF3B1、U2AF1、SRSF2などの遺伝子変異が含まれる⁹⁻¹¹。これらのスプライソソーム関連遺伝子変異は、臨床検体の分子遺伝学的解析により相互排他的な出現パターンを示す。さらに、これらの変異は通常、片アレルのみに機能獲得型変異として生じ、変異細胞の生存維持には野生型アレルの存

在が不可欠であると考えられている。SF3B1、U2AF1、SRSF2変異は、タンパク質機能を変容するホットスポット変異であり、SF3B1遺伝子変異はK700E、K666N変異を主として限られた数か所のアミノ酸残基に集中し、SRSF2遺伝子変異はP95残基に、またU2AF1遺伝子変異は二つのZnフィンガー上のS34とQ157残基に高頻度に観察される¹⁶。これらのホットスポット変異が両アレルに生じた場合や、複数のスプライソソーム遺伝子変異が同一細胞内に共存した場合には致死的影響をもたらす¹⁷。さらに、このような相互排他性はSF3B1変異とSRSF2変異がそれぞれMAP3K7、CASP8という異なる下流標的を介して、最終的にNF- κ B経路の活性化という共通の表現型に収斂するという分子機構からも説明される¹⁷。

SF3B1、U2AF1、SRSF2遺伝子の変異体は、野生型と比較して、それぞれ分枝点近傍配列、3'スプライス部位、ESEに対する結合親和性に変化を生じ、その結果、特異的なスプライシング異常パターンを引き起こす。その結果、SF3B1変異細胞では野生型細胞と比較して数千個のエキソンにおいて3'スプライス部位の選択的シフトが観察される。また、SRSF2野生型がCCNGとGGNGのエンハンサー配列を同等の親和性で認識するのに対し、SRSF2-P95変異体ではGGNGよりもCCNGへの結合親和性が顕著に上昇し、結果として野生型とは異なるエキソン選択パターンを示す¹¹。これらの異常スプライシングによって生じる転写産物の~70%は、早期終止コドンの出現に伴うNMD機構によりmRNAレベルで分解されることが予想される¹⁰。一方で、異常タンパク質の産生が発がんプロセスに寄与することも示唆されている。われわれはSF3B1変異、SRSF2変異によりクロマチンリモデリング複合体の構成因子であるBRD9、ヒストンメチル化酵素であるEZH2がNMDの機序で分解されることを報告している^{11,18}。これらの知見は、スプライシング異常がエピジェネティック制御機構の破綻を介して発がんプロセスに寄与する典型的な事例といえる。

スプライシング因子が野生型の腫瘍細胞においても、MYCの過剰発現は、PTB、HNRNPA1/2、PRMT5などのスプライシング調節因子の発現誘導を介して広範なスプライシング異常を惹起する^{19,20}。さらに、悪性腫瘍細胞では全般的にイント

ロン保持 (intron retention) が生じやすく、がん特異的な転写産物の産生を誘導することや、発がんプロセスや治療応答性において重要な役割を果たす遺伝子のスプライシングバリエントが、治療抵抗性の決定因子となり得ることが相次いで報告されており、その代表例として BCL2L11 (BIM), BRAF, CD19, BRCA1 などがあげられる²¹⁾。これらの知見は、スプライシングという転写後調節機構が、複数の分子メカニズムを介して発がんプロセスおよび治療応答性の制御において極めて重要な役割を果たしていることを示唆している。

II. 転写制御因子のスプライシング異常による転写プログラム異常

まず、インフレームにイントロン配列が挿入された転写因子 *EVII* 遺伝子のがん特異的スプライシングバリエントについて紹介する²²⁾。3 番染色体の逆位または転座 [inv (3), t (3;3)] を伴う予後不良な急性骨髄性白血病 (AML) では、*GATA2* 遺伝子の遠位エンハンサーが *EVII* 遺伝子近傍に転位することで、*EVII* の発現が数十倍に上昇することが知られている。このような染色体再構成を伴う AML 109 例の遺伝子変異プロファイルを解析したところ、*SF3B1* 遺伝子変異が 32% と最も高頻度に検出された。これは AML 全体での変異頻度 (4% 未満) と比較して顕著に高く、両者の機能的連関が示唆された。実際に、ヒト inv (3) 配列を発現するトランスジェニックマウスと Sf3b1 変異体ノックインマウスを交配したところ、協調的に AML が誘導された。*SF3B1* 変異が惹起する異常スプライシング産物を評価すると、*EVII* の DNA 結合領域近傍に 6 アミノ酸 (18 塩基) が挿入された未知のアイソフォームが *SF3B1* 変異細胞特異的に生成されていることを発見した。この 18 塩基はイントロン 12 の 3' 末端に由来しており、*SF3B1* 変異体が通常の 3' スプライス部位 (AG) の 18 塩基上流に位置する別の AG 配列を選択的に認識することで生成される。この新規バリエントはゲノムへの結合特性に変化が生じ、野生型 *EVII* と比較してマウス造血幹細胞の自己複製能を有意に亢進させるなど、機能変容を認めた一方で、スプライソソーム阻害剤に対する感受性が顕著に上昇していた²²⁾。

スプライシング異常の大半を占める NMD イベント

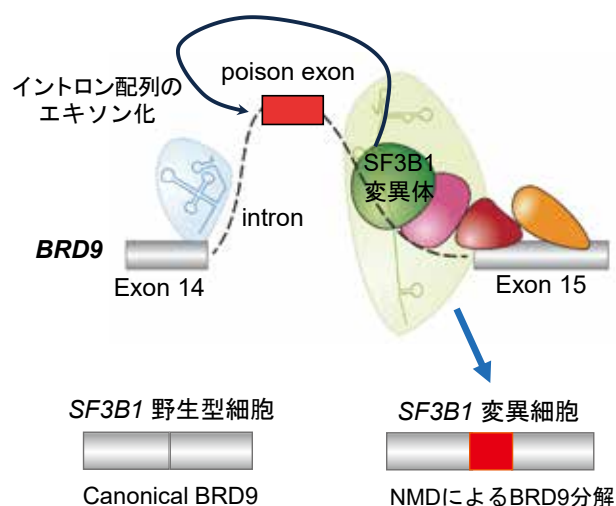


図 3 BRD9 遺伝子のスプライシング異常
BRD9 はヒトの腫瘍でほとんど変異が検出されない遺伝子でありながら、RNA スプライシング因子である *SF3B1* 変異に伴い、ディープイントロン内の配列がエキソン化することにより NMD の機序により RNA 転写後に分解される。

トから生物学的に重要な標的を同定することも重要な課題であり、われわれはスプライシング関連遺伝子変異を有する患者由来 mRNA データから NMD 標的となる転写産物を予測し、それらに対するカスタム sgRNA ライブラリーを作製することで、ヒトおよびマウス細胞株を用いた CRISPR スクリーニング手法を開発した¹⁸⁾。これにより、*SF3B1* 変異体の重要な下流 NMD 標的として *BRD9* (Bromodomain-containing protein 9) の機能喪失機構の発見に至った。*BRD9* は新規クロマチンリモデリング複合体 (non-canonical BAF 複合体, ncBAF) の必須構成因子であるが、興味深いことに *BRD9* 自体のゲノムレベルでの変異を伴うことなく、スプライシング異常により ncBAF の機能喪失が誘導され、発がんプロセスが促進されることを示した¹⁸⁾。興味深いことに、*BRD9* イントロン 14 配列内の通常のスプライス部位から離れた領域が、*SF3B1* 変異体の存在下で選択的にエキソン化されていた (図 3)。この「poison exon」内には終止コドンが存在し、当該配列が転写産物に含まれた場合、NMD 機構によって mRNA レベルで分解される現象がとらえられた。*SF3B1* 変異細胞では、すべてのがんコホートにおいて有意な *BRD9* mRNA 発現の抑制が観察され、タンパク質レベルでも著明な減少を来している。*BRD9* の造血系特異的ノックアウトモデルを作製すると、長期造

血幹細胞の顕著な減少, B細胞系列への分化障害, ミエロイド系列への著明な分化バイアスおよび形態学的異常が観察され, 骨髄異形成症候群 (MDS) に合致する表現型が再現された²³⁾。これらの知見から, *SF3B1* 変異に起因する造血異常の少なくとも一部は *BRD9* の機能喪失により説明できることが示唆された。

Ⅲ. マイナーイントロンのスプライシング異常を介した新規 RAS 経路活性化機構

ZRSR2 遺伝子変異は, 前述の *SF3B1*, *U2AF1*, *SRSF2* 変異とは異なり, スプライシング関連遺伝子群のなかで独特な特徴を呈する^{24,25)}。まず, 変異部位にホットスポットが存在せず, オープンリーディングフレーム (ORF) 全域にナンセンス変異やフレームシフト変異が散在し, 機能喪失型変異と推定される²⁵⁾。また, *ZRSR2* 変異は固形腫瘍では検出されず, 骨髄異形成症候群 (MDS, 約 5%) や芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 (BPDCN, 約 25%) などの造血器腫瘍に特異的に認められる。さらに, われわれが解析した 2,302 例の骨髄系腫瘍中, *ZRSR2* 変異陽性例は男性患者に限定されていた。*ZRSR2* はヒトおよびマウスにおいて X 染色体上に位置するが, 女性では変異が生じて X 染色体不活性化を免れた健常アリルが機能を補完する機構が存在すると推測される⁸⁾。*SF3B1*, *U2AF1*, *SRSF2* は全イントロンの 99% 以上を占めるメジャー (U2) イントロンのスプライシングを担当するのに対し¹⁻³⁾, *ZRSR2* はわずか約 700 個の特徴的な配列を有するマイナー (U12) イントロンのスプライシングを担当する³⁾。一般にイントロン配列はエキソンと比較して種間での保存性が低いが, この希少なマイナーイントロンは 5' スプライス部位近傍や分岐点周囲「TCCTTAAC」など, 進化的に保存された配列を有し, 細胞周期, シグナル伝達, DNA 損傷修復, RNA 輸送など細胞の生存に不可欠な機能を担う遺伝子において進化的に保存されている^{1,4,5)}。*ZRSR2* 変異細胞では, マイナーイントロンの IR が観察され標的遺伝子の NMD に至ると考えられている^{6,9,10)}。われわれは造血細胞特異的 *Zrsr2* KO マウスを作製し, *in vitro* および *in vivo* の両面で造血幹細胞の自己複製能が亢進し, クローン優位性が獲得されることを見いだした。この点は *SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1* のホッ

トスポット変異が自己複製能を障害するのとは対照的であり¹¹⁻¹³⁾, クローン優位性を付与することが実証された初めてのスプライシング遺伝子変異であった。次に, *ZRSR2* 変異の下流で生じる多様なマイナーイントロンの IR とそれに続く NMD による標的遺伝子の発現抑制について, ヒト MDS 検体とマウス造血幹細胞を用いて検証し, 種間での保存性も確認した⁸⁾。さらに *ZRSR2* 変異における生物学的に重要な標的遺伝子を同定するため, マイナーイントロン含有遺伝子を標的とする sgRNA ライブラリーを作製し, ヒトおよびマウス細胞株を用いた CRISPR スクリーニングを行い, *LZTR1* 遺伝子の NMD イベントを同定した⁸⁾。*LZTR1* は RAS 関連分子 (*RIT1*, *MRAS*) をユビキチン化する *CUL3* のアダプタータンパク質として機能し, RAS 経路の負の制御因子として作用する¹⁵⁻¹⁷⁾。実際に *ZRSR2* 変異 MDS 細胞において, *LZTR1* のマイナーイントロン (イントロン 18) 特異的な IR とそれに続く mRNA 分解および *LZTR1* タンパク質の顕著な減少が観察された (図 4)。*LZTR1* の基質である RAS 関連タンパク *RIT1* の分解抵抗性変異も骨髄性腫瘍においてリカレントに生じていることを発見したが¹⁵⁾, *LZTR1* 欠乏状態では *RIT1* に加えて *MRAS* も活性化することも見いだしている^{18,26)}。さらに興味深いことに, イントロン 18 の分岐点近傍の保存配列「TCCTTAAC」自体にゲノム変異が生じ, IR に伴う NMD によって顕著な発現低下を来す例ががん横断的に存在する²⁰⁾。ミニジーンレポーターアッセイを用いた *in vitro* 実験では, 「TCCTTAAC」内の 1 塩基の変異で IR 含有アイソフォームが優位となった。IL-3 依存性 Ba/F3 細胞にこのイントロン変異を導入すると, RAS 関連分子が抑制されず, IL-3 非依存的な増殖を来した⁸⁾。同様に内在性 *BCR-ABL* 融合遺伝子を有する K562 細胞で検証すると, チロシンキナーゼ阻害剤イマチニブに対する迅速な耐性獲得が観察された⁸⁾。一方で, なぜマイナーイントロンが生物学的に重要な遺伝子だけに種を越えて保存されてきたのか, そして, なぜ男性にのみスプライシング脆弱性が存在するのかなど, 腫瘍生物学の枠組みを越えた根源的な疑問が残されている。

Ⅳ. 治療応用と今後の課題について

変異細胞の生存には野生型のアリルが必須である

LZTR1マイナーイントロンのIR



図 4 スプライシング異常を介した新規 RAS 経路活性化機構
ZRSR2 変異あるいはマイナーイントロン自身の変異により LZTR1 のマイナーイントロンが転写産物内に残存することで、LZTR1 が喪失し RAS 経路が活性化する。

ことを利用して、理論上、野生型のスプライソソームを阻害することでより選択的に変異細胞を除去することが可能である。正常な SF3B ファミリーを標的とする薬剤や²⁷⁻²⁹⁾、U2snRNP に結合しスプライシングを制御する RBM39 を分解誘導³⁰⁾、スプライソソームの翻訳後修飾²¹⁾、などが試みられている。われわれは BRD9 poison exon を標的としたオリゴヌクレオチド (核酸医薬) による SF3B1 変異悪性黒色腫モデルにおける治療応用の可能性を報告している¹⁸⁾。核酸医薬により、転写後調節を修正する試みは BCLX, STAT3, BRCA1, HER2, BIM など発がんに関連した様々な遺伝子に試みられている²¹⁾。また、RNA デコイとなるオリゴを用いてスプライシング因子の RNA 結合モチーフに先回りしてスプライシングを阻害する方法も報告されている³¹⁾。しかし、がん組織への送達の観点から解決すべき課題も多く技術革新が待たれる。また、変異体が発揮する「スプライシングの歪み」を逆手にとって利用する戦略も存在する。変異体の存在下で自殺遺伝子が結合し、外部からの投薬によって活性化するベクターを組み込む手法や³²⁾、スプライシング阻害剤によりがん細胞表面に新規腫瘍抗原を提示させ免疫チェックポイント阻害剤の作用を高める手法などが該当する^{33,34)}。われわれは、SF3B1 変異における NMD 標的を利用することで、BRD9 の喪失と合成致死となるような標的を探索して実用化に向けて進めている。がん幹細胞特異的なプロセッシングなどの解明には単一細胞レベルでの解析基盤が進められており、スプライシングと細胞形質との連関における解像度の高まりを受けて³⁵⁾、細胞単位でのバイオマーカーや治療効果判定へと発展することが今後期待される。

文 献

- 1) Yoshida K, Sanada M, Shiraiishi Y, *et al*: Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* **478**(7367):64-69, 2011. doi:10.1038/nature10496.
- 2) Papaemmanuil E, Cazzola M, Boultonwood J, *et al*: Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts. *N Engl J Med* **365**(15):1384-1395, 2011. doi:10.1056/NEJMoa1103283.
- 3) Graubert TA, Shen D, Ding L, *et al*: Recurrent mutations in the U2AF1 splicing factor in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet* **44**(1):53-57, 2011. doi:10.1038/ng.1031.
- 4) Meggendorfer M, Roller A, Haferlach T, *et al*: SRSF2 mutations in 275 cases with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Blood* **120**(15):3080-3088, 2012. doi:10.1182/blood-2012-01-404863.
- 5) Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, *et al*: Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood* **125**(9):1367-1376, 2015. doi:10.1182/blood-2014-11-610543.
- 6) Quesada V, Conde L, Villamor N, *et al*: Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet* **44**(11):47-52, 2011. doi:10.1038/ng.1032.
- 7) Wang L, Lawrence MS, Wan Y, *et al*: SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* **365**(26):2497-2506, 2011. doi:10.1056/NEJMoa1109016.
- 8) Pararajalingam P, Coyle KM, Arthur SE, *et al*: Coding and noncoding drivers of mantle cell lymphoma identified through exome and genome sequencing. *Blood* **136**(5):572-584, 2020. doi:10.1182/blood.2019002385.
- 9) Shirai CL, White BS, Tripathi M, *et al*: Mutant U2AF1-expressing cells are sensitive to pharmacological modulation of the spliceosome. *Nat Commun* **8**(14060):2017. doi:10.1038/ncomms14060.
- 10) Darman RB, Seiler M, Agrawal AA, *et al*: Cancer-Associated SF3B1 Hotspot Mutations Induce Cryptic 3' Splice Site Selection through Use of a Different Branch Point. *Cell Rep* **13**(5):1033-1045, 2015. doi:10.1016/j.celrep.2015.09.053.
- 11) Kim E, Ilagan JO, Liang Y, *et al*: SRSF2 Mutations Contribute to Myelodysplasia by Mutant-Specific Effects on Exon Recognition. *Cancer Cell* **27**(5):617-630, 2015. doi:10.1016/j.ccell.2015.04.006.
- 12) Yoshimi A and Abdel-Wahab O: Molecular Pathways: Understanding and Targeting Mutant Spliceosomal Proteins. *Clin Cancer Res* **23**(2):336-341, 2017. doi:

- 10.1158/1078-0432.CCR-16-0131.
- 13) Inoue D, Polaski JT, Taylor J, *et al*: Minor intron retention drives clonal hematopoietic disorders and diverse cancer predisposition. *Nat Genet* **53**(5): 707–718, 2021. doi: 10.1038/s41588-021-00828-9.
 - 14) Kahlés A, Lehmann KV, Toussaint NC, *et al*: Comprehensive Analysis of Alternative Splicing Across Tumors from 8,705 Patients. *Cancer Cell* **34**(2): 211–224, E6, 2018. doi: 10.1016/j.ccell.2018.07.001.
 - 15) Paik PK, Drilon A, Fan PD, *et al*: Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. *Cancer Discov* **5**(8): 842–849, 2015. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-1467.
 - 16) Inoue D, Bradley RK and Abdel-Wahab O: Spliceosomal gene mutations in myelodysplasia: molecular links to clonal abnormalities of hematopoiesis. *Genes Dev* **30**(9): 989–1001, 2016. doi: 10.1101/gad.278424.116.
 - 17) Lee SC, North K, Kim E, *et al*: Synthetic Lethal and Convergent Biological Effects of Cancer-Associated Spliceosomal Gene Mutations. *Cancer Cell* **34**(2): 225–241, e8, 2018. doi: 10.1016/j.ccell.2018.07.003.
 - 18) Inoue D, Chew GL, Liu B, *et al*: Spliceosomal disruption of the non-canonical BAF complex in cancer. *Nature* **574**(7778): 432–436, 2019. doi: 10.1038/s41586-019-1646-9.
 - 19) Koh CM, Bezzi M, Low DH, *et al*: MYC regulates the core pre-mRNA splicing machinery as an essential step in lymphomagenesis. *Nature* **523**(7558): 96–100, 2015. doi: 10.1038/nature14351.
 - 20) David CJ, Chen M, Assanah M, *et al*: HnRNP proteins controlled by c-Myc deregulate pyruvate kinase mRNA splicing in cancer. *Nature* **463**(7279): 364–368, 2010. doi: 10.1038/nature08697.
 - 21) Desterro J, Bak-Gordon P and Carmo-Fonseca M: Targeting mRNA processing as an anticancer strategy. *Nat Rev Drug Discov* **19**(2): 112–129, 2020. doi: 10.1038/s41573-019-0042-3.
 - 22) Tanaka A, Nakano TA, Nomura M, *et al*: Aberrant *EVII* splicing contributes to *EVII*-rearranged leukemia. *Blood* **140**(8): 875–888, 2022. doi: 10.1182/blood.2021015325.
 - 23) Xiao M, Kondo S, Nomura M, *et al*: BRD9 determines the cell fate of hematopoietic stem cells by regulating chromatin state. *Nat Commun* **14**(1): 8372, 2023. doi: 10.1038/s41467-023-44081-6.
 - 24) Nishimura K, Saika W and Inoue D: Minor introns impact on hematopoietic malignancies. *Exp Hematol* **132**: 104173, 2024. doi: 10.1016/j.exphem.2024.104173.
 - 25) Nishimura K, Yamazaki H, Zang W and Inoue D: Dysregulated minor intron splicing in cancer. *Cancer Sci* **113**(9): 2934–2942, 2022. doi: 10.1111/cas.15476.
 - 26) Chen S, Vedula RS, Cuevas-Navarro A, *et al*: I Impaired Proteolysis of Noncanonical RAS Proteins Drives Clonal Hematopoietic Transformation. *Cancer Discov* **12**(10): 2434–2453, 2022. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1631.
 - 27) Lee SC, Dvinge H, Kim E, *et al*: Modulation of splicing catalysis for therapeutic targeting of leukemia with mutations in genes encoding spliceosomal proteins. *Nat Med* **22**(6): 672–678, 2016. doi: 10.1038/nm.4097.
 - 28) Seiler M, Yoshimi A, Darman R, *et al*: H3B-8800, an orally available small-molecule splicing modulator, induces lethality in spliceosome-mutant cancers. *Nat Med* **24**(4): 497–504, 2018. doi: 10.1038/nm.4493.
 - 29) Steensma DP, Wermke M, Klimek VM, *et al*: Phase I First-in-Human Dose Escalation Study of the oral SF3B1 modulator H3B-8800 in myeloid neoplasms. *Leukemia* **35**(12): 3542–3550, 2021. doi: 10.1038/s41375-021-01328-9.
 - 30) Wang E, Lu SX, Pastore A, *et al*: Targeting an RNA-Binding Protein Network in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Cell* **35**(3): 369–384, e7, 2019. doi: 10.1016/j.ccell.2019.01.010.
 - 31) Denichenko P, Mogilevsky M, Cléry A, *et al*: Specific inhibition of splicing factor activity by decoy RNA oligonucleotides. *Nat Commun* **10**(1): 1590, 2019. doi: 10.1038/s41467-019-09523-0.
 - 32) North K, Benbarche S, Liu B, *et al*: Synthetic introns enable splicing factor mutation-dependent targeting of cancer cells. *Nat Biotechnol* **40**(7): 1103–1113, 2022. doi: 10.1038/s41587-022-01224-2.
 - 33) Lu SX, De Neef E, Thomas JD, *et al*: Pharmacologic modulation of RNA splicing enhances anti-tumor immunity. *Cell* **184**(15): 4032–4047, e31, 2021. doi: 10.1016/j.cell.2021.05.038.
 - 34) Stanley RF and Abdel-Wahab O: Dysregulation and therapeutic targeting of RNA splicing in cancer. *Nat Cancer* **3**(5): 536–546, 2022. doi: 10.1038/s43018-022-00384-z.
 - 35) Cortés-López M, Chamely P, Hawkins AG, *et al*: Single-cell multi-omics defines the cell-type-specific impact of splicing aberrations in human hematopoietic clonal outgrowths. *Cell Stem Cell* **30**(9): 1262–1281, e1268, 2023. doi: 10.1016/j.stem.2023.07.012.



大腸がん薬物療法の世界的標準治療の確立と 消化器がん個別化医療の研究開発の促進

国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院 副院長（研究担当 [医薬品]）
医薬品開発推進部門（部門長） 消化管内科（医長）
吉野 孝之

要旨 主要な研究成果を概説した。

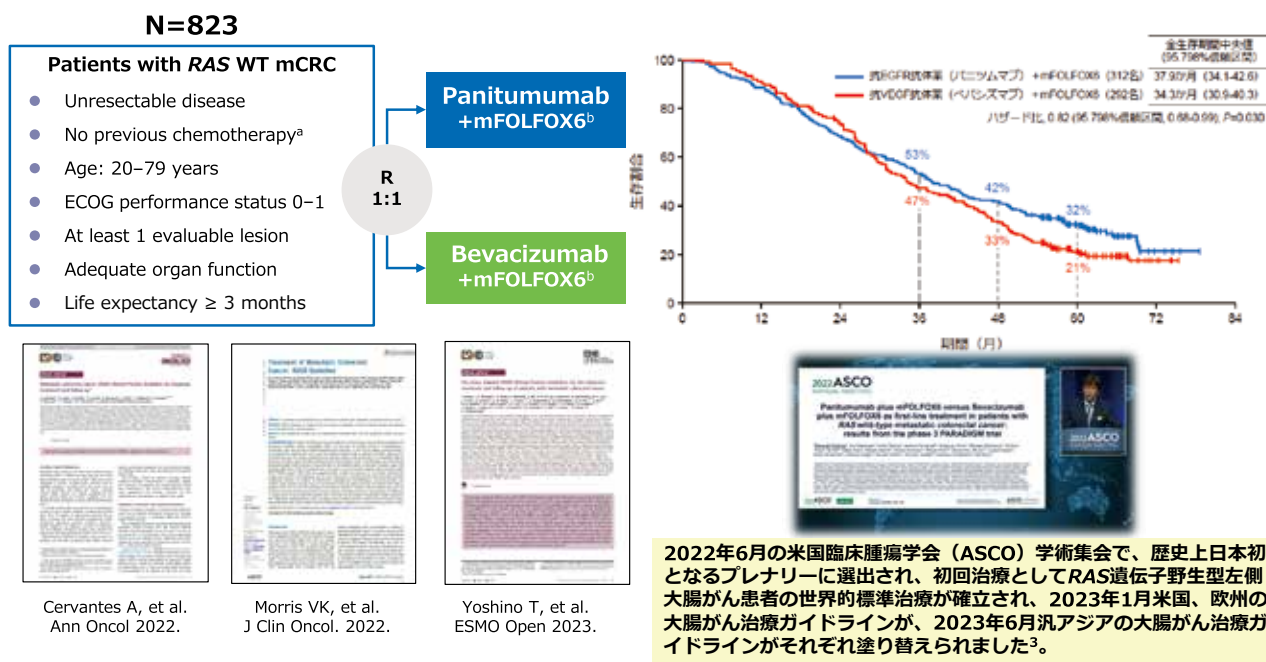
大腸がん薬物療法の世界的標準治療の確立として、(1) 2022年米国臨床腫瘍学会学術集会で歴史上日本人初となるプレナリー演者を務め、初回治療としてRAS遺伝子野生型左側大腸がん患者の世界的標準治療を確立した。(2) 標準化学療法不応となった転移性大腸がんを対象としたサルベージ治療としてのトリフルリジン・チピラシル塩酸塩の臨床試験に取り組み、全生存期間の延長効果を証明した。本研究成果をもって2014年3月世界に先駆けて日本でトリフルリジン・チピラシル塩酸塩が承認され、その後にトリフルリジン・チピラシル塩酸塩単独療法は世界的標準治療となった。(3) ステージ3期結腸がんの術後補助療法としてのオキサリプラチンとフルオロピリミジン併用療法の投与期間を6か月から3か月に短縮することを目指した国際共同IDEA collaboration（世界で12,834名の症例登録、うち日本から1,291名を登録）にアジアで唯一参加し、世界的標準治療を確立した。(4) 世界最先端のリキッドバイオプシーを用いたCIRCULATE-Japanプロジェクトを牽引し、術後補助療法の治療効果の見える化に成功した。今後、再発リスクに応じた術後補助化学療法の実施の有無や治療期間などの個別化につながることで世界的に期待される。

がん個別化医療の開発・研究として、(1) 産学連携全国がんゲノムスクリーニングプロジェクト「SCRUM-Japan MONSTAR-SCREEN」の研究代表者としてプロジェクトを牽引し、なかでもレジストリの活用による大腸がんの2~3%のHER2陽性大腸がんに対する有効な治療法を世界に先駆けて誕生させた（レジストリ活用例本邦初の薬事承認）。(2) 国際がんゲノムプロジェクトICGC-ARGO（International Cancer Genome Consortium-Accelerating Research in Genomic Oncology）の日本人初の理事および副理事長として、国際的データベースの構築への貢献とがんゲノム医療の世界的発展に寄与している。(3) アジアを中心に行われた臨床試験データを統合し、医薬品の研究開発などへの利活用を行うことを目的としたデータシェアリング事業（ARCADアジア）を始動し、欧米のデータベースと統合し、計63試験約45,224症例のグローバルデータベースを構築、世界規模のエビデンス創出と治療開発を推進している。なかでも現在精力的に進めているプラセボ（偽薬）のない新世界を目指したプロジェクトNo Placebo Initiativeは世界的に注目されている。今後、世界規模での新薬開発の方法論やストラテジーが大きく変わってゆくことが期待される。

はじめに

2000年代前半の日本の大腸がん治療は、欧米に大きく後れを取っていた。海外でキードラッグとして使われている薬が何一つ承認されておらず、ドラッグラグが大きな障壁となっていた。当方はこの後れを取り戻すことを自らのミッションとし、臨床研究

に打ち込んだ。まず、当時保険承認を得られていなかったフルオロウラシルのコンセプトペーパーを作成し、「抗がん剤併用療法に関する検討委員会」に提出され、2005年2月に保険承認を得た。その2か月後にオキサリプラチンが承認されたことで、現在、大腸がんの標準治療の一つとなっているFOLFOX（オキサリプラチンとフルオロウラシルの同時併用）



1. Yoshino T, et al. Plenary Session, ASCO2022 (Presenting author): 2. Watanabe J, Yoshino T, et al. JAMA. 2023 (Corresponding author): 3. Yoshino T, et al. ESMO Open. 2023 (First & Corresponding author)

図 1 一次治療としての最適な分子標的薬の検証

療法が可能となり、ドラッグラグ解消の第一歩を踏みだした。2008年に承認された抗EGFR（上皮成長因子受容体:epidermal growth factor receptor）抗体薬のセツキシマブが、KRAS遺伝子に変異のある大腸がんへの効果が期待できないことが明らかになった。日本ではその検査体制が確立されていないことから、ドラッグラグと同時にテストラグの解消も急務であると感じ、先進医療としてKRAS遺伝子変異解析検査を実施し、2010年に保険適用された。その後も先駆的、かつ独創性の高い国際的に特筆すべき臨床研究成果を報告してきた。主な業績を概説する。

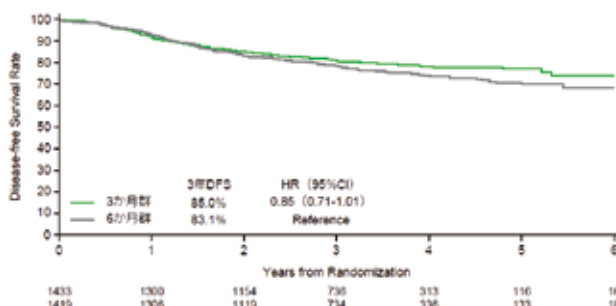
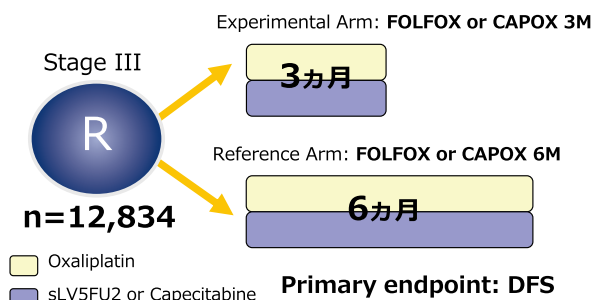
I. ステージ4期大腸がん薬物療法の世界的標準治療の確立

1. 一次治療としての最適な分子標的薬の検証 (図1)

RAS遺伝子野生型の切除不能進行再発大腸がん患者の一次治療に用いる最適な分子標的薬を検討する目的で、抗EGFR抗体薬と抗VEGF（血管内皮増殖因子:vascular endothelial growth factor）抗体薬を比較した二つの大規模なランダム化比較試験がそれぞれ欧州、米国で実施されたが、両試験で結果が

一致せず、どちらの薬剤を使用すべきか最終的な結論はでていなかった。そのため、当方はRAS遺伝子野生型で原発巣が左側の大腸がん患者における一次治療として、抗EGFR抗体薬、抗VEGF抗体薬のどちらを用いるのが最適か、研究者主導の臨床試験として、世界で初めて前向きにランダム化第Ⅲ相試験、PARADIGM試験で検証した¹⁾。

主要評価項目は、原発巣が左側の大腸がん患者における全生存期間とし、ベバシズマブ（抗VEGF抗体薬）群に対しパニツムマブ（抗EGFR抗体薬）群の優越性を検証するデザインとした。2015年から2017年の間に登録された823名の適格患者は1:1にFOLFOX+ベバシズマブ併用療法（ベバシズマブ群）か、FOLFOX+パニツムマブ併用療法（パニツムマブ群）に割り付けられ、フォローアップ期間中央値5.1年において、主要評価項目である全生存期間中央値はパニツムマブ群37.9か月、ベバシズマブ群34.3か月で、ハザード比0.82（95.798%信頼区間:0.68-0.99, p=0.03）と、統計学的に有意にパニツムマブ群で延長したことが示された[Yoshino T, et al. Plenary Session, American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2022, Late Breaking Abstract (LBA)¹⁾]. なお本成果は、2022年6月の米国臨床腫



試験	参加国	予定症例数	ASCO '17	ESMO '17
SCOT	英国、豪州、デンマーク、スペイン、スウェーデン、ニュージーランド	4,000	●	●
CALGB 80702	米国、カナダ	2,500		
TOSCA	イタリア	2,500	●	●
IDEA France	フランス	2,000	●	●
HORG	ギリシャ	1,000		
ACHIEVE	日本	1,200		●

Grade 3/4の有害事象

	FOLFOX 3M	FOLFOX 6M	CAPOX 3M	CAPOX 6M
全有害事象	38%	57%	24%	37%
末梢神経障害	3%	16%	2%	9%
下痢	5%	7%	7%	9%

前向き統合解析 (12,834症例) であるIDEA Collaborationの結果、ステージ3期結腸がんの約60%を占める低リスクステージ3期結腸がんに対して3ヶ月間投与のCAPOX療法の非劣性が証明された¹⁾。加えて3ヶ月治療群は6ヶ月治療群に比べて末梢神経障害の発生頻度が約1/3に抑えられた。日本 (ACHIEVE試験) からは1,291例 (約10%) が登録された²⁾。本成果に基づき、米国、欧州、汎アジア、本邦の大腸がんガイドラインが塗り替えられた。

1. Grothey A, Yoshino I, et al. N Engl J Med. 2018;
2. Yoshino I, et al. J Clin Oncol. 2022 (First & Corresponding author)

図2 ステージ3期結腸がん薬物療法の世界的標準治療の確立

瘍学会 (ASCO) 学術集会で、歴史上日本初となるプレナリーに選出され、初回治療としてRAS 遺伝子野生型左側大腸がん患者の世界的標準治療が確立され、2023年1月米国、欧州の大腸がん治療ガイドライン (Morris VK, et al: J Clin Oncol 2023. Cervantes A, et al: Ann Oncol 2023.) が、2023年6月汎アジアの大腸がん治療ガイドラインがそれぞれ塗り替えられた²⁾。今後、全世界のRAS 遺伝子野生型の大腸がん患者に最適な治療が提供されるようになることが期待される。

2. サルベージ治療としてのトリフルリジン・チピラシルの臨床効果の検証

トリフルリジン・チピラシル塩酸塩は、トリフルリジン (a, a, a-trifluorothymidine: FTD) とチピラシル塩酸塩 (5-Choloro-6-(2-iminopyrrolidin-1-yl) methyl-2, 4 (1H, 3H)-pyrimidinedione hydrochloride: TPI) をモル比 1 : 0.5 に配合した新規ヌクレオシド系抗悪性腫瘍薬である。本邦で第II相試験としてフルオロピリミジン、イリノテカンおよびオキサリプラチンの3剤に不応・不耐となった切除不能進行再発大腸がん患者を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照試験 (J003 試験) が行われた³⁾。

主要評価項目の全生存期間中央値はトリフルリジン・チピラシル群 9.0 か月、プラセボ群 6.6 か月 (ハザード比 0.56, 95% 信頼区間: 0.39-0.81, p=0.0011) と有意差をもってトリフルリジン・チピラシル群で良好な成績であった。本研究結果をもって2014年3月にトリフルリジン・チピラシル塩酸塩が世界に先駆けて本邦で承認された。本第II相試験の結果を受けて国際共同第III相試験 (RECURSE 試験) が行われ、トリフルリジン・チピラシル群の全生存期間中央値は 7.1 か月、プラセボ群は 5.3 か月 (ハザード比 0.68, 95% 信頼区間: 0.58-0.81, p<0.0001) であり、有意にトリフルリジン・チピラシル群で全生存期間の延長が確認された⁴⁾。現在、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩単独療法は世界的標準治療として確立している。

II. ステージ3期結腸がん薬物療法の世界的標準治療の確立

1. IDEA Collaboration (図2)

ステージ3期の結腸がんの標準治療は、局所リンパ節郭清を伴う原発巣の切除と、術後6か月間のフルオロピリミジンとオキサリプラチンとの併用療法が推奨されていた。ステージ3期の患者では手術の

Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer

Received 28 July 2022
Accepted 1 November 2022
Published online 16 January 2023
Check for updates

Daisuke Kotani^{1,2}, Eiji Oku^{1,2,3}, Yoshiaki Nakamura^{1,2}, Hiroki Yukami⁴, Saei Mahima⁵, Hiroaki Banba⁶, Hiromitsu Shirano⁷, Kuntaro Yamazaki⁸, Jun Watanabe⁹, Masahito Kotaka¹⁰, Koki Hirota¹¹, Masaru Akazawa¹², Kazuo Kataoka¹³, Shrutti Sharma¹⁴, Vasily N. Anshov¹⁵, Alexey Alekshin¹⁶, Toshihiro Mizuno¹⁷, Hiroyo Taniguchi¹⁸, Ichiro Takemasa¹⁹, Takashi Kato²⁰, Masaki Mori²¹ & Takayuki Yoshino²²



Access & Citations

56K

Article Accesses

125 Citations

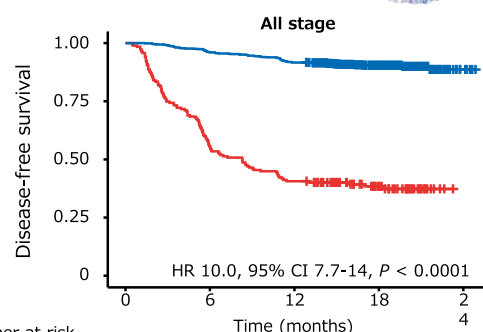
347 Altmetric

As of 18th July, 2024

術後補助化学療法の治療効果の見える化に成功し、再発リスクに応じた術後補助化学療法の実施の有無や治療期間などの治療個別化に繋がることが世界的に期待される。

Kotani D, **Yoshino T**, et al. Nat Med 2023 (Senior author)

図 3 日本の大腸がん治療を世界トップレベルに押し上げたプロジェクト



Number at risk

ctDNA negative

ctDNA positive

852 819 781 347 5
187 104 76 37 0

ctDNA	Number of events	6M-DFS (95% CI)	12M-DFS (95% CI)	18M-DFS (95% CI)
ctDNA negative	81 out of 852	96.1% (94.6-97.2)	91.7% (89.6-93.3)	90.5% (88.3-92.3)
ctDNA positive	115 out of 187	55.6% (48.2-62.64)	40.6% (33.6-47.6)	38.4% (31.4-45.5)

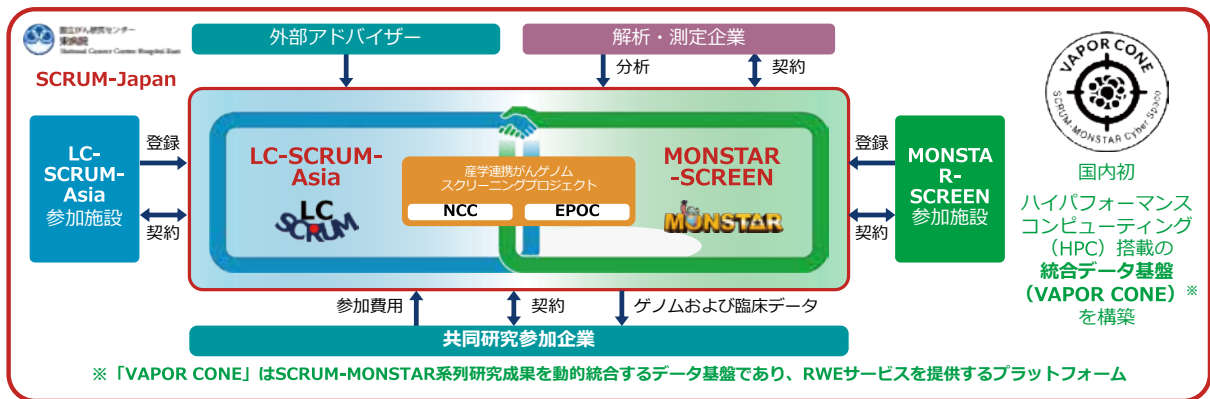
みで5年無再発生存 (disease-free Survival: DFS) 率は45~50%で、手術後に術後補助化学療法として6か月間のフルオロピリミジンとオキサリプラチンとの併用療法を行うと5年DFS率は67~70%になる。このことは、ステージ3期の患者の約20%がフルオロピリミジンとオキサリプラチンを用いた術後補助化学療法を加えることで治癒することを示している。しかしながら、6か月間のオキサリプラチンを用いた術後補助化学療法は、副作用としての持続性末梢神経障害 (手足のしびれ) が世界的に臨床問題となっていた。また、オキサリプラチンによる末梢神経障害は、蓄積的で用量依存性であることも知られていた。

以上のような背景から、ステージ3期結腸がんに対する術後補助化学療法としてのFOLFOXまたはCAPOX (カペシタビン+オキサリプラチン同時併用) の3か月と6か月の投与期間を比較した、12か国、六つのランダム化第Ⅲ相試験 [イギリス/デンマーク/スペイン/オーストラリア/スウェーデン/ニュージーランド (SCOT), イタリア (TOSCA), アメリカ/カナダ (Alliance/SWOB 80702), フランス (IDEA France), 日本 (ACHIEVE), ギリシャ (HORG)] の前向き統合解析 (12,834症例の登録)

であるIDEA Collaborationが行われた。その結果、ステージ3期結腸がんの約60%を占める低リスクステージ3期結腸がんに対して3か月間投与のCAPOX療法の非劣性が証明された。加えて、3か月治療群では6か月治療群に比べて、臨床問題となる末梢神経障害の発生頻度が約1/3に抑えられた⁵⁾。日本 (ACHIEVE試験) からは1,291例 (約10%) の症例が登録された⁶⁾。本成果に基づき、米国、欧州、汎アジア、本邦の大腸がん治療ガイドラインがすべて塗り替えられ、現在低リスクステージ3期結腸がんにおいては、術後補助療法として3か月のCAPOX療法の治療が世界的に推奨されている。

2. CIRCULATE-Japan (図3)

前述のように、現在病理学的ステージ診断に応じて術後補助化学療法の適応が決められているが、患者によって効果や副作用に違いがあり、特に末梢神経障害が長期間にわたり後遺症として残ってしまうことが臨床問題となっている。近年、血中術後微小残存病変 (minimal/molecular residual disease: MRD) の検出は、術後の再発予測に極めて有用であることが海外の小規模な臨床試験で報告されてい



- 世界最大規模のがんゲノムスクリーニング事業
- 遺伝子解析結果や治療経過を含むデータを、セキュアな環境のもとで全国の医療機関や製薬企業と共有することにより、**医薬品・診断薬等の研究開発を促進し薬事承認申請に貢献**
- 共同研究参加企業 20社
- 参加施設 270+ 施設
- 実施臨床試験数 100+ 試験
- 事業参加患者数 40,000+ 人
- 治験参加患者数 1,400+ 人
- 関連論文成果 80+ 本 Nature, Nature Medなど
- 新薬19剤（24適応）の薬事承認に貢献
- 診断薬22種の薬事承認に貢献



図 4 SCRUM-Japan の概要と成果

た。そこで、当方は外科治療が行われる大腸がん患者に対し、リキッドバイオプシーによるがん個別化医療の実現を目指すプロジェクト CIRCULATE-Japan を開始した。これは世界最大規模のプラットフォーム型医師主導国際共同臨床試験で、目に見えないがんである MRD を対象に、国内外約 150 施設（含台湾）が参加し、根治的外科治療を予定しているステージ 2 期からステージ 4 期の大腸がん患者 6,300 名を対象に、術後 2 年間リキッドバイオプシーを用いた再発のモニタリング検査を行うプロジェクトである。手術で取りだした腫瘍組織を用いた全エクソーム解析結果を基に、究極の個別化医療となる患者オリジナルの遺伝子パネルを作製し、その後、術後 1 か月時点から定期的に血液を採取し、この患者ごとのオリジナル遺伝子パネルを用いて、血液中のがん遺伝子異常の有無を調べた (GALAXY 試験)。

2020 年 6 月～2021 年 4 月までに登録された 1,039 例の GALAXY 試験の短期成績を検討した。観察期間中央値は 16.74 か月において、MRD 陽性群の 18 か月 DFS 率は 38.4%，MRD 陰性群では 90.5%，ハザード比は 10.0 であった。また、高リスクステージ 2 期/ステージ 3 期大腸がんのうち、術後 4 週時点 MRD 陽性群で術後補助化学療法を受けた症例の 18

か月 DFS 率は 61.6% であったのに対し、術後補助化学療法を受けなかった症例では 22.0% であった (ハザード比 6.59)。一方、術後 4 週時点 MRD 陰性群では術後補助化学療法の有無で無再発生存率に有意な差は認められなかった (18 か月時点: 術後補助化学療法群 94.9% vs 経過観察群 91.5%，ハザード比 1.71)。さらにクリアランス率 (MRD 陽性例の陰転化) は、術後経過観察のみでは 12.2% でしか認められなかった一方、術後補助化学療法では 68.5% で認められた。つまり、術後補助化学療法の治療効果の見える化に成功し、再発リスクに応じた術後補助化学療法の実施の有無や治療期間などの治療個別化につながる事が世界的に期待される⁷⁾。


Ⅲ. がん個別化医療の開発・研究

1. SCRUM-Japan MONSTAR-SCREEN


(図 4, 5)

当方は 2015 年に産学連携全国がんゲノムスクリーニング事業、SCRUM-Japan を開始した。SCRUM-Japan は国立がん研究センターが全国の医療機関、製薬企業と協力して個別化医療を実現するために実施するがん患者の遺伝子スクリーニング事業であり、本事業の目的は、①有効な治療薬をがん

- 22年3月28日、TRIUMPHのデータをもとに**ペルツズマブ+トラスツズマブ併用療法が承認された旨**、プレスリリースを发出
- レジストリの活用により、大腸がんの2~3%でしか認められないHER2陽性例大腸がんに対する**有効な治療法が世界に先駆けて誕生することにつながった** (レジストリ活用例本邦初)



国立がん研究センター
National Cancer Center Japan



国立研究開発法人
AMED
日本医療研究開発機構

報道関係各位

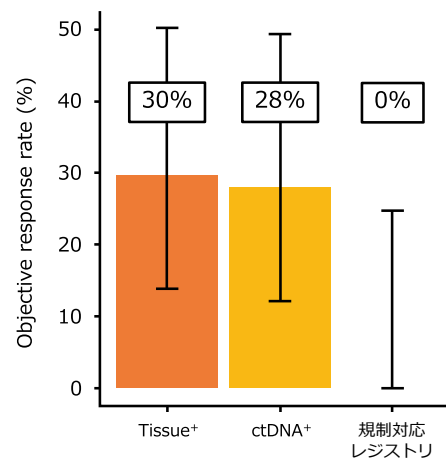
SCRUM Japan の研究結果に基づく成果

**アンメットメディカルニースの HER2 陽性大腸がんに対して、
世界初の有効な治療法が国内で承認**

2022年3月28日
国立研究開発法人国立がん研究センター
国立研究開発法人日本医療研究開発機構

発表のポイント

- 国内で実施した医師主導試験の結果をもとに、世界で初めてとなる、HER2 陽性大腸がん患者さんに対するペルツズマブとトラスツズマブの併用療法が日本で承認されました。
- HER2陽性大腸がんは希少なサブタイプ*1で、これまで国内外ともに承認された有効な治療法がありませんでした。
- 今回の結果は、アンメットメディカルニース*2の HER2 陽性大腸がんに対して、アカデミアが主導した試験と SCRUM-Japan *3レジストリ研究*4の結果により、新たな治療法を確立した成功例です。



Nakamura Y, **Yoshino T**, et al. Nat Med 2021. (Senior & Corresponding author)

図 5 TRIUMPH のデータで世界初の治療法が確立

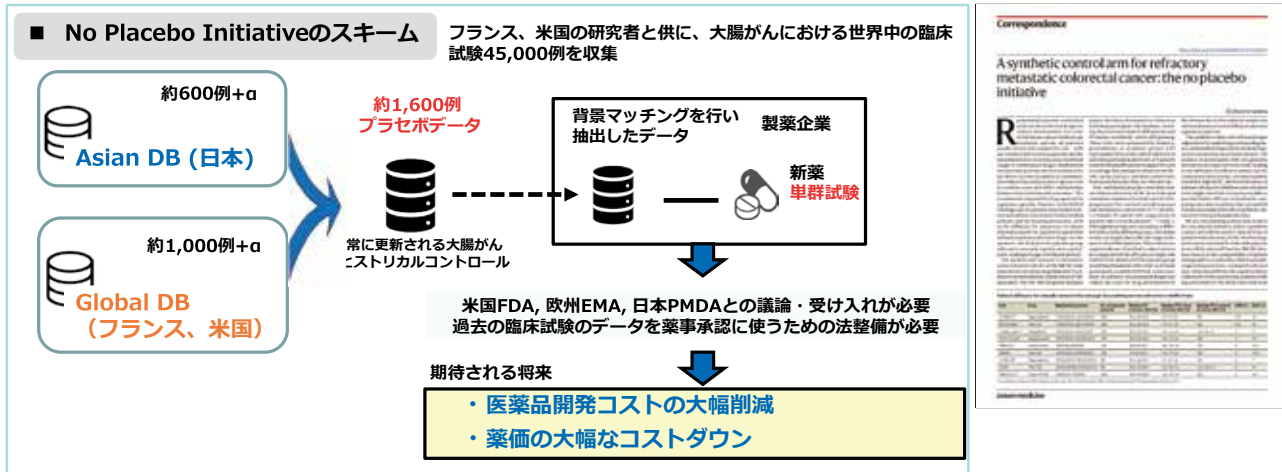
患者に届けること、②新規診断技術の迅速な臨床導入を促進し、最適な Multiplex 診断薬を臨床応用することである。この SCRUM-Japan のプラットフォームを活用して標的治療薬候補の有効性・安全性を検討する複数のアンブレラ・バスケット型医師主導型試験も実施している。

そのなかで、HER2 陽性の切除不能な進行・再発大腸がん（大腸がんの 2~3% の稀少フラクション）に対して、ペルツズマブとトラスツズマブ抗 HER2 抗体併用療法の有効性・安全性を評価する多施設共同第 II 相医師主導試験（TRIUMPH 試験）を実施した。対象の患者として、HER2 陽性大腸がんと診断された 30 例（腫瘍組織遺伝子パネル検査 27 例、リキッドバイオプシー 25 例）が本試験に登録され、腫瘍組織遺伝子パネル検査で HER2 陽性の患者で 30%、リキッドバイオプシーで HER2 陽性の患者で 28% の奏効割合が得られた。一方、SCRUM-Japan レジストリに登録された HER2 陽性大腸がん患者のうち、TRIUMPH 試験に参加された患者と同様の基準を満たした 13 例では、抗がん剤治療による腫瘍の縮小はまったく見られなかった。したがって、本併用療法は HER2 陽性大腸がん患者にとって、従来使用されていた抗がん剤と比べて優れた有効性があると確認された。このようにレジストリの活用によ

り、大腸がんの 2~3% の HER2 陽性大腸がんに対する有効な治療法が世界に先駆けて誕生することになった（レジストリ活用例本邦初の薬事承認⁸⁾。

さらに進行消化器がんの患者全体を対象に、2015 年 2 月~2019 年 4 月までに腫瘍組織を用いたがんゲノムスクリーニングを受けた 5,743 例と、2018 年 1 月~2019 年 8 月までにリキッドバイオプシーを受けた 1,787 例において、結果判明までの期間や適合する治験への登録割合およびその効果を比較した。その結果、リキッドバイオプシーが腫瘍組織検査と比べ、約 22 日早く解析結果が判明し、さらにゲノム解析結果に基づき適合する治療薬の治験に登録した患者の割合が高まること明らかになった（9.5% vs 4.1%, $p < 0.0001$ ）。加えて、リキッドバイオプシーで同定されたゲノム異常のプロファイリングの結果、有用なバイオマーカーや治療標的として臨床開発につながる可能性のある新たなドライバー遺伝子異常として、食道扁平上皮がんの *NFE2L2* 変異、膵がんの *GNAS* 変異、胆道癌の *CTNBN1* 変異など複数見いだした⁹⁾。本研究成果により、リキッドバイオプシーがスクリーニング検査としてより多くの治験に活用されることで、より多くの患者に最善の医療を提供できることが期待される。

- 大腸がん臨床試験での「外部対照群」導入に係る検討‘No Placebo’ Initiativeを日本・米国・欧州で進めている。海外との強いチャンネルを利用することでFDA・EMA（海外規制当局）やASCO・ESMO（国際学会）とも協調し、医薬品開発の方法論・あり方について検討していく
- ARCADの質の高いデータを用いた「外部対照群」を利用することで、
 - ・プラセボが不要な未来の実現（全ての患者が実薬の投与を受けられる）
 - ・ランダム化比較試験を省略できることによる研究開発費の削減を目指すことが可能となる



Yoshino T, et al. Nat Med. 2023. (First & Corresponding author)

図 6 ARCAD アジアが主導するプロジェクト ‘No Placebo’ Initiative

IV. 展望: ARCAD アジアからのグローバル展開 (図 6)

通常、治験や臨床試験の実施のために収集する患者の貴重なデータは、各試験が目的とする結果を導くために使用されたあとは、それぞれの試験実施企業などの下で保管されたままになっている。近年、その眠っている貴重なデータを最大限利用しようとする動き、「データシェアリング」の在り方が模索されてきた。当方はアジアを中心として行われた過去の治験・臨床試験データを収集・統合し、医薬品の研究開発などへの利活用を行うことを目的としたデータシェアリング事業、ARCAD アジアを始動し、欧米のデータベースとも統合し、グローバルデータベースの構築を行った（計 63 試験、約 45,224 例）。今後、データベースに格納されている過去の様々な治験・臨床試験結果を利活用することで、単一の研究では解析できないような統合解析を行うことが可能となり、研究への幅広いアプローチが行えるようになった。また、医薬品の研究開発活動の効率化などが可能となり、よりよい医療をより早く、患者に届けられることが期待される。なかでも現在

当方が精力的に進めている、プラセボ（偽薬）のない新世界を目指したプロジェクト No Placebo Initiative は世界的に注目されている¹⁰⁾。世界規模での新薬開発の方法論やストラテジーが大きく変わってゆくことが期待される。

おわりに

当方は国際がんゲノムプロジェクト ICGC-ARGO (International Cancer Genome Consortium-Accelerating Research in Genomic Oncology) の日本人初の理事および副理事長として、国際的データベースの構築への貢献とがんゲノム医療の世界的発展に寄与している。さらに日本癌治療学会理事長など、国内のがん関連学会の重責をも担っており、ASCO のグローバルカリキュラム編集委員や諮問委員、ESMO (European Society for Medical Oncology) の大腸癌ガイドライン作成委員、汎アジア大腸癌ガイドライン委員長、汎アジアガイドラインプロジェクト国際コーディネーター、グローバルカリキュラム編集委員、ガイドライン運営委員など、国際的にも積極的に活動している。

以上、当方の研究成果は国際的に学術的インパクト

トが極めて高い成果であり、大腸がんの世界標準治療法を確立し、周回遅れであった日本の大腸がん治療を一気に世界トップレベルに押し上げ、さらに国際的がん個別化医療の開発・研究の全体を推進する画期的な成果であると確信している。今後も世界レベルの新たな標準治療の確立に資する臨床開発・研究に邁進する覚悟であります。世界の最新エビデンスに基づいたベストプラクティスを実践するとともに、将来の標準治療を確立するため多くの新薬開発を実施したいと思っている。*Let's go where no one has gone before!*

謝辞 この度は荣誉ある小林がん学術賞（臨床）を受賞させていただき、誠にありがとうございます。小林がん学術振興会の皆様ならびに選考委員の先生方に心よりお礼申し上げます。第18回学術賞の受賞を糧に今後も精進していきたいと思っております。また、今回紹介させていただいた、先駆的かつ独創性の高い国際的に特筆すべき臨床研究成果において、志をともに全力で協働いただいた共同研究者の皆様に心より感謝いたします。

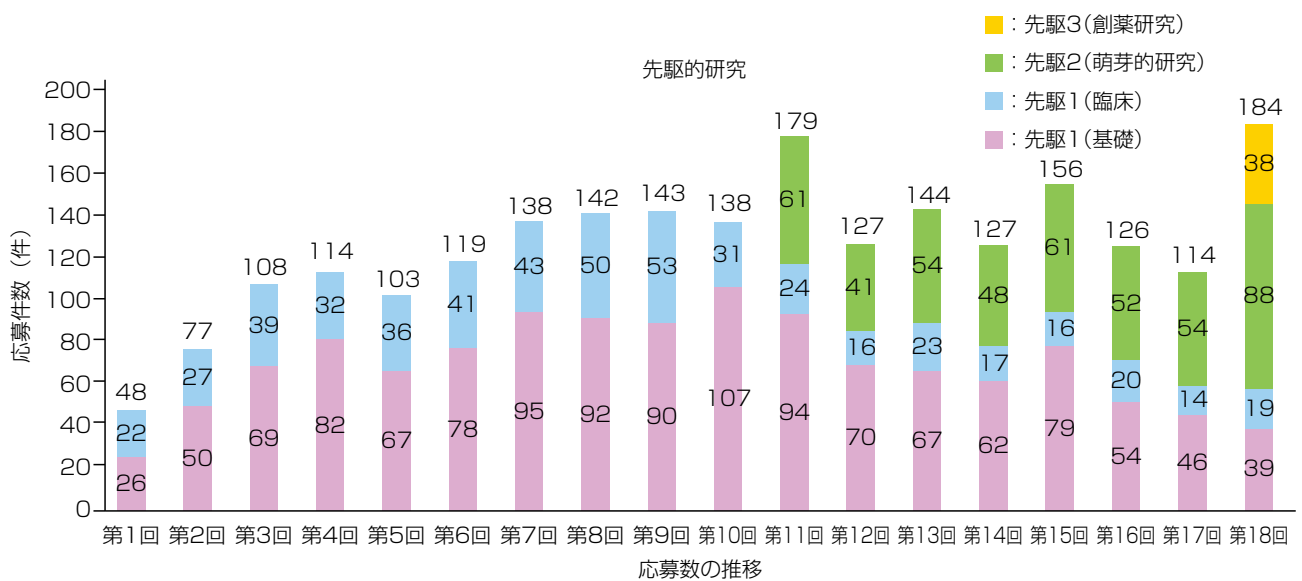
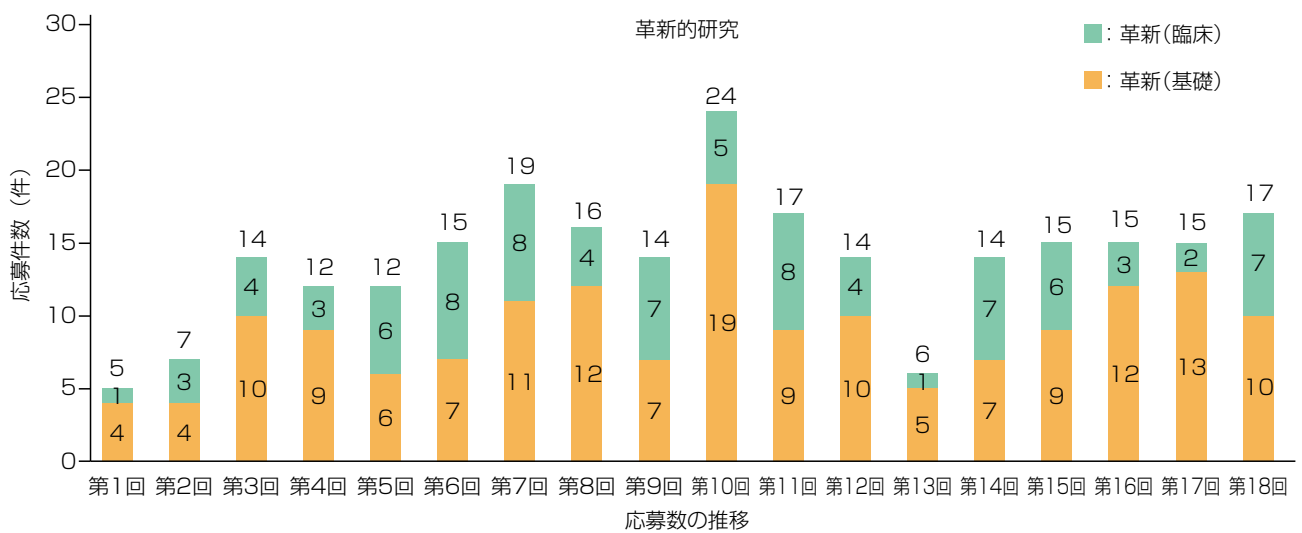
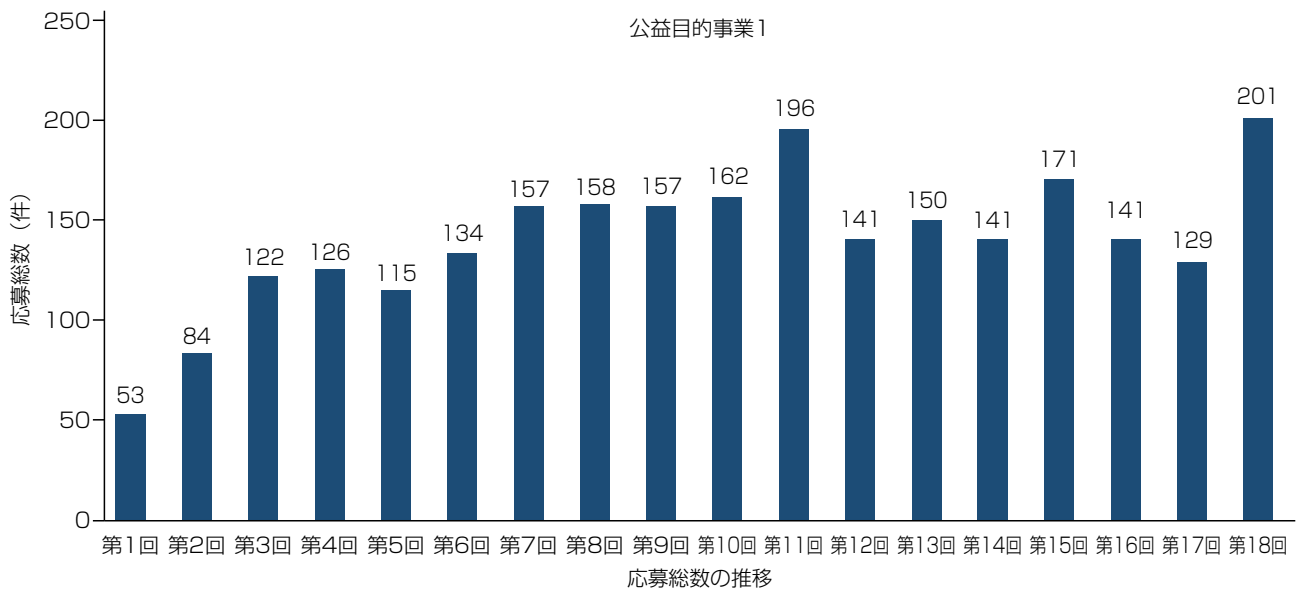
文 献

- 1) Watanabe J, Muro K, Shitara K, *et al*, Yoshino T: Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients With RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **329**(15): 1271-1282, 2023. doi: 10.1001/jama.2023.4428. PMID: 37071094.
- 2) Yoshino T, Cervantes A, Bando H, *et al*: Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with metastatic colorectal cancer. *ESMO Open* **8**(3): 101558, 2023. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101558. PMID: 37236086. PMID: PMC10220270.
- 3) Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, *et al*: TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* **13**(10): 993-1001, 2012. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70345-5. PMID: 22951287.
- 4) Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, *et al*, RECURSE Study Group: Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* **372**(20): 1909-1919, 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1414325.
- 5) Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, *et al*: Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* **378**(13): 1177-1188, 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1713709.
- 6) Yoshino T, Oki E, Misumi T, *et al*: Final Analysis of 3 Versus 6 Months of Adjuvant Oxaliplatin and Fluoropyrimidine-Based Therapy in Patients With Stage III Colon Cancer: The Randomized Phase III ACHIEVE Trial. *J Clin Oncol* **40**(29): 3419-3429, 2022. doi: 10.1200/JCO.21.02628. Epub ahead of print. PMID: 35512259.
- 7) Kotani D, Oki E, Nakamura Y, *et al*, Yoshino T: Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Nat Med* **29**(1): 127-134, 2023. doi: 10.1038/s41591-022-02115-4. Epub ahead of print. PMID: 36646802.
- 8) Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, *et al*, Yoshino T: Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Nat Med* **27**(11): 1899-1903, 2021. doi: 10.1038/s41591-021-01553-w. Epub ahead of print. PMID: 34764486.
- 9) Nakamura Y, Taniguchi H, Ikeda M, *et al*, Yoshino T: Clinical utility of circulating tumor DNA sequencing in advanced gastrointestinal cancer: SCRUM-Japan GI-SCREEN and GOZILA studies. *Nat Med* **26**(12): 1859-1864, 2020. doi: 10.1038/s41591-020-1063-5. Online ahead of print. PMID: 33020649.
- 10) Yoshino T, Shi Q, Misumi T, *et al*: A synthetic control arm for refractory metastatic colorectal cancer: the no placebo initiative. *Nat Med* **29**(10): 2389-2390, 2023. doi: 10.1038/s41591-023-02488-0. Epub ahead of print. PMID: 37507606.

<参考>公益目的事業1

国内の研究者を対象にしたがん薬物療法に関する表彰並びに研究助成（第1回～第18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12回 (2018年度) 応募総数 141 件	革新的研究：小林がん学術賞（基礎）	10	1	
	革新的研究（臨床）	1	0		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（基礎）	26	7		先駆的研究1（基礎）	70	7	
	先駆的研究（臨床）	22	5		先駆的研究1（臨床）	16	3	
第2回 (2008年度) 応募総数 84 件	革新的研究（基礎）	4	1		第13回 (2019年度) 応募総数 150 件	先駆的研究2 （特別萌芽の研究）	41	2
	革新的研究（臨床）	3	1			革新的研究：小林がん学術賞（基礎）	5	1
	先駆的研究（基礎）	50	6			革新的研究：小林がん学術賞（臨床）	1	0 (該当なし)
	先駆的研究（臨床）	27	4			先駆的研究1（基礎）	67	8
第3回 (2009年度) 応募総数 122 件	革新的研究（基礎）	10	1	第14回 (2020年度) 応募総数 141 件	先駆的研究1（臨床）	23	4	
	革新的研究（臨床）	4	2		先駆的研究2 （特別萌芽の研究）	54	2	
	先駆的研究（基礎）	69	6		革新的研究：小林がん学術賞（基礎）	7	1	
	先駆的研究（臨床）	39	4		革新的研究：小林がん学術賞（臨床）	7	0 (該当なし)	
第4回 (2010年度) 応募総数 126 件	革新的研究（基礎）	9	1	第15回 (2021年度) 応募総数 171 件	先駆的研究1（基礎）	62	8	
	革新的研究（臨床）	3	1		先駆的研究1（臨床）	17	2	
	先駆的研究（基礎）	82	7		先駆的研究2 （特別萌芽の研究）	48	3	
	先駆的研究（臨床）	32	3		革新的研究：小林がん学術賞（基礎）	9	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16回 (2022年度) 応募総数 141 件	革新的研究：小林がん学術賞（臨床）	6	1	
	革新的研究（臨床）	6	1		先駆的研究1（基礎）	79	8	
	先駆的研究（基礎）	67	6		先駆的研究1（臨床）	16	3	
	先駆的研究（臨床）	36	4		先駆的研究2 （特別萌芽の研究）	61	3	
第6回 (2012年度) 応募総数 134 件	革新的研究（基礎）	7	1	第17回 (2023年度) 応募総数 129 件	先駆的研究1（基礎）	54	6	
	革新的研究（臨床）	8	1		先駆的研究1（臨床）	20	3	
	先駆的研究（基礎）	78	6		先駆的研究2 （萌芽の研究）	52	3	
	先駆的研究（臨床）	41	4		革新的研究：小林がん学術賞（基礎）	13	2	
第7回 (2013年度) 応募総数 157 件	革新的研究（基礎）	11	1	第18回 (2024年度) 応募総数 201 件	革新的研究：小林がん学術賞（臨床）	2	0 (該当なし)	
	革新的研究（臨床）	8	1		先駆的研究1（基礎）	46	6	
	先駆的研究（基礎）	95	7		先駆的研究1（臨床）	14	3	
	先駆的研究（臨床）	43	5		先駆的研究2 （萌芽の研究）	54	3	
第8回 (2014年度) 応募総数 158 件	革新的研究（基礎）	12	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）	10	1	
	革新的研究（臨床）	4	1		革新的研究：小林がん学術賞（臨床）	7	1	
	先駆的研究（基礎）	92	7		先駆的研究1（基礎）	39	6	
	先駆的研究（臨床）	50	5		先駆的研究1（臨床）	19	3	
第9回 (2015年度) 応募総数 157 件	革新的研究（基礎）	7	1	第11回 (2017年度) 応募総数 196 件	先駆的研究2 （萌芽の研究）	88	6	
	革新的研究（臨床）	7	1		先駆的研究3 （創薬研究）	38	7	
	先駆的研究（基礎）	90	7		革新的研究：小林がん学術賞（基礎）	9	1	
	先駆的研究（臨床）	53	4		革新的研究：小林がん学術賞（臨床）	8	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	第12回 (2018年度) 応募総数 141 件	先駆的研究1（基礎）	94	6	
	革新的研究：小林がん学術賞（臨床）	5	1		先駆的研究1（臨床）	24	2	
	先駆的研究（基礎）	107	10		先駆的研究2 （特別萌芽の研究）	61	2	
	先駆的研究（臨床）	31	2					



公益目的事業 2

アジア地域の研究者，メディカルチームを対象としたがん治療分野における社会的貢献に対する表彰

第 8 回表彰者一覧：The Winners of The 8th Kobayashi Foundation Award

Part 1 (Researchers)

(in alphabetical order)

Title of Research	Applicant			
	Institution	First Name	Last Name	Country/Region
Individualized treatment of gastric cancer	Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University	Jia	Wei	China
Selection Reason				
Dr. Wei established a next-generation sequencing platform that enables the prediction of valid neoantigens and identified highly immunogenic neoantigens in gastric cancer patients. Clinical trials of the nano vaccines of those neoantigens showed a higher relapse-free survival rate compared with standard treatment in Chinese gastric cancer patients. Her outstanding achievements are shared through her remarkable publications in journals such as Nature Communications.				
Title of Research	Applicant			
	Institution	First Name	Last Name	Country/Region
Investigating biomarkers and tumor microenvironment of immunotherapy in gastrointestinal cancer	Taipei Veterans General Hospital	Ming-Huang	Chen	Taiwan
Selection Reason				
Dr. Chen successfully identified and validated biomarkers for immunotherapy response. Through integrating clinical trials and translational research, he has successfully elucidated the reaction of various tumor types to immunotherapy. Dr. Chen conducts extensive clinical trials to evaluate novel treatment approaches and provides clinicians with more precise diagnostic and treatment guidelines. His contribution made an advanced understanding of cancer treatment and personalized medicine.				

Part 2 (Healthcare Professionals and/or Medical Teams)

Subject for Medical Services	Applicant			
	Institution	First Name	Last Name	Country/Region
Cancer patients and their families	Hue University of Medicine and Pharmacy	ChauDuc	NguyenHuu	Viet Nam
Selection Reason				
To improve the clinical situation in Vietnam, where cancer patients and medical professionals currently struggle to share sufficient information regarding cancer treatment, Dr. Chau Duc and his group have established a multi-disciplinary network through international collaboration. Additionally, Dr. Chau Duc's group organizes webinars and utilizes social media platforms to create an environment where patients and their families can share a variety of information. These efforts are expected to enhance cancer literacy among patients and the general public.				

第 7 回贈呈式：The 7th Kobayashi Foundation Award Presentation Ceremony

2023 年 10 月 20 日（金）17 時 15 分～18 時 45 分

パシフィコ横浜会議センター「301」

第 61 回日本癌治療学会学術集会/Asian Oncology Society 2023 会場で開催



<参考>公益目的事業 2

アジア地域の研究者、メディカルチームを対象としたがん治療分野における社会的貢献に対する表彰 Kobayashi Foundation Award（第4回～第8回）の応募数、表彰数の推移

回（年度）		応募数	表彰数
2015年 第4回	Part 1（研究者）	12	1
	Part 2（メディカルチーム）	6	2
2017年 第5回	Part 1（研究者）	6	1
	Part 2（メディカルチーム）	8	2
2019年 第6回	Part 1（研究者）	14	1
	Part 2（メディカルチーム）	12	2
2021年 第7回	Part 1（研究者）	10	1
	Part 2（メディカルチーム）	6	3
2023年 第8回	Part 1（研究者）	14	1
	Part 2（メディカルチーム）	10	2

国別応募数（第4回～第8回）

国・地域名	Part 1（研究者）					Part 2（メディカルチーム）				
	2015年 （第4回）	2017年 （第5回）	2019年 （第6回）	2021年 （第7回）	2023年 （第8回）	2015年 （第4回）	2017年 （第5回）	2019年 （第6回）	2021年 （第7回）	2023年 （第8回）
フィリピン			3		1		1			2
中国					3		1			2
香港			1	2	1		1			
インド	10	1	1		1	3	1			
インドネシア			1	1				2		
韓国	1		3	2					1	3
マレーシア		1	1	1	1			1		
ネパール		1				1	2	1	1	
パキスタン			1							
ラオス								2		
シンガポール					1	2		1		
タイ		1	1		2		3	4	1	
台湾	1	1	1		3					
ベトナム			1					1		1
イラン		1		1						
カザフスタン				1					1	
バングラディッシュ				2						
モンゴル									1	1
カンボジア									1	1
ウズベキスタン					1					
合計	12	6	14	10	14	6	9	12	6	10

2023年度がん領域の専門性に関する認定を取得した薬剤師を対象とした海外派遣事業報告

<団長>久松 大祐（国立病院機構九州がんセンター 薬剤部）

五十嵐 爽（アイン薬局獨協医大店）

坂本 靖宜（横浜市立大学附属病院 薬剤部）

堀之内 藍（みやぎ県南中核病院 薬剤部）

はじめに

小林がん学術振興会による助成のもと、日本臨床腫瘍薬学会（JASPO）が企画した2023年度海外研修派遣事業に、米国のがん医療における薬剤師の役割と最新のがん薬物療法に関する知見を習得するため病院薬剤師2名、薬局薬剤師1名の計3名が参加した。本研修は2022年度に引き続き、米国New York州を主な研修地に設定し、2023年11月6～12日までの7日間実施した。研修先は、Touro College of Pharmacy, Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), およびNew York Oncology Hematology Cancer Center (NYOHがんセンター)の3施設で実施した。特にNYOHがんセンターの研修では、National Community Oncology Dispensing Association (NCODA)の協力のもと、地域がん医療の現状を深く学ぶことができた。本研修の特徴は、病院薬剤師と薬局薬剤師がともに参加し、MSKCCのみならず、Pharmacy schoolや地域がんセンターでの研修を通して、医薬分業の異なる視点から米国のがん医療を学べた点である。本稿では、各研修先での学びや研修生間の活発なディスカッション、そして国際交流について報告する。

I. Touro College of Pharmacy での 実地研修

JASPOの企画した海外研修プログラムでは、MSKCCでの研修に先立ち、米国の薬剤師教育およびがん専門薬剤師制度について理解することを目的としたPharmacy schoolにおける研修を取り入れて

いることが特徴的である。そのため、Touro College of Pharmacyでは、薬剤師になるための4年間のPharmacy schoolがGraduate school（大学院）に属して存在していること、Pharmacy schoolにおける実務ベースの教育プログラム、薬剤師免許を得た後に臨床薬剤師になるためのレジデント教育プログラム [Post Graduate Year 1 (PGY1) および Post Graduate Year 2 (PGY2)], 専門薬剤師認定制度 Board of Pharmacy Specialties (BPS) のがん領域の専門制度である Board Certified Oncology Pharmacist (BCOP) のプログラムが設定されていることなどについて講義を受けた。教員との質疑応答や意見交換などの活発な議論を通して、日本の薬学教育との違いを深く理解することができた。また、大



写真1 学長のHenry Cohen先生（左から1人目）と研修生の集合写真

学内の施設見学を通して米国の薬学部教育の在り方を実感することができた。

Ⅱ. MSKCC での実地研修

MSKCC では PGY2 の Residency Program Director である Lisa Modelevsky 先生 (PharmD, BCOP) による講義や施設内見学を中心とした2日間の研修を実施した。1日目はMSKCCの卒後教育プログラ



写真2 大学内の施設内見学の様子

ムを中心とした講義, 2日目は施設内見学や研修者による自施設でのがん化学療法に対する薬剤師の役割や取り組みについてのプレゼンテーション, 意見交換が行われた。前日に Touro College of Pharmacy で研修を受けていたため, MSKCC に勤務する薬剤師の業務内容やがん専門薬剤師の臨床現場における役割についてより理解を深めることができていた。2日目に行われたプレゼンテーションや意見交換を通して, 我々は米国の卒後研修内容は日本のプログラムと類似している点が散見されており, 求められる薬剤師像は日本と類似していると実感することができた。一方で米国では外来がん治療患者への外来フォローについて, 日本のような保険薬局薬剤師と病院薬剤師が連携し, 患者フォローする「薬薬連携」という概念がなく, 外来で抗がん薬治療を受ける患者のフォロー体制が日本のように行えていないことが課題であるということを知ることができ, 日本で行われている「薬薬連携」は日本の強みであり, 引き続き発展させていくことが日本の薬剤師の役割の一つであると認識した。

Ⅲ. NYOH がんセンターでの実地研修

4日目は, New York City のペンシルベニア駅から Amtrak で2時間半離れた Albany にある NYOH がんセンターで研修を行った。NYOH がんセンターは, American Society of Clinical Oncology (ASCO) の Community Research Award を受賞したことのある地域密着型の医療で有名ながんセンターであり, Albany の他に Amsterdam, Saratoga, Hud-



写真3 MSKCC における講義研修の風景



写真4 2日目に開催された研修者によるプレゼンテーション、意見交換の様子



写真5 Lisa先生(右から1人目)と研修生の集合写真

son, Schenectady, Troy の地域に病院を有している。本研修では、地域に根付いたがん医療について習得することを目的として研修を行った。2, 3日目に研修を受けたMSKCCと比較すると施設規模や医療従事者の数は少なかったが、多職種との距離感が非常に近く、患者を中心とした医療が実施されていることが実感できる施設であった。また、日本では入院治療が必要な自家移植やCAR-Tも外来で実施されていたことは我々にとって大きな驚きであった。また、がん治療を主に通院で行うがん患者を支援するためにNCODAとの連携が取られていた。NCODAは医師、看護師、薬剤師をはじめとする多職種により構成された米国の非営利組織であり、がん患者のケアにかかわるすべての関係者に高品質で持続可能な価値を提供するために活動し、ASCO, Hematology Oncology Pharmacy Association

(HOPA), Oncology Nursing Society (ONS) と連携して活動を行っている団体である。具体的な活動事例として、患者向けの説明書や経口抗がん薬の無駄な廃棄を回避するためのプログラムを病院に提供していることがあげられる。施設見学と薬剤師業務についての説明の後には、地域医療を中心とした質疑応答が行われた。ここでも地域がんセンターであっても経口抗がん薬がCommunity Pharmacy(日本における調剤薬局)に処方箋が送付されることはなく、Specialty Pharmacy(高額な医薬品を取り扱う専門薬局)を介して患者に郵送されることが確認できた。このことから日本におけるような病院薬剤師と薬局薬剤師との連携がないことが明らかとなり、日本との違いを改めて実感することができた。このことから、米国では病院における患者指導や薬剤師によるフォローアップがより重要となるとの説



写真6 Nancy先生(左から1人目)によるNYOHにおける施設内見学の風景
(左から2人目はNCODAのTahnin先生)



写真7 薬剤部長のNancy先生(右から3人目)とNCODAのTahnin先生
(右から4人目)と研修生の集合写真

明がされた。患者のフォローアップとしてはwebを活用した電話によるフォローアップを看護師が行っており、研修生は積極的にフォローアップ体制について看護師へ質疑応答を行っていた。

総 括

本事業はJASPOとして2回目となるため、前年度の研修内容や反省点を踏まえ、研修生の意欲向上と研修の充実を目的として、米国の医療制度や薬剤師教育に関する事前課題を提示した。この結果、研修生は研修目標を明確化することで、現地でのコミュニケーションも活発に行うことができた。

本研修において、米国薬剤師との情報交換や議論を通じて日本の医療を客観視し、多くの学びを得ることができた。この経験は、今後の薬剤師人生にお

ける大きな転機となると考える。2023年のWBCで話題となった大谷翔平選手の「憧れるのを止めましょう」という言葉は、本研修にも通じるものがあると感じている。米国薬剤師の取り組みを参考に、日本の医療へ今後どう活かせるかを考え、行動することで、我々も新たなステージへと進むことができると考える。

謝辞 今回の研修では米国の薬剤師とディスカッションを行い、米国の薬剤師業務を深く学ぶことができ、多くの貴重な経験をすることができました。この経験は、我々の今後の薬剤師としての活動に大きな影響を与えるものと確信しております。このような貴重な海外研修の機会をいただきましたJASPO、小林がん学術振興会ならびに関係者の皆様に心より感謝申し上げます。

2023 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 33 回日本医療薬学会年会 年会長

三浦 昌朋（秋田大学大学院医学系研究科 教授）

開催概要

シンポジウムタイトル

The progress of international exchange program in oncology pharmacy practice

開催日時 2023 年 11 月 4 日（土）9：00～11：00

会場 仙台国際センター 第 13 会場

オーガナイザー・座長 土屋 雅美 宮城県立がんセンター 薬剤部
藤田行代志 群馬県立がんセンター 薬剤部

シンポジスト 1 鈴木 小夜 慶應義塾大学薬学部 医療薬学・社会連携センター 医療薬学部門

タイトル International exchange programs in pre-graduate pharmacy education at Keio University
Faculty of Pharmacy

シンポジスト 2 片岡柚香里 医療法人鉄蕉会 亀田総合病院 薬剤部

タイトル International Exchange Initiatives at Kameda General Hospital

シンポジスト 3 森岡 友美 鹿児島厚生連病院 薬剤科 薬剤師

タイトル Participate in cancer pharmacist training overseas...

シンポジスト 4 Manit Saeteaw, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University,
Thailand

タイトル International exchange program experience in Thailand

第 33 回日本医療薬学会年会（メインテーマ「医療薬学のこの先 12 年へのメッセージ」）を 2023 年 11 月 3 日（金）～5 日（日）の 3 日間、宮城県仙台市・仙台国際センターと東北大学百周年記念会館川内萩ホールで現地開催し、その後 2023 年 11 月 21 日（火）～1 月 19 日（金）までオンデマンド配信を行いました。現地参加者数は 4,754 名であり、オンデマンド参加者等と併せると総参加者は計 10,357 名でした。年会長講演、会頭講演、特別講演 4 題、教育講演 1 題、特別企画シンポジウム 1 セッション、International Symposium（国際シンポジウム）2 セッション、医療薬学会委員会企画シンポジウム 4 セッション、公募シンポジウム 66 セッション（320 題）、市民公開講座 1 セッション、ワークショップ 1 セッション、一般演題 1,479 題〔口頭 376 題（うち

優秀演題候補 40 題）、ポスター 1,103 題〕、International Session 34 題（Oral 10 題、Poster 24 題）、共催セミナー 26 セッションなどが開催され、活発な討論がなされました。

本シンポジウム「The progress of international exchange program in oncology pharmacy practice」は、土屋雅美先生（宮城県立がんセンター・薬剤部）と藤田行代志先生（群馬県立がんセンター・薬剤部）にオーガナイザーとしてご企画していただき、海外研修・国際交流の受け入れ側・参加側の双方から、特にがん領域における国際交流・海外研修の実態と今後の展望について各演者からご紹介いただきました。海外演者としては、国際交流に積極的に取り組んでいるタイ王国のがん専門薬剤師を招聘し、海外における最新の動向について概説していた



写真 会場での統合討論の様子

右から藤田行代志先生、土屋雅美先生、鈴木小夜先生、片岡柚香里先生、森岡友美先生、Manit Saeteaw 先生

いただきました。

第1演者の慶應義塾大学・薬学部 鈴木小夜先生からは、大学で実施している海外の提携大学との四つの派遣プログラムと三つの受け入れプログラムについて紹介がありました。学部2~4年生には英語コミュニケーション力の向上と異文化交流を目的としたプログラムを、学部6年生には海外アドバンスト実習などを通じたより高度な内容の研修機会を設けているとのことでした。また、医療系3学部合同による、国際援助や公衆衛生にフォーカスした専門職連携教育プログラムも実施しており、多様な視点をもつ薬学生の育成をしているとのことでした。

第2演者の亀田総合病院・薬剤部 片岡柚香里先生からは、施設で実施している海外研修プログラムの紹介と、薬剤部の国際交流チームの活動について詳しくご説明いただきました。亀田総合病院・薬剤部は2017年より国際交流チームを立ち上げ、海外からの薬剤師の受け入れ海外研修のサポートを行っているとのことでした。

第3演者の鹿児島厚生連病院診療支援部・薬剤科の森岡友美先生は、2018年の日病薬がん薬物療法認定薬剤師・がん専門薬剤師海外研修の体験者であり、帰国後、海外研修の経験を臨床にどのように活かしてきたかについてご講演いただきました。がん治療のレジメン選択や副作用管理を積極的に行うようになり、薬剤助手の業務拡大や勤務時間内の研究

時間の確保など、米国での研修内容を参考に新たな取り組みを進めているとのことでした。また、施設を越えた教育体制の構築を行っており、ワークショップなどで海外研修の経験を共有し、がん医療に携わる若手薬剤師の意欲向上を図っているとのことでした。

第4演者の Mani Saeteaw 先生は、ご自身もがん専門薬剤師であるとともに、大学教員として薬学生の教育にも携わっている立場から、タイ王国でのがん領域の薬剤師育成についてご紹介いただきました。タイ王国では、がん専門薬剤師が国際交流プログラムに参加する主な方法として、1) 所属組織からの助成金を得て協定機関のプログラムに参加する、2) 政府の奨学金を得る、3) 専門家団体などからの助成金を得るなどがあるとのことでした。

最後のパネルディスカッションでは、国際交流・海外研修プログラムへの参加経験を積極的に活かすことで、臨床現場でのがん医療の質の向上につなげることができ、また、他国のがん専門薬剤師とのネットワーク構築を通じて、より専門性の高いがん医療の提供が可能になるとの意見で一致しました。このような国際シンポジウムの開催は、小林がん学術振興会の多大なるご支援なしには成し得なかったものです。会を代表し、ここに深く感謝申し上げます。

2023年度がん看護に関わる高度実践看護師海外研修事業 第7回がん看護に関わる高度実践看護師海外研修報告書

荒川 浩（桐生厚生総合病院）

大川 恵（聖路加国際病院）

内村 千里（関西労災病院）

高山 良子（神戸市看護大学）

I. はじめに

この度、研修生4名（がん看護専門看護師3名、遺伝看護専門看護師1名）は、がん看護に関わる高度実践看護師海外研修事業により、2023年4月25日～5月1日の約1週間、米国サンアントニオで開催された学術集会（Oncology Nursing Society 48th Annual Congress: 以下、ONS）に参加し、海外の高度実践看護師（Advanced Practice Registered Nurse: 以下、APRN）と交流を図る機会を得た。この研修は公益財団法人小林がん学術振興会による助成事業を受け、日本がん看護学会主催で行われている。

本研修では、研修生それぞれが多くの貴重な学びを得ることができた。学びのなかより本稿では、1. 地域との連携強化に向けた取り組み、2. 患者教育とヘルスリテラシー向上の取り組み、3. がんに関連する遺伝看護/ハイリスク者を対象としたがん予防、4. Adolescent and Young Adult（以下、AYA）支

援、5. がんサバイバーシップケア、6. APRN の役割開発について報告する。

II. 研修概要

1. 研修目的

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、臨床能力の質向上を図る。

2. 事前準備と課題

研修生は、事前に自己紹介とプロフィールを英語で作成し、看護師として、およびがん看護専門看護師、遺伝看護専門看護師としてのこれまでの実践や自己のキャリア、役割開発における課題などを確認した上で研修に参加した。また研修生は3つの課題テーマに基づいてディスカッションを行い共有した。

課題テーマは、①米国における看護師教育、および看護専門職資格制度について、②米国の保険システムについて、③米国がん看護、および APRN の学術団体動向についてであった。

3. 研修内容

米国で開催されたONSに参加し、現地の Certi-



写真1 学会会場にて研修参加者とコーディネーター、現地NP



写真2 Ms. Cheryl VerStrate との交流会

表 研修スケジュール

日 程	内 容
4月25日	サンアントニオ到着
4月26日	ONSに参加 研修生のニーズに基づく交流会
4月30日	<ul style="list-style-type: none"> ・4/27「がんに関する遺伝看護について」Cheryl VerStrate, DNP, AGPCNP-BC, OCN, Grand Valley State University ・4/27「AYA支援について」Brandy Boeger, RN, MSN, CPNP-PC, CPNP-AC, MD Anderson Cancer Center ・4/28「地域連携について」Brooke Groneman, MSM, Masonic Cancer Alliance ・4/28「がんハイリスク予防について」Jennifer Minessale, MSN, APNP, AOCNP, Ascension Wisconsin ・4/29 米国でAPRNとして活動されている河面育子氏と濱嶋夕子氏を交えての交流会
5月1日	サンアントニオ出発

fied Nurse Specialist（以下、CNS）や Nurse Practitioner（以下、NP）らとの交流をはかり、がん看護の理解を深めるとともにCNS、NPなど高度実践看護の役割等の情報を収集する内容であった(表)。

Ⅲ. 研修での学び

1. 地域との連携強化に向けた取り組み

Successful Cancer Screening and Prevention Through Strategic Community Partnerships and Innovative Initiatives のセッションに参加し、演者と交流を図り地域との連携強化に向けた示唆が得られたため報告する。

演者の Brooke Groneman 氏は、がん研究者、ケア提供者など支援専門家で組織された Masonic Cancer Alliance（以下、MCA）に所属し、カンザス州全体のスクリーニング（集団検診）、がん罹患後のケアに関するコミュニティの意識の促進、十分なサービスが受けられていないコミュニティへの支援をしている。MCA は年4回コミュニティの擁護者や代表グループと定期的に会議を行い、いつでも連携が図れる体制を構築し、コミュニティメンバーの協力を得てスクリーニングを実施し、がん予防を成功させた。一方、スクリーニング推進の課題の一つに地域のサポート不足があった。そこで、MCA はリスニングツアーを実施し、地域の声を聴いた。リスニングツアーで明らかになったスクリーニングの障壁は、忙しいこと、ヘルスケアに対する信頼の欠如などであった。反対にスクリーニングに参加することを奨励する要因として、家族からのサ

ポート、コミュニティーグループの力、毎年行われる医師の診察、友人や家族と会うことなどであった。

このセッションと交流会から、地域連携という部分で、地元のコミュニティーの擁護者や代表者、地元メンバーと定期的に協力し長期的な信頼関係を構築していくことの重要性を学んだ。また地域の声を聴くことは、アイデアを生み出したり、コミュニティの擁護者と交流したりするのに非常に役に立つことも演者の活動から理解できた。研修生が所属する施設は、2023年度の高齢化率が36%を超える地域にあり、市内中心部から山間部まで広範囲の医療を担っている。そのため地域へ向けた継続看護の強化、地域貢献の推進は喫緊の課題となっており、研修生には課題解決が求められている。今後は自ら地域に向き、中心となる医療機関との交流の場を設定し信頼関係を構築することや、山間部など遠方の地域と連携を図り継続して関係強化に向け取り組んでいきたい。

2. 患者教育とヘルスリテラシー向上の取り組み

Hot Topics in Radiation Oncology: Patient Education のセッションでは、患者教育の重要性や健康と福祉を向上させるための取り組みについて報告があった。米国では、ヘルスリテラシーが優先事項であり、健康のための社会的決定要因になっている。Healthy People 2030では、健康と福祉を改善するためデータ主導の国家目標を設定し、すべての人の健康と福祉の向上を目指していた。ヘルスリテラシー向上のために患者教育に重点がおかれ、高齢者、少数派、社会経済的に地位の低い人々を含む患者教育

に、メディケアおよびメディケイドサービスセンターのティーチバックツール、患者教育資料評価ツールなどが活用されていた。患者は会話型人工知能で管理された chatbot を使用し、電子メールまたはテキストメッセージでチャットの通知を受けることが可能になっており、セルフケア支援を受け、患者にとって関連性のある有意義なチャットを受け取れるシステムの活用も進んでいた。

これらの学びから米国では、最新の技術を活用した患者教育でヘルスリテラシーの向上が図られ、患者が治療に積極的に参加できるよう工夫されていることが理解できた。米国では医療制度の特徴から多くの患者は短い入院期間で教育を受け、在宅療養に移行する。高齢化や入院期間の短縮が進む日本においても、米国のような最新の技術を活用した患者教育が整備されると、患者の療養場所がどこであろうと同じように教育を受けることが可能になり、ヘルスリテラシー向上につながると学んだ。

3. がんに関連する遺伝看護/ハイリスク者を対象としたがん予防

今回の研修の主たる目的は、遺伝的にがん発症リスクが高いとされる、遺伝性腫瘍の患者にどのようなケアや医療が提供されているのかを見聞することであった。また得られた知見をもとに、日本のがん医療、およびがん看護に取り入れるべき事柄があれば、可及的速やかに実現したいと考えて臨んだ。その結果、以下の2つにおいて多大な示唆を得ることができた。

1) 遺伝性腫瘍に対する包括的なケアプログラムの確立と普及

米国には日本のような国民皆保険を実現するような医療保険システムがない。そのため、医療は常に個人の自己負担に依存しており、対策型がん検診は存在しない。一方、がんによる医療経済的な問題は深刻で、そのギャップを埋めるためと市民のニーズを両立する形で、個別的ながんリスクに合った「がん予防」プログラムが普及しつつある。

がんのリスクは複数あるが、大きくは医学的側面と環境的側面がある。医学的側面にはがんの既往や過去のがん治療などが含まれる。遺伝学的要素は医学的側面の1つとして考えられている。環境的側面としては食習慣や運動、体重、喫煙、ワクチン接種などが含まれている。これらを専門的見地から丁寧

にアセスメントし、リスクに応じた検診プログラムを立案したり、減量プログラムを計画し指導したりしている。日本では対策型がん検診と対比する形で、遺伝性腫瘍患者への遺伝学的なリスクの違いに応じた「サーベイランス（計画的で綿密な監視の意味）」という検診が適応される。しかし米国では1人ひとりの市民が個別のがんリスクをアセスメントされ、それに基づいたケアプログラムを享受している。

これらのケアプログラムは一部のヘルスリテラシーの高い集団が受けていることが考えられるが、日本は、米国ほどヘルスリテラシーに格差はなく、経済的な基盤も多様ではないことに鑑みると、ケアプログラムの普及の障壁は小さいかもしれない。一方で、日本は「予防」に注力しない傾向にある。医療政策上でもがんの治療に割かれる税金と予防に割かれるそれでは、前者の方が大きいだろう。医療へのアクセスのよさ（物理的・経済的）は、市民に予防行動の重要性を説明するのに不利に働いている。しかしこれからの日本の税収や医療経済を考えると、予防に目を向けることが、いかに大事かがわかる。

2) 遺伝性腫瘍を対象とした包括的なケアプログラムの提案

米国での見聞、日本の将来、遺伝看護の経験知をもとに、研修生の施設で、遺伝性乳癌卵巣がん患者を対象とした、米国式のケアプログラムを提案したいと考えている。

世界的に運動や食事が、がんの予防に効果があるというエビデンスは2000年以降いくつも発表されている。しかし、日本ではそれらを1つのケアプログラムにまとめ、継続的に提供する試みはほとんどされていない。運動なら運動、食事なら食事のプログラムなどはあるが、少なくとも統合されたプログラムはないであろう。

研修生の勤務する医療機関は、日本で最初に人間ドックを確立し普及に努めた医療機関である。また検診機能を有する施設が別であり、そこにはフィットネスジムも併設されている。遺伝性乳癌卵巣癌と診断されている患者は300名弱いる。先述の包括的なケアプログラムを実行しやすい環境である。すでに複数の医師・看護師から賛同の意思を確認している。経営陣や管理職との交渉に向けて、着実に準備を進めたい。

4. AYA 支援—米国における AYA 世代のニーズと支援および日本の現状と課題

米国においても AYA 世代（15～39 歳）のがん患者は 9 万人を超えており、増加傾向にある。一方でその総数は全がん罹患者数の 4.4% であり、5% に満たない。がんの診断と治療が彼らに与えるインパクトは計り知れず、発達課題における特有のニーズをもっているにもかかわらず、その支援は過小評価され、適切な対応がなされていない現状がある。

2018 年より MD Anderson Cancer Center においては、①施設内の専門多職種 45 名による医療者への啓蒙・スキル向上のための支援プログラム（AYA チャンピオンズプログラム）と、②APRN 3 名による定期的なメンタルヘルスクエア、妊孕性、性的健康に関するカウンセリングや遺伝的モニタリング、就業や学業に関する支援の場（AYA クリニック）が提供されている。クリニックへの来訪者は順調に増加（4 年間で 6.5 倍）しており、医療者向けの支援プログラムについては定期的に研修が開催（年 4 回）されているとの報告があった。課題としては医療の進歩にともない AYA 世代のサバイバーは増加しており、アンメットニーズ、特に心理社会的ニーズの充足、治療開始前の妊孕性温存に関する情報提供は不可欠であり、治療前、中、後の患者ニーズが適切にサポートされる体制の整備、スタッフ教育が重要であると結論付けられていた。

演者 Brandy Boeger 氏（AYA Nurse Practitioner）と発表後に交流会の機会を得た。米国と日本ではそもそもの保険システムが異なる。米国においても妊孕性温存療法には約 5,000 ドルを要し、経済的背景が妊孕性温存をはじめとする患者の意思決定に影響を与える現状があること、一方、日本においては妊孕性温存、生殖補助医療に関して 2021 年度より補助金の形で経済的支援が始まっており、素晴らしいシステムであると演者からもフィードバックがあった。また、AYA クリニックの実際については医療者間であらかじめ情報共有を図り、まずはクリニックに足を運んでもらう機会をつくること、情報提供を通してニーズに応じたカウンセリングなどへの接続を APRN が行っていることを確認した。また、病状によるところが大きい、特に対象が女性である場合、妊孕性温存療法には一定の時間を要することから、治療の遅延をとまなうことへの葛藤、

意思決定は同様に難しいようであった。

世界有数の大規模がんセンターである MD Anderson Cancer Center においてはガイドラインに沿った充実した支援体制があるが、現地テキサスで NP として働く濱嶋夕子氏によれば地域差、施設差は非常に大きく、スタッフ教育や体制整備に関しては日本と同じ課題がある印象を受けた。また、低所得層、無保険の患者への救済の現状を知り、国民を対象とする公的医療保険が米国で根づかなかつた理由の 1 つとして、憲法に「生存権」が規定されていないこと、米国の社会保障の理念は「自立と自助」であり、福祉よりも就労が重んじられていることを実感した。

日本においても AYA 世代のがん罹患者数は約 2 万人、全体の 3.7% であり、米国同様ほかの世代に比べて患者数が少なく、疾患構成が多様であることから、医療従事者に診療や相談支援の経験が蓄積されにくい現状がある。また、AYA 世代患者の支援は第 3 期がん対策推進基本計画以降重点課題となっており、AYA 世代がん患者への医療の提供・連携体制の整備、相談支援体制の整備が進められている。前述したように 2021 年度より妊孕性温存、生殖医療に関する助成が開始となっており、対象患者への適切な情報提供とニーズに応じた支援体制の確立が重要になる。そのためには、各施設において対象患者の情報が多職種間で共有される仕組みがあること、専門外来やがん相談支援センターに接続し、基本的な情報提供がなされること、そして近隣の生殖医療を専門とする施設に紹介できる体制が確立されることが求められている。これらの現状を自施設に照らし、課題解決に向けて取り組んでいきたい。

5. がんサバイバーシップケア

米国では疾病や医学的リスクレベル別など多様なニーズに応じたサバイバーシップケアに関するガイドラインやケアプランなどが作成されている。本研修で、地域や対象者のニーズに合わせたがんサバイバーシップケアを展開するための示唆を得ることができたので報告する。

1) 地域（ネバダ州）での取り組み

Survivorship Care: Thinking Outside the Box のセッションに参加した。ネバダ州はサバイバーシップケアの資源が少ない農村地域であり、推奨されているサバイバーシップケアプランをそのまま活用す

ることは困難な状況であった。そのため農村住民のサバイバーシップケアに対する障壁を克服し、独自の戦略を立てて取り組んでいた。まず地域のニーズと障壁を把握するために、がんサバイバーやケアに関わっているスタッフへのインタビューを行い、両者のニーズを明確にしていた。その結果、サバイバーシップケア提供者へのアクセスの向上や治療中・治療後のサポートおよび移行ケア、家族向けのリソースとサポート、信頼できる情報を適切なタイミングで行うことなどを実施。さらに地域でのサバイバーシップのリソースを構築しパートナーとして協働していた。

2) がん専門病院での取り組み

MD Anderson Cancer Center の Brandy Boeger 氏の Addressing the Needs of AYA Population in Cancer Care の発表と交流会に参加した。がん専門病院のなかでは、AYA サバイバーのニーズに特化した外来を開設し、ガイドラインに基づく専用プログラムが提供されていた。AYA 外来は患者ケアサービス部門と研究部門から構成され、がんサバイバーシップケアを提供するための豊かな人的資源と組織体制が充実していることがうかがえた。また、そのなかでも AYA 外来でのプログラム構築と実践の中心を看護師が担っていた。

3) サバイバー中心の取り組み

Empowering Lung Cancer Survivors in Post-Treatment Survivorship Care Using Participatory Action Research では、治療後の肺がんサバイバーへのアクション・リサーチが報告されていた。サバイバーのグループ（疾患）によってもニーズが異なるため治療後の肺がんサバイバーシップケアに焦点をあてた実践である。治療後のケア体験者によるフォーカス・グループ・インタビューでは、治療終了後の一貫した移行ケアやサポート、教育リソースに関するニーズ、サバイバーコミュニティによるメンタリングなどの課題が抽出され、実装介入が行われていた。

これらのことから米国ではさまざまなガイドラインなどが作成されていても、地域や施設、対象によってニーズや障壁に違いがあり、対象に応じたサバイバーシップケアを構築する重要性を学んだ。また、日本ではサバイバーの移行期ケアやがん予防といった健康的ライフスタイルの促進に関するサバイ

バーシップケアが十分に行われていない。CNS としてがん看護の質向上のためにこれらの課題を主導して取り組む必要があると考える。

6. APRN の役割開発

Fulfilling Your Vision: APRN Role Development に参加し、生涯学習者としての APRN の専門能力の重要性やクリニカルラダーの開発、メンタリングの重要性について学んだ。CNS 自身が役割開発を行うにあたり、①現在の自身のビジョンの明確化、②目標を達成するためにメンターやピアサポートや組織の協力、③継続教育として特定のトレーニングや構造化されたメンタリング、④同じような興味を持つ教員を見つけることの重要性が紹介されていた。日本の CNS 教育課程や継続教育においてメンタリングの知識や技術を得る機会は少なく、メンタリングの構築や効果的な活用が課題と考える。

また、APRN が中心となった研究活動報告として、地域におけるハイリスクがん患者の予防プログラム開発や女性のセクシャリティに関するプログラム開発、がん患者の遺伝的ニーズへのプログラム開発など、質の高いがん看護が十分に提供できていない課題に対して APRN が主導のプログラム開発と介入を行っていた。

このように日本の CNS の役割開発として、メンタリングを含む継続教育や新たながん看護の開発を行っていくためには、CNS と大学の教員が協働していくことの重要性を学んだ。

IV. おわりに

本研修を通して、米国でのがん医療の実際や米国で活躍する APRN の実践について学ぶことができた。また、がん医療におけるさまざまな取り組みについて理解することもできた。これら米国での研修の学びから研修生それぞれが、がん看護専門看護師、遺伝看護専門看護師として取り組むべき課題を明確にすることができた。本研修に参加させていただいたことは ONS のテーマ通り、自らの実践、役割について refocus（フォーカスし直す）の契機となった。また、コーディネーターや研修参加者との語りを通して、自分でハードルを上げ、諦めていた事柄にも気づき、その点においては自分自身を revitalize（活性化）する機会ともなった。

謝辞 このような大変貴重な機会を与えてくださった公益財団法人小林がん学術振興会、日本がん看護学会に心より感謝申し上げます。また、研修前から研修後にわたり、親切丁寧な手厚いサポートをしてくださった日本がん看護学会・教育活動委員会の梅田恵氏、渡邊知映氏、入江佳子氏、現地コーディネーターの河面育子氏、現地交流会にご協力いただいた皆様に心より感謝申し上げます。

利益相反 この研修は、公益財団法人小林がん学術振興会の助成を受け実施した。本研究における利益相反は存在しない。

付記 本事業報告は第38回日本がん看護学会学術集会にて一部発表した。また、本論文は日本がん看護学会誌38巻、2024より日本がん看護学会および著者の許可を得て一部改変し転載した。

公益目的事業 3 2024 年度助成者（法人・学会）一覧

がん領域の専門性に関する認定を取得した薬剤師の海外研修助成事業 (2024 年度公募, 2025 年度実施)

助成法人名	代表者名
一般社団法人 日本病院薬剤師会	武田 泰生 (会長)

(敬称略)

がん領域の専門性に関する認定を取得した薬剤師の継続教育の助成事業 (2024 年度公募, 2024 年度実施)

助成法人名	代表者名
一般社団法人 日本医療薬学会	山本康次郎 (会頭)

(敬称略)

がん看護に関わる専門看護師海外研修助成事業 (2024 年度公募, 2025 年度実施)

助成法人名	代表者名
一般社団法人 日本がん看護学会	鈴木 久美 (理事長)

(敬称略)

がん看護に関わる看護師の継続教育の助成事業 (2024 年度公募, 2024 年度実施)

助成法人名	代表者名
一般社団法人 日本がん看護学会	鈴木 久美 (理事長)

(敬称略)



第 8 回研究助成の研究結果報告（要旨）

<第 8 回基礎的研究助成 予防>

代謝物プロファイルに基づく新たな前立腺癌予防の確立

大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学講座（泌尿器科学）
波多野浩士

研究結果: 食生活の欧米化や高齢化などの影響を受けて前立腺癌の罹患率は増加傾向である。前立腺癌は生活習慣に大きく関係しており、高脂肪食は前立腺癌のリスク因子である。申請者らは先行研究において、遺伝子改変前立腺癌マウスモデルを用いて高脂肪食が前立腺癌の進展に与える影響について検証してきた。一方、適度な運動は多くの癌において死亡率および癌特異的死亡率を低下させることが知られている。本研究では、前立腺癌マウスモデルを用いて、高脂肪食および運動といった生活習慣への介入を行い、代謝物プロファイルの変化を検討した。高脂肪食を与えたマウスでは44%の腫瘍増殖がみられ、One-Carbon 経路の活性化がみられた。一方、通常食を摂取したマウスに運動による介入を行ったところ、25%の腫瘍縮小がみられ、アルギニン代謝経路の活性化がみられた。マウスモデルで得た知見をヒトで検証するために、前立腺生検を受けた患者検体（癌あり 106 例、癌なし 60 例）を用いてショットガンメタゲノム解析により腸内細菌叢を検討した。腸内細菌叢の代謝経路のうち、One-Carbon 関連の代謝経路が癌あり群において癌なし群と比較して優位に活性化していた。

<第 8 回基礎的研究助成 診断>

治療誘導性 2 次がんに対する個別化医療実現に向けた至適診断法の確立

慶應義塾大学医学部 がん免疫研究部門
井上 聡

研究結果: 造血細胞移植の治療成績の向上に伴い、長期生存患者が増加している。晩期死因の多くを占める 2 次固形がんは、放射線照射、化学療法、GVHD といった移植治療特有のストレス等がリスク因子であり、移植を受けていない人に発症した 1 次がんとは臨床的特性が異なる。しかし、2 次固形がんに対する評価法は存在せず、分子レベルでの知見は極めて乏しい。現状は 1 次がんと同様の治療が選択され、2 次がんに適した治療診断法は定まっていない。本研究では、84 症例 531 検体（腫瘍部以外に周辺正常部の経時・空間的マルチサンプル含）の全エクソン配列決定解析（WES）を行った。その結果、2 次大腸・口腔がんは体細胞変異量（TMB）が高く、ミスマッチ修復異常（signature 6/15）や POLE 変異（signature 10）と相関性を示した。マルチサンプリングゲノム解析から独立クローン由来の多発型腫瘍が大半を占め、非腫瘍組織における複数のがん遺伝子変異クローンの存在も明らかとなった。以上の結果から、免疫チェックポイント阻害剤などの至適個別化治療法の治療効果が示唆された。

軟部肉腫の腫瘍微小環境内のメタボロインタラクトームを標的とした
個別化医療の臨床実装

九州大学病院 病理診断科・病理部
岩崎 健

研究結果: 本研究は軟部腫瘍の免疫微小環境, RNA 代謝を明らかにし, 新規治療標的を探索するものである。平滑筋肉腫 (LMS) と未分化多形肉腫 (UPS) は比較的頻度の高い高悪性で予後不良肉腫であり有効な治療法がない。申請者らは, これまで腫瘍免疫微小環境を中心にこの二つの腫瘍の解析を行ってきた。今回, LMS においては, RNA のメチル化修飾による RNA の安定化, UPS については T 細胞疲弊および三次リンパ構造を中心とした免疫微小環境の解析を行った。その結果, RNA 修飾酵素であり RNA の安定化に寄与する METTL3 が LMS の予後因子となり, 高発現が予後不良, 高発現例では増殖活性が高く, いわゆる癌シグナル経路の活性化や inflammatory response gene の発現がみられること, さらに PD-L1 の発現が誘導されることを明らかにした。UPS における解析では, 三次リンパ構造の存在が予後良好因子となり, immuno hot な症例で TLS の構造が多数認められ, PD-L1 発現がみられることを明らかにした。また, mature TLS を有する例で, PD-L1 陽性リンパ球の浸潤が多く TLS は成熟度も重要であることがわかった。以上より, TLS の存在と成熟度は, 抗 PD-L1 療法が奏効するバイオマーカーとなる可能性が考えられる。

クロマチン構造変化と遺伝子発現を指標とした
慢性低酸素性がん診断法の開発

旭川医科大学医学部 薬理学講座
中山 恒

研究結果: 腫瘍内ではがん細胞の無秩序な増殖が続き, さらに, それに対応した十分な血管網が形成されないために, しばしば低酸素状態に陥る。この状態で引き起こされる低酸素応答は, がん細胞の生存, 浸潤能の獲得, 転移に関与する遺伝子の発現を上昇させ, がんの増悪化に働く。低酸素応答は様々な遺伝子の発現上昇を伴うシステムティックな機構である。われわれは, これまでに長期的な低酸素下におかれたがん細胞で, クロマチン構造が変化することを明らかにした。そこで本研究では, 細胞内のクロマチン構造を固定して, 次世代シーケンシングを用いることで, クロマチン構造の変化を大規模・網羅的に検証した。さらに, 長期的な低酸素環境において特異的に発現が上昇する遺伝子群を同定し, DNA の複製・修復に関与する経路や細胞間接着に関与する経路の活性状態が変化することを明らかにした。クロマチン構造の決定には, ヒストンのメチル化が重要な役割を担うことから, 低酸素下におけるヒストンメチル化状態を検証したところ, ヒストン H3K4 のメチル化が亢進していることが明らかになった。さらに, ヒストン脱メチル化酵素 KDM2A をノックダウンしたところ, 同じく H3K4 のメチル化の亢進が認められ, KDM2A の低酸素下におけるメチル化制御への関与が示唆された。今後は, どのような遺伝子領域のヒストンがメチル化制御を受けるのか, さらに, それがどのようにクロマチン構造に関与するのかを明らかにして, がんが低酸素下で獲得した悪性形質を早期に診断できるマーカーの開発に結び付けたい。

<第8回基礎的研究助成 治療>

複数の治療モダリティを融合させた先駆的がん治療

金沢大学新学術創成研究機構 創薬分子プローブ研究ユニット

小川 数馬

研究結果: ナノ液滴はリン脂質の単層膜で覆われており、低沸点のパーフルオロカーボン (perfluorocarbon: PFC) をコアにもつ粒子である。本研究では、ナノ液滴の表面に Indium-111-diethylenetriaminepentaacetic acid-tetraphenylporphyrin ($[^{111}\text{In}] \text{In-DTPA-TPP}$) を修飾し、がんセラノスティクスを目的とした超音波感受性を有する薬剤を合成し、評価した。マウス大腸がん細胞 Colon-26 を用いた細胞取込実験において、 $[^{111}\text{In}] \text{In-DTPA-TPP}$ 修飾ナノ液滴は、TPP を修飾していないナノ液滴と比較して、有意に高い取込を示した。また、Colon-26 細胞担がんモデルマウスを用いた体内放射能分布実験の結果、投与後6時間で $[^{111}\text{In}] \text{In-DTPA-TPP}$ 修飾ナノ液滴は腫瘍に有意に高く集積した。さらに、腫瘍に集積した $[^{111}\text{In}] \text{In-DTPA-TPP}$ 修飾ナノ液滴は SPECT による画像化に成功した。Colon-26 細胞担がんモデルマウスを用いた超音波力学療法による治療実験では、腫瘍の増大は有意に抑制された。以上より、 $[^{111}\text{In}] \text{In-DTPA-TPP}$ 修飾ナノ液滴ががんセラノスティクスのための薬剤として有望であることが示唆された。

3次元がん微小環境モデルを用いたがん細胞の血管内侵入可視化による治療法開発

東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 病態生化学分野

小林 美穂

研究結果: がん微小環境はがんの進行と転移に密接に関係している。がん微小環境に豊富に含まれる $\text{TGF-}\beta$ は血管内皮細胞の内皮間葉移行 (EndoMT) を誘導し、血管のバリア機能を低下させることでがん転移に寄与する。われわれはこれまでに、 $\text{TGF-}\beta$ はがん細胞が放出する細胞外小胞 (EV) を介して EndoMT を誘導し、血管のバリア機能を低下させることを明らかにしている。しかし、血管のバリア機能の低下ががん細胞によってどのように誘導されてがん細胞が血管内に侵入するのか、そしてその際に EV はどのような役割を果たすのかは不明である。本研究では、EndoMT レポーター細胞 (EMREC) で形成した3次元微小血管とがん細胞オルガノイドとを共培養した3次元がん微小環境モデルを構築し、多段階で進行する EndoMT を可視化できる3次元がん微小環境モデル実験系を確立した。さらに、 $\text{TGF-}\beta$ 刺激はがん細胞が放出する EV に含まれるタンパク質や核酸を変化させることで、EndoMT を誘導することが明らかになった。現在は EV に含まれるタンパク質や核酸が $\text{TGF-}\beta$ 刺激によりどのように変化することで EndoMT を誘導しているのかを検討するとともに、3次元がん微小環境モデルのライブイメージング解析の検討中である。今後は、新規 $\text{TGF-}\beta$ 阻害剤が EV に及ぼす影響を検討する実験も計画している。

公益目的事業 4

国内の研究者を対象としたがん解明に関する研究助成

第 9 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

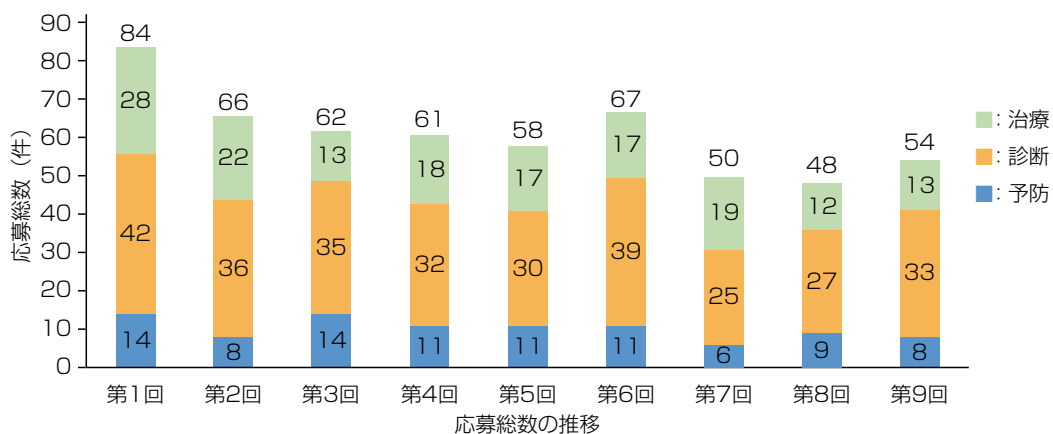
(敬称略, 五十音順)

	研究者氏名	所属機関名
予 防	佐伯龍之介	京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学
	研究課題名	クローン性造血に基づく新規予防医療の基盤構築
診 断	奥野 圭祐	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 消化管外科学分野
	研究課題名	真菌・マイコバイオームを用いた大腸癌の予後診断・治療効果予測バイオマーカーの開発
	坂井 和子	近畿大学医学部 ゲノム生物学教室
	研究課題名	血小板遺伝子発現プロファイルによる微小残存病変モニタリング
	須摩 桜子	筑波大学附属病院 血液内科
	研究課題名	T 細胞性リンパ腫の予後予測因子および新たな治療標的の開発
	富樫 庸介	岡山大学学術研究院医歯薬学域 (医学系) 腫瘍微小環境学分野
研究課題名	ミトコンドリアに注目したがん悪液質のバイオマーカー開発	
治 療	夏木 誠司	大阪公立大学大学院医学研究科 消化器外科学講座
	研究課題名	組織常在型メモリー T 細胞の誘導を目指した食道癌微小免疫環境の解明
	渡邊 裕之	京都大学大学院薬学研究科 病態機能分析学分野
研究課題名	光および放射線の併用療法を可能とする二機能性薬剤のプラットフォーム開発	

<参考>公益目的事業 4

研究助成（第1回～第9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6回 (2021年度) 応募総数 67件	予防	11	2
	診断	42	2		診断	39	2
	治療	28	1		治療	17	2
第2回 (2017年度) 応募総数 66件	予防	8	1	第7回 (2022年度) 応募総数 50件	予防	6	1
	診断	36	3		診断	25	3
	治療	22	3		治療	19	2
第3回 (2018年度) 応募総数 62件	予防	14	2	第8回 (2023年度) 応募総数 48件	予防	9	1
	診断	35	2		診断	27	3
	治療	13	2		治療	12	2
第4回 (2019年度) 応募総数 61件	予防	11	2	第9回 (2024年度) 応募総数 54件	予防	8	1
	診断	32	2		診断	33	4
	治療	18	2		治療	13	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

2023 年度事業報告書

(2023 年 4 月 1 日～2024 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 17 回研究助成

公募時期 2022 年 11 月 1 日～2023 年 1 月 13 日

公募方法 当法人，日本癌学会，日本癌治療学会，日本臨床腫瘍学会等ホームページ，パンフレット等にて公募

応募結果	革新的研究（小林がん学術賞）基礎	13 件
	革新的研究（小林がん学術賞）臨床	2 件
	先駆的研究 1 基礎	46 件
	先駆的研究 1 臨床	14 件
	先駆的研究 2（萌芽的研究）	54 件
	応募総数	129 件

助成決定 2023 年 4 月の選考委員会にて選考，同年 4 月の理事会で審議

助成金額 革新的研究: 600 万円（基礎，臨床 計 2 件）
先駆的研究 1: 900 万円（基礎，臨床 計 9 件）
先駆的研究 2（萌芽的研究）: 600 万円（3 件）（結果報告書を審査し，翌年も 100 万円支給する）
総額 2,100 万円

表彰者，助成対象者

革新的研究（小林がん学術賞）基礎

西川 博嘉 先生（国立がん研究センター研究所 腫瘍免疫研究分野）

北尾 洋之 先生（福岡学園 福岡歯科大学 口腔医学研究センター）

革新的研究（小林がん学術賞）臨床

対象者なし

先駆的研究 1 基礎

岡崎 慶斗 先生（東北大学加齢医学研究所 遺伝子発現制御分野）

吉田 健一 先生（国立がん研究センター研究所 がん進展研究分野）

片山 量平 先生（がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部）

園下 将大 先生（北海道大学 遺伝子病制御研究所 がん制御学分野）

越智陽太郎 先生（京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座）

星 誠二 先生（福島県立医科大学医学部 泌尿器科学講座）

先駆的研究1 臨床

越智 俊元 先生（愛媛大学大学院医学系研究科 血液・免疫・感染症内科学講座）

諸富 洋介 先生（九州大学薬学研究院 革新的バイオ医薬創成学）

美馬 浩介 先生（熊本大学病院 消化器癌先端治療開発学 寄附講座）

先駆的研究2 萌芽的研究

山田 大祐 先生（岡山大学学術研究院 医歯薬学域（医学系）組織機能修復学分野）

吉田 遼平 先生（旭川医科大学 内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野）

小林 祥久 先生（国立がん研究センター研究所 分子病理分野）

先駆的研究2 萌芽的研究（2年目継続助成）

角 朝信 先生（富山大学医学部附属病院 第一内科）

諸石 寿朗 先生（熊本大学大学院生命科学研究部 シグナル・代謝医学講座）

山本 圭太 先生（東京大学新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻先進分子腫瘍学分野）

贈呈式 2023年6月17日（土）経団連会館開催（公4と合同）

第18回研究助成

公募時期 2023年11月1日～2024年1月12日

公募方法 当法人，日本癌治療学会，日本臨床腫瘍学会等ホームページ，パンフレット等にて公募

応募結果	革新的研究（小林がん学術賞）基礎	10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	39件
	先駆的研究1 臨床	19件
	先駆的研究2（萌芽的研究）	88件
	先駆的研究3（創薬）	38件
	応募総数	201件

助成決定 2024年4月の選考委員会にて選考，同年4月または5月の理事会で審議，決定予定

助成対象者 革新的研究（小林がん学術賞）：2名

先駆的研究1：9名

先駆的研究2（萌芽的研究）：6名

先駆的研究3：7名

助成金額 革新的研究：2,000万円（基礎，臨床 計2件），先駆的研究1：4,500万円（基礎，臨床 計9件），先駆的研究2（萌芽的研究）：2,400万円（6件），先駆的研究2（2年目）：300万円（3件）（結果報告書を審査し100万円支給），先駆的研究3：2,100万円（7件），総額1億1,300万円

表彰対象者 革新的研究（小林がん学術賞）：2名

贈呈式 2024年6月15日（公益目的事業4と合同）

若手研究助成

公募時期 日本癌学会，日本癌治療学会，日本臨床腫瘍学会毎に公募予定

公募方法 日本癌学会，日本癌治療学会，日本臨床腫瘍学会ホームページ

助成決定 各学会で一次選考後，当会選考委員会にて選考，当会理事会で審議，決定

助成対象者 日本癌学会, 日本癌治療学会, 日本臨床腫瘍学会 各 10 名 合計 30 名
助成金額 1 件 100 万円 総額 3,000 万円
贈呈式 日本癌学会, 日本癌治療学会, 日本臨床腫瘍学会 各学術集会

会誌発刊

「展望」No.17 2023 年 11 月 1 日発刊

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 「The 7th Kobayashi Foundation Award Presentation Ceremony」

日時: 2023 年 10 月 20 日（金）17 時 15 分～18 時 45 分

場所: パシフィコ横浜会議センター 3 階「301」

神奈川県横浜市西区みなとみらい 1-1-1

The 8th Kobayashi Foundation Award

公募時期 2024 年 1 月 15 日～3 月 29 日

公募方法 当法人, Asian Oncology Society 等ホームページ, パンフレット等

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

がん領域の専門性に関する認定を取得した薬剤師（保険薬局薬剤師を含む）を対象にした海外研修事業助成

公募対象 2024 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 2023 年 4 月 1 日～2023 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 法人 1 件

応募結果 2 件 日本臨床腫瘍薬学会, 日本病院薬剤師会

助成金額 240 万円

助成決定 2023 年 5 月の選考委員会（書面）にて選考, 同年 7 月の理事会で決定

助成通知 日本臨床腫瘍薬学会 理事長に通知（2023 年 7 月 20 日）

がん領域の専門性に関する認定を取得した薬剤師（保険薬局薬剤師を含む）を対象にした継続教育助成事業

公募対象 2023 年度に継続教育事業を行う法人

公募時期 2023 年 4 月 1 日～2023 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 法人 1 件

応募結果 2件 日本医療薬学会, 日本臨床腫瘍薬学会
助成金額 100万円
助成決定 2023年5月の選考委員会(書面)にて選考, 同年7月の理事会で決定
助成通知 日本医療薬学会 理事長に通知(2023年7月20日)

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

がんの専門的な知識, 技能を有する看護師を対象とした最新のがん薬物療法分野における継続教育に関する助成

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 2024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 2023年4月1日~2023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 法人1件

応募結果 1件 日本がん看護学会

助成金額 240万円

助成決定 2023年5月の選考委員会(書面)にて選考, 同年7月の理事会で決定

助成通知 日本がん看護学会 理事長に通知(2023年7月20日)

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8回研究助成

公募時期 2022年11月1日~2023年1月13日

公募方法 当法人, 日本癌学会, 日本癌治療学会, 日本臨床腫瘍学会等ホームページ, パンフレット等にて公募

応募結果 予防 9件

診断 27件

治療 12件

応募総数 48件

助成決定 2023年4月の選考委員会にて選考, 同年4月の理事会で審議

助成候補者 がんの予防, 診断, 治療: 合計6名

助成予定金額 100万円×6件, 総額600万円

助成対象者

予防: 波多野浩士 先生(大阪大学大学院医学系 研究科器官制御外科学講座 泌尿器科学)

診断: 井上 聡 先生(愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫応答研究分野)

岩崎 健 先生(九州大学病院 病理診断科・病理部)

中山 恒 先生（旭川医科大学医学部 薬理学講座治療）
治療: 小川 数馬 先生（金沢大学新学術創成研究機構）
小林 美穂 先生（東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 病態生化学分野）
贈呈式 2023年6月17日（土）経団連会館開催（公1と合同）

第9回研究助成

公募時期 2023年11月1日～2024年1月12日
公募方法 当法人，日本癌学会，日本癌治療学会，日本臨床腫瘍学会等ホームページ，パンフレット等にて公募
応募結果 予防 8件
診断 33件
治療 13件
応募総数 54件
助成決定 2024年4月の選考委員会にて選考，同年4月の理事会で審議予定
助成候補者 がんの予防，診断，治療: 合計6名
助成予定金額 250万円×6件，総額1,500万円
贈呈式 2024年6月15日（土）経団連会館開催（公1と合同）

法人運営

第69回理事会（書面）

決議日 2023年4月21日

議案

決議事項

第1号議案 公益目的事業1の第17回助成（表彰）候補者，および第15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8回助成候補者の承認の件

第70回理事会（書面）

決議日 2023年5月29日

議案

決議事項

第1号議案 2022年度事業報告承認の件

第2号議案 2022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 2022年度定時評議員会の開催の承認の件

第4号議案 公1-4 選考委員選任

第71回理事会

決議日 2023年7月11日

議案

決議事項

- 第1号議案 2023年度公益目的事業3-1: がん領域の専門性に関する認定を取得した薬剤師の海外派遣事業（2023年度公募, 2024年度実施）助成候補者（法人）承認の件
- 第2号議案 2023年度公益目的事業3-1: がん領域の専門性に関する認定を取得した薬剤師の継続教育事業助成（2023年度公募, 2023年度実施）候補者（法人）承認の件
- 第3号議案 別冊_論文集 2023年度公益目的事業3-2: がん看護に関わる専門看護師の海外研修事業（2023年度公募, 2024年度実施）助成候補者（法人）承認の件
- 第4号議案 2023年度事業計画変更 承認の件
- 第5号議案 選考委員会規定改定 承認の件
- 第6号議案 公益目的事業3-2 事業内容変更承認の件

報告事項

- 第1号報告 定時評議員会報告
- 第2号報告 2023年度事業経過報告

第72回理事会（書面）

決議日 2023年11月16日

議案

決議事項

- 第1号議案 公益目的事業3-1 選考委員選任承認の件
- 第2号議案 公益目的事業3-2 選考委員選任承認の件
- 第3号議案 公益目的事業1 事業変更承認の件
- 第4号議案 公益目的事業2 事業変更承認の件
- 第5号議案 臨時評議員会開催の承認の件

第73回理事会

決議日 2024年3月18日

議案

決議事項

- 第1号議案 2024年度事業計画書等の承認の件
- 第2号議案 選考委員会規定変更の件
- 第3号議案 公益目的事業1-3 選考委員選任の件
- 第4号議案 公益目的事業2-2 選考委員選任の件
- 第5号議案 臨時評議員会開催の承認の件

報告事項

- 第1号報告 2023年度事業経過報告
- 第2号報告 臨時評議員会報告

2022 年度定時評議員会

決 議 日 2023 年 6 月 15 日

議 案

決議事項

第 1 号議案 2022 年度計算書類及びこれらの附属明細書承認の件

第 2 号議案 2022 年度財産目録承認の件

第 3 号議案 評議員 1 名選任の承認の件

第 4 号議案 理事 1 名選任の承認の件

報告事項

第 1 号報告 2022 年度事業報告の件

第 2 号報告 2023 年度事業計画書、収支予算書並びに資産調達及び設備投資の見込みを記載した書類報告の件

第 3 号報告 2023 年度事業経過報告の件

臨時評議員会（書面）

決 議 日 2023 年 12 月 14 日

議 案

理事 1 名選任の承認の件

2024 年度寄付者ご芳名

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)	250,000,000 円

2024 年 7 月現在



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	関谷 剛男	公益財団法人高松宮妃癌研究基金	理事
評議員	桑野 信彦	九州大学	名誉教授
評議員	羽毛田信吾	恩賜財団母子愛育会 元宮内庁	会長 長官
評議員	小島 操子	聖隷クリストファー大学 日本がん看護学会	前学長 元理事長
評議員	小林 将之	大塚ホールディングス株式会社 大鵬薬品工業株式会社	取締役 代表取締役社長

2024年7月31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	エグゼクティブ アドバイザー
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	上田 龍三	名古屋大学 名古屋市立大学 愛知医科大学	特任教授 名誉教授 名誉教授
理事	松谷有希雄	一般社団法人日本公衆衛生協会	理事長
理事	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	マネジャー
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	大沼 尚夫	Division of Hematology and Oncology Mount Sinai School of Medicine	Professor of Medicine

2024年7月31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 1-1・4〉

職名	氏名	所属	役職
選考委員	入村 達郎	順天堂大学健康総合科学先端研究機構	客員教授
選考委員	大津 敦	一般社団法人がん医療創生機構	理事長
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	馬場 秀夫	一般財団法人化学及血清療法研究所	理事長
選考委員	三谷 絹子	獨協医科大学 医学部	名誉教授・特任教授
選考委員	光富 徹哉	近畿大学病院 Kindai Hospital Global Research Alliance Center	特任教授 センター長
選考委員	南 博信	神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 腫瘍・血液内科学分野	教授
選考委員	村上 善則	日本医科大学先端医学研究所 分子生物学部門	特命教授
選考委員	本橋ほづみ	東北大学大学院医学系研究科 医化学分野 東北大学加齢医学研究所 加齢制御研究部門 遺伝子発現制御分野	教授 教授

2024年7月31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 1-2〉

職名	氏名	所属	役職
選考委員	入村 達郎	順天堂大学健康総合科学先端研究機構	客員教授
選考委員	上杉 志成	京都大学高等研究院 物質-細胞統合システム拠点	拠点長, 教授
選考委員	佐谷 秀行	藤田医科大学 橋渡し研究シーズ探索センター	センター長
選考委員	内藤 幹彦	東京大学大学院薬学系研究科 タンパク質分解創薬社会連携講座	特任教授
選考委員	永澤 秀子	岐阜薬科大学	名誉教授, 特命教授
選考委員	松田 彰	北海道大学大学院薬学研究院 創薬科学研究教育センター	名誉教授, 招聘教授

2024年7月31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 1-3〉

職名	氏名	所属	役職
選考委員	天野 慎介	グループ・ネクサス・ジャパン 全国がん患者団体連合会	理事長
選考委員	木澤 義之	筑波大学医学医療系 臨床医学域 (緩和医療学)	教授
選考委員	齊藤 光江	順天堂大学 乳腺腫瘍学講座	特任教授
選考委員	森田 達也	聖隷三方原病院 緩和支援治療科	副院長
選考委員	渡邊 知映	昭和大学保健医療学部 看護学科	教授

2024年7月31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 2-1〉

職名	氏名	所属	役職
選考委員	大津 敦	一般社団法人がん医療創生機構	理事長
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	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 内科学講座 腫瘍・血液内科学分野	教授
選考委員	吉田 和弘	岐阜大学	学長

2024年7月31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 2-2〉

職名	氏名	所属	役職
選考委員	大津 敦	一般社団法人がん医療創生機構	理事長
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	浜島 信之	名古屋大学	名誉教授
理事	松谷有希雄	一般社団法人日本公衆衛生協会	理事長

2024年7月31日現在
(敬称略)

公益財団法人小林がん学術振興会 選考委員会名簿〈公益目的事業 3-1〉

職名	氏名	所属	役職
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	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	土屋 雅美	慶應義塾大学薬学部 医薬品情報学講座	特任講師
選考委員	橋本 浩伸	国立がん研究センター中央病院	薬剤部長
選考委員	松井 礼子	国立国際医療研究センター病院	副薬剤部長
選考委員	山口 正和	公益財団法人がん研有明病院	薬剤部長

2024年7月31日現在
(敬称略)

公益財団法人小林がん学術振興会 選考委員会名簿〈公益目的事業 3-2〉

職名	氏名	所属	役職
選考委員	梅田 恵	ファミリー・ホスピス株式会社	執行役員
選考委員	逢阪 美里	聖路加国際病院 オンコロジーセンター・ プレストセンター	臨床准教授
選考委員	増島麻里子	千葉大学大学院 看護学研究院	教授
選考委員	村上 好恵	慶應義塾大学看護医療学部 成人看護学	教授

2024年7月31日現在
(敬称略)

<第19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

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 1,000万円（基礎と臨床各1件、合計2件）

年齢制限：なし

研究対象：がんの薬物療法、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 500万円（基礎と臨床、合計9件）

年齢制限：50歳以下（1974年4月1日以降生誕者対象）

研究対象：がんの薬物療法に関する研究

【先駆的研究 2：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 400万円（6件）

年齢制限：40歳以下（1984年4月1日以降生誕者対象）

研究対象：がんの薬物療法に関する研究

【先駆的研究 3：創薬研究】

創薬研究における「標的」・「技術」・「応用」の各領域に対して助成する。

金額：1件 300万円（7件）

年齢制限：50歳以下（1974年4月1日以降生誕者対象）

研究対象：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：2024年11月1日～2025年1月10日

応募締切：**2025年1月10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ください。

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：2025年4月末頃、申請者宛に通知

助成総額：1億5,500万円

助成金の交付時期：2025年6月上旬

研究助成金贈呈式：2025年6月21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：2026年5月22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

〒101-8444 東京都千代田区神田錦町 1-27

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

<第 10 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

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治療、放射線治療など）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に応募ください。

金 額 : 1 件 250 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（1974 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 : 2024 年 11 月 1 日～2025 年 1 月 10 日

応 募 締 切 : 2025 年 1 月 10 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ください。

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 : 2025 年 4 月末頃、申請者宛に通知

助 成 総 額 : 1,500 万円

助成金の交付時期 : 2025 年 6 月上旬

研究助成金贈呈式 : 2025 年 6 月 21 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 : 2026 年 5 月 22 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 〒101-8444 東京都千代田区神田錦町 1-27

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.18 2024

2024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
