

展望

Promising Vistas in Cancer Research No. **19** 2025



目次

ごあいさつ	宇津木 照洋	1
特集シリーズ「10年間の歩みと現在の私」		
10年間の歩みと現在の私	谷口俊一郎	3
10年間の歩みと現在の私	馬場 秀夫	6
10年間の歩みと現在の私	樋田 京子	9
10年間の歩みと現在の私	坂本 毅治	11
10年間の歩みと現在の私	近藤 豊	13
10年間の歩みと現在の私	阪口 政清	16
追悼		
小島 操子 先生を偲んで	中村めぐみ	19
表彰および助成の報告		
公益目的事業 1		
第18回研究助成の研究結果報告(要旨)		21
第19回表彰者・研究助成者一覧		33
がん関連3学会連携若手研究助成者一覧		36
第19回革新的研究(小林がん学術賞)受賞研究報告		
T細胞疲弊と幹細胞メモリーを標的とした抗腫瘍免疫増強法の開発	吉村 昭彦	39
遺伝子改変ウイルス製剤を用いた革新的ながん治療のための創薬研究	藤原 俊義	47
<参考>公益目的事業1(第1回~第19回)の応募数と助成数の推移		55
2024年度, 2025年度支持療法・緩和治療研究, 活動助成事業助成法人一覧		57
公益目的事業 2		
第9回表彰者一覧: The Winners of The 9th Kobayashi Foundation Award		58
第8回贈呈式: The 8th Kobayashi Foundation Award Presentation Ceremony		59
<参考>公益目的事業2 Kobayashi Foundation Award(第4回~第9回)の 応募数, 表彰数, 国別応募数		60
2024年度, 2025年度海外連携助成事業助成法人一覧		61
公益目的事業 3		
[公益目的事業3-1] 2024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	森本 麻友ほか	63
[公益目的事業3-1] 2024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	本間 真人	67
[公益目的事業3-2] 2024年度がん看護に関わる高度実践看護師海外研修事業 第8回がん看護に関わる高度実践看護師海外研修報告書	浅野 耕太ほか	70
[公益目的事業3-2] 2024年度がん看護に関わる看護師継続教育の 助成事業報告書	渡邊 知映	73
2025年度助成者(法人・学会)一覧		76
公益目的事業 4		
第9回研究助成の研究結果報告(要旨)		77
第10回研究助成者一覧		82
<参考>公益目的事業4(第1回~第10回)の応募数と助成数の推移		83
法人情報		
2024年度事業報告書		84
2025年度寄付者ご芳名		96
評議員, 役員等及び選考委員名簿		97
【公募案内】		
公益目的事業1: 第20回研究助成の公募		101
公益目的事業4: 第11回研究助成の公募		102

<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19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、198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件については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継ぎ、当法人において公益目的事業4として実施しています「がんの予防、診断、治療の基礎的研究」の助成につきましては、合計61件の応募がありました。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3件、治療分野2件、合計6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「2025年度研究助成金贈呈式」を2025年6月21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・疾病対策課長 鶴田真也先生からご祝辞を賜り、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。

また、若手研究助成においては、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）の各学術集会において、それぞれの学会と連携の下、各学会10名の若手研究者に対し研究助成金が贈呈されました。

昨年度よりがんに関わる支持療法・緩和治療の研究、活動に対する助成を追加しましたが、2024年度は日本がんサポーターブケア学会、日本癌治療学会、日本乳癌学会、日本緩和医療学会に対し合計5件の助成、2025年度は日本がんサポーターブケア学会、日本リンパ浮腫学会、日本緩和医療学会に対し合計4件の助成を行いました。

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ましたが、本年度より毎年表彰を行うことに致しました。本年度は2名の先生方および1組のメディカルチームが受賞されました。2025年3月6日に第22回日本臨床腫瘍学会学術集会に合わせて神戸コンベンションセンター ポートピアホテルにおいて第9回 Kobayashi Foundation Award 贈呈式を開催致しました。来賓として日本臨床腫瘍学会理事長 南博信先生、第22回日本臨床腫瘍学会学術集会会長 高山哲治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。

また昨年度より、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を開始し、2024年度は国立がん研究センター、国立がん研究センター中央病院、筑波大学、National Cancer Center Singapore、がん医療創生機構に対して合計6件、2025年度は国立国際医療センター、国立がん研究センター、国立がん研究センター中央病院、Kathmandu Cancer Center、がん医療創生機構、関西医科大学に対して合計6件の助成を行いました。

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。本年度は、選考委員会による厳正かつ公正な選考に基づき、薬剤師では日本臨床腫瘍薬学会、日本医療薬学会、看護師では日本がん看護学会に助成を行うことになりました。

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展開しておりますが、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。

最後に、当財団に格別の貢献をいただいた小島操子先生が、今年5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。

2025年11月吉日



10年間の歩みと現在の私

鹿児島大学医歯学総合研究科・婦人科がん先端医療学講座（寄附講座） 特任教授
谷口俊一郎

2015年に公益財団法人小林がん学術振興会より、「第9回がん薬物療法に関する革新的治療法に対する研究助成及び表彰」を賜りました。研究のタイトルは「固形がんの嫌氣的微小環境を標的とした持続的抗腫瘍性物質産生系の開発」でした。

この研究は私が理学研究科博士課程2年生の時、九州大学医学部附属癌研究施設に出向した時にさかのぼります。故馬場教授が留学中に見学した Malmgren 博士による破傷風菌芽胞の静注実験（*Cancer Res* 1955）を基に腫瘍の低酸素環境を標的とする実験で、安全なツールとしてビフィズス菌（B 菌）が用いられたのです（*Cancer Res* 1980）。私は遺伝子操作で抗腫瘍物質産生を考えましたが、当時は適当な発現ベクターがありませんでした。その後、留学を経てがん転移の分子生物学的研究に取り組み、信州大学医学部に異動致しました。1995年着任記念セミナーで転移研究に加え、静注された B 菌の腫瘍選択的着床・増殖を1枚のスライドで紹介したところ、当時外科学の藤森 実講師と故天野 純教授が興味を示され研究が再開されました。2004年に生物製剤開発のための大学発ベンチャー企業 Anaeropharma Science (APS) が設立され、私たちは 5-FC を 5-FU に変換する cytosine deaminase 発現 B 菌 (APS001F) を生物製剤として創製しました。そして 2013 年米国 FDA から臨床試験開始許可を得るに至りました。

私は 2016 年に信州大学医学部を定年退職後、学内 APS 研究所で単鎖抗体 (anti-trastuzumab scFv) 発現分泌 B 菌の樹立などに携わりました (*Biochem Biophys Res Commun* 2017)。B 菌による腫瘍局所で制がん物質を産生させる治療法は *in situ* Delivery and Production System (iDPS) と命名され、私たちは APS001F に続いて注目されはじめた免疫チェックポイント (ICP) 阻害抗体や抗腫瘍性サイトカイン発現分泌株なども樹立し (図 1)、APS001F の第 2, 3 のパイプラインとして開発研究を進めました。

一方、APS001F/5-FC の Phase 1 試験では患者のリクルートに苦労し遅い進捗でしたが、深刻な有害事象もなく 2018 年に Phase 1 がおおむね終了し、Phase 2 移行として APS001F/5-FC と抗 PD-1 抗体との併用が計画されました。その合理性を裏付ける治療実験も行いました (図 2) (*Biosc Biotec Biochem* 2021)。しかし、2019 年末からのコロナ禍の影響で臨床試験は余儀なく中断、その後資金繰りが厳しくなり信州大学 APS 研究所は 2020 年秋に閉鎖しました。臨床試験では深刻な有害事象がなく、治療効果を示唆する結果もありながら MTD を決定しそびれ残念な中断でした。第 2 弾生物製剤 APS002 を FDA に申請する直前であったことなども心残りでした。

2021 年、EPR 現象の発見者である故前田 浩先生から iDPS 固形がん治療研究について総説執筆を依頼され、反省や実施しそびれたアイデアなど次世代に残す気持ちで取り組みました (*J Pers Med* 2021)。しかし、その投稿日に前田先生の訃報を知り、忘れ難いショックを受けました。その後、鹿児島大学医学部の小林裕明教授から誘いを受け、2022 年 4 月から鹿児島大学の寄附講座へ異動しました。小林教授は、私が九州大学在職中、がん化学療法、がん転移研究をともにした当時の大学院生です。当講座は故前田先生絡みで、彼の急逝に伴う着任は不思議な縁を感じました。小林教授はがんの基礎研究と中断した iDPS 研究の再挑戦を勧めてくれました。新たな立ち上げでしたが、iDPS の治療効果増強と B 菌の安全性の分子免疫学的裏付けを行うことにしました。

B 菌投与後腫瘍内に着床する菌数の増強工夫として、腫瘍組織血管を拡張し EPR 効果増強など種々の工夫

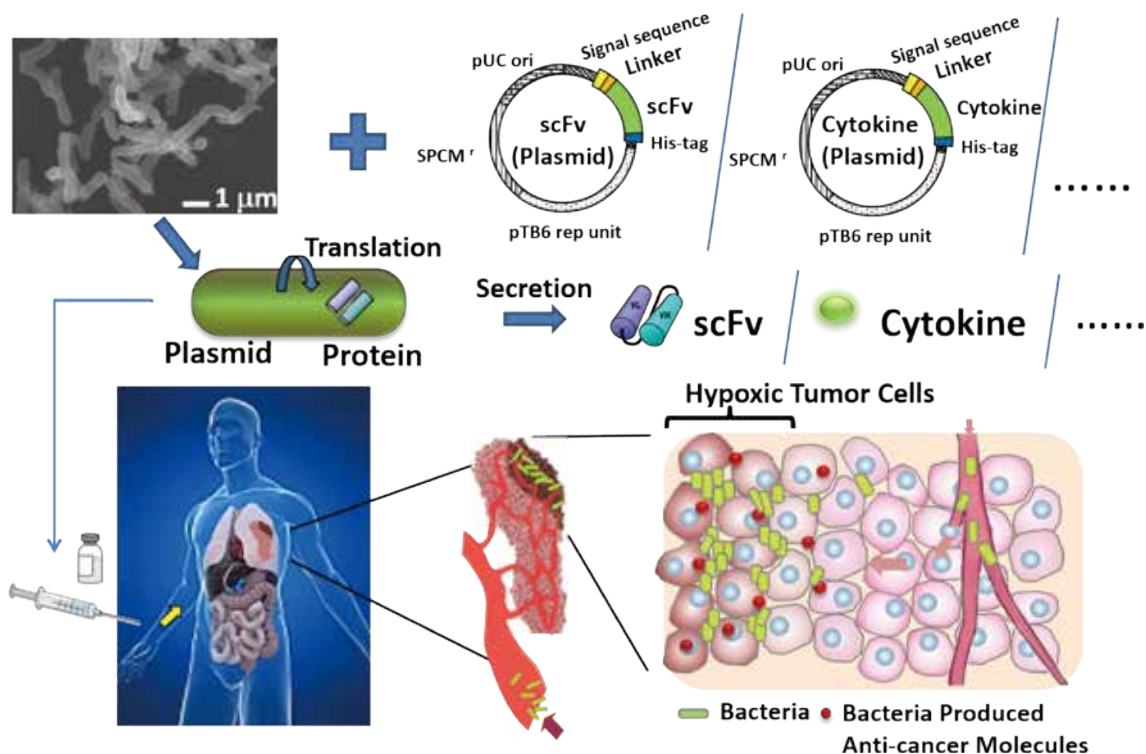


図 1 Platform technology and therapeutic strategy
In situ Delivery and Production System (iDPS) is designed to deliver and produce one or two biologically active molecules at hypoxic environment of diseases using recombinant *Bifidobacterium*.

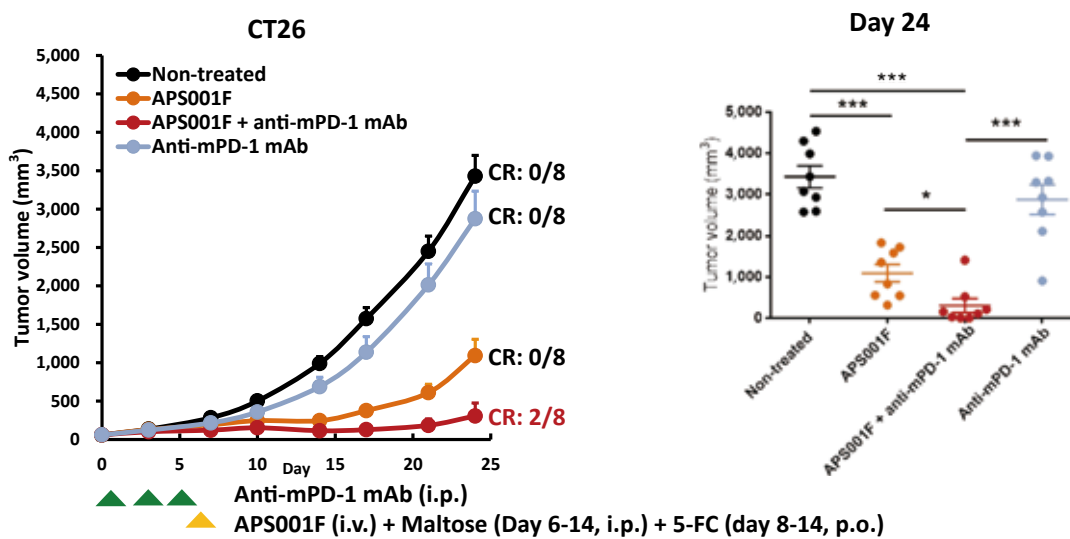


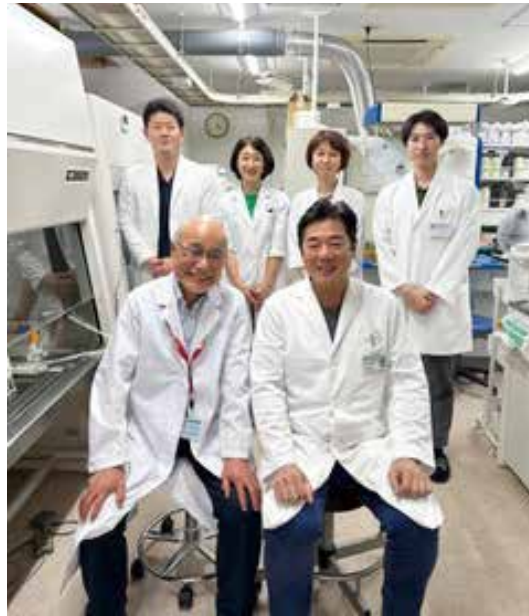
図 2 Synergistic anti-tumor efficacy of APS001F in combination with anti-mPD-1 antibody in CT-26 syngeneic mice model
 Systemic administration of APS001F and 5-Fc significantly inhibited tumor growth in CT26 bearing syngeneic mice model, additionally, anti-murine PD-1 antibody combined with APS001F and 5-Fc further suppressed tumor progression and some of individual samples achieved complete regression of CT26 tumors.

を行いました。先行報告の追認ができず苦戦しました。

最近になり少しずつ成果が出始めました。先の Phase 1 では腫瘍内 B 菌増殖促進のためのマルトース連日点滴が患者に負担であり、① 経口投与でも同等の効果を示すプレバイオティクスを探索し、代替を見いだしました (未発表)。近年の報告では、腫瘍内乳酸が Treg の活性化と PD-1 発現を誘導し ICP 阻害治療効果を

妨げるとあり、その点でも改善になることを期待し検討中です。② 5-FU よりも殺細胞効果が強い化学療法剤の prodrug を活性化する酵素分泌 B 菌を樹立しました (投稿準備中)。③ B 菌と免疫細胞との相互作用, 炎症サイトカイン誘導などを他菌と比べ, B 菌の安全性を裏付ける現象を観察しました (投稿準備中)。

一方, 近年 ICP 阻害抗体による治療において B 菌による治療効果促進が示唆されており (*Science* 2020 他), その点も鑑み, 少数チームですが臨床に還元する成果を念じつつ研究に精進している幸いです。



研究室同僚 (後列), 小林裕明教授 (前右) と私 (前左)





はじめに

公益財団法人小林がん学術振興会 第9回研究助成において、「がん薬物療法に関する革新的治療法に対する研究助成」の臨床部門で採択いただき、心より感謝申し上げます。受賞から早くも10年が経過しましたが、この間、私は一貫して消化器がんの発育・進展機序の解明や治療効果予測バイオマーカーの探索など、多岐にわたる基礎・臨床研究を遂行してまいりました（図1）。本稿ではその成果の一端を紹介し、現在の活動についても説明させていただきます。

I. 腫瘍微小環境（TME）に関する研究

1. がん関連線維芽細胞（CAF）の機能解析

1) CAFは、がん間質組織の主要な構成要素であり、胃がん（GC）を含む様々ながんの進行、浸潤、転移の促進に深く関与しています。われわれは、ヒトびまん性胃がん（DGC）から分離したCAFにおいて、TGF- β 1シグナル伝達を調節するRHBDF2の発現増加を観察しました。CAFにおけるRHBDF2の発現は、DGCが分泌する炎症性サイトカイン（IL-1 α , IL-1 β , TNFなど）によって誘導され、TACEを活性化することで

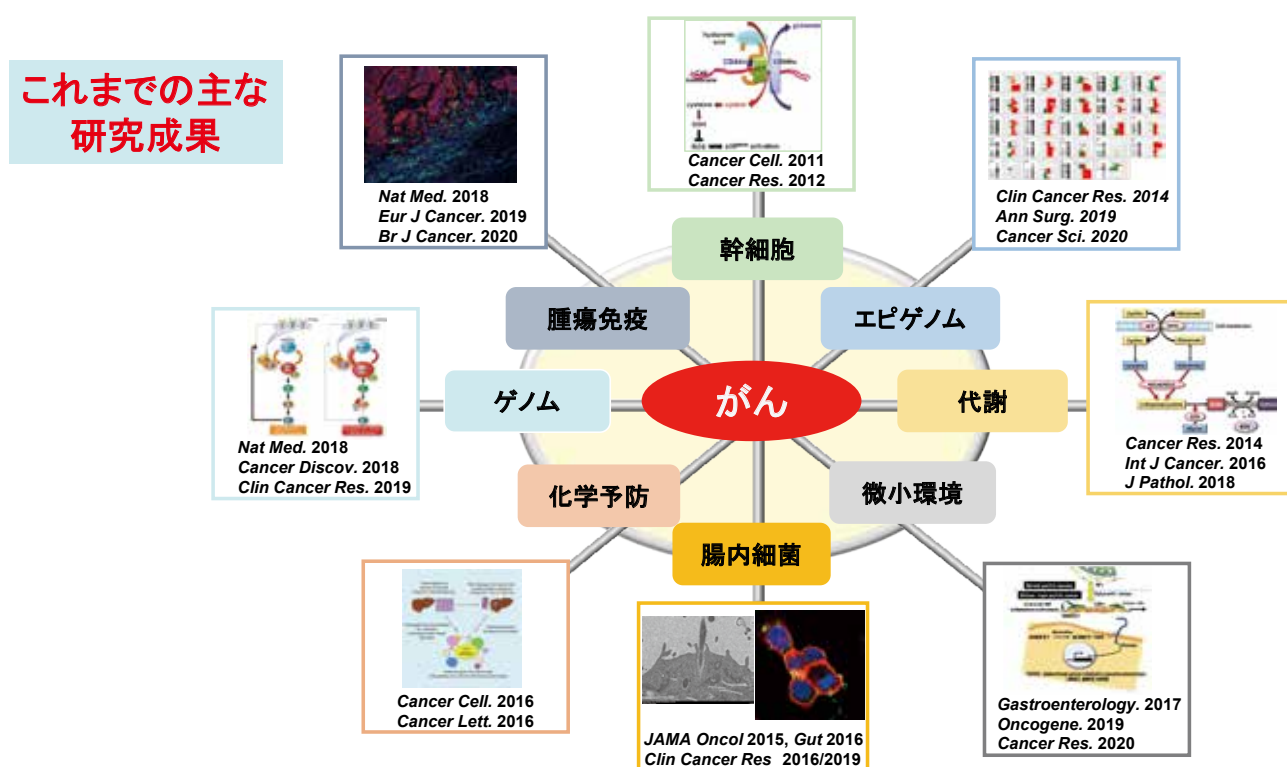


図1 がんの進展機序の解明・バイオマーカー探索

TGFBR1 の切断を促進し、CAF の運動性を亢進させます。この高い運動性をもつ CAF が、DGC をヌードマウスの細胞外マトリックスおよびリンパ管へ浸潤させ、がん細胞の浸潤能を高めることを明らかにしました¹⁾。

2) がん細胞では解糖系が著しく亢進しており、がん細胞から産生される乳酸が膵臓がん (PDAC) の TME において免疫抑制活性を発揮することを見いだしました。乳酸脱水素酵素 A (LDHA) の発現は PDAC 患者の予後不良因子であり、LDHA を枯渇させることで PDAC モデルにおける腫瘍増殖が抑制されました。PDAC 細胞と CAF の共培養により、ほとんどのグルコースが腫瘍細胞に取り込まれる一方で、CAF がモノカルボン酸トランスポーター 1 (MCT1) を介して乳酸を消費し、TCA サイクルを介して増殖を促進することが明らかになりました。さらに、乳酸によって刺激された CAF は IL-6 の発現を上方制御し、乳酸と相乗的に細胞傷害性免疫細胞の活性を抑制しました。加えて LDHA 阻害剤 FX11 が CAF が豊富な PDAC 腫瘍において腫瘍増殖を抑制し、抗腫瘍免疫を改善することも明らかにしました²⁾。

3) CAF から放出される細胞外小胞 (EV) がアネキシン A6 などを含有し、GC 細胞における $\beta 1$ インテグリンの安定化を介して FAK-YAP 活性化を誘導することで薬剤耐性を獲得することを明らかにしました³⁾。

4) CAF は腫瘍の免疫回避にも関与します。CAF 由来の IL-8 は、NF- κ B 経路を介して GC 細胞におけるプログラム細胞死リガンド 1 (PD-L1) の発現を促進します。腫瘍細胞における PD-L1 の発現増加は、免疫回避の主要なメカニズムと考えられます⁴⁾。

II. 胃がんにおける腹膜播種形成機序に関する研究

1. ストレス下の CAF と腹膜播種

ストレス下で CAF は老化関連分泌表現型 (SASP) を呈し、この炎症誘発性 SASP が腹膜播種を促進することを示しました⁵⁾。

2. がん性腹水中の中皮細胞の役割

腹膜播種に伴うがん性腹水中では中皮細胞の割合が増加し、その多くが間葉系の特徴を示します。これらの中皮細胞は、免疫抑制性骨髄細胞 (IMC) の集積に関与するケモカインの主要な供給源であり、またテネシン C (TNC) を含む細胞外マトリックス (ECM) 関連遺伝子を強く発現していました。これにより、免疫抑制性細胞の集積を促進するとともに、がん細胞の腹膜への定着を促進することで、がん性腹水中における腹膜播種促進性の環境を構築していることを明らかにしました⁶⁾。

III. 消化器がん発生への腸内細菌の関与に関する研究

1. 食道がんにおけるフソバクテリウムとの関与

口腔内に主に生息し、歯周病の原因菌として知られるフソバクテリウム (*Fusobacterium nucleatum*) は腸内にも存在します。300 例以上の食道がん症例に関して調査したところ 23% の症例でフソバクテリウムの存在が確認され、食道がんの予後不良因子であることを明らかにしました⁷⁾。

2. フソバクテリウムによる抗がん剤耐性誘導

フソバクテリウムを食道がん細胞株と共培養すると、がん細胞内に細菌が侵入しオートファジーを引き起こし、アポトーシスを抑制することで抗がん剤耐性を誘導することを明らかにしました⁸⁾。

3. フソバクテリウムによるがん細胞機能亢進

食道がん細胞株をフソバクテリウムと共培養すると、がん細胞の増殖能、浸潤能、遊走能が亢進し、NOD1 およびリン酸化 NF- κ B の発現上昇が認められました。この現象は *in vivo* マウスモデルにおいても確認されました⁹⁾。

現在の活動

2024 年 3 月末をもって熊本大学大学院消化器外科の教授職を退官し、同年 6 月 28 日付けで一般財団法人化学及血清療法研究所 (化血研) の理事長を拝命致しました。化血研では主に公益に資する事業を展開してお

り、血液・感染症領域の研究者への研究助成、顕彰事業、奨学金支給、海外留学助成、シンポジウム開催などを行っています。化血研は本年、創立 80 周年の節目を迎えております。今後も日本の研究力向上に資する事業をさらに展開していきたいと考えております。

文 献

- 1) Ishimoto T, Miyake K, Nandi T, *et al*: Activation of transforming growth factor beta 1 signaling in gastric cancer-associated fibroblasts increases their motility, via expression of rhomboid 5 homolog 2, and ability to induce invasiveness of gastric cancer cells. *Gastroenterology* **153**(1): 191-204, 2017.
- 2) Kitamura F, Semba T, Yasuda-Yoshihara N, *et al*: Cancer-associated fibroblasts reuse cancer-derived lactate to maintain a fibrotic and immunosuppressive microenvironment in pancreatic cancer. *JCI Insight* **8**(20): e163022, 2023.
- 3) Uchihara T, Miyake K, Yonemura A, *et al*: Extracellular vesicles from cancer-associated fibroblasts containing annexin A6 induces FAK-YAP activation by stabilizing $\beta 1$ integrin, enhancing drug resistance. *Cancer Res* **80**(16): 3222-3235, 2020.
- 4) Lou M, Iwatsuki M, Wu X, *et al*: Cancer-associated fibroblast-derived IL-8 upregulates PD-L1 expression in gastric cancer through the NF- κ B pathway. *Ann Surg Oncol* **31**(5): 2983-2995, 2024.
- 5) Yasuda T, Koiwa M, Yonemura A, *et al*: Inflammation-driven senescence-associated secretory phenotype in cancer-associated fibroblasts enhances peritoneal dissemination. *Cell Rep* **34**(8): 108779, 2021.
- 6) Yonemura A, Semba T, Zhang J, *et al*: Mesothelial cells with mesenchymal features enhance peritoneal dissemination by forming a protumorigenic microenvironment. *Cell Rep* **43**(1): 113613, 2024.
- 7) Yamamura K, Baba Y, Nakagawa S, *et al*: Human microbiome *Fusobacterium nucleatum* in esophageal cancer tissue is associated with prognosis. *Clin Cancer Res* **22**(22): 5574-5581, 2016.
- 8) Liu Y, Baba Y, Ishimoto T, *et al*: *Fusobacterium nucleatum* confers chemoresistance by modulating autophagy in oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* **124**(5): 963-974, 2021.
- 9) Nomoto D, Baba Y, Liu Y, *et al*: *Fusobacterium nucleatum* promotes esophageal squamous cell carcinoma progression via the NOD1/RIPK2/NF- κ B pathway. *Cancer Lett* **530**: 59-67, 2022.





10年間の歩みと現在の私

北海道大学大学院歯学研究院・口腔病態学分野 血管生物分子病理学教室 教授
樋田 京子

公益財団法人小林がん学術振興会 第9回研究助成金（先駆的研究）に採択いただいた2015年当時、私は大学院歯学研究院の特任准教授として研究室を開設してから5年が経ち、学内の遺伝子病制御研究所に異動して2年目を迎えていました。これまで、がんを養う血管の内側に存在する腫瘍血管内皮細胞（tumor endothelial cells: TEC）の異常性を見だし、それに基づいたがん血管選択的な治療薬の開発をめざして橋渡し、研究を進めるとともにTECがなぜ異常を呈するのか、がん微小環境の因子の作用機序を解析してきました。

本助成金を受けて、TECに高発現する分泌タンパク Biglycan が、がん細胞の浸潤・転移を促進する新たな分子機構を明らかにすることができました（Maishi N, *et al. Sci Rep* 2016）。アクセプトまでに苦労もありましたが、筆頭著者である大学院生（後に特任助教）は10回以上の学会賞を受賞し、論文も現在までに高い被引用数を得ています。その後もTECにおける代謝異常、薬剤耐性、さらにはがん細胞由来の細胞外小胞、炎症性サイトカイン、低酸素などによる異常性獲得機構についての成果を発表してきました。

2018年にはご縁があり、現職として歯学部に着任しました。特任准教授時代の9年間も研究室の主宰を担っておりましたが、教授職に就いてからは大学院教育に加え、学部教育、大学運営、学会活動など職責は格段に増し、その業務量には驚くことも多くありました。特に部局で初の女性教授であったことから、ダイバーシティ推進に関する業務も多く担い、関連書籍の読解やウェビナー参加を通じて理解を深めてきました。初めての学会主催も経験し、研究以外にも多くの新たな挑戦に向き合ってきました。

それでもなお、自分にとって最も大切なのは研究ディスカッションの時間であり、コロナ禍を経て定着したオンラインミーティングの利点を活かし、国内外の共同研究者との交流を通じて研究領域を広げてまいりました。5年前からは、新型コロナウイルス感染症（SARS-CoV-2）における血管病態の研究も開始し、重症化の一因として血管内皮細胞の老化に関する知見を発表することができました（Tsumita T, *et al. Aging Cell*



2025年春 教室集合写真 前列中央が筆者

2023 ; Sakurai Y, *et al.*: PNAS 2025)。このように、がん血管から始まった研究は、感染症、循環器疾患、加齢に共通する血管病態へと広がりをみせています。

この10年間で教室員の延べ56回の受賞、自身も日本女性科学者の会奨励賞など、いくつかの賞をいただくことができました。プライベートでは、10年前に中学3年生だった双子の子どもたちも大学を卒業し、それぞれのキャリアを歩み始めました。思春期の子をもつ母親としての苦労や喜び、部活動や習い事のサポートに追われた日々が懐かしく思い出されます。子育てが一段落したかと思えば、次は親の介護が始まり、多くの方が経験するライフステージの変化を私も実感しております。

この10年で留学時代や医局時代の恩師を見送り、去年は私のキャリアと子育ての両立を支えてくれた父を送ることになりました。大学でのキャリアは残り10年もありませんが、その間に二つの学会主催が決まっており、大学や学会におけるDEI推進活動にも引き続き取り組んでいきたいと考えております。先人が拓いてくださった道をただ歩くだけでなく、次世代の研究者がよりよい道を進めるよう、その傍らに一つでも多くの花を咲かせられるよう努めていきたいと思っています。

10年前、自身の現在の姿は想像できておりませんでした。貴財団からのご支援を励みに今日まで研究を継続することができましたことを改めて心より御礼申し上げます。





10年間の歩みと現在の私

関西医科大学 附属生命医学研究所 がん生物学部門 学長特命教授
坂本 毅治

2015年に公益財団法人小林がん学術振興会 第9回研究助成（先駆的研究）に、「がん組織標的薬と抗がん剤の併用によるがん特異的かつ汎用性の高い新規治療法の開発」という私の研究課題を採択していただき、ご支援を賜りました。当時は、東京大学医科学研究所の村上善則教授の研究室で助教を務めていましたが、村上教授のご厚意で以前からの私自身の研究テーマを続けさせていただいておりました。その分、自分の研究を行うために必要な研究費を自身で獲得する必要があり、任期付きの不安定な立場（今もあまり変わりませんが）のなかで本助成をいただけたことが本当に心の支えとなりました。改めて感謝申し上げます。この頃の研究をさらに発展させ、東京大学医科学研究所の井上純一郎教授の下で准教授、金沢大学医薬保健研究域医学系の金子周一教授の下で特任准教授を務め、2021年から現所属で研究室を主宰しております。この10年を振り返ると不安定なポストで異動が多かったですが、その時々のご縁に恵まれ何とか綱渡りで研究を続けさせていただいていると実感します。

さて研究の話ですが、本助成に採用していただいた当時、がん細胞とマクロファージで低酸素応答性の転写因子である HIF-1 を通常酸素下で活性化させ、解糖系を亢進させる分子として Mint3 を同定していました（Sakamoto T, *et al.* *JBC* 2009 など）。当時は、がんのドライバー変異に対する分子標的治療薬の研究・開発が華々しく行われており、国内外の優秀な先生方が激しく競争を繰り返していましたが、私のような凡人人間が一人でそこに立ち向かうのは無謀すぎるので、Mint3 を標的に何か別のアプローチはないかと思案していました。Mint3 阻害自体は直接がん細胞を殺す作用はないのですが、Mint3 は特定のドライバー変異に限らず HIF-1 を活性化し、がん細胞やマクロファージなど腫瘍組織に豊富な特定の細胞に作用します。また、HIF-1 阻害により化学療法抵抗性が減弱する報告がありました。これらを踏まえて、Mint3 阻害によりがん細胞・間質細胞の状態を整え細胞傷害性抗がん剤が作用しやすいがん微小環境を構築し、そこに細胞傷害性抗がん剤を組み合わせることで、これまで化学療法に抵抗性を示していたがんに対する治療法が開発できるのではないかと考えました。

この仮説の検証のため、まずはがん細胞での Mint3-HIF-1 経路の役割と抗がん剤耐性の研究を行いました。その結果、がんの種類により異なるメカニズムで Mint3-HIF-1 経路が抗がん剤耐性にかかわることがわかりました。膵臓がんでは、Mint3-HIF-1 経路により SKP2 の発現が誘導され、細胞増殖や抗がん剤耐性が *in vitro*, *in vivo* の両方で促進されることがわかりました（Kanamori A, *et al.* *Oncogene* 2020）。一方、トリプルネガティブ乳がんでは、Mint3-HIF-1 経路は *in vitro* での細胞増殖や抗がん剤耐性にはかかわりませんが、*in vivo* での抗がん剤耐性を促進していること、そのメカニズムとして腫瘍組織中で Mint3-HIF-1 経路によるがん細胞の代謝適応が重要な役割を果たしていることがわかりました（Tanaka N, *et al.* *Cell Death Dis* 2023）。マクロファージでは Mint3 はがんの転移を促進することが明らかとなりました（Hara T, *et al.* *PNAS* 2017）。Mint3-HIF-1 経路による解糖系の亢進が、マクロファージの一種である炎症性モノサイトの転移先臓器への集積を促進しました。また、転移先臓器の炎症性モノサイト・転移関連マクロファージの VEGFA の発現も Mint3-HIF-1 経路で制御されます。この VEGFA により、血管内皮細胞に E-セレクトインが誘導されがん細胞の生存が促進し、さらに血管透過性が上がることで、がん細胞の血管外浸潤が促進されることがわかりました。これらの知見を基に Mint3 阻害化合物の探索を行い、naphthofluorescein (Naph) を同定しました（Sakamoto

腫瘍増殖抑制効果

細胞傷害性抗がん剤との併用効果

転移抑制効果

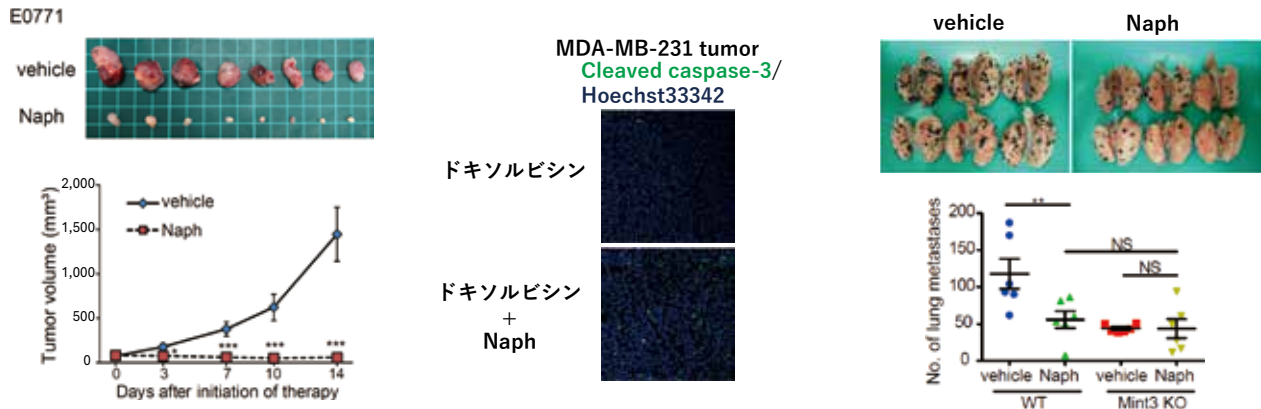


図 1 Mint3 阻害化合物 Naph の抗腫瘍効果
(Sakamoto T, et al: *Commun Biol* 2021 より改変)

T, et al: *Commun Biol* 2021)。Naph 投与により腫瘍増殖の抑制効果と細胞傷害性抗がん剤との併用効果，転移の抑制が確認され，本助成で支援していただいた研究のコンセプトを証明することができました（図 1）。残念ながら，Naph 自身は臨床的に使用できる化合物ではなかったため新たな Mint3 阻害化合物の探索を進めています。現在の研究室の仲間とともにがん微小環境や細胞間相互作用に関する新しい研究にもチャレンジしていこうと思います。





10年間の歩みと現在の私

名古屋大学大学院医学系研究科・腫瘍生物学
近藤 豊

私は2015年に、「がん細胞に特異的なエピゲノム機構の破綻とその制御法の開発」という研究課題で、公益財団法人小林がん学術振興会より第9回研究助成を賜りました。当時は名古屋市立大学に研究室を移して間もない時期であり、研究の推進にあたりたいへん貴重なご支援となりました。

私は消化器内科医として約9年間、主に一般病院で臨床に従事してまいりました。臨床現場で日々がん患者と接するなかで特に印象的だったのは、がん細胞の高度な浸潤・転移能でした。これは、がん細胞の高い可塑性を示唆する現象であり、臨床医としての関心を研究へと深める契機となりました。こうした臨床経験を通じて、がんの本質に迫るためにはその可塑性を支える分子基盤の解明が不可欠であると考え、特に遺伝子発現制御機構としてのエピジェネティクスに着目した研究を展開してきました（図1）。がん細胞にみられる悪性形質の背景には遺伝子変異をはじめとするゲノム異常に加え、可逆的かつ環境応答性に優れたエピゲノム異常が相互に作用し、細胞の多様性や可塑性の獲得に寄与していると考えられています。このように知見が徐々に蓄積されつつあったなか、2008年にがん細胞においてヒストンメチル化酵素 EZH2 による H3K27 メチル化が、DNA メチル化に代わる可塑性の高い遺伝子発現抑制機構であることを報告しました（*Nat Genet* 2008）。以来、主に EZH2 を中心としたヒストン修飾によるエピゲノム制御機構の解明に取り組み、難治性腫瘍として知られる脳腫瘍グリオブラストーマ（glioblastoma: GBM）を対象とした研究でエピゲノム異常の分子機構の詳細を報告してまいりました（*Oncogene* 2012, *J Biol Chem* 2012, *Cancer Res* 2013, *Nat Genet* 2015, *Onco-*

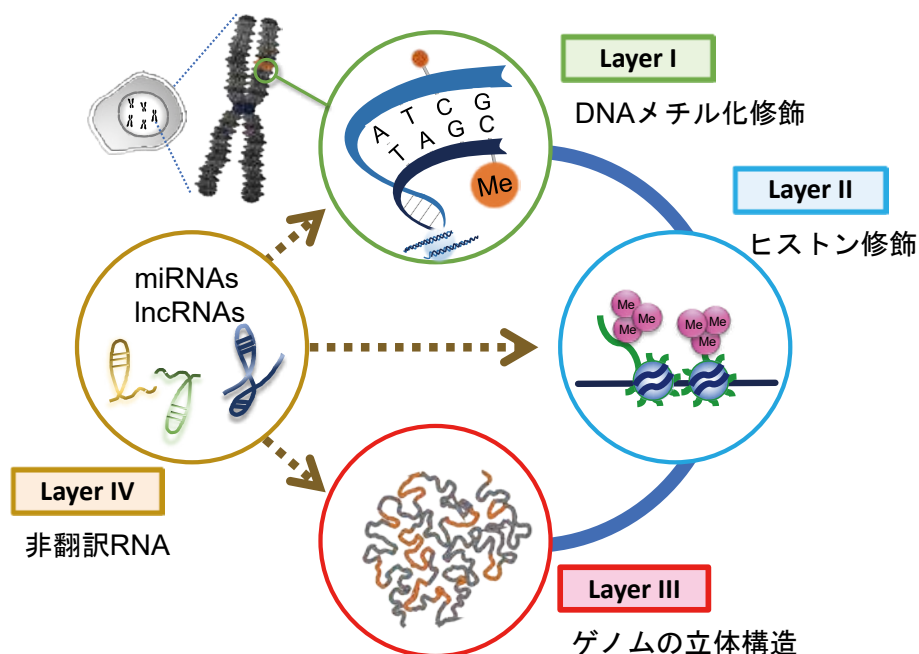


図1 核内においてDNAはメチル化などの化学修飾を受け、さらにタンパク質やRNAとの相互作用を介して三次元構造を形成し、ゲノム機能の制御に関与している。エピゲノムはその機能的な階層性に基づいて、Layer IからLayer IIIの3層に分類することができる。また、非翻訳RNAは各階層に作用し、ゲノムの三次元構造に影響を及ぼしている。

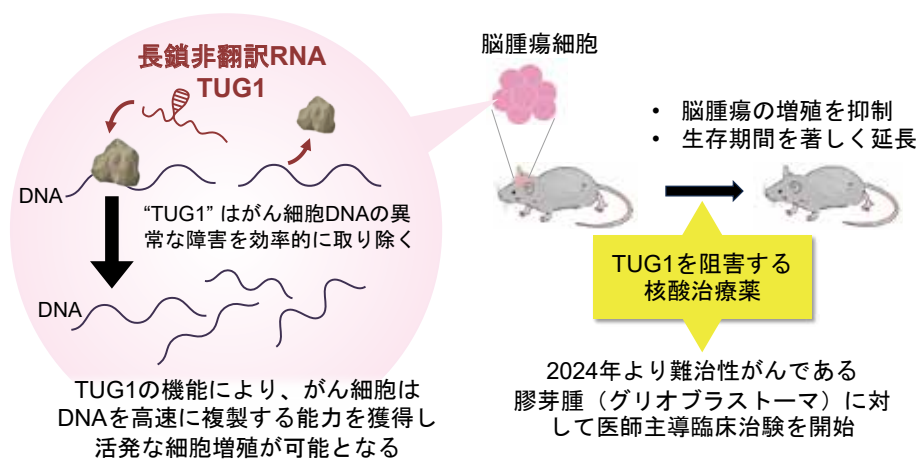


図 2 Taurine upregulated gene 1 (TUG1) と呼ばれる長鎖非翻訳 RNA は、様々ながん種において高発現している。TUG1 は DNA 複製ストレスの一因である R-loop 構造 (RNA:DNA ハイブリッド) を、ヘリカーゼの機能を介して効率的に解消する。増殖を繰り返すがん細胞において TUG1 は R-loop の解消を担う必須の分子であり、その発現抑制は DNA 損傷の蓄積と細胞死を誘導する。

gene 2017, *Cancer Res* 2019)。

第 9 回研究助成にご採択いただき、エピゲノムに関する研究をさらに進めるなかで、細胞核内でのゲノムおよびエピゲノム制御の原理に強い関心を抱くようになりました。とりわけタンパク質に翻訳されない長鎖非翻訳 RNA (long non-coding RNA: lncRNA) が、エピジェネティクス制御を含む様々な核内機構に関与している点に着目しました。まず、細胞の多様性や可塑性に深く関与するとされる「がん幹細胞」と呼ばれる細胞集団において発現が亢進している lncRNA の解析を行いました。その結果、Notch シグナル経路の下流で発現が制御されている taurine upregulated gene 1 (TUG1) を同定するに至りました。この研究で TUG1 によりクロマチン構造やマイクロ RNA との相互作用を介して、がん幹細胞性の維持に必要であることを世界で初めて明らかにしました (*Nat Commun* 2016)。

さらに研究を進めた結果、TUG1 は膠芽腫のがん幹細胞において発現が高だけでなく、他の臓器由来のがん細胞においても高発現する症例が確認されました。がん細胞株を用いた解析からは TUG1 を抑制することにより、がん細胞死が効率的に誘導されることが明らかとなりました。この知見を基に、様々ながん細胞における TUG1 の機能解析を進めたところ、TUG1 はがん細胞特異的に形成される RNA:DNA ハイブリッド構造 (R-loop 構造) の解消・抑制に関与し、この機能を通じてがん細胞の持続的な増殖を支えていることが示唆されました (図 2)。さらに、R-loop 構造はがん細胞の免疫環境にも深く関与することが示されています。一方で、正常細胞では R-loop の蓄積はほとんど認められません。以上より、TUG1 を標的とすることで、がん細胞に特異的な DNA 損傷と細胞死を誘導できる可能性が示唆されます。実際に、膠芽腫および膵臓がん細胞の移植モデルにおいて、TUG1 を標的とするアンチセンス核酸 (TUG1-ASO) を経静脈的に投与した結果、腫瘍組織の著明な縮小が認められました (*Nat Commun* 2019, *Cancer Res* 2021, *Nat Commun* 2023, *Cancer Sci* 2024)。

以上の知見を踏まえ、私たちは TUG1 に対するアンチセンス核酸 (ASO) のドラッグ・デリバリー・システム (DDS) として、東京大学の片岡一則博士 (現在: ナノ医療イノベーションセンター) らが開発した Y 字型ブロック共重合体 (Y-shaped block co-polymer: YBC ポリマー) を用い、直径 18 nm の極小ナノ粒子製剤 (TUG1-ASO/YBC 製剤) を共同で開発しました。本製剤を用いて膠芽腫を対象とした医師主導の第 I 相臨床試験が 2024 年 2 月より開始されており、安全性、薬剤曝露および予備的な治療効果についての評価が進められています。現在、予定された最大投与量での治療が実施されており、2025 年度内には患者登録が完了する見込みです (*BMC Cancer* 2025)。

公益財団法人小林がん学術振興会より研究助成をいただいてから、おかげさまでおよそ10年が経ちました。この間、本当に多くの方々に支えられながら、研究を続けていくことができました。この場をお借りして、心より感謝申し上げます。研究成果の一部は臨床治験にまで進めることができ、少しずつではありますが臨床応用に向けた一歩を踏み出すことができたと感じております。これまでのご支援への感謝の気持ちを忘れず、がんで苦しむ方々のための新たな治療法の開発に少しでも貢献できるよう、精一杯取り組んでまいりたいと思います。今後ともご指導を賜りますと幸いです。





10年間の歩みと現在の私

岡山大学学術研究院・医歯薬学域 細胞生物学分野 教授
阪口 政清

公益財団法人小林がん学術振興会 第9回（2015年）研究助成のご支援を賜りまして誠にありがとうございました。助成金贈呈式の懇親会では、参加されていたあこがれの田上龍三先生にお会いすることが叶い、ご挨拶させていただきましたところ笑顔で気さくに対応くださり、それに感激していたことを今でも覚えております。おかげさまで研究が大きく発展しました。この機をお借りして深くお礼申し上げます。以下にこの10年間の研究と現状について順に述べさせていただきます。

まず、助成いただきました筆者の研究タイトルは「ヒト S100A9 ホモダイマーおよびヒト S100A8/A9 ヘテロダイマーに対する抗体製剤の開発によるがん転移制御の試み」です。S100A8 や S100A9 はヒトでは 20 種ある S100 タンパク質ファミリーに属する 10 kDa ほどの小さなカルシウム (Ca) 結合タンパク質で、シグナル配列がないにもかかわらず、炎症状態にあると炎症性部位（主として好中球）から活発に分泌されてくる特性があります。もちろんがんは生体内では新生物という名前が付く異物として存在すること、そしてがん細胞自身とがん細胞を取り巻く環境細胞が産生分泌する炎症性液性因子群など、これらに関与する「慢性的がん炎症」が生体内で起こってきますので、がん原発巣では S100A8/A9 ヘテロダイマー（S100A8/A9 と省略）分泌が顕著となります。おもしろいことに、この現象は転移前の肺などの臓器でも起こるのです。S100A9 ホモダイマー（S100A9/A9 と省略）や S100A8/A9 の過剰産生分泌は、がん原発巣微小環境やがん細胞が好む転移先となるいくつかの臓器に免疫寛容の状態を作ること、がん細胞自身を刺激して浸潤・転移能を促進すること、がん細胞を誘引することなどががん細胞にとって好都合となる多様な機能よりがんの転移性成長を促すのです。S100A9/A9 や S100A8/A9 が細胞に作用するには当然受容体が必要で、これらに対する新規受容体群を同定することにも成功しました。この幸運から、S100A9/A9 や S100A8/A9 の受容体群への結合を阻害する S100A9/A9, S100A8/A9 を標的とすれば、がんの転移が抑制される新しい抗がん剤が作れるアイデアが浮かんだのです。転移は複雑に制御されているので、同じ製剤で多くの転移現象を同じように制御することは難しいという考えや、がんの転移抑制を実際に臨床でどう評価していくのかなど多くの難しい課題があります。それで、残念ながら転移抑制剤は現状存在しません。しかし、がん患者の最も高い死因にがん転移があることから、当研究による転移を標的とした製剤の開発は将来必ず役に立つと思いました。S100A9/A9 や S100A8/A9 に対する中和能を有する抗体製剤は世界に先駆けた新しい開発でしたし、当時皮膚疾患で S100A8/A9 について共同研究していた日比野利彦先生（たいへん優しいお人柄で研究の虫でした。深く尊敬していました）が、がん転移が理由で志半ばで去られたことから絶対に成し遂げようという強い思いがありました。貴財団に採択されたことで、抗体の本格的な開発研究にこぎ着けることができたのです。当案件を支援してくださいました貴財団の皆様、審査委員の先生方に、今も、そしてこれからも変わらず心から感謝申し上げます。

当テーマ研究に至ったのは偶然ではなく、筆者のそれまでの他の S100 タンパク質（S100A11）の研究からきています。当時博士過程大学院生 [先々代の細胞生物学分野教授、難波正義先生の指導下（図 1）] であったころのテーマが、「ヒト細胞の不死化、がん化の分子機構のタンパク質レベルでの解明」でしたので、二次元電気泳動を駆使して細胞の不死化過程で発現減少するタンパク質として S100A11 を同定し、S100A11 が細胞質から核へ移行することが正常細胞の増殖の接触阻止を誘導することを明らかにしました。一方で、S100A11 の発現が様々ながん組織で上昇しているという報告があり、その意味を探るため検討を重ね



図1 筆者の博士課程大学院時代、先々代教授の難波正義先生と



図2 先代教授の許南浩先生と

S100A11 が分泌されて外から細胞に働くと、増殖を促進することを見いだしたのです [先代の細胞生物学分野教授、許南浩先生の指導下 (図2)]。S100A11 はその当時研究対象としてはレアで論文も10報にも満たなかったことを覚えています。ですので、抗体すら市販されておらず、新たな抗体作成のところでは相当鍛えられました。特に中和抗体作成のトライアンドエラーによるノウハウ獲得はこの時に習得できました。これは、後の他S100タンパク質の中和抗体開発に生きてきたわけです。当S100A11も研究対象として十分おもしろいのですが、がんや他炎症性疾患を対象とした場合、すべてのS100種を網羅した研究から、特にS100A8やS100A9が興味を引く対象となったのです。これらは、細胞外炎症性環境で他のS100種とは比較にならないレベルで存在し、がん細胞のみならずがんを取り巻く正常細胞群、遠隔の転移先となる臓器にまで効果を発揮し、がん細胞の転移性成長を促すのです。独自研究では、S100A8/A8は不安定で細胞に対する効能はそれほど高くない印象ですが、S100A9/A9やS100A8/A9は見いだした受容体群への結合が顕著で、これらに対する中和抗体はたいへん魅力的に感じました。ただ、開発途中の基礎研究から生体内で主として存在するのはS100A8/A9のほうで、がん細胞への効果を実際に反映しているのはこちらであるものと認識するようになり、中和抗体はS100A8/A9に対するものを最終的に狙うこととしました。

さて、開発研究がスタートし、この10年の歩みを簡単に述べますと、S100A8/A9中和抗体開発とS100A8/A9受容体群のがん転移における本態解明を同時並行で進めていました。基礎研究パートは抗体の効能根拠の理解に必須です。詳細は省きますが、おかげさまでがん転移を強力に阻害する最良の抗体クローンを得ることができましたし、機能がよくわかっていなかった受容体群の解析も大きく前進し、S100A8/A9と受容体群のがん転移における意義がまだ不完全ですがわかってきました。再度、貴財団関係の皆様とご協力いただきました筆者の数多くの同志に感謝申し上げます。

抗体の最終目的は臨床に上げることですが、がん転移を標的とするのは現状ハードルが高すぎます。ですので現在は、まずは他難治性炎症性疾患への臨床適用 (開発抗体は他難治性炎症性疾患に広く効果があることがわかってきました) をめざし、企業と共同でJST, AMED, 文部科学省からありがたいご支援をいただきながら、製薬化に一步一步進めていくストーリーを描いています。また、基礎研究ではS100A8/A9の機能は多様で、まだまだいろんなことが次々とわかってきています。私はまだまだ元気ですので、時間をうまく使って自身の手を動かしてスタッフとともにベンチワークを行っています。新しい発見は最上の喜びなので人任せにはしたくありませんし、自身が研究下にいますと生徒たちやスタッフたちの関係やいろんな状況がみえてくる利点があります。たまの飲み会もよい場だと思います (図3)。そのような状況で研究を進めており、他の興味をもつS100種に関しましても数多くのトピックを得ることができてきました。一つ一つ大事に研究データを取っています。S100タンパク質は筆者にとっては大学院生の時に会って、それ以来夢中になって研究を続けている大切な研究対象です。強い縁を感じています。

現在では、S100A8/A9やS100A11のみならず、すべてのS100種に対する抗体を開発し、S100種を網羅し



図3 筆者はお酒があまり飲めないのですが、弟の阪口義彦（徳島文理大学薬学部准教授）から森伊蔵の焼酎をいただいたので皆でパーティーを、難波正義先生が来てくれました。

た研究に発展を遂げつつあります。S100種はがんを含む幅広い炎症性疾患に大きくかかわってきており、筆者たちの研究によって各S100種の疾患への重要性が徐々に解明されようとしています。この全体像を明らかにし、新たな概念に基づく効率的な治療法の開発を進め、その成果を順次臨床に橋渡しさせていただく体制を整えていきたいと考えております。これには先立つS100A11とS100A8/A9抗体の開発研究のノウハウが役立っています。最後になりますが、貴財団の益々のご発展を心より祈念致します。





小島 操子 先生を偲んで

小林がん学術振興会 理事
 聖路加国際大学 臨床教授
 がん看護専門看護師
 中村めぐみ

前理事の小島操子先生が2025年5月28日にご逝去されました。悲報に接し、深い悲しみと寂しさを感じていますが、同時に感謝の気持ちでいっぱいです。

小島先生はがん看護の礎を築いた第一人者で、先生の教えを受けた門下は数えきれないと察します。先生は、1965年にフルブライト奨学生としてニューヨーク大学でがん看護課程を修め、1976年にミネソタ大学大学院修士課程を修了されました。帰国後、千葉大学助教授を経て、1983年に聖路加看護大学成人看護学教授に就任されました。

私は1988年から2年間、大学院で小島先生のご指導を仰ぎました。当時私は聖路加国際病院内科病棟に5年間勤務し、がんと壮絶な闘いや苦悩を目の当たりにし、看護師（当時は看護婦）として何かできることを身に付けたくて修士課程に進学しました。先生は大学院生によく「empty your cup」とい

うたとえ話をしてくださいました。すでに持っている知識が多くあると新しいものが入らないので、いったん空にしてくださいという意味です。私が大学院に入ったばかりのころ、臨床経験しかない私は他の院生の知識量の多さに圧倒され、とてもついて行けないと小島先生に相談したことがありました。その時この比喩を引用して、「あなたは他の院生よりたくさんのお話を学べるということよ」と励ましてくださり、続ける後押しとなりました。とはいえ、先生のご指導はなかなか厳しく、事前学習と英語の論文抄読に四苦八苦したものでした。私の時代はまだがん看護の専門看護師を育成する課程は存在しませんでしたので、修士論文のテーマとしてがん看護を取り上げました。先生の手厚いご指導のお陰で何とか修了でき、私は大学院で学んだことを臨床に活かしたくて病院に復職しました。



2019年度研究助成金贈呈式

—小島操子先生のご略歴—

1959年 岡山大学医学部附属看護学校卒業
 1976年 ミネソタ大学大学院修士課程修了
 1977年 千葉大学看護学部 助教授
 1983年 聖路加看護大学 教授
 1994年 聖路加看護大学看護学 部長
 1998年 大阪府立看護大学 学長

2001年 日本がん看護学会 理事長（2007年2月まで）
 2005年 大阪府立大学 名誉教授
 2005年 聖隷クリストファー大学 教授
 2007年 聖隷クリストファー大学 学長
 2017年 聖隷クリストファー大学 名誉教授

そのころ、小島先生はがん告知を受けた患者の主體的ながんと共生を支える援助プログラムの開発に関する研究に取り組んでいらっしゃいました。そこで開発した「がんと共にゆったり生きる」というプログラムの効果を検証する臨床的研究に、私は協力させていただきました。その後長年にわたり、動向を踏まえて改善を加えながらこのプログラムを院内で継続し、先生はそれをととても喜んでくださいました。先生から学んだストレス-コーピング、危機理論、喪失と悲嘆などのキーコンセプトは今も役立っています。そして小島先生がご尽力されたのは、専門看護師制度の確立です。まず認定分野の特定から始まり、日本看護協会にその分野の専門性を明示する必要があります。先生からお電話をいただき、明日までにがん看護の専門性を示せるような事例をあげてほしいといわれ、夜勤の合間に眠っている場合ではないと必死で書いたことを思い出します。そして1996年に、がん看護分野と精神看護分野において第1回の認定試験が実施され、日本初のがん看護専門看護師が誕生しました。この時も先生から第1号になってほしいとエールを送られ、それを実現できたことは私の小さな誇りです。

また、先生は日本がん看護学会の理事長を6年間務められ、この時も私は理事の一人としてご一緒しました。当時はそれほどの規模ではありませんでしたが年々会員が増え、大きな発展を遂げています。そして先生は、2010～2023年まで小林がん学術振興会の理事を務められ、2024年より私が引き継ぎました。長年、選考委員としてご一緒させていただきましたが、がんにかかわる看護師の継続教育への熱意が伝わって参りました。私自身も先生から勧められ、第2回がん専門看護師海外研修に参加させていただき、先駆的なアメリカの病院の専門看護師(CNS)に接し、視野を広げることができました。

小島先生との思い出は、私にとってかけがえのない宝物です。先生から学んだことは、私のがん看護の実践者としての人生に大きな影響をもたらし、私がこの仕事に携わる原動力となっています。先生の教えは私たち門下の心の中で生き続けます。先生の遺志を引き継ぎ、これからもがん看護のさらなる発展に貢献できればと思っています。先生のご冥福を心よりお祈り致します。

(令和7年6月)

第 18 回研究助成の研究結果報告 (要旨)

<第 18 回先駆的研究助成 1 基礎>

AI を用いた DDS 最適化悪性腫瘍治療法の開発

国立研究開発法人国立がん研究センター研究所 がん RNA 研究分野
吉見 昭秀

研究結果: 本研究では, Ewing 肉腫におけるキメラ遺伝子 EWS-FLI1 の安定性制御に注目し, CRISPR スクリーニングにより m6A reader である蛋白質 X が EWS-FLI1 の mRNA 安定性を直接制御することを見いだした。また, 蛋白質 X と EWS-FLI1 が互いの発現を促進する positive feedback loop を形成していることを明らかにし, これが Ewing 肉腫細胞の蛋白質 X 依存性の原因であると考えられた。これらを標的として, 蛋白質 X と EWS-FLI1 の相互作用を特異的に阻害する antisense oligonucleotide (ASO) を設計し, ASO が強い抗腫瘍効果をもつことを見いだした。さらに, 機械学習を用いた lipid nanoparticle (LNP) の最適化により, Ewing 肉腫特異的に送達効率の高い ASO-LNP-A を開発した。PDX モデルを用いた静脈内投与試験により, ASO-LNP-A は Ewing 肉腫に対して顕著な腫瘍抑制効果を示し, 非臨床 POC の取得に成功した。以上から, Ewing 肉腫に対する新規核酸医薬としての臨床応用が強く期待される結果が得られた。

泌尿器科腫瘍の免疫療法抵抗性に関わる因子の解明

国立がん研究センター研究所 免疫ゲノム解析部門
小山 正平

研究結果: 膀胱がんに対しては, 病期に応じて異なる治療法が用いられており, 非筋層浸潤型膀胱がん (NMIBC) には BCG 膀胱療法, 筋層浸潤型および転移性膀胱がん (MIBC・進行膀胱がん) には PD-1 阻害剤が一定の有効性を示している。しかし, いずれの治療法も奏効率や持続効果に限界があり, 特に進行期における最適ながん免疫複合療法は未だ確立されていないのが現状である。本研究では, 膀胱がんに対する新たな免疫複合治療戦略の開発を目指し, 病期ごとの異なる治療抵抗性のメカニズム解明に取り組んだ。具体的には, ① BCG 療法に対する非筋層浸潤型膀胱がんの治療抵抗性, ② 抗 PD-1 抗体単剤療法に対する筋層浸潤型膀胱がんの治療抵抗性という二つの異なる臨床背景に着目し, それぞれにおける免疫回避機構や腫瘍微小環境の特性を包括的に解析した。

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

東京大学医学部附属病院 消化器内科
山本 恵介

研究結果: 膵癌の約4割がセリン生合成酵素 PHGDH の発現を欠損しており（以下、PHGDH 欠損膵癌）、セリン欠乏条件下ではセリン合成ができず死滅する。こうした PHGDH 欠損膵癌は、膵臓原発巣では感覚神経からセリン供給を受けて生存するため、セリン制限食と神経新生の阻害剤により腫瘍増殖・進展を抑制できる。一方、進行膵癌症例の大多数が罹患する肝転移巣では、腫瘍微小環境中のどの間質細胞が PHGDH 欠損膵癌へセリンを供給するのかはこれまで不明であった。本研究では、マウス膵癌肝転移モデルを用いた検討により、PHGDH 欠損膵癌は肝転移巣近傍の肝細胞においてセリン生合成を誘導し、放出されたセリンを利用して増殖していることを見いだした。さらに、PHGDH 欠損膵癌が分泌する液性因子が、肝細胞におけるセリン生合成誘導の中心的な分子であることを明らかにした。現在、これらの因子・経路の阻害による抗腫瘍効果を、マウスを用いた前臨床モデルにおいて検討中である。

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

慶應義塾大学医学部 内科学（血液）教室
片岡 圭亮

研究結果: 本研究では、単一細胞マルチオミクス解析により、腫瘍周囲の免疫微小環境のリンパ腫発症・進展における役割を解明し、それらが治療標的となるかを検討した。その結果、ヒト PCNSL では、節性 DLBCL と比較して、疲弊 CD8 陽性細胞が増加し、クローン拡大が顕著であることが明らかになった。また、PCNSL マウスモデルを作製したところ、ヒト PCNSL で認められた微小環境が再現された。本モデルにおいて CD8 陽性細胞除去すると生存が短縮したが、4-1BB アゴニスト抗体を投与すると生存期間が延長した。この結果、PCNSL は節性 DLBCL とは異なる腫瘍微小環境を呈し、その変化が治療標的となり得ることを示唆している。

研究結果: 本研究では、病態解明が進んでいない希少脳腫瘍を対象に、ゲノム異常と起源細胞に着目して病態の理解を試みた。その結果、low-grade diffusely infiltrative tumor, SMARCB1-mutant (LGDIT) および central neurocytoma (CN) に関する新たな知見を得た。LGDIT はゲノム的に安定で増殖能の低い低悪性度腫瘍であり、LGDIT およびその類縁疾患である ATRT-MYC は同じ SMARCB1 異常に基づいて発生するものの、神経系とは異なる分化系統の未熟細胞を起源とし、起源細胞の違いによって異なる表現型を示す可能性が示唆された。一方、CN は安定したゲノム構造と単一細胞起源のクローン性を示し、腫瘍性疾患であることが支持された。さらに、一部の CN 細胞は MKI67 高発現かつ dividing radial glia 様の特徴を示し、CN の起源細胞である可能性が考えられた。また、EOMES 非発現およびニューロン様の発現パターンから、radial glia が中間前駆細胞 (IPC) を経ずに直接ニューロンへと分化する direct neurogenesis による腫瘍発生が示唆された。これらの結果から、LGDIT および CN のゲノムの特徴と起源細胞に関する理解が進み、病態解明に貢献する知見が得られた。

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

研究結果: 膵癌に特異的な薬剤抵抗性・免疫抑制性癌免疫微小環境 (tumor immune microenvironment: TIME) は、癌細胞への薬剤到達を阻害し、抗腫瘍性免疫細胞の流入を減少させ、免疫抑制性・腫瘍促進性免疫細胞を増加させることで、薬物療法への反応を低下させるとともに、腫瘍の進展を促進し、膵癌治療抵抗性の大きな原因の一つとなっている。プロリン異性化酵素である Pin1 はリン酸化タンパクの機能を制御し多くの癌関連シグナルを制御しているが、膵癌 TIME での役割は解明されていない。本研究では、膵癌 TIME を構成する各免疫細胞における Pin1 の機能を解明し、Pin1 を介した膵癌 TIME 制御による新たな集学的個別化治療戦略の開発を目指す。ヒト膵癌切除組織の免疫染色の結果から、膵癌 TIME に存在する各種免疫細胞に Pin1 の発現が認められた。TIME スコアリングから膵癌細胞、CAF 両方の Pin1 発現が高い群では、膵癌 TIME に浸潤する抗腫瘍性の免疫細胞は減少するが、免疫抑制性・腫瘍促進性の免疫細胞は増加した。また、RNAseq/scRNAseq の結果からマクロファージのサブタイプが薬剤抵抗性に関与することが示唆され、Pin1 は膵癌 TIME の heterogeneity 形成および治療抵抗性に大きな影響を与えていると考えられた。今後は膵癌 TIME モデルを用いて、さらに膵癌 TIME における Pin1 の機能解析を進めていく。

<第18回先駆的研究助成1 臨床>

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

三重大学医学部附属病院 消化器病センター
藤原 直人

研究結果: 本研究では、肝細胞癌（HCC）に対するアテゾリズマブ+ベバシズマブ（AB）療法の反応性を非侵襲的に、かつ結節個別的に予測することを目的として、組織 RNA シークエンスから得られる遺伝子発現シグネチャー（ABRS）に対応する CT 画像由来のラジオミクス・シグネチャー（ABRad）を同定・外部検証した。ABRad は CR/PR といった治療反応性の高い症例で有意に高値を示し、治療効果の高い腫瘍を有意に同定することが可能であった。一方で、PD/SD といった治療抵抗性症例の予測精度は限定的であった。これは ABRS がもともと PR 以上の良好な反応性を識別する目的で構築されていることに起因すると考えられた。今後は PD 結節に共通する特徴に着目し、「PD vs 非 PD」という臨床アウトカムに基づいた新たなラジオミクス指標の開発が必要である。以上、従来生検を必要としたマルチオミクス解析の知見を、非侵襲的な CT 画像に落とし込むという proof of concept としても重要な意義を有する。

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

九州大学病院 遺伝子細胞療法部
菊繁 吉謙

研究結果: 本研究においては治療抵抗性ヒト白血病幹細胞が代謝可塑性を誘導する分子メカニズムについて検討を行った。その結果、治療抵抗性ヒト白血病幹細胞は、グアニンヌクレオチド合成経路を活性化し、“ribosomal biogenesis”を制御することにより、下流で TP53 不安定化、MYC 発現亢進を誘導することで ATP 産生を酸化リン酸化（OXPHOS）から、解糖系メインのエネルギー産生に代謝をシフトするという代謝可塑性を獲得していることを見いだした。また、治療抵抗性ヒト白血病幹細胞はこの“ribosomal biogenesis”の制御を細胞内グアニンヌクレオチド濃度に非常に強く依存していることから、グアニンヌクレオチド合成阻害により impaired ribosome biogenesis checkpoint（IRBC）と呼ばれる代謝チェックポイントが誘導されることで、治療抵抗性白血病幹細胞が排除可能となることを本研究で明らかにすることができた。

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

国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科
米 盛 勸

研究結果: 上咽頭がん (NPC) は、EB ウイルス感染と強く関連している希少がんである。欧米諸国ではまれであるが、東南アジアでは罹患率が有意に高い。本研究は、NPC 患者の循環腫瘍 DNA (ctDNA) を含む包括的なゲノム解析と微生物解析を行った。日本、フィリピン、マレーシア、タイ、シンガポール、台湾、ベトナムの9施設で実施されたアジアの多施設共同前向き観察研究で収集した72人のNPC患者検体を用いて解析した。患者の年齢中央値は52歳で、53人(73.6%)が男性であった。患者はすべてアジア人で、詳細は以下のとおりである:ベトナム人23人、中国人15人、タイ人7人、台湾人6人、イバン人5人、フィリピン人4人、日本人3人、マレー人3人であった。72人中40人(55.6%)にctDNAの遺伝子変異が検出された。最も頻度の高い変異はTP53, NRAS および TGFBR2 であった。コピー数の変化は33例(45.8%)で観察された。20/72人の患者(27.8%)で包括的なウイルスおよび細菌分析が可能であり、17人の患者でEBウイルスが検出され、3人の患者ではいずれのウイルスも検出されなかった。すべての症例で放線菌が優勢であった。本研究ではNPC患者検体のゲノムおよび微生物解析を包括的に行い、様々なゲノムの特徴を検出するとともに背景に存在する微生物叢の特徴を解明した。その結果、嫌気性細菌がNPCの病因に関与している可能性が示された。

<第18回先駆的研究助成2 萌芽的研究>

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

朝日生命成人病研究所 附属医院

新井 絢也

研究結果: 癌は本邦およびアジア各国において、発生数・死亡数ともに頻度の高い癌種である。特に手術不能進行胃癌に対する癌薬物療法の奏効率は芳しくない。薬物治療抵抗性の原因には癌微小環境による影響が考えられ、腫瘍細胞と周囲の微小環境の相互作用が治療標的として考えられる。本研究では糖鎖に着目し、糖鎖を介した腫瘍細胞と間質の細胞（免疫細胞、線維芽細胞）の細胞間相互作用を解析して、新規薬物療法の開発することを目指す。予備的検討において、腸型胃癌はクラステリン蛋白に結合したマンノース糖鎖を異常発現しており、周囲の微小環境において、マンノース受容体を発現しているマクロファージが高度浸潤して、これらが腫瘍増殖とかかわっているかさらなる検討を進めた。まずクラステリン蛋白をノックダウンしたヒト胃癌細胞株（MKN45）を樹立し、nude mouse に移植して xenograft として腫瘍増殖の変化を確認した。結果として有意差はつかなかったものの、腫瘍径は縮小傾向となっていた。今後ノックダウン効率を上げた新たな細胞株で再実験を検討している。次にマンノースにより、マクロファージがどのような遺伝子発現の変化を来すか確認するために、マウス骨髄よりマクロファージを単離し、マンノースポリマーを添加し、RNAseq による遺伝子発現パターンを確認した。結果として、Cxcl5 や Cxcl10 といった M2 マクロファージ関連ケモカインの upregulation が確認された。最後に糖鎖による細胞間相互作用を解析するために、1 細胞糖鎖 RNA 同時解析を行った。まず正常細胞でのクラスタリングを行い、免疫染色結果と糖鎖解析の整合性を確認した。さらに種々の胃癌モデルマウスの腫瘍細胞と正常細胞に関してシングルセル RNAseq を行ったところ、腸型胃癌モデルにおいては、M2 マクロファージクラスターの増加がみられており、マンノース糖鎖による M2 マクロファージの活性化が考えられた。今後糖鎖発現パターンの変化による各種細胞クラスターの遺伝子発現の変化を解析し、新たな治療標的となり得る糖鎖を介したインターアクションの発見を試みる予定である。

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

東京大学生産技術研究所 生体分子設計工学分野

坪山幸太郎

研究結果: 細胞内のタンパク質同士の相互作用は有望ながん治療標的である。しかし、タンパク質の相互作用表面は平坦で小分子薬の結合に必要な「ポケット」がないことがほとんどである。抗体などはタンパク質相互作用を効果的に阻害できるが、細胞質内へ移行することは難しい。人工ミニタンパク質は安定な構造をもち、標的分子に強力に結合する有望な治療プラットフォームであるが、細胞内へ効果的に移行する人工タンパク質の設計法が不明であることが、臨床応用への足かせとなっている。そこで、大規模測定技術とデータ解析技術を組み合わせることで、効率よく細胞質へと移行可能な人工タンパク質の合理的設計法の確立を目標（図1）

としていた。細胞質内へと効率よく移行可能で標的と強力に相互作用する人工ミニタンパク質は、疾患の治療標的を大幅に拡充するものであり、革新的な医療を実現することが期待される。

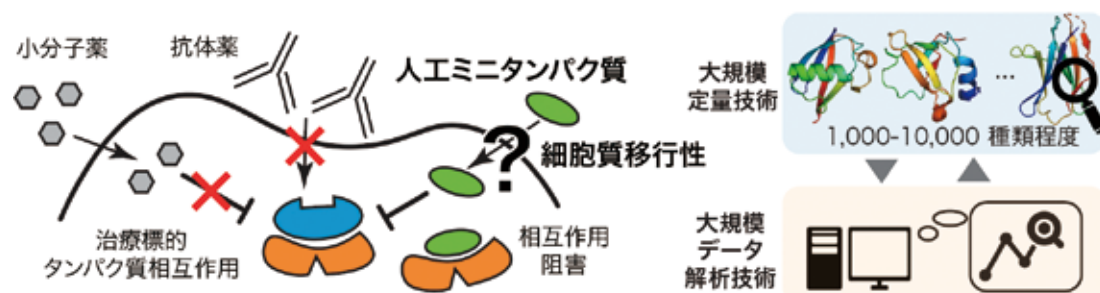


図1 本研究提案の概要，基本技術

BST2 に注目した非細胞周期活性白血病細胞の標的療法の開発

東京科学大学大学院医歯学総合研究科 血液内科学
雁金 大樹

研究結果: 急性骨髄性白血病は造血幹細胞から発生する血液悪性腫瘍であり、長期生存は3割という予後不良疾患である。大量化学療法が標準治療であるが、造血幹細胞移植なしには完治に至らないのが通常である。白血病幹細胞が自律的に静止期に入り化学療法から逃避し、再発に寄与するという白血病幹細胞理論が説明のために広く使われているが、実際には白血病幹細胞は静止期ではない。われわれの再検証では白血病は外因的な競合で、細胞周期非活性集団が形成される。その非活性シグナルの一つとしてBST2に着目した。実際BST2を欠損させると、ヒト正常造血幹細胞と急性骨髄性白血病の一部では生着率の増加を認め、BST2の発現が細胞増殖や細胞周期と関連していることを見いだした。また、BST2欠損の急性骨髄性白血病細胞は二次移植で有意に白血病発症能が亢進していた。これらの結果は、BST2の発現は細胞周期・増殖のみならず、自己複製能に寄与していることを示唆した。

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

九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学
河野 幹寛

研究結果: 原発性肺癌胸膜播種や悪性胸膜中皮腫 (MPM) は、胸腔内を病変の主座とする予後不良の悪性腫瘍である。胸腔内は胸膜中皮細胞に裏打ちされた広い空間であり、その腫瘍内微小環境は原発巣や固形臓器転移巣とは異なると考えられるが、詳細は不明である。本研究は、胸腔内マクロファージサブセット (small pleural macrophages: SPM と large pleural macrophages: LPM) に着目し、SPM が腫瘍免疫抑制に関与しているかを明らかにし、SPM を標的とした新たな免疫療法を開発することを目的とした。MPM マウスモデル・肺癌胸膜播種マウスモデルを作製した。MPM 進展に伴い、単球由来 SPM が腫瘍免疫抑制性に働く M2 phenotype を獲得していること、SPM にスフェア形成能を認め SPM が腫瘍増殖に促進的に働くことが明らかとなった。肺癌胸膜播種マウスモデルでも同様の検討を現在行っており、今後はヒト検体での解析、SPM に特異的に発現している遺伝子の同定ならびに SPM 阻害による抗腫瘍効果を検討する予定である。

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

国立がん研究センター研究所 分子腫瘍学分野

斎藤 優樹

研究結果: TP53 遺伝子はがんにおいて最も高頻度に遺伝子変異が認められる重要ながん抑制遺伝子である。従来、p53 変異体が抗がん剤の感受性に与えることが多数報告されているが、感受性を高めるとい報告と感受性を低下させるという報告がある。これは、p53 変異体ごとに抗がん剤感受性に与える影響が異なることが原因と考えられる。そこで、申請者は p53 変異体ライブラリを作成し、これを細胞株に導入した上で各種抗がん剤を投与し、その細胞増殖能を評価した。その結果、同じトポイソメラーゼ阻害薬である etoposide と irinotecan を投与した後の p53 変異体の相対的頻度が異なっており、p53 変異体ごとの etoposide と irinotecan の感受性が異なることを見いだした。また、同じ薬剤であっても p53 野生型細胞株に導入した時と p53 欠失細胞株に導入した時も、感受性が異なっていた。このことから p53 変異体が薬剤感受性に与える影響は多様であり、変異体の種類だけではなく薬剤の種類や野生型 p53 の有無によっても異なることを明らかにした。

脳腫瘍微小環境の特性に着眼した革新的がん治療法の開発

国立がん研究センター研究所 腫瘍免疫研究分野

熊谷 尚悟

研究結果: がん細胞は免疫応答に大きな影響を与えることから、がん細胞の進化により腫瘍間・腫瘍内不均一性のがん免疫治療奏効に大きく関与すると考えられる。がん細胞進化の大きな結果である転移と免疫応答の関連についても、脳転移病変に関してはがん免疫治療が奏効しない可能性も示唆されている。本研究課題において脳転移病変と原発性病変をペアで比較検討したところ、神経内分泌物質を起点として免疫抑制細胞が活性化し治療抵抗性を生みだしていることが判明した。これらの機構を元にして新たながん免疫治療戦略を提案していく。

<第18回先駆的研究助成3 創薬研究>

難治性悪性リンパ腫における新規光免疫分子の応用に向けた基礎的研究

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
仲宗根秀樹

研究結果: 血液腫瘍の一つである悪性リンパ腫 (malignant lymphoma: ML) は、高齢で発症する方も多く、腫瘍特異的に傷害し正常組織には副作用がない薬剤の開発が望まれている。われわれは、近赤外線照射後に初めて細胞傷害性を示す化合物に着目し、共同研究者 (慶應義塾大学薬学部 花岡健二郎教授) とともに新たな光免疫分子 (SiPc-1) を開発できた。この SiPc-1 の特性を光免疫療法として、難治性悪性リンパ腫に対する治療戦略に応用できないかと考え、SiPc-1・抗体複合体の合成とその抗腫瘍効果の可能性を検証した。特に日本に特有にみられ、リンパ腫のなかでも特に予後不良な疾患である成人 T 細胞性白血病/リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma: ATL) に着目し検証を行った。ATL 細胞に高発現している IL2RA (CD25) を標的抗原として、抗 CD25 抗体である basiliximab と SiPc-1 の複合体を合成し細胞株および患者検体に投与したところ、ATL 特異的な細胞傷害性を確認できた。今後、マウスモデルでの検証を重ねる予定である。SiPc-1 による戦略は、細胞療法や免疫療法との併用など応用が期待される。

TRIB1/COP1 を標的とする新規骨髄性白血病治療法の開発

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
角南 義孝

研究結果: 偽キナーゼ TRIB1 は AML 原因遺伝子であり、中心的な機能として E3 ユビキチンリガーゼ COP1 を介した顆粒球分化マスター制御因子 C/EBPα p42 の分解が知られている。私たちは、これまでに TRIB1 および COP1 を標的とすることで AML の悪性化を抑制できることを報告しており、TRIB1/COP1 による蛋白質分解系は難治性 AML の有望な分子標的となり得る。本研究では、TRIB1/COP1 を標的とする化合物の同定を目的としてセルフリーおよび細胞ベースの化合物スクリーニング系を構築し、さらにヒット化合物の検証のためのマウスおよびヒト AML 細胞を用いた前臨床モデルを確立した。加えて TRIB1 および CEBPA の発現が高い AML 患者群をデータベース解析により同定し、NPM1 変異陽性例がこれに相当することを見いだした。今後は、本研究で構築した評価系を用いた化合物スクリーニングを実施し、収集中の臨床検体を用いてヒット化合物の効果を判定していく予定である。

転写調節因子 BRD4 を標的とした膵がん治療薬の開発

横浜市立大学大学院 生命医科学研究科
小沼 剛

研究結果: 転写調節因子 BRD4 はがん原遺伝子である MYC の発現を制御する。このことから BRD4 は、白血病や様々な固形がんにおける創薬標的として知られている。これまでの研究において BRD4 の ET ドメインに結合する中分子ペプチド阻害剤を開発してきた。今回、これまでに創出したペプチドをさらに発展させることで、1 nM という極めて強く結合する環状ペプチドの開発に成功した。そこで、構造学的知見からこの環状ペプチドの ET ドメインへの結合様式を理解するため、核磁気共鳴法 (NMR) を利用して複合体の立体構造解析を行った。次に、環状ペプチドの抗腫瘍効果を確認するため、がん細胞レベルでの評価を行った。しかしながら、抗腫瘍活性をまったく示さなかった。これは環状ペプチドが細胞膜を効率よく通過しないことが原因と考え、環状ペプチドに細胞膜透過ペプチドを融合した新たなペプチドを開発した。その結果、膵がん細胞に対して抗腫瘍効果を示し、その IC50 は数 μM であった。今後、個体である膵がんモデルショウジョウバエを用いた活性評価を行う予定である。

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

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学
木嶋 教行

研究結果: 本研究では膠芽腫に対して新規の腫瘍抗原の同定を行い CAR-NK 細胞療法の治療の可能性について検討を行った。今回の研究では膠芽腫の患者由来腫瘍細胞を用いて膠芽腫には発現するが、非腫瘍性の脳組織には発現しない抗原を独自の手法でスクリーニングを行った。その結果、B7-H3、PTGFRN といった抗原が膠芽腫に特異的に発現していることを発見した。B7-H3 は正常組織にも一定割合発現がみられるが、脳腫瘍を含めた腫瘍組織で高発現していることが知られている。一方、PTGFRN は腫瘍組織での発現も高いが、心筋などの正常組織にも発現がみられることが報告されており、実際に CAR-NK 細胞療法へ応用する場合には、正常組織への毒性の可能性から考えると B7-H3 がよりよい腫瘍特異的抗原であることが示唆された。そのため B7-H3 を標的とした CAR-NK 細胞を作製し、これらの CAR-NK 細胞が抗腫瘍効果をもつかについて *in vitro* および患者由来腫瘍細胞を用いた動物実験モデルを用いて検証した。その結果、これらの抗原を発現する CAR-NK 細胞は *in vitro* では細胞障害性を来し、また患者由来腫瘍細胞およびその細胞を用いた動物実験モデルでも *in vitro* と同様に膠芽腫に対する抗腫瘍効果を示した。これらの結果より、B7-H3 を標的とした CAR-NK 細胞は膠芽腫に対して有効であることが示唆され、今後さらに検討を進めて臨床応用を目指す研究を継続している。

尿膜管がんの網羅的ゲノム解析に基づく Claudin18.2 標的治療の開発

国立がん研究センター研究所

田中 庸介

研究結果: 尿膜管がんは、5年生存率が10%未満の悪性度の高い腫瘍である。尿膜管がんは、胎生期の尿膜管遺残から発生すると考えられているが、その病態や分子生物学的特徴はその希少性のため、まだ十分に解明されていない。尿膜管がんの分子基盤と潜在的な治療標的を解明するため、48例の症例において全エクソームシーケンス、トランスクリプトーム解析、免疫組織染色を組み合わせた包括的な解析を行った。RTK/RAS/MAPK経路における遺伝子変異を60%の症例で同定し、これらは潜在的な治療標的となる可能性が示唆された。トランスクリプトーム解析により、尿膜管がんのサブタイプ特異的な発現パターンが明らかとなった。また、尿膜管がんにおけるCLDN18.2の発現を確認し、43.0%で免疫組織染色での発現が確認された。これらの研究結果から、尿膜管がんの分子生物学的特性および新たな治療標的を明らかにした。

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

金沢大学がん進展制御研究所 分子病態研究分野

本宮 綱記

研究結果: がんの転移過程では、がん細胞と周囲ニッチ細胞とのクロストークが不可欠である。しかし、その詳細な分子機構は不明な点が多い。ミトコンドリア内1炭素代謝は、核酸合成やアミノ酸代謝を担う代謝経路であり、細胞増殖にかかわることが知られている。しかし私たちの最近の研究で、この代謝経路を阻害することによって、腫瘍微小環境の性質にも大きな変化があることが解ってきた。本研究では、ミトコンドリア内1炭素代謝が腫瘍微小環境を制御する分子メカニズムを示し、がん転移を阻害するための新たなアプローチ法を開発する。ミトコンドリア内1炭素代謝を担うMTHFD1Lを乳がん細胞においてノックアウトしたところ、乳がん肺転移が著しく抑制された。このことは、MTHFD1Lを標的とした転移阻害薬の開発可能性を示している。そこで、私たちの研究室で構築したMTHFD1L酵素アッセイ系を用いて、MTHFD1Lに対する阻害剤スクリーニングを行った結果、複数の候補化合物を同定するに至った。現在、化合物のさらなるvalidationを進めており、転移阻害薬としての有用性を検討している。

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

千葉大学大学院薬学研究院 薬品合成化学研究室

山次 健三

研究結果: 高い標的選択性を有する抗体に高い殺細胞効果をもつ低分子薬物を共有結合させた抗体薬物複合体 (antibody-drug conjugate: ADC) は、高い治療効果と少ない副作用をもつ治療戦略として注目されている。しかし、抗体の機能を維持しながら個数および位置を制御して薬物を共有結合させることが困難であり、生成する複合体の不均質性に伴う抗体の凝集・体内動態制御の難しさが、ADC 開発の最大のボトルネックとなっている。本研究では、筆者らが開発を進めてきた改変ストレプトアビジンと改変ビスビオチンを活用した均質抗体ミメティクス薬物複合体 (antibody-mimetic-drug conjugate: AMDC) の詳細な特徴づけ、その改善、治療効果の実証を目的として研究を行った。その結果、本 AMDC が抗体ミメティクス：薬物比 1：2 の均質性を有すること、血中安定性を有すること、DNA ダメージ修復酵素阻害剤との合成致死効果により、がんの再燃を抑制した新たな抗がんモダリティとなることを実証できた。

公益目的事業 1

第 19 回表彰者・研究助成者

がん薬物療法に関する革新的治療法に対する表彰（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	吉村 昭彦	東京理科大学生命医科学研究所 分子病態学部門
	研究課題名	T 細胞疲弊と幹細胞メモリーを標的とした抗腫瘍免疫増強法の開発
	受賞理由	抗腫瘍免疫における T 細胞疲弊と幹細胞メモリーの実態把握に世界に先駆けて取り組み、NR4a ファミリー分子群の発見とその意義の解明の研究を進め、抗腫瘍免疫を増強する治療戦略の基礎を築いた業績は顕著である。
臨床	藤原 俊義	岡山大学学術研究院医歯薬学域 消化器外科学
	研究課題名	遺伝子改変ウイルス製剤を用いた革新的ながん治療のための創薬研究
	受賞理由	アデノウイルスを改変した腫瘍融解ウイルス療法の開発を黎明期からリードし、国際的にも優れた評価を受けている。さらに、テロメラーゼ特異的腫瘍融解ウイルス製剤や次世代型武装化アデノウイルス製剤を開発し臨床応用に至るなど、長年にわたる創薬研究の業績は顕著である。

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

	研究者氏名	所属機関名
基礎	垣内美和子	東京大学大学院医学系研究科 衛生学分野
	研究課題名	高度免疫逃避性ニッチェを標的とした胃がんの転移・免疫化学療法耐性に対する新規治療法の探索
	加藤 洋人	国立がん研究センター 先端医療開発センター 臨床腫瘍病理分野
	研究課題名	免疫レパトアの時空間的可視化技術の創出による新規がん治療バイオ医薬品の網羅的開発
	川内 大輔	名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・神経生物学分野
	研究課題名	テント上上衣腫においてアノキスを誘発する治療標的分子の同定と新規治療法の確立
	鈴木 隆史	東北大学東北メディカル・メガバンク機構 分子医化学分野
	研究課題名	KEAP1-NRF2 系の機能回復による新規薬物療法の開発
	高山 賢一	東京都健康長寿医療センター研究所老化機構 システム加齢医学
	研究課題名	治療抵抗性癌における RNA 結合タンパク質作用を標的とした治療薬の開発
臨床	松下 祐樹	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科（歯学系）硬組織発生再生学分野
	研究課題名	高質非天然ペプチド療法が拓くがん微小環境包括的制御メカニズムの解明
	飯田 忠	名古屋大学 光学医療診療部
	研究課題名	間質変容誘導による免疫チェックポイント阻害剤感受性改善薬の開発
	原田 和人	熊本大学病院 地域医療連携ネットワーク実践学寄附講座（消化器外科）
研究課題名	食道扁平上皮癌の老化リンパ節による免疫チェックポイント阻害薬耐性メカニズムの解明	
渡辺 隆太	愛媛大学医学部附属病院 泌尿器科	
研究課題名	PDX のシングルセル解析と空間的遺伝子発現解析の融合による神経内分泌前立腺癌の機序解明と新規治療開発	

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 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	伊藤 雄介	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所 がん免疫研究部門
	研究課題名	pore-forming toxin を応用した新規がん免疫療法の開発
	川崎 健太	慶應義塾大学医学部 腫瘍センター
	研究課題名	小細胞肺癌の転移幹細胞を標的とした新規治療法の開発
	千場 隆	がん研究会がん研究所 発がん研究部
	研究課題名	がん関連線維芽細胞の多様性獲得機構の解明と臨床応用
	中井 一貴	国立がん研究センター 先端医療開発センター 共通研究開発分野
	研究課題名	がん種横断的な表現型である染色体不安定性から迫るがん進展の本態究明及び新規薬物治療ターゲットの探索
	中川 拓也	千葉大学大学院医学研究院 健康疾患オミクスセンター
	研究課題名	染色体外 DNA を標的とした難治性ウイルス関連癌の新規治療戦略の構築
日比野沙奈	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	免疫チェックポイント阻害療法への抵抗性に関する新規腫瘍内 T 細胞集団の特性解明と標的治療への展開	

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
創薬研究	安達 圭志	山口大学大学院医学系研究科 医学専攻 免疫学講座
	研究課題名	PRIME CAR-T 細胞由来細胞外小胞を用いた固形がんに対する off-the shelf 免疫療法の概念実証試験
	大石 真也	京都薬科大学薬学部 薬品化学分野
	研究課題名	鏡像型低分子化抗体の創製基盤の確立とがん治療への応用
	進藤 直哉	九州大学大学院薬学研究院 生体分子情報学講座
	研究課題名	独自のリジン標的共有結合化学に基づくコバレント pan-KRAS 阻害剤の創成
	鍋倉 宰	愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫応答研究分野
	研究課題名	ナチュラルキラー細胞のがん免疫を活性化する創薬研究開発
	波多野浩士	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）
	研究課題名	機能的スクリーニングに基づく前立腺癌に対する放射線増感剤の同定
	武藤 淳	藤田医科大学医学部 脳神経外科
	研究課題名	インドシアニングリーン誘導体を活用した放射線治療薬の開発と難治性脳脊髄腫瘍への治療法の開発
薬師寺文華	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 創薬資源分子分野	
研究課題名	酵素複合体の活性化が拓く新奇ケミカルエピジェネティクス研究	

公益財団法人 小林がん学術振興会 第19回研究助成金贈呈式



2025年6月21日 経団連会館 ダイアモンドルーム 革新的研究, 先駆的研究1, 先駆的研究2 (萌芽的研究), 基礎的研究 (予防・診断・治療)



2025年6月21日 経団連会館 ダイアモンドルーム 先駆的研究3 (創薬研究)

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 JSMO/KFCR 公募型若手研究助成（日本臨床腫瘍学会）

（敬称略）

研究者氏名	所属機関名
青山 慧	東京医科歯科大学病院
研究課題名	新規キメラ抗原受容体を用いた革新的ながん治療の研究開発
稲垣 千晶	近畿大学医学部・大学院医学研究科
研究課題名	胃がん患者末梢血を用いた免疫チェックポイント阻害薬治療耐性に関わる代謝機構の研究
指宿 立	九州大学大学院医学研究院
研究課題名	オシメルチニブ耐性克服を目指した EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の AI 主導型マルチオミクス統合解析
熊谷 尚悟	国立がん研究センター研究所
研究課題名	悪性胸膜中皮腫に対する新たながん免疫治療開発
小西 達矢	愛媛大学大学院医学系研究科
研究課題名	On-target/Off-tumor 反応を克服する新規二重特異性抗体の開発
戸塚 猛大	日本医科大学大学院医学研究科
研究課題名	HER2 陽性固形癌に対する抗体薬物複合体のがん種横断的な耐性機構解明と克服
日野 俊哉	東京大学医学部附属病院
研究課題名	白血病幹細胞特異的な EVI1 の機能解析に基づく治療標的の探索
的場 優介	広島大学病院
研究課題名	卵巣明細胞癌における糖鎖認識蛋白 Galectin 3 の治療抵抗性への関与の解明
宮井 雄基	名古屋大学医学部附属病院
研究課題名	免疫チェックポイント阻害療法における細胞種別補体 C3 の機能を規定する分子基盤の解明
吉田 康将	名古屋大学
研究課題名	腹腔内臓器表面の微量腹水中細胞外小胞の多様性と卵巣癌進展における意義の解明

研究者氏名	所属機関名
諏訪 達也	京都大学医学部附属病院 放射線治療科
研究課題名	補体受容体 C5aR1 阻害剤を腫瘍微小環境が豊富な膵がんの新規治療薬として臨床応用するための橋渡し研究
藤居 勇貴	北海道大学大学院医学研究院 消化器外科学教室 I
研究課題名	メソテリンによる膵癌代謝リモデリングを標的とした次世代治療アプローチの開発
村主 遼	群馬大学大学院医学系研究科 総合外科学講座 肝胆膵外科学分野
研究課題名	転移性肝癌の腫瘍抑制性 CAF を活性化する新規治療戦略の確立
西村 貞徳	大阪公立大学 外科学講座 肝胆膵外科学
研究課題名	膵液 ENPP1 と STING 経路を標的とした膵癌微小環境“hot 化”戦略と新規治療法の創出
久野 真史	岐阜大学医学部 消化器外科・小児外科
研究課題名	膵癌グリコカリックスの超微細 3D マッピングとマルチオミクス統合による治療抵抗性機構の解明
井上 博之	京都府立医科大学 外科学教室 消化器外科学部門
研究課題名	イオン輸送体を標的とした胃癌における中皮間葉転換の制御と新規治療法の開発
高田 尚輝	大阪公立大学大学院医学研究科 整形外科学
研究課題名	滑膜肉腫のグルタミン代謝に着目した新規薬物療法の開発
辻野 拓也	大阪医科薬科大学医学部 泌尿生殖・発達医学講座 泌尿器科学講座
研究課題名	包括的網羅解析による膀胱がん個別化膀胱温存療法の実現と治療 QOL 向上
林 弘賢	岐阜大学大学院医学系研究科寄附講座 低侵襲・がん集学的治療学講座
研究課題名	がん細胞 Warburg 効果を標的とした核酸医薬の開発研究
山道 岳	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）
研究課題名	腫瘍横断的な骨転移診断における新規血液バイオマーカー GDPP の臨床実装に向けた多施設共同研究

研究者氏名	所属機関名
石野 貴雅	岡山大学学術研究院医歯薬学域 腫瘍微小環境学分野
研究課題名	がん免疫療法と発がんの関係解明
CHANG YU-HSUAN	東京大学大学院新領域 創成科学研究科
研究課題名	単球性白血病に対する SETDB1 阻害剤の開発および NK 細胞免疫療法との併用戦略の構築
PALIHATI MAIERDAN	公益財団法人がん研究会 がん研究所 がん生物部
研究課題名	乳がんの晩期再発における核内ノンコーディング RNA 複合体の機能解析
竹田 淳恵	国立がん研究センター研究所 がん進展研究分野
研究課題名	骨髄性造血器腫瘍におけるがん遺伝子増幅と染色体外 DNA を標的とした治療法の開発
萬 顕	札幌医科大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座
研究課題名	舌がん微小環境の多様性の解明と腫瘍間質を標的とした革新的治療法の開発
軸屋 良介	横浜市立大学大学院医学研究科 泌尿器科学
研究課題名	細胞増殖制御機構に着目した新規腎癌治療標的の同定
柴田智華子	がん研究会がん研究所がんエピゲノム研究部
研究課題名	腫瘍内不均一性の増大を介した薬剤耐性獲得における染色体外 DNA の機能的役割の解明
比嘉 綱己	東京科学大学 制がんストラテジー研究室
研究課題名	p57 陽性がん幹細胞を標的とした胃がんの新規治療戦略の確立
長尾有佳里	名古屋大学医学部附属病院 産科婦人科
研究課題名	EV シートによる革新的卵巣がん細胞外小胞解析と臨床応用
池上 政周	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	がんゲノミクスリアルワールドデータの統合解析ポータルの開発



T細胞疲弊と幹細胞メモリーを標的とした 抗腫瘍免疫増強法の開発

東京理科大学生命医科学研究所 分子病態学部門
吉村 昭彦

要旨 免疫チェックポイント阻害療法は画期的な治療法ではあるものの、治療に応答性が低いがん患者も多いことが知られている。また、CAR-T療法は血液がんには大きな成果を上げてきたが再発や高齢者での治療効果の低下、固形がんへの無効性など様々な問題が指摘されるようになった。患者検体の scRNA-seq 解析から免疫療法抵抗性の原因の一つが幹細胞様メモリー T 細胞 (T_{SCM}) の減少と T 細胞疲弊 (T_{EX}) の増加であることが明らかにされている。われわれは、少なくとも一部の疲弊関連遺伝子は Notch 刺激などの培養条件によって抑制され、試験管内 T_{SCM}化が可能なことを示した。さらに T 細胞疲弊を誘導する遺伝子として、核内受容体 NR4a を発見した。NR4a は PD-1 などの免疫チェックポイント分子の発現を増強するだけでなく、サイトカインや細胞傷害性遺伝子の発現を抑制する。われわれは、ヒト CAR-T 細胞において NR4a を欠損させることで固形がんへも適応可能な CAR-T 療法が可能であることを示した。NR4a 阻害剤は Treg の抑制と CD8⁺ T 細胞の活性化を介して、抗腫瘍免疫を増強し得る薬剤となる可能性が示唆される。

はじめに

腫瘍を攻撃する主な T 細胞は CD8⁺キラー T 細胞である。胸腺で生みだされたナイーブ T 細胞は抗原に曝露されると増殖しエフェクター T 細胞 (T_E) となるが、やがて多くは死滅する。しかし、一部は記憶 (メモリー) T 細胞となり再度の抗原刺激に備える。メモリー T 細胞にはサブセットがあり、数段階のヒエラルキーが存在する (図 1)。幹細胞様メモリー T 細胞 (T_{SCM}) はナイーブ T 細胞に最も近く、ナイーブ T 細胞マーカーを発現すると同時に複数の活性化分子を発現し、分裂するとセントラルメモリー T 細胞 (T_{CM}) とエフェクターメモリー T 細胞 (T_{EM}) へと分化し、最終的に T_E に分化し、腫瘍を攻撃する。その後、死滅するか疲弊 T 細胞 (T_{EX}) となる (図 1)。T_{SCM} は殺細胞機能は低いが、最終的に最も多くの T_E を生み出すことができる。

T_{SCM} から T_E への分化は、特定の転写因子の段階的な発現または活性化によって制御される (図 1)。特に T_{SCM} などの若いメモリー T 細胞には、TCF1 (遺伝子名 *TCF7*) を高発現し、よくマーカーとしても

用いられる。その他、Eomes, Bcl6 など若いメモリーで高く、T-bet, BLIMP1, NR4a, TOX などが T_E や T_{EX} で高い。また、メモリー T 細胞の代謝上の重要な性質として T_{SCM} は酸化的リン酸化 (OXPHOS)、T_E や T_{EX} は解糖系を主要な ATP 産生系として使用している (図 1)¹⁾。T_{EX} では解糖系も OXPHOS も低下しており、ATP 産生能力が低い。

一方で、腫瘍内に浸潤するリンパ球 (TIL) の T 細胞についても幹細胞と疲弊の概念が提唱されている (図 2)。論文によって定義やマーカーは異なるものの、おおむね腫瘍に浸潤するメモリー T 細胞は、まず TCF1⁺の幹細胞様疲弊前駆細胞 [stem-like (precursor/progenitor) T_{PEX}] となり、それが持続的な抗原への曝露によりエフェクター疲弊前駆細胞 T_{EX} precursor (effector T_{PEX})、あるいは一過性の細胞傷害性疲弊細胞 (transitory effector-like exhausted T cells: transitory T_{PEX}) に分化し、IFN- γ と TNF- α を産生し高い攻撃能と増殖能によって腫瘍排除に関与する。さらに腫瘍内で分化が進むと PD-1, TIM3, LAG3, CD39 など複数の抑制受容体を発現し、機能を失い増殖できない完全疲弊 T 細胞

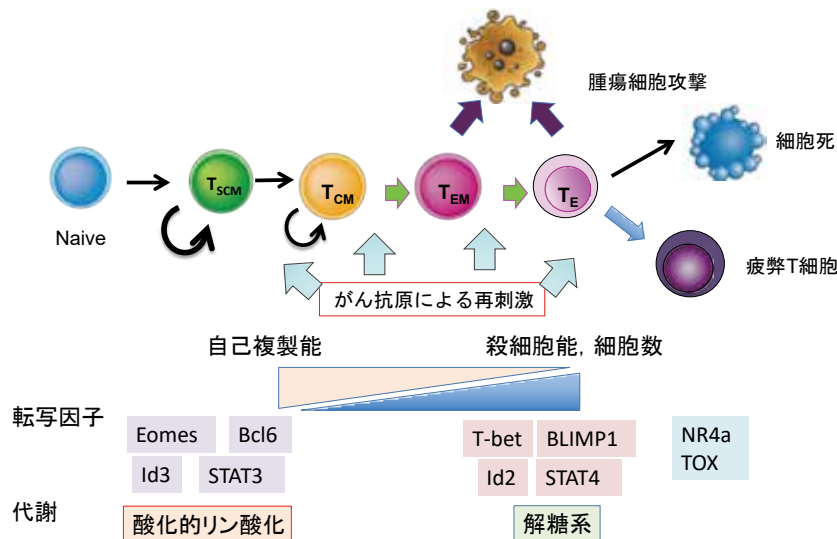


図 1 抗原刺激後の CD8⁺ T 細胞の運命
 ナイーブ T 細胞が対応する抗原によって活性化された後、一部が記憶（メモリー）T 細胞となる。メモリー T 細胞は、再刺激後、幹細胞様メモリー T 細胞（T_{SCM}）、セントラルメモリー T 細胞（T_{CM}）、エフェクターメモリー T 細胞（T_{EM}）、エフェクター T 細胞（T_E）に分化する。これ以外に組織常在性（レジデントメモリー: T_{RM}）もあるが省略する。T_{SCM} および T_{CM} は自己複製能が高く、再刺激後に多数の T_{EM} および T_E を生成する。標的細胞の殺傷活性は T_{SCM} および T_{CM} は低く、T_{EM} および T_E で高くなる。T_{EM} および T_E は最終的に死ぬか疲弊する。

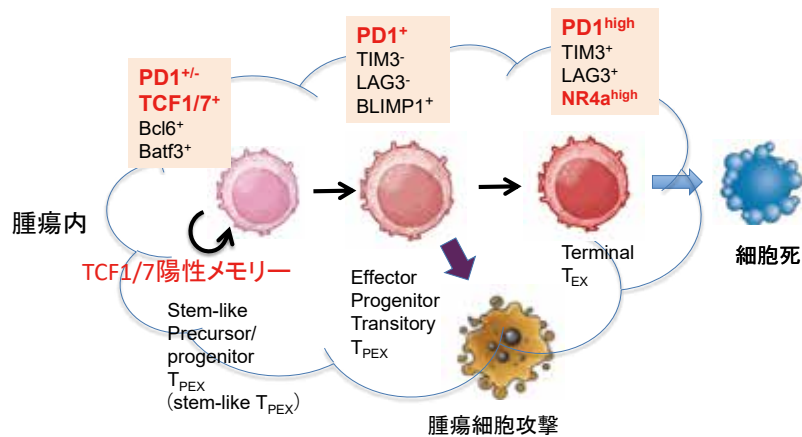


図 2 腫瘍内における幹細胞性 T 細胞と疲弊 T 細胞
 TCF1/7⁺の幹細胞様疲弊前駆細胞 [stem-like (precursor/progenitor) T_{PEX}] は自己複製能が高く、腫瘍殺傷能力の高いエフェクター疲弊前駆細胞（T_{PEX}）を生み出す。T_{PEX}は腫瘍環境や持続的な TCR 刺激により完全疲弊 T 細胞（terminal T_{EX}）となり、やがて死滅する。

(terminal T_{EX}) となる (図 2)。免疫チェックポイント阻害療法や CAR-T 療法の解析から、治療抵抗性の患者では幹細胞性のメモリー（T_{SCM} や stem-like T_{PEX}）が少なく T_{EX} が多いことが示されている。よって、がんの免疫療法を成功させるためには T_{SCM} を増やし T_{EX} を減少させることが重要と考えられる。

I. 試験管内 T_{SCM} 誘導法の確立

TCR-T や CAR-T 療法など「T 細胞移入療法」は

次世代のがん免疫療法として期待され、世界中で臨床応用が行われている。ただ高齢のドナーでは採取した T 細胞がすでに疲弊していたり、CAR 遺伝子導入後長期間の培養によっても T 細胞は疲弊すると考えられており、いかに T_{SCM} を増やすかが課題であった。われわれは、CAR-T 細胞作製後あるいは T 細胞活性化後に Notch リガンドを発現させたストローマ細胞（OP9-hDLL1）と共培養することで T_{SCM} 様細胞（induced T_{SCM}: iT_{SCM}）を誘導する方法を確立した²⁻⁴⁾ (図 3A)。iT_{SCM} 細胞はナイーブマ

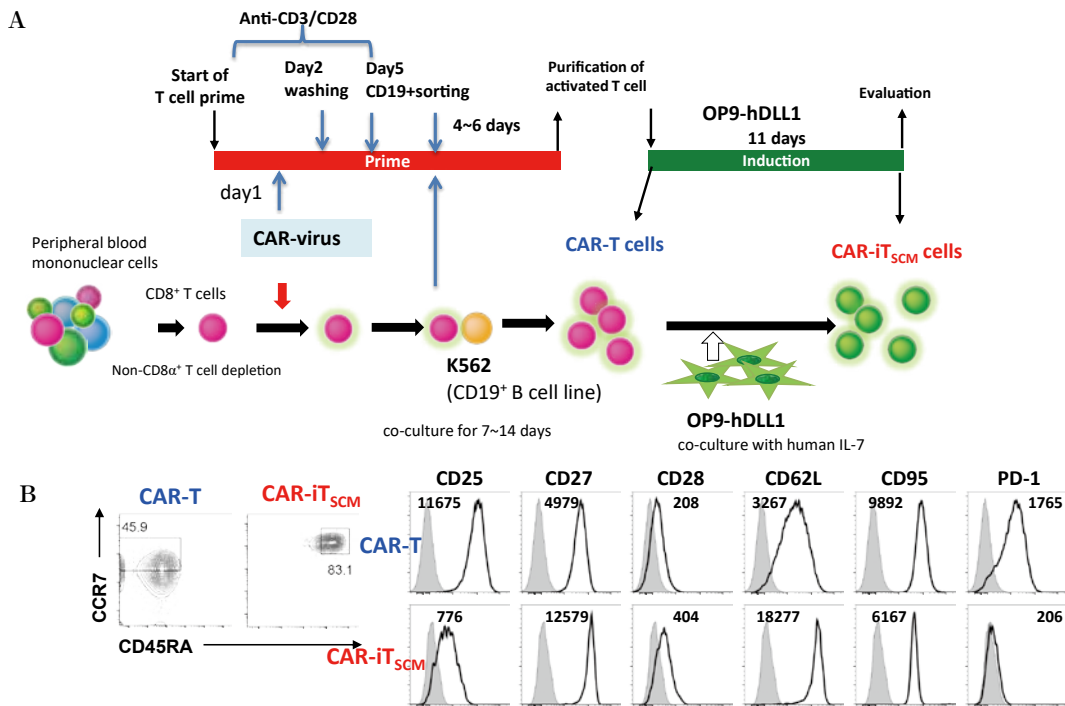


図 3 OP9-DL1 との共培養による CAR-iT_{SCM}細胞の誘導方法 (文献 3, 4 より改変)
 A: CD8⁺ T細胞を単離後レンチウイルスなどを用いてCAR遺伝子(この場合は抗CD19-CAR)を導入する。その後CD19⁺K562細胞で刺激(prime)して活性化/疲弊を誘導する。次にOP9-hDLL1との11日間の共培養によってCAR-iT_{SCM}細胞を誘導する(induction)。
 B: 活性化CAR-T細胞とCAR-iT_{SCM}細胞の細胞表面マーカーの違い。CAR-iT_{SCM}細胞はCCR7⁺CD45RA⁺のナイーブ形質を示し、PD-1のような疲弊マーカーの発現が低下している。

カーと活性化マーカーを同時に発現しているがPD-1やCTLA4といった疲弊マーカーは発現していない(図3B)。このiT_{SCM}細胞は生体内において強い増殖能力を示し、また長期生存能を示した。さらに担癌マウスへ投与すると、活性化T細胞やナイーブT細胞よりも強い抗腫瘍効果が得られた。T_{SCM}化のメカニズムの解明を行ったところ、iT_{SCM}細胞ではテロメアの伸長が起きており、一部のテロメア合成酵素の発現が亢進していた。さらにOXPHOSに関連する遺伝子が高発現していた。実際にFluxアナライザーで呼吸を調べたところ、脂肪酸酸化依存性のミトコンドリア呼吸が強く活性化されていた⁵⁾。これらの原因を解明するために遺伝子発現を精査したところ、iT_{SCM}細胞においてNotch刺激によって転写因子FOXM1が誘導されること、FOXM1の強制発現によってiT_{SCM}細胞の表現型の一部が再現できることを見いだした⁵⁾。

II. iT_{SCM} 誘導のフィーダーフリー化

OP9-DL1共培養は優れたiT_{SCM}誘導系ではあるが、マウス由来の生細胞を用いる点で実用化には

ハードルが高い。そこでOP9-DL1を必要としないフィーダーフリー化をめざした。まずNotchシグナリングの導入のため、Notchリガンド(hDLL1)のFc融合タンパク(Notch-L)を作製し、プレートコートすることでNotchシグナルの導入を可能とした。次にフィーダー細胞の培養上清に含まれるCAR-iT_{SCM}誘導を促進する因子のスクリーニングを行った。既報にあるOP9由来の主要な分泌タンパク質17種類をそれぞれCAR-T細胞に添加しナイーブ(CCR7⁺CD45RA⁺)分画の増加を指標に検索したところ、CXCL12が最も強くナイーブ分画を誘導した。また、フィーダー細胞の培養上清中には含まれていないが、CAR-iT_{SCM}誘導を促進する因子としてIGF-Iを見いだした(図4A)。これらの因子を組み合わせて、CXCL12、Notch刺激、IL-7、IGF-Iで誘導したフィーダーフリー-CAR-iT_{SCM}(FF-CAR-iT_{SCM})は、フィーダー細胞で誘導したCAR-iT_{SCM}と同様にT_{SCM}の形質やT_{SCM}に特徴的な遺伝子プロファイルを示した。特に*TCF7*、*LEF1*、*EOMES*、*BCL6*などのメモリーマーカー遺伝子発現が高く、逆に*NR4A*、*BATF*、*IRF4*、*PRDM1*、*TOX*といっ

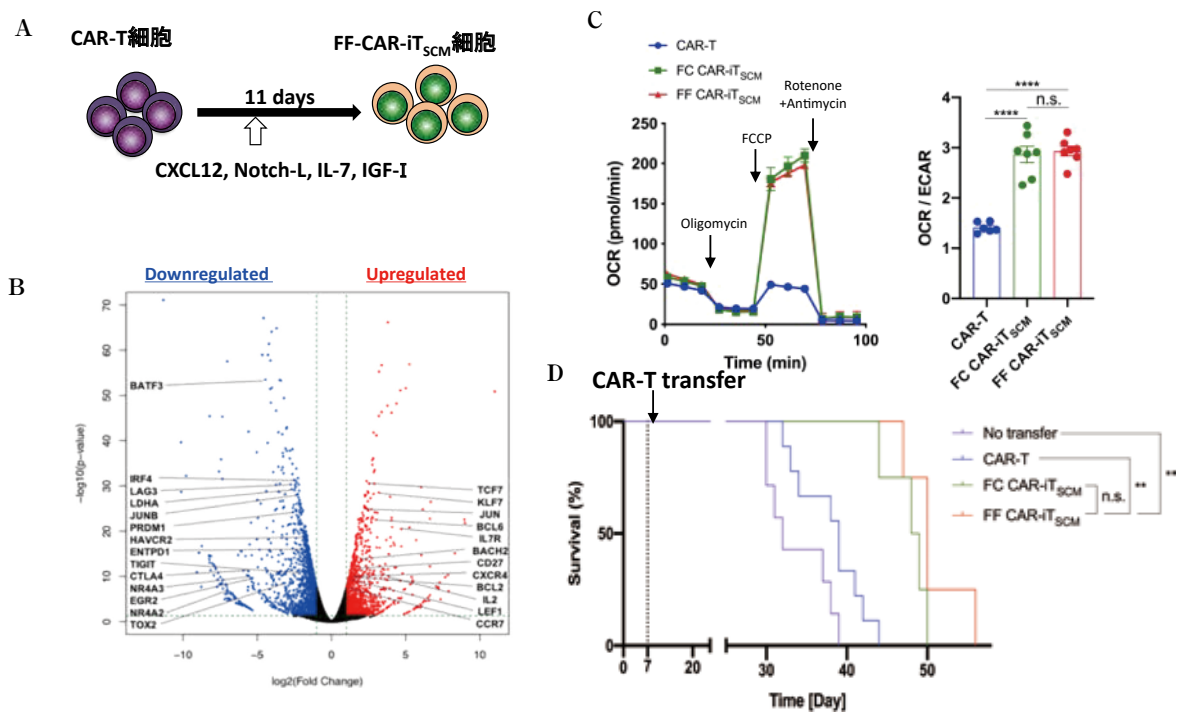


図 4 フィーダーフリー (FF)-CAR-iT_{SCM} 細胞の誘導方法 (A), 遺伝子発現 (B) および代謝 (C), 抗腫瘍効果 (D) の比較 (文献 6 より改変)

通常の CAR-T 細胞, OP9-DL1 で誘導した iT_{SCM} (FC-CAR-iT_{SCM}), フィーダーフリー (FF-CAR-iT_{SCM}). 酸素消費速度 (OCR)/細胞外酸化速度 (ECAR) は OXPHOS と解糖系の利用比を表す。(D) 白血病モデルマウスに対する CAR-T 療法の治療効果。移入なし群や CAR-T 群と比べて, フィーダー細胞で誘導した CAR-iT_{SCM} 群とフィーダーフリー法で誘導した CAR-iT_{SCM} 群では生存の延長効果が認められた。

た疲弊関連遺伝子の発現が低下していた (図 4B)。さらに呼吸も解糖系から OXPHOS への依存性の変化がみられた (図 4C)。また, *in vivo* において強力な抗腫瘍効果を発揮した (図 4D)。よって FF-CAR-iT_{SCM} は, 従来の CAR-T 療法に比べて, より抗腫瘍効果の高い CAR-T 療法として利用できる可能性が示された⁶⁾。

Ⅲ. T 細胞疲弊をつかさどる転写因子 NR4a の発見

先に述べたように T 細胞の疲弊化は腫瘍免疫の効果を減弱させるだけではなく, 免疫チェックポイント阻害療法抵抗性の原因となる。現在, 「いかに T 細胞疲弊を回避するか」という課題は世界的に精力的に研究されている⁷⁾。われわれは, まったく意外な方向から「T 細胞疲弊」の世界に参入することになった。われわれは, 長く「免疫寛容」の研究を行ってきた。免疫寛容 (immune tolerance) とは, ある特定の抗原に対する特異的免疫反応の欠如あるいは抑制状態のことをいう。われわれは, 免疫寛容を維持する分子として, 長年サイトカインのシグナル制御分子 suppressor of cytokine signaling (SOCS) の

研究を行ってきた。がんの免疫チェックポイント阻害療法の標的となる PD-1 や CTLA4 も免疫寛容を維持する分子の一つである。逆にいえば, 免疫寛容を人為的に破綻させることが免疫チェックポイント阻害療法の原理だともいえる。実は T 細胞疲弊も免疫学的には, 免疫寛容を担う仕組みの一つである。もう一つの免疫寛容の重要な機構として制御性 T 細胞 (Treg) がある。われわれは, Treg の研究過程で Treg のマスター遺伝子, Foxp3 の転写を直接活性化し, Treg の胸腺内分化に必須の役割を果たす転写因子として核内受容体 NR4a ファミリーを発見した⁸⁾ (ヒトでは NR4A と表記) (図 5)。NR4a は Treg の維持にも必要で, NR4a 欠損 Treg は Foxp3 発現を失いやすく, Th2 および T 濾胞ヘルパー (Tfh) 細胞様に形質転換する⁹⁾。NR4a はクロマチンレベルで Foxp3 および *Irf4* (Eos) の発現促進と IL-4, IL-21 および IFN- γ を含むサイトカイン遺伝子の発現抑制を行うことで, 免疫寛容にとって必須の働きをしていることが明らかとなった¹⁰⁾。

なお, NR4a ファミリーは NR4a1 (Nur77 と呼ばれる), NR4a2 (Nurr1) および NR4a3 (NOR1)

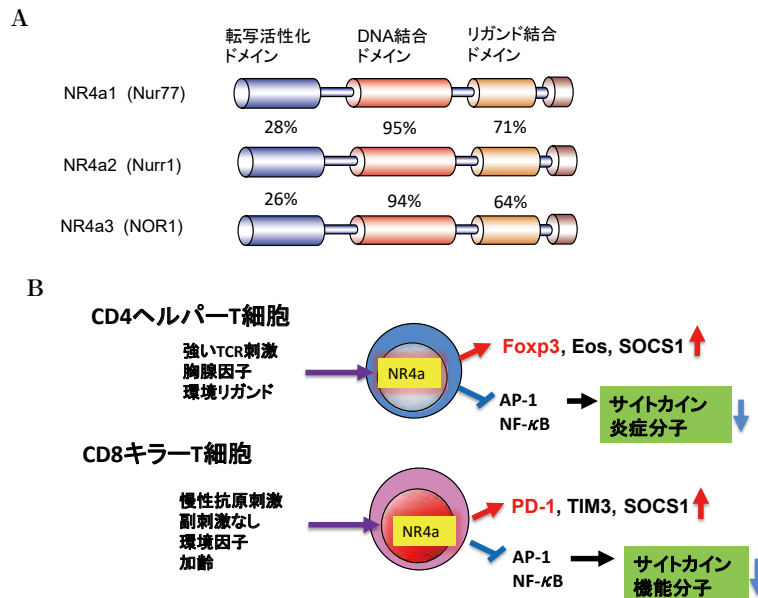


図 5 NR4a の構造と T 細胞における機能

A: 三つの NR4a の構造の比較。数字はドメイン間の NR4a1 との相同性を示す。転写活性化ドメインは似ていないが DNA 結合ドメインやリガンド結合ドメイン、C 末端の領域は極めて相同性が高い。
 B: Treg および CD8⁺ T 細胞における NR4a の機能。NR4a は Treg においては強い TCR 刺激によって、CD8⁺ T 細胞においては慢性的な抗原刺激によって誘導され、Foxp3, Eos (*Irf4*), PD-1, TIM3 などの発現を直接亢進し、一方でサイトカインや殺細胞遺伝子発現は NF-κB や AP-1 を制御することで抑制する。

からなる核内オーファン受容体型転写因子である (図 5A)。この三つは DNA 結合ドメインがほぼ同じ構造であるために、同じ DNA 配列を認識すると考えられている。線虫から哺乳類まで広く保存されており、代謝調節、寿命、分化制御など多彩な機能を有することが知られているが、哺乳類では三つの機能的重複があるため細胞ごとの理解は遅れていた。われわれの研究によって、NR4a が T 細胞における免疫寛容に重要な役割を果たすことが初めて明らかにされた。

では CD8⁺ T 細胞ではどうか？ 米国 Anjana Rao らのグループは長く T 細胞疲弊の研究を行っていた。彼女らは T_{EX} のゲノムワイドの ATAC-seq 分析を行った結果、PD-1 や TIM3 などの疲弊 T 細胞に固有な染色体のオープン領域には、NFAT および NR4a のコンセンサス結合サイトが存在することを見いだした¹¹⁾。たとえば、マウス T_{EX} における PD-1 の安定した高い発現には PD-1 をコードする *Pdcd1* 遺伝子座の 23 kb 上流エンハンサーが重要な役割を果たすが、このエンハンサー領域には三つの NR4a 結合配列と二つの NFAT 結合配列が含まれている¹²⁾。われわれは Rao らと共同研究を行い、各 NR4a 因子の過剰発現は T_{EX} と同様の遺伝子発現プ

ロファイルを示すこと、逆に全 NR4a 転写因子を欠いている T 細胞は PD-1^{high} TIM3⁺ の疲弊分画が減少することを確認した¹³⁾。NR4a は抑制性受容体 PD-1 や TIM3 の染色体領域に直接結合してクロマチンを開いて発現を上昇させ、一方でサイトカインなどの発現が抑制されるべき遺伝子については NF-κB および AP-1 を阻害することでクロマチンを閉じさせることが示された (図 5B)¹³⁾。

同時期に Liu, Dong らも NR4a1 がアナジーと呼ばれる T 細胞の不应答性に寄与する重要な因子であることを報告した¹⁴⁾。NR4a1 は TCR 刺激で発現が強く誘導されるが、副刺激があるとむしろ抑制される。すなわち、副刺激なしでの TCR 刺激のみの状態では NR4a1 の発現が高く T 細胞は機能を失う。彼らも NR4a1 が Foxp1 や PD-1 などのアナジー関連遺伝子の発現を上げ、また AP-1 による転写を阻害することを示している。彼らは NR4a2 や NR4a3 の関与については調べていないが、われわれの T 細胞特異的 NR4a1, 2, 3 のトリプルノックアウト (TKO) マウスは生後 2, 3 週という超早期に全身炎症で死亡する⁸⁾。これは Foxp3 欠損マウスの死亡週齢よりも早いことから、NR4a が Treg 以外のアナジーなどの免疫寛容機構にも寄与している可能性は

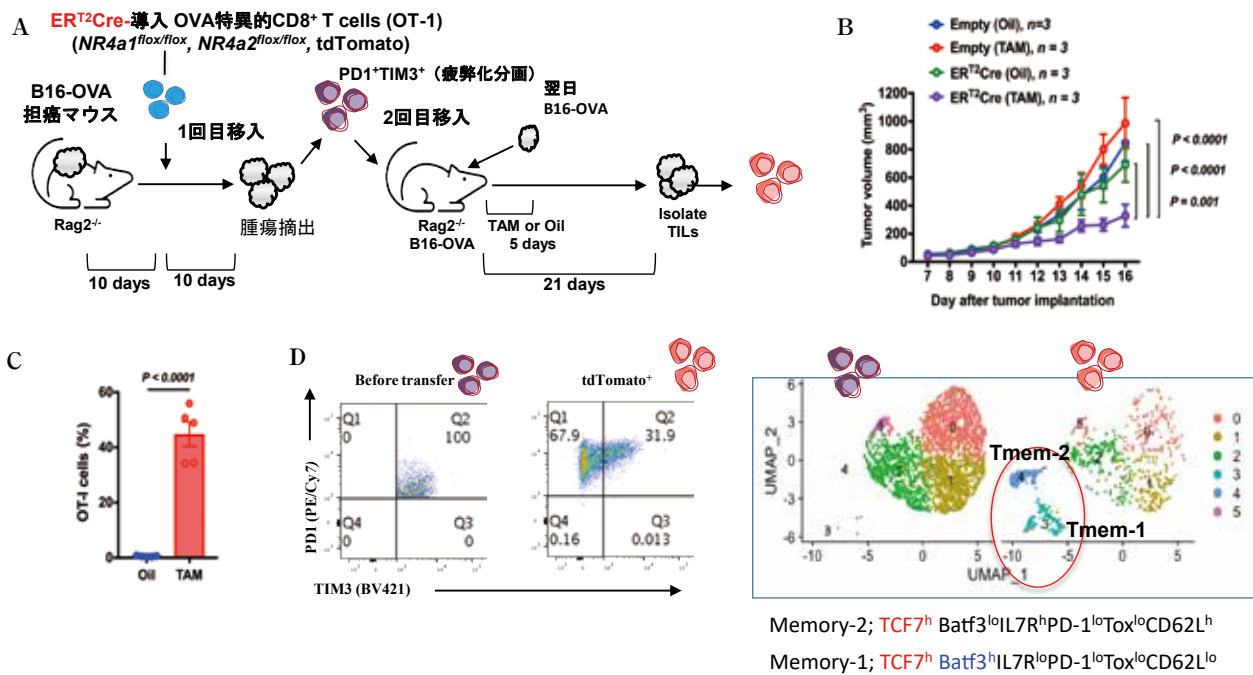


図 6 NR4a1/2 の欠損は疲弊化 T 細胞を $TCF7^+$ 幹細胞様 T_{PEX} 細胞に転換する (文献 15 より改変)
 A: 実験の概要。担癌マウスより疲弊した $PD-1^+TIM3^+CD8^+$ T 細胞を単離し、次のマウスに腫瘍とともに移入する。
 B: 二次移植後に NR4a1/2 を欠損させると腫瘍の増大が低下する。
 C, D: (C) この時、野生型 T 細胞は二次移植によって消失したが、誘導的に NR4a1/2 を欠損させると T 細胞は増殖し、 $PD-1^+TIM3^-$ T_{PEX} 分画が出現した。(D) scRNA-seq 解析よりこの分画には $TCF7^+$ の若いメモリー T 細胞が含まれていることが明らかとなった。

高い。

IV. マウスを用いた NR4a 欠損による抗腫瘍効果の検証

そこで CD8Cre を用いて $CD8^+$ T 細胞特異的 NR4a1/2 マウスを作製し、担癌モデルでの解析を進めた。 $CD8^+$ T 細胞特異的に NR4a1 および NR4a2 を欠損させると腫瘍浸潤リンパ球内の T_{EX} が減少し、強力な抗腫瘍効果が得られることがわかった¹⁵⁾。

さらに興味深いことに一細胞 RNA 解析(scRNA-seq) 解析から、NR4a1/2 の欠損によって T_{EX} 分画が減少するだけでなく、 $TCF1^+$ の stem-like T_{PEX} が増加することもわかった。つまり NR4a1/2 の欠損は T_{EX} をより若いメモリー T 細胞に転換する可能性を示唆された。そこで次に連続的な T 細胞の移植を行う実験系を構築した (図 6A)。OT-1 トランスジェニック (Tg), ERT2Cre-NR4a1/2-flox マウスより $CD8^+$ T 細胞を単離し、OVA を発現する B16 メラノーマ細胞を移植した Rag2 欠損マウスに移入する。この段階では、T 細胞は野生型のままである。10 日後 TIL から $PD1^+TIM3^+$ の T_{EX} 分画を単離し、さらに

B16-OVA 腫瘍細胞とともに Rag2 欠損マウスに二次移植した。二次移植後タモキシフェン (TAM) 処理で、T 細胞から NR4a1/2 を欠損させると腫瘍体積は減少した (図 6B)。TAM 処理しなければ二次移植した T_{EX} は増殖できず、消滅した。しかし TAM 処理した腫瘍内では T 細胞の増殖がみられ (図 6C)、かつその表面マーカーは、移植前は $PD1^+TIM3^+$ のみであったものが $PD1^+TIM3^-$ 分画が出現していた (図 6D 左)。二次移入前の T 細胞と TAM 処理後の二次移植後の T 細胞を scRNA-seq で比較すると、TAM 処理によって二つの新しいクラスター (Tmem-1 と Tmem-2) が出現していることがわかった (図 6D 右)。trajectory 解析から $T_{EX} \rightarrow Tmem-2 \rightarrow Tmem-1$ への分化が示唆された。Tmem-1 と Tmem-2 はともに $TCF7$ 遺伝子発現が極めて高いことがわかった。このことは NR4a をなくすことで、 T_{EX} が若い幹細胞性の stem-like T_{PEX} に再分化した可能性を示唆する¹⁵⁾。

NR4a 欠損による疲弊前駆細胞増幅の機構を調べるために、エネルギー代謝を調べた。NR4a1/2 欠損 $PD1^+TIM3^+$ T 細胞では OXPHOS と解糖系が強く

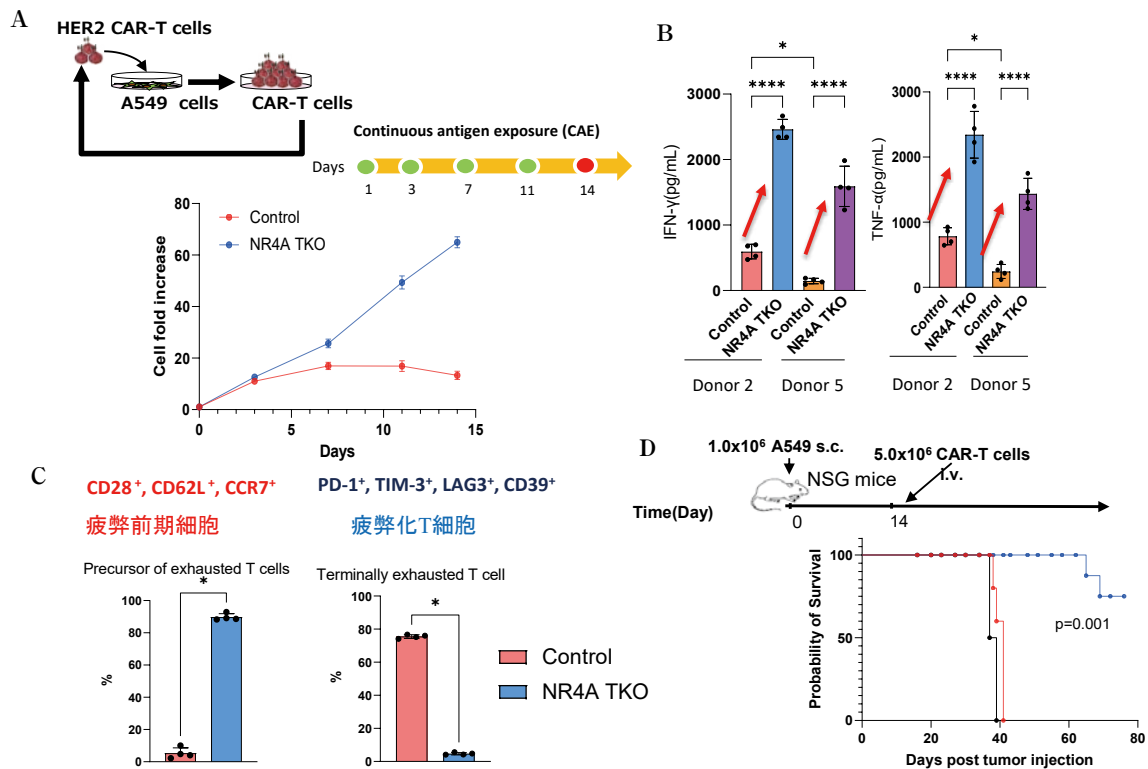


図 7 ヒト NR4A1/2/3 欠損 (TKO) CAR-T 細胞は疲弊抵抗性で強い抗腫瘍効果を有する (文献 16 より改変)
A: A549 がん細胞と共培養した HER2 CAR-T 細胞の連続抗原曝露 (CAE) モデルの概要と野生型および TKO CAR-T 細胞の増殖。
B, C: CAE 後のサイトカイン産生 (B) と疲弊関連分子, 疲弊前駆細胞マーカーの割合 (C)。
D: NSG マウスに A549 細胞を移植し CAR-T 細胞を移入した実験のマウスの生存率。野生型 CAR-T 細胞 (赤) はほとんど効果がないが TKO CAR-T 細胞 (青) は効率よく腫瘍を排除できた。

活性化され, ATP 産生が盛んに起きていることが確認された。さらに詳細にメカニズムを検証するために scATAC-seq を行った。その結果, NR4a が直接 *TCF7* やミトコンドリア代謝遺伝子を抑制すると同時に, *Bcl6* や *Batf3* など複数の因子を介しても複雑に T 細胞分化を制御していることが明らかとなった¹⁵⁾。

V. ヒト CAR-T 細胞を用いた検証

われわれは, ヒト CAR-T 細胞において NR4A を三つすべて欠損 (TKO) させることで固形がんに対して強い抗腫瘍活性を示すことを証明した (図 7)。まず試験管内で疲弊を誘導する方法として, HER2 CAR-T 細胞と抗原を発現するがん細胞を繰り返し共培養する系 (continuous antigen exposure: CAE) を確立した (図 7A 上)。野生型 CAR-T 細胞は 3~4 回の共培養で増殖を停止し, サイトカイン産生の減少, ナイーブマーカーの発現減少, 疲弊マーカーの発現上昇など完全疲弊の形質を示した。一方, NR4A TKO CAR-T 細胞では増殖停止せずに 20 日

後でもサイトカイン産生は落ちることはなく, また疲弊関連分子の発現も非常に少なかった (図 7A (下), B, C)¹⁶⁾。また, このような効果はドナーを変更し高齢者由来の T 細胞でも同様な傾向が得られた。さらに NR4A1, 2, 3 の single, double, triple の欠損を比較したところ, やはり TKO が最も高い疲弊抵抗性を付与し, 強い抗腫瘍効果を発揮することがわかった。NSG マウスを用いたマウスモデルにおける CAR-T 細胞の抗腫瘍効果を評価した実験では, NR4A TKO CAR-T 細胞は強い抗腫瘍効果を示し, 生存率の改善に寄与することが明らかになった (図 7D)¹⁶⁾。なお, 以前の報告では幹細胞性を付与するために *NR4A3* と同時に *PRDMI* (BLIMP1) の遺伝子破壊も行われた¹⁷⁾が, われわれの評価では NR4A TKO に及ばなかった¹⁶⁾。

VI. NR4a 阻害剤の開発

これらの結果を踏まえて NR4a 阻害剤の開発が進められている。われわれは, 化学療法剤のカンプロテシンが NR4a の転写活性を抑制すること, シクロ

オキシゲナーゼ2 (COX2) 阻害剤はNR4aの発現を低下させることを見いだした。この2剤の併用によって腫瘍内のCD8⁺ T細胞の数は増え、腫瘍内Treg数は減少し相乗的に抗腫瘍効果が増強された¹⁸⁾。さらにNR4a阻害剤はPD-1阻害と相乗的に抗腫瘍効果を発揮することも報告されている¹⁹⁾。また、NR4a1に特異的に結合する分子とユビキチンリガーゼをリクルートする分子を組み合わせた proteolysis-targeting chimera (PROTAC) も開発されており、抗腫瘍効果が確認されている²⁰⁾。

おわりに

T細胞の疲弊化と幹細胞メモリーは今やがんの免疫療法において重要なトピックスであり、多くの研究者や企業が、いかに疲弊化を抑制し幹細胞メモリーを増やすか? 可能ならT_{EX}をもう一度T_{SCM}へ若返らせられないか? という課題に取り組んでいる。そのなかでわれわれは10年ほど前からこの問題に取り組み、Notchリガンドを発現するOP9細胞と共培養することにより、T_EをT_{SCM}様細胞(iT_{SCM})に転換できることを示し、また疲弊現象を担う中核的な遺伝子NR4aを発見した。特にマウスモデルではNR4aを欠損させることでCD8⁺ T細胞は疲弊化に抵抗性を示すだけでなく、幹細胞様疲弊前駆細胞を増幅できることを示した。NR4aはT細胞の疲弊と幹細胞性を担う重要な転写因子であることが明らかとなった。今後もNR4aの新しい阻害方法の開発を進め、固形がんにも有効なT細胞療法の開発をめざしたい。

文 献

- 1) Ando M, Ito M, Srirat T, *et al*: Memory T cell, exhaustion, and tumor immunity. *Immunol Med* **43**(1):1-9, 2020.
- 2) Kondo T, Morita R, Okuzono Y, *et al*: Notch-mediated conversion of activated T cells into stem cell memory-like T cells for adoptive immunotherapy. *Nat Commun* **8**:15338, 2017.
- 3) Kondo T, Imura Y, Chikuma S, *et al*: Generation and application of human induced-stem cell memory T cells for adoptive immunotherapy. *Cancer Sci* **109**(7):2130-2140, 2018.
- 4) Kondo T, Imura Y, Ando M, *et al*: In vitro conversion of activated T cells into stem cell memory-like T cells.

Methods Mol Biol **2048**:41-51, 2019.

- 5) Kondo T, Ando M, Nagai N, *et al*: The NOTCH-FOXMI axis plays a key role in mitochondrial biogenesis in the induction of human stem cell memory-like CAR-T cells. *Cancer Res* **80**(3):471-483, 2020.
- 6) Ando M, Kondo T, Tomisato W, *et al*: Rejuvenating effector/exhausted CAR T cells to stem cell memory-like CAR T cells by resting them in the presence of CXCL12 and the NOTCH ligand. *Cancer Res Commun* **1**(1):41-55, 2021.
- 7) Zhong T, Sun S, Zhao M, *et al*: The mechanisms and clinical significance of CD8⁺ T cell exhaustion in anti-tumor immunity. *Cancer Biol Med* **22**(5):460-480, 2025.
- 8) Sekiya T, Kashiwagi I, Yoshida R, *et al*: Nr4a receptors are essential for thymic regulatory T cell development and immune homeostasis. *Nat Immunol* **14**(3):230-237, 2013.
- 9) Sekiya T, Kondo T, Shichita T, *et al*: Suppression of Th2 and Tfh immune reactions by Nr4a receptors in mature T reg cells. *J Exp Med* **212**(10):1623-1640, 2015.
- 10) Sekiya T, Kagawa S, Masaki K, *et al*: Regulation of peripheral Th/Treg differentiation and suppression of airway inflammation by Nr4a transcription factors. *iScience* **24**(3):102166, 2021.
- 11) Martinez GJ, Pereira RM, Åijö T, *et al*: The transcription factor NFAT promotes exhaustion of activated CD8⁺ T cells. *Immunity* **42**(2):265-278, 2015.
- 12) Mogno GP, Spreafico R, Wong V, *et al*: Exhaustion-associated regulatory regions in CD8⁺ tumor-infiltrating T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **114**(13):E2776-E2785, 2017.
- 13) Chen J, López-Moyado IF, Seo H, *et al*: NR4A transcription factors limit CAR T cell function in solid tumours. *Nature* **567**(7749):530-534, 2019.
- 14) Liu X, Wang Y, Lu H, *et al*: Genome-wide analysis identifies NR4A1 as a key mediator of T cell dysfunction. *Nature* **567**(7749):525-529, 2019.
- 15) Srirat T, Hayakawa T, Mise-Omata S, *et al*: NR4a1/2 deletion promotes accumulation of TCF1⁺ stem-like precursors of exhausted CD8⁺ T cells in the tumor microenvironment. *Cell Rep* **43**(3):113898, 2024.
- 16) Nakagawara K, Ando M, Srirat T, *et al*: NR4A ablation improves mitochondrial fitness for long persistence in human CAR-T cells against solid tumors. *J Immunother Cancer* **12**(8):e008665, 2024.
- 17) Jung IY, Narayan V, McDonald S, *et al*: BLIMP1 and NR4A3 transcription factors reciprocally regulate anti-tumor CAR T cell stemness and exhaustion. *Sci Transl Med* **14**(670):eabn7336, 2022.
- 18) Hibino S, Chikuma S, Kondo T, *et al*: Inhibition of Nr4a receptors enhances antitumor immunity by breaking Treg-mediated immune tolerance. *Cancer Res* **78**(11):3027-3040, 2018.
- 19) Karki K, Wright GA, Mohankumar K, *et al*: A bis-indole-derived NR4A1 antagonist induces PD-L1 degradation and enhances antitumor immunity. *Cancer Res* **80**(5):1011-1023, 2020.
- 20) Wang L, Xiao Y, Luo Y, *et al*: PROTAC-mediated NR4A1 degradation as a novel strategy for cancer immunotherapy. *J Exp Med* **221**(3):e20231519, 2024.



遺伝子改変ウイルス製剤を用いた 革新的ながん治療のための創薬研究

岡山大学学術研究院 医歯薬学域 消化器外科学
藤原 俊義

要旨 ウイルスは自身で複製することができず、本来ヒトの細胞に感染、増殖し、その細胞を様々な機序により破壊することで拡散していく。遺伝子工学技術を応用してウイルスゲノムに改変を加えることで、多彩な機能を付加したり安全性を確保したりすることが可能となる。1990年代から、このウイルスの巧妙な生活環を利用して、遺伝子改変ウイルス製剤のがん治療やがん診断への臨床応用が試みられてきている。1999年には、*p53* がん抑制遺伝子を搭載したアデノウイルスを用いて、本邦初となる *in vivo* 遺伝子治療の多施設共同臨床試験が実施された。また、より強力な抗腫瘍活性が期待できるテロメラーゼ特異的腫瘍融解アデノウイルス製剤（Telomelysin, 開発コード: OBP-301）が開発され、前臨床研究でオートファジーや老化、免疫、代謝などの多様な作用機序が明らかになった。2004年には岡山大学発バイオベンチャー オンコリスバイオファーマ株式会社が稼働し、米国食品医薬品局（US FDA）の承認の下、2006年より米国にて固形がんに対する Telomelysin の第 I 相臨床試験が行われた。その安全性データに基づき、本邦では薬事承認をめざした食道癌に対する放射線を併用する pivotal な第 II 相臨床試験が終了したところであり、近く迅速審査の対象となる「先駆け審査指定制度」での早期承認申請を予定している。本技術はがんの診断にも応用可能であり、蛍光 GFP 遺伝子を搭載した高感度がん診断用蛍光遺伝子発現アデノウイルス製剤（TelomeScan, 開発コード: OBP-401）も開発されている。マウス同所性直腸癌モデルで、TelomeScan の腫瘍内投与でリンパ節転移が可視化できることを明らかにしたが、TelomeScan は腫瘍融解ウイルスでもあるためウイルス増殖とともに抗腫瘍活性を認め、治療と診断を融合したいわゆる molecular theranostics としても応用可能であると考えられる。また、TelomeScan は *ex vivo* で血中循環がん細胞（circulating tumor cells: CTC）の検出にも有用であり、治療効果の非侵襲的モニタリングや蛍光発現 CTC をフローサイトメトリーで回収して遺伝子解析することで、低侵襲なコンパニオン診断ともなる。さらに、次世代型武装化腫瘍融解ウイルス製剤として、Telomelysin（OBP-301）に *p53* がん抑制遺伝子を搭載した新たな遺伝子改変ウイルス OBP-701 を開発しており、アポトーシスとオートファジーを統合した強力な殺細胞効果や PD-L1 や MHC class I 発現増強による免疫学的な抗腫瘍活性を発揮することが明らかになっている。日本医療研究開発機構（AMED）の支援で OBP-702 の good manufacturing practice（GMP）規格の臨床用ロットの製造は終了しており、化学療法抵抗性の膵臓癌や胃癌腹膜播種に対する臨床試験が計画されている。臨床試験の進捗によって、次世代型武装化腫瘍融解ウイルス製剤 OBP-702 の難治がん治療への多大な貢献が期待される。1990年代から、ウイルスの遺伝子改変技術を基盤として時代とともに進化しながら、著者らがかかわってきたがん抑制遺伝子治療、腫瘍融解ウイルス療法、さらにはそれらを統合した次世代型ウイルス製剤の創薬研究について概説する。

はじめに

世界的な新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックで、ウイルスの特性は知られること

になったが、ウイルスは自身で複製することができず、本来ヒトの細胞に感染、増殖し、その細胞を様々な機序により破壊することで拡散していく。このヒト細胞に高率に感染する能力を利用して、ウイ

ルスは遺伝子導入のためのベクターとして1990年に初めて遺伝子治療に用いられた。しかし、当時はまだウイルスの生体内での安全性が確立されていなかったため、遺伝子改変によって増殖能を欠損した非増殖型ウイルスベクターが用いられ、その臨床的な効果は限定的であった¹⁾。

1990年代後半からは、遺伝子工学技術を用いてウイルスゲノムを改変してその増殖能にがん選択性を付加し、細胞を殺すという機能を利用してウイルス自体をがん細胞のみを殺傷する治療用医薬品として用いることが可能となってきた²⁾。この腫瘍融解ウイルス (Oncolytic virus: OV) は低侵襲ながん治療プラットフォームとして注目されており、著者らはアデノウイルス5型を基本骨格とするがん治療用ウイルス製剤 Telomelysin (OBP-301) や *p53* 遺伝子搭載武装化 Telomelysin (OBP-702) の開発を進めている。本稿では、これらの臨床応用をめざした OV 開発の現状と展望を紹介する。

I. *p53* がん抑制遺伝子を用いた がん遺伝子治療開発

1. 非増殖型 *p53* 遺伝子発現ウイルスベクター

1979年にがん原性ウイルス SV40 に結合する 53 kDa のタンパク質として発見された *p53* は、当初がん遺伝子と認識されていたが、1989年に染色体欠失や点変異の存在が確認され、がん抑制遺伝子としての機能が明らかとなってきた。1991年には *p53* が転写調節因子であることが証明され、以後、細胞周期を停止させる *p21* をはじめとしてアポトーシス誘導や血管新生抑制、DNA 修復などにかかわる多くの *p53* の下流標的遺伝子が同定されていく³⁾。

正常な *p53* 機能を欠損しているから、がん化しているのなら正常な *p53* 遺伝子を導入すればがん細胞を正常化できるのではないかとの仮説の下、レトロウイルスベクターを用いた *p53* 遺伝子導入の前臨床研究が開始された⁴⁾。その研究成果を基に、非小細胞肺癌に対する正常型 *p53* 遺伝子発現レトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療の臨床試験が実施された⁵⁾。しかし、レトロウイルスベクターでは標的がん細胞の染色体ゲノムに *p53* 遺伝子は組み込まれるが、そのタンパク質発現レベルは高くなく、細胞周期停止による増殖抑制が認められるにとどまっていた。

そこで染色体外で強力に外来遺伝子を発現するアデノウイルスベクターに正常型 *p53* 遺伝子を搭載した非増殖型 *p53* 遺伝子発現アデノウイルスベクター (Ad-*p53*, Advexin, 開発コード: INGN 201) が開発され、DNA 損傷を生じる抗がん剤シスプラチン (CDDP) との併用効果が明らかとなった⁶⁾。やはり本研究成果に基づき、非小細胞肺癌に対する Advexin の単剤あるいは CDDP との併用の第 I 相臨床試験が行われ^{7,8)}、また放射線を併用した第 II 相臨床試験も実施された⁹⁾。

2. 本邦における *p53* がん抑制遺伝子治療の実践

p53 は、*p21*, *Bcl-2*, *CD95* (Fas/APO-1), *FLIP*, *p16*, *p14/ARF* などのアポトーシス誘導や老化/分化誘導などにかかわる多くの標的分子を有することで、多彩ながん抑制機能を発揮する。*p53* 遺伝子導入は、標的がん細胞の血管内皮増殖因子 (VEGF) の発現を顕著に阻害し、逆に新たな血管新生抑制因子 brain-specific angiogenesis inhibitor 1 (BAI1) の発現を増強することで血管新生を抑制することを明らかにした¹⁰⁾。また、*p53* は *CD95* リガンド (*CD95L*) の発現増強によって腫瘍局所への好中球浸潤を誘導し、*p53* 遺伝子導入されていないがん細胞にも抗腫瘍効果を発揮するバスタンダー効果を有する¹¹⁾。これらの基礎研究成果は、*p53* 遺伝子治療の臨床効果を期待する上での極めて重要な理論的根拠となった。

Advexin による *p53* 遺伝子治療の臨床試験は、MD アンダーソンがんセンターのスピノフ・バイオベンチャーである Introgen Therapeutics 社が計画しており、本邦では1996年に厚生省・文部省に遺伝子治療臨床研究として申請したが、初めての *in vivo* 遺伝子治療であったために審議に2年を費やした。1999年3月2日、切除不能な進行非小細胞肺癌の50歳台男性に、気管支鏡下に Advexin の腫瘍内投与が初めて施行された。本臨床試験は Introgen Therapeutics 社が提携した RPR ジェンセル (現 サノフィ株式会社) の支援を得て、岡山大学、東京医科大学、東北大学、東京慈恵会医科大学の多施設共同試験として進められ、それぞれ9例、3例、2例、1例、計15例の患者に63回の投与が行われた。6例の患者では、CDDP の全身投与が併用された。有害事象としては発熱が14例 (93.3%) でみられたが、

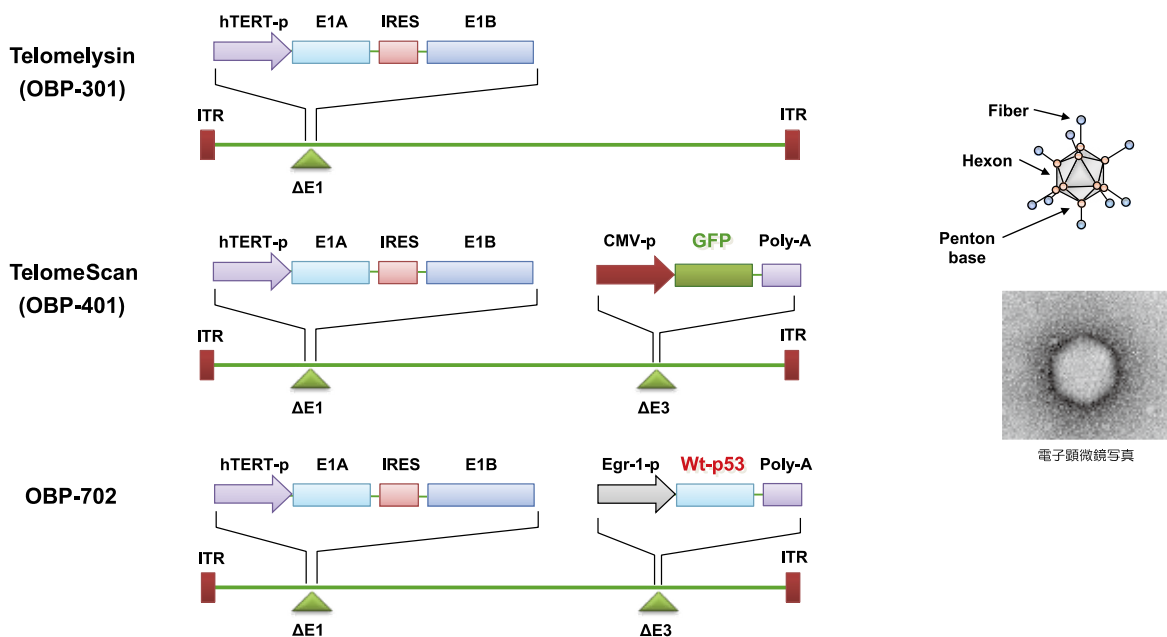


図 1 テロメラーゼ特異的腫瘍融解ウイルス製剤の構造
 Telomelysin (OBP-301) は、構造上はウイルスの増殖に必要な E1 領域が除去されている第一世代のアデノウイルスベクターを基本骨格としている。hTERT プロモーターと IRES 配列で結合した *E1A*, *E1B* 遺伝子より成る増殖カセットが、相同組み換えによりアデノウイルス 5 型由来のベクターの欠損した E1 部分に組み込んである。TelomeScan (OBP-401) は、蛍光 *GFP* 遺伝子をウイルスゲノムの E3 領域に組み込んでおり、ウイルス増殖とともにがん細胞で選択的に GFP 蛍光を発現する。OBP-702 は、*p53* がん抑制遺伝子を同部位に組み込んでおり、ウイルス増殖とともに標的がん細胞で選択的に外来性に *p53* 遺伝子を強力に発現する。

Grade 3 を超えるものではなく 48 時間以内に回復した。臨床効果は 15 例中 13 例 (86.7%) で評価可能であったが、partial response (PR) 1 例 (7.7%), stable disease (SD) 10 例 (76.9%), progressive disease (PD) 2 例 (15.4%) であり、3 例の SD 症例では 9 か月以上にわたる病状の安定がみられた。さらに、1 例の PR 症例と 2 例の SD 症例、計 3 例は 6 回以上の治療を受けており、呼吸機能の改善、血痰の消失、肺活量の増加と咳症状の軽快などの quality of life (QOL) の改善や腫瘍マーカーの低下などの臨床的有用性が確認された¹⁾。

その後、Introgen Therapeutics 社の企業治験として欧米で頭頸部癌および非小細胞肺癌を対象に複数の第 II 相/第 III 相臨床試験が行われたが、米国食品医薬品局 (US FDA)、欧州医薬品審査庁 (EMA) の承認には至っていない。しかし、Advexin と類似の中国で製造された非増殖型 *p53* 遺伝子発現アデノウイルス製剤である Gendicine は中国国内で承認されており、頭頸部癌に対する日常診療として使用されている。

II. テロメラーゼ特異的腫瘍融解ウイルス製剤の開発

1. テロメラーゼ特異的腫瘍融解ウイルス製剤の構造と多彩な分子機構

p53 は多様で強力な抗腫瘍活性を有する分子であるが、非増殖型ウイルスベクターではがんを構成するすべてのがん細胞に *p53* 遺伝子導入を行うことは不可能であり、それが完全な治癒を達成できる治療とならなかった要因と思われた。そこで、多くの悪性腫瘍でその活性の上昇が認められるリボ核酸蛋白酵素であるテロメラーゼに注目し、その活性の中心を担う *hTERT* 遺伝子の発現制御を行っている hTERT プロモーターをがん細胞特異的な分子スイッチとして応用しようと考えた。Advexin の臨床試験でその安全性に自信がもてたアデノウイルス 5 型を基本骨格として、増殖に必要な *E1A* 遺伝子と *E1B* 遺伝子を IRES 配列で結合した発現カセットを hTERT プロモーターにより選択的に制御するテロメラーゼ特異的腫瘍融解ウイルス製剤 (Telomelysin, 開発コード: OBP-301) を作製した¹²⁾ (図 1)。

放射線によるDNA損傷の修復機構

TelomelysinはDNA損傷の修復を阻害する

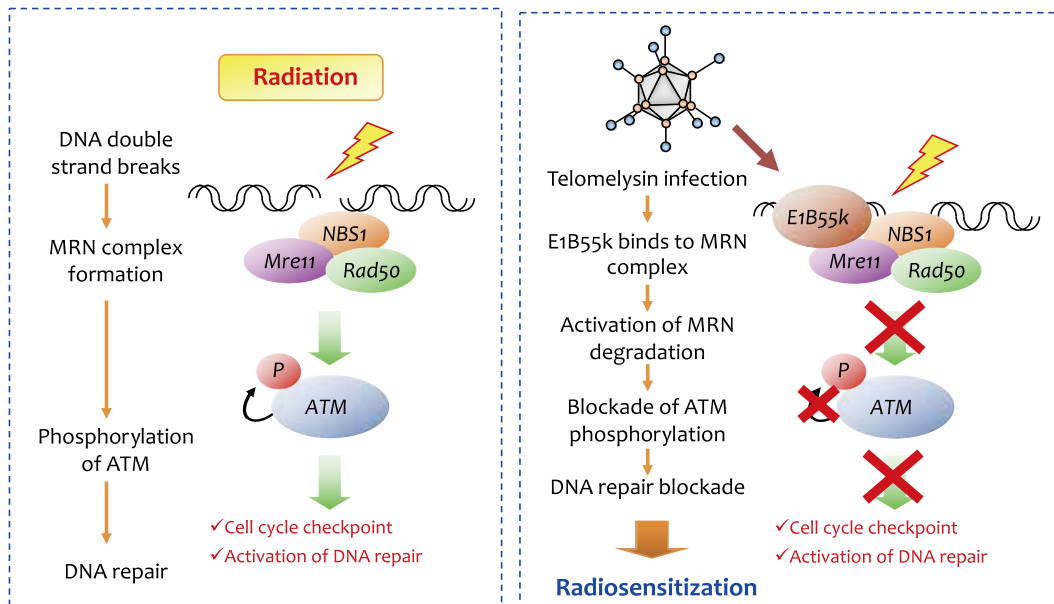


図 2 Telomelysin による DNA 傷害修復阻害機構

放射線照射によって生じた標的がん細胞内の DNA 二重鎖切断部位には、Mre11-Rad50-Nbs1 (MRN) 複合体が集まり、さらに ataxia-telangiectasia mutated (ATM) が結合してリン酸化を受けることで活性化される。活性化した ATM は下流のタンパク質をリン酸化してシグナルを伝達し、細胞周期停止などの応答機構を介して DNA 修復を行う。Telomelysin が産生する E1B-55 kDa タンパク質は、MRN 複合体と結合してその分解を促進し、放射線照射による ATM のリン酸化を抑制することで DNA 修復を阻害して放射線感受性を増強する。

Telomelysin は、テロメラーゼ活性がなく hTERT プロモーターがオフの状態である正常細胞では増殖できないが、テロメラーゼ活性の高いがん細胞においては細胞内で複製増殖を繰り返し、最終的にはがん細胞を破壊して周囲のがん細胞に拡散していく。

テロメラーゼ活性の上昇は高頻度に見られるため、上皮系の消化器がん、頭頸部癌、呼吸器系悪性腫瘍などだけでなく、骨軟部腫瘍など極めて多くのヒト悪性腫瘍が標的となることが確認された¹³⁾。また、Telomelysin は多彩な抗腫瘍メカニズムを有しており、microRNA を介したオートファジーや danger signal を分泌する免疫原性細胞死の誘導や宿主の免疫系を利用した血管新生抑制作用も発揮することを明らかにしている^{14,15)}。がん幹細胞に対する効果や免疫チェックポイント阻害剤との併用効果などの検証も行われており¹⁶⁾、老化や代謝への影響も明らかになりつつある。各種抗がん剤や放射線治療との併用効果も確認されているが、特に放射線感受性を誘導する分子機構は興味深い。

放射線照射によって標的細胞内の DNA 二重鎖切断 (double-strand break: DSB) が生じるが、細胞

は様々な DNA 損傷を修復する機構を備えている。がん細胞において速やかにこの DSB が修復されると、放射線治療の効果が減弱することになる。DSB 部位を Mre11-Rad50-Nbs1 (MRN) 複合体が認識し、ataxia-telangiectasia mutated (ATM) をリン酸化して活性化することで、下流のシグナル伝達が駆動されて DNA 修復が実施される。著者らは、Telomelysin が感染したがん細胞で発現する E1B-55 kDa タンパク質がこの MRN 複合体と結合してその分解を促進し、放射線照射による ATM のリン酸化を抑制することを実証した¹⁷⁾。すなわち放射線によって DNA 傷害が起こっても、Telomelysin によりその下流のシグナル伝達が断たれることで細胞周期チェックポイントが機能せず、DNA 修復は阻害されて強力な細胞死につながり、放射線感受性を増強することが可能となる (図 2)。

2. 日米における Telomelysin (OBP-301) の臨床試験

本邦で開発された Telomelysin (OBP-301) の臨床開発のために、2004 年にバイオベンチャー オン

コリスバイオファーマ株式会社が東京都港区にて創業された。Telomelysin の First-in-Human (FIH) 第 I 相臨床試験は、US FDA の承認の下、2006 年 10 月から米国ベイラー大学関連施設を中心に多施設で実施され、16 例の固形がん患者に Telomelysin の単回投与、6 例に週 1 回、5 週間の反復投与が行われた。安全に投与可能であり、薬理動態試験では生体内でのウイルス増殖も確認でき、腫瘍縮小を伴う長期 SD も達成できた¹⁸⁾。しかし、本試験では完全治癒に至ることはできなかつたため、巧妙な分子機構が明らかとなっていた放射線治療との併用が計画された。

高齢やフレイルで標準治療に不耐な食道癌患者を対象とした放射線併用 Telomelysin ウイルス療法の遺伝子治療臨床研究プロトコルは、厚生労働省科学技術部会で審議・承認の後、2013 年 11 月より第 1 例目の治療を開始した。53~92 歳の 13 例に、この用量逐次増量の医師主導臨床研究が実施され、安全に治療可能であること、客観的奏効率 91.7% で臨床的完全寛解 (clinical CR: cCR) が Stage I で 83.3%、Stage II/III では 60.0% でみられ、cCR が得られた 8 例 (66.7%) では生検あるいは剖検組織で悪性所見が消失していたことが明らかとなった。日本食道学会の全国登録データベースでは、放射線単独治療での cCR は Stage I で 56.7%、Stage II/III では 26.8% であり、Telomelysin の併用効果が実証された¹⁹⁾。2017 年 7 月からは同様のプロトコルでオンコリスバイオファーマ株式会社の企業治験が開始され、6 例中 4 例で cCR が得られ、臨床効果の再現性が検証されている。

これらの臨床研究・治験の結果から 2019 年 4 月、Telomelysin は医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が優先的に迅速審査する厚生労働省の定める「先駆け審査指定制度」の対象品目に指定され、全国 17 の食道癌のハイボリューム施設で薬事承認をめざした pivotal な第 II 相臨床試験が実施された。すでに目標症例数のフォローも終了し、現在、薬事承認申請の準備中である。また、米国では Telomelysin は US FDA より迅速審査が受けられる食道癌および食道接合部癌に対するオーファンドラッグ指定を受けており、ニューヨークのウェイル コーネル医科大学では免疫チェックポイント阻害剤との併用、メモリアル・スローン・ケタリングがんセンターでは放射

線化学療法との併用の第 II 相臨床試験が進行中である。

放射線併用 Telomelysin ウイルス療法で治癒に至った症例は長期生存が得られており、高齢化社会における優しい治療として国民の健康福祉の向上に貢献することが期待される。

3. 蛍光遺伝子発現ウイルス製剤 TelomeScan と Molecular Theranostics への応用

Telomelysin の生体での安全性とがん指向性が明らかとなってきたため、マーカー遺伝子を搭載することにより診断用医薬品としての臨床応用の可能性が考えられる。Telomelysin を基本骨格としてアデノウイルスゲノムの E3 領域に GFP 蛍光遺伝子を組み込んだ診断用ウイルス製剤 TelomeScan (開発コード: OBP-401) を開発し (図 1)、体外や生体内でのがん組織を可視化するナビゲーション・ツールとして前臨床研究を開始した。

末梢血中を循環する浮遊がん細胞 (circulating tumor cells: CTC) は、予後因子や治療効果の surrogate marker として有用である。TelomeScan を用いて多くの白血球のなかに浮遊する CTC を高感度に検出する簡便な蛍光イメージング法を開発し、治療効果などの病態の非侵襲的モニタリングに使えることを明らかにした²⁰⁾。また、フローサイトメトリーで回収した GFP 陽性細胞から原発巣の遺伝子変異を同定することで、低侵襲なコンパニオン診断となり得ることなども実証した²¹⁾。さらに、生きたがん細胞のみを可視化する原理から腹腔洗浄液の細胞診陽性 (CY1) の消化器がん患者のなかで、さらに予後不良な集団を選別するのにも有用であった²²⁾。

リンパ節転移は代表的ながんの転移経路の一つであり、がん患者の根治をめざすためには、原発巣の切除とともに的確なリンパ節郭清が必要である。高率に傍大動脈リンパ節転移を生じるマウス同所性直腸腫瘍モデルにおいて、TelomeScan を直腸腫瘍に腫瘍内投与して 5 日後に開腹、高感度 3 色冷却 CCD カメラにて腹腔内を観察したところ、GFP 蛍光を発したリンパ節では病理学的に微小転移が検出された。感度は sensitivity 92.3%、specificity 86.6% で、1 mm 以下の微小転移巣を蛍光 spot として同定することが可能であった²³⁾。これらの結果は、原発腫瘍内に局所投与された TelomeScan がリンパ流を経由

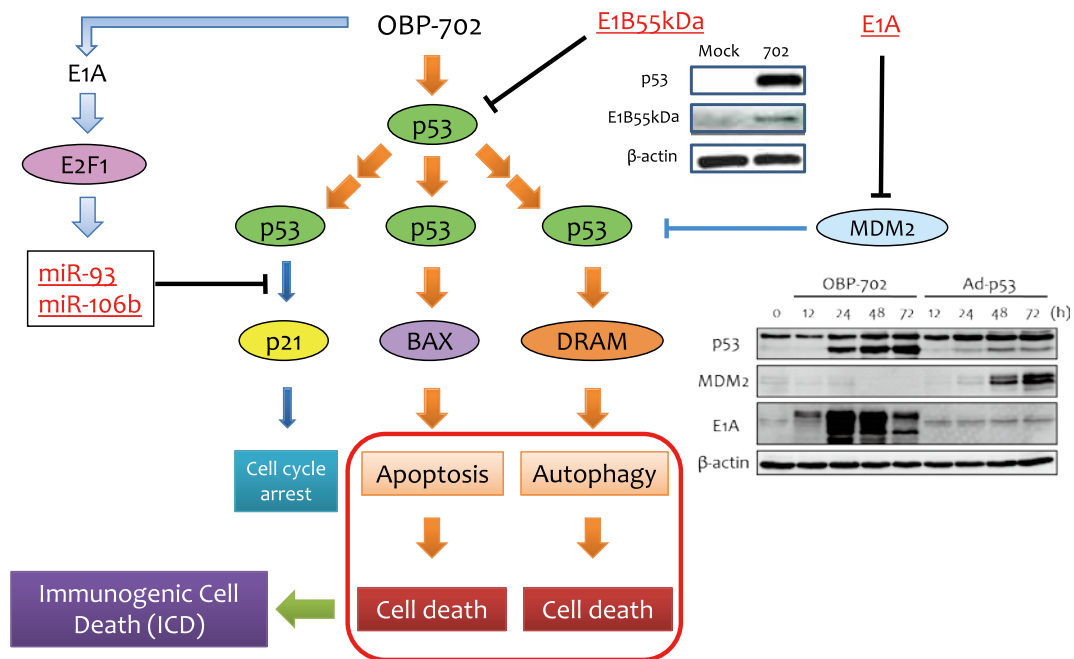


図 3 次世代型武装化アデノウイルス製剤 OBP-702 の作用機序
 次世代型武装化アデノウイルス製剤である OBP-702 は、Telomelysin 抵抗性の腫瘍細胞を含めた広範な治療域を有し、そのアポトーシス誘導能は非増殖型 *p53* 遺伝子発現アデノウイルスベクター (Ad-*p53*) より強く、オートファジー誘導能は Telomelysin (OBP-301) より強力である。OBP-702 は、ウイルス由来の E1A タンパク質が microRNA-93, 106b を介して *p21* 発現を抑制し、*p53* から下流の BAX, DRAM を活性化してアポトーシスとオートファジーをそれぞれ誘導し、強力な抗腫瘍活性を発揮する。細胞周期が停止すると細胞死は抑制され、そのブレーキ役の *p21* 発現を阻害することで効率的にアポトーシスとオートファジーを引き起こす。

して所属リンパ節へ拡散し、リンパ節内の微小転移巣で TelomeScan ががん細胞に感染・増殖して選択的に GFP 蛍光を発したことを示唆している。

セラノスティックス (theranostics) は、単一の薬剤やプロセスで診断と治療を行う医療分野の新しい基盤技術であるが、TelomeScan はがん特異的なウイルス増殖により一般的な GFP 遺伝子導入よりはるかに強力な蛍光発現を 24 時間以内に生じ、その後、約 24 時間のタイムラグをもってウイルス本来の殺細胞効果でがん細胞を殺傷するため、がん細胞の可視化と死滅が一連のイベントとして発生する。マウス同所性直腸腫瘍の原発巣に TelomeScan を投与することで、微小なリンパ節転移を可視化するとともに転移巣を浄化 (purgings) する molecular theranostics としても応用可能であることが実証されている²⁴⁾。

Ⅲ. 難治がんに対する次世代型武装化アデノウイルス製剤 OBP-702 の開発

遺伝子改変によりがん指向性を獲得した Telome-

lysin は、薬剤や核酸を運ぶ drug delivery system (DDS) と同様にウイルスゲノムに様々な機能遺伝子を組み込むことで、ベクターとして特殊機能の付加や抗腫瘍活性の増強を期待することができる。Advexin で用いた多彩な抗腫瘍活性を有する多機能遺伝子 *p53* を Telomelysin の E3 領域に搭載した新たな次世代型武装化 (armed) アデノウイルス製剤 (開発コード: OBP-702) を開発した²⁵⁾ (図 1)。OBP-702 は Telomelysin 抵抗性のがん細胞を含めた広範な治療域を有し、ウイルス由来の E1A が microRNA-93, 106b を介して *p21* 発現を抑制、*p53* から下流の BAX, DRAM を活性化してアポトーシスとオートファジーをそれぞれ強力に誘導する²⁶⁾ (図 3)。

OBP-702 の臨床用 GMP 製造は AMED 革新的がん医療実用化研究事業「革新的がん診断・治療薬の実用化に向けた非臨床試験 (領域 3)」の支援により終了しており、並行して膵臓癌および胃癌腹膜播種、小児の神経芽腫に対する前臨床研究も実施してきた²⁷⁻²⁹⁾。膵臓癌は多段階発癌の過程において、約 75% に *p53* 遺伝子の変異を認めることがわかってお

り、超音波内視鏡 (endoscopic ultrasonography: EUS) 下の OBP-702 の腫瘍内投与の有効性が期待される対象疾患である。また、胃癌腹膜播種も治療選択肢に限られる予後不良の病態であり、paclitaxel (PTX) の腹腔内化学療法などが試みられているが、まだ標準治療には至っていない。著者らは PTX が、がん細胞内のアデノウイルスの増殖を促進することも明らかにしており³⁰⁾、胃癌腹膜播種に対する PTX と OBP-702 の腹腔内投与も併用効果が期待される。さらに、OBP-702 によるがん細胞の PD-L1 や MHC class I 発現増強による免疫学的な抗腫瘍活性の誘導分子機構も明らかになってきており³¹⁾、免疫チェックポイント阻害剤との併用など集学的アプローチで、難治がんである化学療法抵抗性の膵臓癌や胃癌腹膜播種の根治を期待したい。

OBP-702 の FIH 臨床試験は、2023 年度より AMED 革新的がん医療実用化研究事業「新たながん治療薬 (再生医療等製品) の開発・薬事承認を目指した医師主導治験 (Field 3-5)」の支援が確定しており、化学療法抵抗性の膵臓癌に対して OBP-702 の単剤投与の安全性と有効性を確認する第 I 相医師主導治験として開始する予定である。

おわりに

テロメラーゼは極めて多くのがん細胞で活性の上昇が認められており、がん治療の標的分子としては極めて魅力的である。放射線との相乗効果の分子機構を理論的根拠として、また所属リンパ節への拡散や生体内分布の情報などからも、Telomelysin は放射線治療との併用によって最も臨床的な抗腫瘍効果の増強が認められるであろう。放射線治療でも標的部以外に腫瘍縮小がみられるアブスコパル効果が知られており、放射線併用 Telomelysin ウイルス療法は複合免疫療法としての側面も大きい。今後、疫学的にも高齢化が急速に進んでいる食道癌患者において、低侵襲な放射線併用 Telomelysin ウイルス療法の早期の実用化をめざしたい。さらに、多彩な作用機序が明らかとなっている次世代型 p53 遺伝子搭載武装化アデノウイルス製剤 OBP-702 の膵臓癌に対する臨床試験が進み、消化器がんの対象疾患によって最適な低侵襲ウイルス療法が選択できるようになることを期待している。

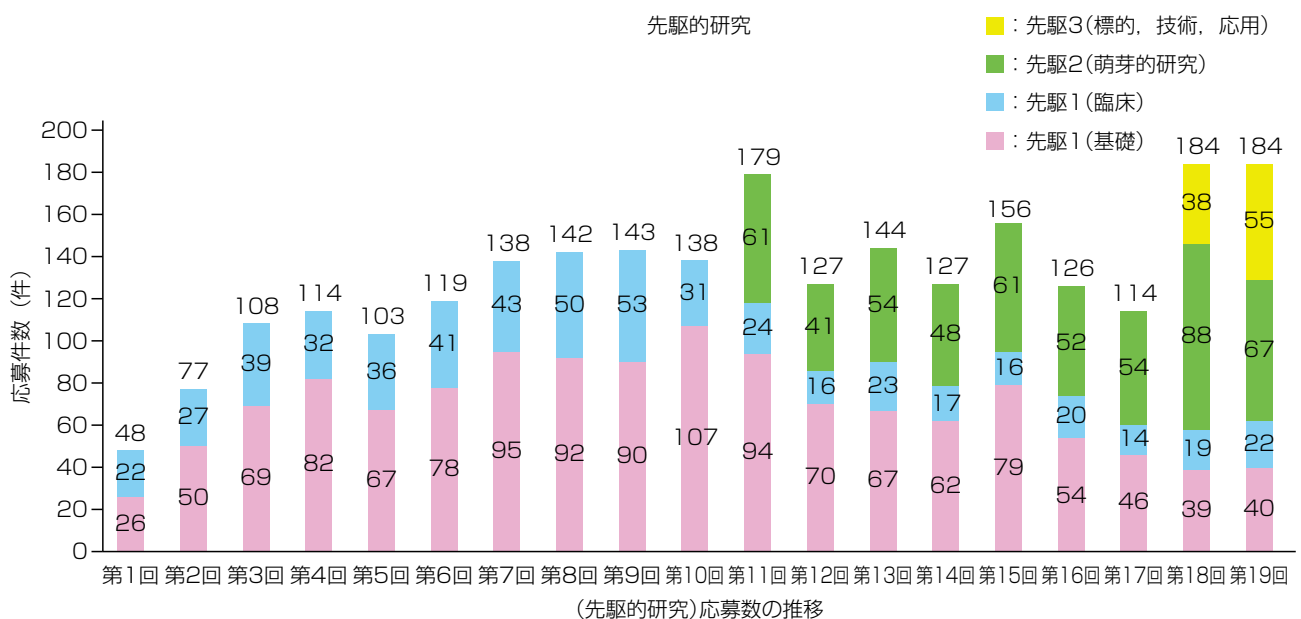
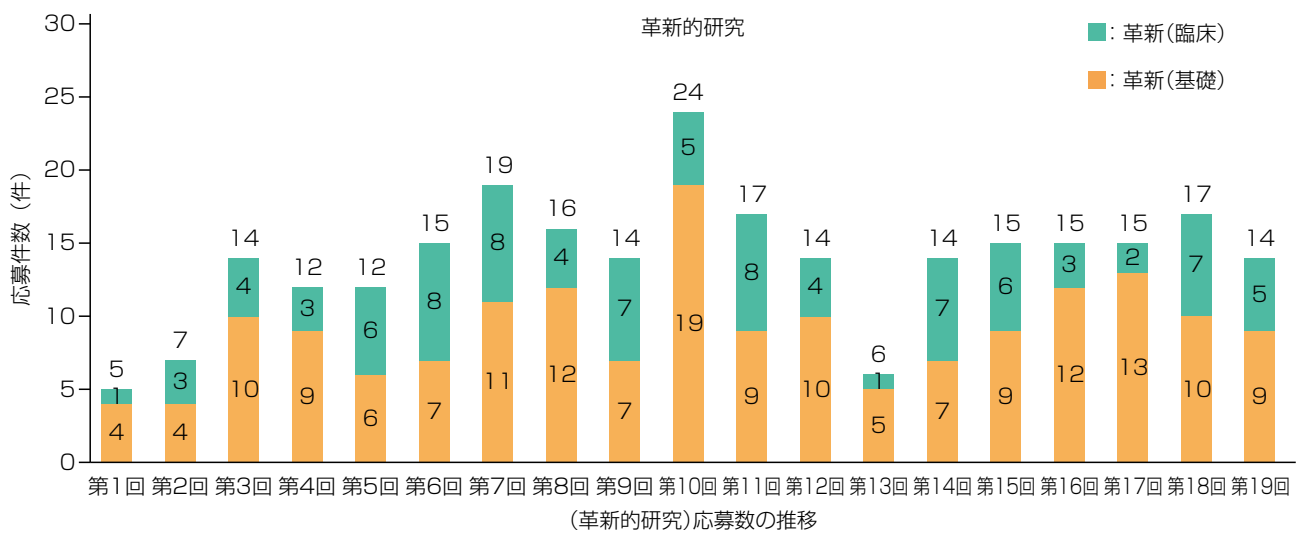
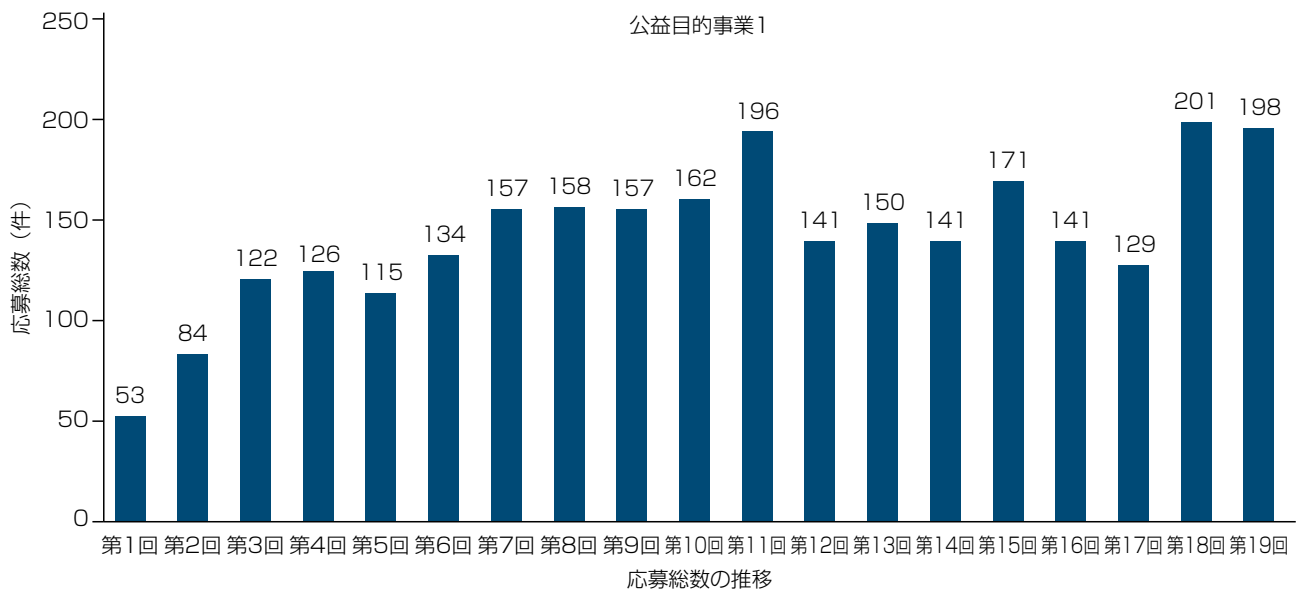
- 1) Fujiwara T, Tanaka N, Kanazawa S, *et al*: Multicenter phase I study of repeated intratumoral delivery of adenoviral p53 in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24(11):1689-1699, 2006. doi: 10.1200/JCO.2005.03.4116.
- 2) Russell SJ, Peng KW and Bell JC: Oncolytic virotherapy. *Nat Biotechnol* 30(7):658-670, 2012. doi: 10.1038/nbt.2287.
- 3) Bieging KT, Mello SS and Attardi LD: Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression. *Nat Rev Cancer* 14(5):359-370, 2014. doi: 10.1038/nrc3711.
- 4) Fujiwara T, Cai DW, Georges RN, *et al*: Therapeutic effect of a retroviral wild-type p53 expression vector in an orthotopic lung cancer model. *J Natl Cancer Inst* 86(19):1458-1462, 1994. doi: 10.1093/jnci/86.19.1458.
- 5) Roth JA, Nguyen D, Lawrence DD, *et al*: Retrovirus-mediated wild-type p53 gene transfer to tumors of patients with lung cancer. *Nat Med* 2(9):985-991, 1996. doi: 10.1038/nm0996-985.
- 6) Fujiwara T, Grimm EA, Mukhopadhyay T, *et al*: Induction of chemosensitivity in human lung cancer cells *in vivo* by adenovirus-mediated transfer of the wild-type p53 gene. *Cancer Res* 54(9):2287-2291, 1994.
- 7) Swisher SG, Roth JA, Nemunaitis J, *et al*: Adenovirus-mediated p53 gene transfer in advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 91(9):763-771, 1999. doi: 10.1093/jnci/91.9.763.
- 8) Nemunaitis J, Swisher SG, Timmons T, *et al*: Adenovirus-mediated p53 gene transfer in sequence with cisplatin to tumors of patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 18(3):609-622, 2000. doi: 10.1200/JCO.2000.18.3.609.
- 9) Swisher SG, Roth JA, Komaki R, *et al*: Induction of p53-regulated genes and tumor regression in lung cancer patients after intratumoral delivery of adenoviral p53 (INGN 201) and radiation therapy. *Clin Cancer Res* 9(1):93-101, 2003.
- 10) Nishizaki M, Fujiwara T, Tanida T, *et al*: Recombinant adenovirus expressing wild-type p53 is antiangiogenic: a proposed mechanism for bystander effect. *Clin Cancer Res* 5(5):1015-1023, 1999.
- 11) Waku T, Fujiwara T, Shao J, *et al*: Contribution of CD95 ligand-induced neutrophil infiltration to the bystander effect in p53 gene therapy for human cancer. *J Immunol* 165(10):5884-5890, 2000. doi: 10.4049/jimmunol.165.10.5884.
- 12) Kawashima T, Kagawa S, Kobayashi N, *et al*: Telomerase-specific replication-selective virotherapy for human cancer. *Clin Cancer Res* 10(1 Pt 1):285-292, 2004. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-1075-3.
- 13) Hashimoto Y, Watanabe Y, Shirakiya Y, *et al*: Establishment of biological and pharmacokinetic assays of telomerase-specific replication-selective adenovirus. *Cancer Sci* 99(2):385-390, 2008. doi: 10.1111/j.1349-7006.2007.00665.x.
- 14) Tazawa H, Yano S, Yoshida R, *et al*: Genetically engineered oncolytic adenovirus induces autophagic cell death through an E2F1-microRNA-7-epidermal growth factor receptor axis. *Int J Cancer* 131(12):2939-2950, 2012. doi: 10.1002/ijc.27589.
- 15) Endo Y, Sakai R, Ouchi M, *et al*: Virus-mediated oncolysis induces danger signal and stimulates cytotoxic T-lymphocyte activity via proteasome activator upregulation. *Oncogene* 27(17):2375-2381, 2008. doi: 10.1038/sj.onc.1210884.
- 16) Yano S, Tazawa H, Hashimoto Y, *et al*: A genetically

- engineered oncolytic adenovirus decoys and lethally traps quiescent cancer stem-like cells in S/G₂/M phases. *Clin Cancer Res* **19**(23):6495–6505, 2013. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0742.
- 17) Kuroda S, Fujiwara T, Shirakawa Y, *et al*: Telomerase-dependent oncolytic adenovirus sensitizes human cancer cells to ionizing radiation via inhibition of DNA repair machinery. *Cancer Res* **70**(22):9339–9348, 2010. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2333.
 - 18) Nemunaitis J, Tong AW, Nemunaitis M, *et al*: A phase I study of telomerase-specific replication competent oncolytic adenovirus (telomelysin) for various solid tumors. *Mol Ther* **18**(2):429–434, 2010. doi: 10.1038/mt.2009.262.
 - 19) Shirakawa Y, Tazawa H, Tanabe S, *et al*: Phase I dose-escalation study of endoscopic intratumoral injection of OBP-301 (Telomelysin) with radiotherapy in oesophageal cancer patients unfit for standard treatments. *Eur J Cancer* **153**:98–108, 2021. doi: 10.1016/j.ejca.2021.04.043.
 - 20) Kojima T, Hashimoto Y, Watanabe Y, *et al*: A simple biological imaging system for detecting viable human circulating tumor cells. *J Clin Invest* **119**(10):3172–3181, 2009. doi: 10.1172/JCI38609.
 - 21) Shigeyasu K, Tazawa H, Hashimoto Y, *et al*: Fluorescence virus-guided capturing system of human colorectal circulating tumour cells for non-invasive companion diagnostics. *Gut* **64**(4):627–635, 2015. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306957.
 - 22) Watanabe M, Kagawa S, Kuwada K, *et al*: Integrated fluorescent cytology with nano-biologics in peritoneally disseminated gastric cancer. *Cancer Sci* **109**(10):3263–3271, 2018. doi: 10.1111/cas.13760.
 - 23) Kishimoto H, Kojima T, Watanabe Y, *et al*: *In vivo* imaging of lymph node metastasis with telomerase-specific replication-selective adenovirus. *Nat Med* **12**(10):1213–1219, 2006. doi: 10.1038/nm1404.
 - 24) Kojima T, Watanabe Y, Hashimoto Y, *et al*: *In vivo* biological purging for lymph node metastasis of human colorectal cancer by telomerase-specific oncolytic virotherapy. *Ann Surg* **251**(6):1079–1086, 2010. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181deb69d.
 - 25) Yamasaki Y, Tazawa H, Hashimoto Y, *et al*: A novel apoptotic mechanism of genetically engineered adenovirus-mediated tumour-specific p53 overexpression through E1A-dependent p21 and MDM2 suppression. *Eur J Cancer* **48**(14):2282–2291, 2012. doi: 10.1016/j.ejca.2011.12.020.
 - 26) Hasei J, Sasaki T, Tazawa H, *et al*: Dual programmed cell death pathways induced by p53 transactivation overcome resistance to oncolytic adenovirus in human osteosarcoma cells. *Mol Cancer Ther* **12**(3):314–325, 2013. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0869.
 - 27) Koujima T, Tazawa H, Ieda T, *et al*: Oncolytic virus-mediated targeting of the ERK signaling pathway inhibits invasive propensity in human pancreatic cancer. *Mol Ther Oncolytics* **17**:107–117, 2020. doi: 10.1016/j.omto.2020.03.016.
 - 28) Ogawa T, Kikuchi S, Tabuchi M, *et al*: Modulation of p53 expression in cancer-associated fibroblasts prevents peritoneal metastasis of gastric cancer. *Mol Ther Oncolytics* **25**:249–261, 2020. doi: 10.1016/j.omto.2022.04.009.
 - 29) Tanimoto T, Tazawa H, Ieda T, *et al*: Elimination of MYCN-amplified neuroblastoma cells by telomerase-targeted oncolytic virus via MYCN suppression. *Mol Ther Oncolytics* **18**:14–23, 2020. doi: 10.1016/j.omto.2020.05.015.
 - 30) Ishikawa W, Kikuchi S, Ogawa T, *et al*: Boosting replication and penetration of oncolytic adenovirus by paclitaxel eradicate peritoneal metastasis of gastric cancer. *Mol Ther Oncolytics* **18**:262–271, 2020. doi: 10.1016/j.omto.2020.06.021.
 - 31) Kajiwara Y, Tazawa H, Yamada M, *et al*: Oncolytic virus-mediated reducing of myeloid-derived suppressor cells enhances the efficacy of PD-L1 blockade in gemcitabine-resistant pancreatic cancer. *Cancer Immunol Immunother* **72**(5):1285–1300, 2023. doi: 10.1007/s00262-022-03334-x.

<参考>公益目的事業1

研究助成（第1回～第19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 (2017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 (2018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)
第3回 (2019年度) 応募総数 122 件	先駆的研究（臨床）	27	4	第14回 (2020年度) 応募総数 141 件	先駆的研究1（基礎）	67	8
	革新的研究（基礎）	10	1		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		先駆的研究：小林がん学術賞（基礎）	7	1
第4回 (2010年度) 応募総数 126 件	先駆的研究（臨床）	39	4	第15回 (2021年度) 応募総数 171 件	革新的研究：小林がん学術賞（臨床）	7	0 (該当なし)
	革新的研究（基礎）	9	1		革新的研究：小林がん学術賞（基礎）	7	8
	革新的研究（臨床）	3	1		先駆的研究1（基礎）	62	2
	先駆的研究（基礎）	82	7		先駆的研究1（臨床）	17	3
第5回 (2011年度) 応募総数 115 件	先駆的研究（臨床）	32	3	第16回 (2022年度) 応募総数 141 件	先駆的研究2 (特別萌芽の研究)	48	3
	革新的研究（基礎）	6	1		革新的研究：小林がん学術賞（基礎）	9	0 (該当なし)
	革新的研究（臨床）	6	1		革新的研究：小林がん学術賞（臨床）	6	1
第6回 (2012年度) 応募総数 134 件	先駆的研究（基礎）	67	6	第17回 (2023年度) 応募総数 129 件	先駆的研究1（基礎）	79	8
	先駆的研究（臨床）	36	4		先駆的研究1（臨床）	16	3
	革新的研究（基礎）	7	1		先駆的研究2 (特別萌芽の研究)	61	3
	革新的研究（臨床）	8	1		革新的研究：小林がん学術賞（基礎）	12	1
第7回 (2013年度) 応募総数 157 件	先駆的研究（基礎）	78	6	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）	3	1
	先駆的研究（臨床）	41	4		先駆的研究1（基礎）	54	6
	革新的研究（基礎）	11	1		先駆的研究1（臨床）	20	3
	革新的研究（臨床）	8	1		先駆的研究2 (特別萌芽の研究)	52	3
第8回 (2014年度) 応募総数 158 件	先駆的研究（基礎）	95	7	第19回 (2025年度) 応募総数 198 件	先駆的研究1（基礎）	13	2
	先駆的研究（臨床）	43	5		革新的研究：小林がん学術賞（基礎）	2	0 (該当なし)
	革新的研究（基礎）	12	1		先駆的研究1（臨床）	46	6
	革新的研究（臨床）	4	1		先駆的研究1（臨床）	14	3
第9回 (2015年度) 応募総数 157 件	先駆的研究（基礎）	92	7	第18回 (2024年度) 応募総数 201 件	先駆的研究2 (萌芽の研究)	54	3
	先駆的研究（臨床）	50	5		革新的研究：小林がん学術賞（基礎）	10	1
	革新的研究（基礎）	7	1		革新的研究：小林がん学術賞（臨床）	7	1
	革新的研究（臨床）	7	1		先駆的研究1（基礎）	39	6
第10回 (2016年度) 応募総数 162 件	先駆的研究（基礎）	90	7	第19回 (2025年度) 応募総数 198 件	先駆的研究1（臨床）	19	3
	先駆的研究（臨床）	53	4		先駆的研究2 (萌芽の研究)	88	6
	革新的研究：小林がん学術賞（基礎）	19	1		先駆的研究3 (創薬研究)	38	7
	革新的研究：小林がん学術賞（臨床）	5	1		革新的研究：小林がん学術賞（基礎）	9	1
第11回 (2017年度) 応募総数 196 件	先駆的研究（基礎）	107	10	第19回 (2025年度) 応募総数 198 件	革新的研究：小林がん学術賞（臨床）	5	1
	先駆的研究（臨床）	31	2		先駆的研究1（基礎）	40	6
	革新的研究：小林がん学術賞（基礎）	9	1		先駆的研究1（臨床）	22	3
	革新的研究：小林がん学術賞（臨床）	8	1		先駆的研究2 (萌芽の研究)	67	6
第11回 (2017年度) 応募総数 196 件	先駆的研究1（基礎）	94	6	第19回 (2025年度) 応募総数 198 件	先駆的研究3 (創薬研究)	55	7
	先駆的研究1（臨床）	24	2		先駆的研究1（基礎）	40	6
	先駆的研究2 (特別萌芽の研究)	61	2		先駆的研究1（臨床）	22	3
					先駆的研究2 (萌芽の研究)	67	6



公益目的事業 1

2024 年度支持療法・緩和治療研究，活動助成事業助成法人一覧

2024 年 10 月 23 日
(敬称略，五十音順)

法 人 名	助成金額
一般社団法人日本がんサポーターズケア学会	¥800,000
一般社団法人日本がんサポーターズケア学会	¥1,000,000
一般社団法人日本癌治療学会	¥1,000,000
一般社団法人日本乳癌学会	¥1,200,000
特定非営利活動法人日本緩和医療学会	¥1,000,000

2025 年度支持療法・緩和治療研究，活動助成事業助成法人一覧

2025 年 3 月 27 日
(敬称略，五十音順)

法 人 名	助成金額
一般社団法人日本がんサポーターズケア学会	¥1,000,000
一般社団法人日本リンパ浮腫学会	¥1,000,000
特定非営利活動法人日本緩和医療学会	¥1,700,000
特定非営利活動法人日本緩和医療学会	¥1,300,000

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9回表彰者一覧：The Winners of The 9th Kobayashi Foundation Award

Part 1 (Researchers)

(in alphabetical order)

Title of Research	Applicant				
	Institution	First Name	Middle Name	Last Name	Country/Region
Precision Medicine and Translational Research in Colorectal Cancer	Department of Gastrointestinal Medical Oncology, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin, China	Chao		Liu	China
Selection Reason					
Dr. Liu analyzed tumor microenvironment in microsatellite stable colorectal cancer and identified KAT6A gene amplification play important role for immunotherapy resistance. He also involved in a clinical trial combining IL17-A antibody and PD-1 antibody, which showed promising clinical results. Dr. Liu established PDO and PDX models to promote translational research and developing clinical trials based on the research findings and platforms.					
Title of Research	Applicant				
	Institution	First Name	Middle Name	Last Name	Country/Region
Building Bridges for Breast Cancer Care Gap in Yogyakarta: A Comprehensive Cohort on the Chemotherapy Toxicities, Epidemiology, Clinicopathologic Characteristics, Genetic Predisposition, and Outcomes	Division of Hematology and Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Public Health, and Nursing, Universitas Gadjah Mada/Dr Sardjito General Hospital, Yogyakarta, Indonesia	Susanna	Hilda	Hutajulu	Indonesia
Selection Reason					
Dr. Hutajulu systematically registered breast cancer patients in regions with poor treatment outcomes in Indonesia and analyzed adverse events and clinical samples. This multifaceted approach helped identify the factors contributing to poor treatment outcomes. Dr. Hutajulu's research has provided important insights for future breast cancer treatment.					

Part 2 (Medical Teams)

Subject for Medical Services	Applicant				
	Institution	First Name	Middle Name	Last Name	Country/Region
From Hope to Cure: Expanding Stem Cell Treatment Access	Stem Cell Transplantation unit, Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital, Faculty of Medicine, Chiang Mai University	Adisak		Tantiworawit	Thailand
Selection Reason					
Dr. Tantiworawit and his group have been actively conducting stem cell transplantation in rural areas in Thailand, mainly in Chiang Mai. He also actively supported regional hospitals in Thailand and also neighboring countries to improve the clinical outcomes of stem cell transplantation. Dr. Tantiworawit is dedicated to improving the outcomes of patients undergoing stem cell transplantation.					

公益目的事業 2

第 8 回贈呈式：The 8th Kobayashi Foundation Award Presentation Ceremony

2025 年 3 月 6 日（木）17 時～18 時

神戸ポートピアホテル 「ルヴァンテ」

第 22 回日本臨床腫瘍学会学術集会 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9回) の応募数、表彰数の推移

		応募数	表彰数
2016 第4回	Part 1 (研究者)	12	1
	Part 2 (メディカルチーム)	6	2
2018 第5回	Part 1 (研究者)	6	1
	Part 2 (メディカルチーム)	9	2
2020 第6回	Part 1 (研究者)	14	1
	Part 2 (メディカルチーム)	12	2
2022 第7回	Part 1 (研究者)	10	1
	Part 2 (メディカルチーム)	6	3
2024 第8回	Part 1 (研究者)	14	2
	Part 2 (メディカルチーム)	10	1
2025 第9回	Part 1 (研究者)	12	2
	Part 2 (メディカルチーム)	8	1

国別応募数 (第4回～第9回)

国・地域名	Part 1 (研究者)						Part 2 (メディカルチーム)					
	2016 (第4回)	2018 (第5回)	2020 (第6回)	2022 (第7回)	2024 (第8回)	2025 (第9回)	2016 (第4回)	2018 (第5回)	2020 (第6回)	2022 (第7回)	2024 (第8回)	2025 (第9回)
フィリピン			3		1			1			2	1
中国					3	2		1			2	
香港			1	2	1			1				
インド	10	1	1		1	1	3	1				
インドネシア			1	1		3			2			1
韓国	1		3	2						1	3	
マレーシア		1	1	1	1				1			
ネパール		1				1	1	2	1	1		1
パキスタン			1									
ラオス									2			
シンガポール					1		2		1			1
タイ		1	1		2	5		3	4	1		3
台湾	1	1	1		3							
ベトナム			1						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	12	6	9	12	6	10	8

公益目的事業 2

2024 年度がん薬物療法の普及，底上げ，先端医療創生のための 海外連携助成事業助成法人一覧

2025 年 4 月 1 日

がん治療を専門とする海外医師等研修に対する助成

(敬称略，五十音順)

法 人 名	助成金額
国立研究開発法人国立がん研究センター	¥3,880,900
国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院	¥8,199,000
国立大学法人筑波大学	¥4,500,000

海外がん治療の普及，底上げ活動に対する助成

(敬称略，五十音順)

法 人 名	助成金額
国立研究開発法人国立がん研究センター	¥7,400,000
National Cancer Centre Singapore	¥7,534,000

海外との連携によるがん薬物療法・最先端医療技術の創生活動に対する助成

(敬称略)

法 人 名	助成金額
一般社団法人がん医療創生機構	¥10,297,980

公益目的事業 2

2025 年度がん薬物療法の普及，底上げ，先端医療創生のための 海外連携助成事業助成法人一覧

2025 年 3 月 27 日

がん治療を専門とする海外医師等研修に対する助成

(敬称略)

法人名 タイトル	助成金額
国立研究開発法人国立国際医療研究センター ベトナムにおける患者中心のがん薬物療法を目指したチーム医療教育	¥7,600,000
国立研究開発法人国立がん研究センター フィリピンのがん診療・研究・教育向上を目指した国際連携	¥9,356,000

海外がん治療の普及，底上げ活動に対する助成

(敬称略)

法人名 タイトル	助成金額
国立研究開発法人国立がん研究センター ATLAS 肉腫・希少がんグループの活動基盤の構築: アジア地域における希少がん・肉腫治療基盤強化を目指した国際共同研究体制整備とエビデンス構築プロジェクト	¥9,928,000
Kathmandu Cancer Center Co-Designing Opioid Stewardship Guidelines for Cancer Pain Management: A Pilot Study in Nepal	¥3,620,000

海外との連携によるがん薬物療法・最先端医療技術の創生活動に対する助成

(敬称略)

法人名 タイトル	助成金額
一般社団法人がん医療創生機構 ICGC-ARGO Scientific Workshop 開催	¥7,496,000
関西医科大学 局所進行直腸癌に対する TNT 後の再評価における統一基準創出に関する国際共同研究	¥7,000,000

2024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>森本 麻友（神戸市立医療センター中央市民病院）

大畑 紘一（岐阜大学医学部附属病院）

中村 真穂（国立がん研究センター東病院）

山田 早（上尾中央総合病院）

はじめに

公益財団法人小林がん学術振興会による助成の下、日本臨床腫瘍薬学会（JASPO）が企画した2024年度海外派遣事業に、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3名が参加した。本研修は2022年度、2023年度に引き続き、米国New York州を主な研修地に設定し、2024年11月11～17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 Hematology-Oncology Associates of Central New York (HOACNY) の3施設で実施した。HOACNYの研修では、National Community Oncology Dispensing Association (NCODA) の協力の下、地域がん医療の体制を深く学ぶことができた。本研修ではMSKCCに加え、Pharmacy Schoolや地域がんセンターでの研修を通じて日本と米国の違いを含め、米国のがん医療を多角的に学ぶことができた。本稿では各研修先での学びや、研修者同士の活発なディスカッション、さらには国際交流の経験について報告する。

I. Touro College of Pharmacy での 実地研修

JASPOが企画する海外研修プログラムの特徴の一つは、MSKCCでの研修に先立ち、米国の薬学教育およびがん専門薬剤師制度への理解を深めることを目的として、Pharmacy Schoolでの研修が組み込まれている点にある。Touro College of Pharmacy

では、薬剤師をめざすための4年間のPharmacy SchoolがGraduate School（大学院）に属して設置されており、臨床を重視したカリキュラムが実施されている。薬学部と他学部との間でのInterprofessional Education (IPE: 多職種連携教育) も取り入れられており、リーダーシップやチームワーク、コミュニケーション能力の向上を目的とした教育が行われている。さらに地域での社会活動にも積極的に参加しており、学生として地域貢献に取り組むなど、学外活動にも力を入れていることが講義研修とおして学ぶことができた。大学内の施設見学では薬局実習研修室や調製室などを視察し、より臨床に即した教育が入学後早期から行われていることを実感することができ、これにより米国における薬学教育のあり方についても学ぶことができた。



写真1 Michael先生による大学施設内見学



写真2 Touro College of Pharmacy の先生方と研修者の集合写真



写真3 MSKCC での講義研修の風景

II. MSKCC での実地研修

MSKCC ではレジデント教育プログラム Post Graduate Year 2 (PGY2) の Residency Program Director である Lisa Modelevsky 先生 [PharmD, BCOP (Board Certified Oncology Pharmacist)] をはじめとする多くの先生方による講義や施設内見学を中心とした2日間の研修が実施された。1日目はMSKCCの卒後教育プログラムを中心とした講義が行われ、2日目には施設内見学に加え講義研修、さらに研修者による自施設でのがん薬物療法における

薬剤師の役割や取り組みに関するプレゼンテーションと意見交換が行われた。講義や施設内見学を通じて薬剤師の具体的な業務内容や、がん専門薬剤師が臨床現場で果たす役割について理解を深めることができた。特に、MSKCCのレジデンスプログラムは非常に充実しており、卒後教育の重要性を改めて実感した。こうした仕組みは、日本においても十分に応用、導入可能であると強く感じた。2日目に行われた研修者によるプレゼンテーションおよび意見交換では、特に日本における保険薬局薬剤師と病院薬剤師の連携による「薬薬連携」について、活発に意見交換ができた。このような仕組みは米国にはみ



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 Richard 先生 (左から1人目), Lisa 先生 (右から2人目) と研修者の集合写真

られない文化であり、外来患者を薬剤師が継続的にフォローアップする体制は、日本における薬剤師の強みの一つであると改めて感じた。また、薬薬連携は日本のがん医療における薬剤師の貢献をさらに高める重要な取り組みであると再認識できた。

Ⅲ. HOACNY での実地研修

海外派遣事業の4日目は、New York City のペンシルベニア駅から高速鉄道 Amtrak で約2時間半の場所にある Albany の HOACNY にて、NCODA 案内の下、研修を実施した。HOACNY は地域医療を担う医療機関であり、血液がんに加えて様々ながん種の患者が通院している。本研修では、地域に根ざしたがん医療の実際を学ぶことを目的として研修を行った。2日目・3日目に研修を受けた MSKCC と比較すると、HOACNY は施設規模や医療従事者の

数こそ限られていたが多職種間の距離が非常に近く、患者を中心とした医療が実践されていることを強く実感できる施設であった。特に、二重特異性抗体の外来管理体制においては個々の患者に応じた看護師など多職種による綿密なモニタリング、院内での連携体制、そして患者教育を通じて安全な外来管理が実現されており、米国の医療体制から多くを学ぶ機会となった。

また、通院でがん治療を受ける患者を支援する体制の一環として、HOACNY では NCODA との連携が図られていた。NCODA は、がん領域において患者中心の医療を提供する専門家のグローバルネットワークの構築を目的とした民間非営利団体であり、すべてのがん医療従事者をサポートしている団体である。この取り組みを通じて患者に質の高いケアを提供し、世界中のがん患者の治療成績の向上をめざしている。研修では、NCODA が提供する資料の一



写真6 NCODAのMichael先生(2列目左から1人目), HOACNY薬剤部長のJonas先生(2列目左から4人目)とNCODAの先生方, 研修者の集合写真

つである「Treatment Support Kits (治療支援キット)」についての説明もあり, これは各抗がん薬に対応した副作用の予防や対策を目的とした支持療法薬などが含まれるセットであった。こうした資材を活用しながら外来治療をサポートしていることを学び, 米国におけるセルフメディケーションの浸透や患者教育の重要性について理解を深めることができた。

総 括

今回の研修に先立ち, 昨年度に引き続き全員で取り組む課題として米国の医療体制や薬剤師業務, 教育などの調査を行い, さらに本年度からは個人課題として, 志望動機や研修目的, 帰国後の活用方法について考察した。この取り組みにより研修者は自らの目的を明確にし, 現地での活発な意見交換につなげることができた。

現地で実際に働く薬剤師と直接意見を交わし, 自分の目で見て感じたことは, 非常に貴重な経験であ

り, 決して簡単に得られるものではない。日本と米国の医療の違いを肌で実感するとともに, 日本の強みを改めて認識する機会にもなった。海外研修で得た学びを, 日本のがん医療にどのように還元していくかが最も重要である。まずは自施設でできることから一歩ずつ取り組み, 変革を進めていきたい。そして単に「変える」だけでなく, 日本がもつ強みをさらに強化し, 活かしていくことも大切である。薬剤師教育の質の向上を図り, 薬剤師によるがん医療への貢献を広げていくことで, がん患者とその家族に, よりよい医療を届けていきたい。

謝辞 今回の研修では米国の薬剤師とのディスカッションを通じて, 米国における薬剤師業務を深く学ぶとともに多くの貴重な経験を得ることができました。これらの経験は, 私たち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, 公益財団法人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。

2024 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 34 回日本医療薬学会年会 年会長

本間 真人（筑波大学医学医療系臨床薬理学 教授/筑波大学附属病院 薬剤部長）

開催概要

シンポジウムタイトル

「International Symposium 2024 ～がん化学療法の未来を変える臨床薬学研究のススメ～」

開催日時 2024 年 11 月 2 日（土）9：30～11：30

会場 幕張メッセ・国際会議場 3F 第 8 会場

オーガナイザー・座長

牧野 好倫 埼玉医科大学国際医療センター がんゲノム医療科 薬剤部 臨床研究適正推進センター

鈴木 賢一 東京薬科大学 薬学部 臨床薬理学教室

野村 久祥 京都大学医学部附属病院 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 市村 文典 昭和大学病院 薬剤学講座/昭和大学藤が丘病院 薬剤部

タイトル Identifying evidence gaps and clinical research in Japan's Super-Aged Society: A pharmacist's perspective

シンポジスト 2 毛利 順一 北里大学 薬学部/北里大学病院 薬剤部

タイトル Planning and implementation of a specified clinical trial by a pharmacist aiming to generate high-quality evidence

シンポジスト 3 野田 哲史 立命館大学 薬学部 薬学科 医療薬学研究室 1

タイトル Dose individualization of oral molecular-targeted anticancer drugs: Towards maximizing efficacy and safety

シンポジスト 4 Alexandre Chan, University of California, Irvine/UCI Department of Clinical Pharmacy Practice, School of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences

タイトル Ten things I have learned from my interdisciplinary research

第 34 回日本医療薬学会年会は、「未来の医療をデザインする薬学・薬剤師の視点」をメインテーマとして 2024 年 11 月 2 日（土）～4 日（月・祝）の 3 日間、千葉県千葉市・幕張メッセ 国際会議場・展示場、TKP 東京ベイ幕張ホールで現地開催し、その後 2024 年 11 月 21 日（木）～2025 年 1 月 9 日（木）にオンデマンド配信を行いました。現地参加者数は 5,623 名であり、オンデマンド参加と併せて総参加者は計 10,749 名でした。年会長講演、会頭講演、特別講演 3 題、教育講演 2 題、年会企画シンポジウム 7 セッション（29 題）、年会企画国際シンポジウム 1

セッション（4 題）、International Symposium 1 セッション（4 題）、公募シンポジウム 61 セッション（287 題）、市民公開講座 1 セッション、一般演題 1,375 題（口頭 330 題、ポスター 1,045 題）、International Session 21 題（Oral 10, Poster 11）、共催セミナー 28 セッションなどのプログラムにおいて、活発な討論がなされました。

本シンポジウム「International Symposium 2024 ～がん化学療法の未来を変える臨床薬学研究のススメ～」は、年会企画国際シンポジウムであり、牧野好倫先生（埼玉医科大学国際医療センター）と鈴木

賢一先生（東京薬科大学）にオーガナイザーとして企画いただき、座長には野村久祥先生（京都大学）と藤田行代志先生（群馬県立がんセンター）に担当いただきました。がん専門薬剤師らが中心となり、自らが指針下で行う侵襲・介入を伴う臨床試験や特定臨床研究の Principal Investigator として支持療法の向上を目指した研究に関して、各演者のそれぞれの経験をもとに臨床的意義や研究デザインの考え方などを概説いただきました。海外からの演者としては米国がん専門薬剤師の Alexandre Chan 先生を招聘し、米国における最新の動向について概説いただきました。

第一演者の市村丈典先生（昭和大学）からは、薬剤師が高齢者対象の支持療法の研究を行う上で身体機能評価の重要性を、過去の臨床試験結果も踏まえて解説いただきました。薬剤師がかかわる研究では身体機能評価とともに、費用対効果の考え方への理解も必要であると述べられました。質疑応答では、臨床現場ではどこまでそれを浸透させられるか、あるいは日本ではすべての患者が国の保険を利用できるが、アメリカでは支払い能力によって使える保険が異なる点などを踏まえた日米間の費用対効果の考え方に関する議論も行われました。

第二演者の毛利順一先生（北里大学）からは、ご自身が特定臨床研究として企画した「シスプラチン誘発性腎障害に対するマグネシウムの予防効果」に

関する研究について概説されました。本研究の発案に至った経緯や、実施のハードルが高いとされる特定臨床研究の手順や上手に進めるための苦勞・工夫について紹介されました。質疑応答では、薬剤師が特定臨床研究を行う際にどんなことが障壁となるかなどが議論されました。

第三演者の野田哲史先生（立命館大学）からは、ご自身が実施された「分子標的抗がん薬の個別化投与」に関して概説されました。最近臨床で汎用されているスニチニブやパゾパニブなどを対象とし、血中濃度と毒性の関連など薬学の視点にたった興味深い研究であり、採血のタイミングや結果を実臨床に活かすための工夫などについて議論が行われました。

第四演者の Alexandre Chan 先生（カリフォルニ



写真1 講演中の Alexandre Chan 先生



写真2 シンポジウム終了後の記念撮影
左から野田哲史先生，毛利順一先生，野村久祥先生，Alexandre Chan 先生，鈴木賢一先生，藤田行代志先生，市村丈典先生

ア大学)は、薬学部臨床薬学の主任教授を務めるほか、シンガポール国立がんセンターの客員教授、米国のチャオ・ファミリー総合がんセンターの腫瘍学薬剤師も務めています。Alexandre Chan先生はこれまでに、がんの支持療法やサバイバーシップに関する幅広い臨床研究を行い、280以上の査読付き論文を発表しています。本シンポジウムでは、薬剤師が行う臨床研究の意義や研究を遂行するためのコツなど、ご自身の経験を踏まえて概説しました。また、ご自身はこれまでに政府、財団、製薬会社などから600万ドルを超える競争的資金を獲得しており、研究資金獲得に必要な準備や意識に関する意見を述べました。先生はThe International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP)の会長やMultinational Association of Supportive Care in Cancerwives (MASCC)の理事、および米国 Board

Pharmaceutical Specialties (BPS) 腫瘍学薬学専門協議会の副議長を歴任するなど、社会貢献を通じた多くの経験談も交えてお話しされ、会場に集まったがん領域で活躍する薬剤師にとって、たいへん興味深い講演であったと感じました(写真1)。

本シンポジウムでは、がん医療の質の向上を目指した薬学的視点から発案する研究の重要性や臨床的意義について、米国のがん専門薬剤師も交えた有意義な意見交換ができました(写真2)。国内外を舞台に、がん薬物治療の未来を変え得る臨床研究をがん専門薬剤師などが主導的にさらに発展できることにつながれば幸いです。

このような国際シンポジウムの開催は、公益財団法人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。第34回日本医療薬学会年会を代表し、ここに深く感謝申し上げます。

2024年度がん看護に関わる高度実践看護師海外研修事業 第8回がん看護に関わる高度実践看護師海外研修報告書

浅野 耕太（京都第二赤十字病院）

大内紗也子（京都大学医学部附属病院）

田村ひかり（広島赤十字・原爆病院）

I. はじめに

2024年度がん看護に関わる高度実践看護師海外研修事業に参加した。研修では、米国ワシントンDCでの米国がん看護学会 Oncology Nursing Society (ONS) 49th Annual Congress への参加の他、米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health: NIH) の視察も行った。この研修は、公益財団法人小林がん学術振興会による「看護師海外研修事業」の助成金を受けて日本がん看護学会主催で行われた。

出国前から研修を深めるためのディスカッションを参加者同士行った他、帰国後も研修で得た知見を深めるために話し合いを重ね課題を検討した。本稿では研修での学び、米国での Clinical Nurse Specialist (CNS) の活動について報告し、今後の取り組みや課題について考察する。

II. 研修概要

1. 研修目標

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. 事前準備のなかでの研修課題

がん看護 Certified Nurse Specialist (CNS) 2名、がん看護 CNS コース大学院生1名の計3名で本研修に参加した。3人で検討していくなかで以下にあげた四点を課題として取り上げた。① 米国の学術集会への参加や施設見学、海外の高度実践看護師との交流を通して、がん看護の理解を深めるとともに米国で活躍する Advanced Practice Registered Nurse (APRN)^{*} (注1) の高度実践看護の役割などの情報を収集する、② 現地での交流を積極的に行い、自己の資質の向上を図れるように活動する、③ CNS の

3. 研修内容

日程	場所	項目/内容
4月23日	日本発	4/23 ワシントン DC 到着、夕方は自由行動
4月24日	NIH (Clinical Center) Walter E. Washington Convention Center	・ NIH 見学、9名の APRN との交流 血液疾患/造血幹細胞移植病棟および血液疾患外来部門の見学、看護部長 および NIH に在籍する CNS と交流 ・ ONS 49th Annual Congress への参加、 APRN (緩和ケア分野の NP) との交流
4月25日)	Walter E. Washington Convention Center	・ 第49回 Oncology Nursing Society (ONS) 学術集会参加 ・ 河面氏とディスカッション
4月28日		・ Advanced Practice Registered Nurse (APRN) との交流 緩和ケア、政策提言、変革の実績が多い OCNS とのディスカッション
4月29日	ワシントン DC 発	
6月1日	オンライン報告会 (1時間)	学んだこと・今後の課題の共有

^{*}注1: 高度実践看護師 (Advanced Practice Registered Nurse: APRN) は、高い専門性と優れた看護実践能力をもつ看護職者のこと。APRN には、専門看護師 (Certified Nurse Specialist: CNS) とナースプラクティショナー (Nurse Practitioner: NP) の2種類がある。



写真1 NIHの正面玄関にて



写真2 NIHの看護部内会議室にてディスカッションの様子

変革者としての役割と遂行能力の向上について探求するため、EBPの具体的方法や課題、克服の経験を学ぶ、④政策提言・政策還元への具体的な流れや方法を学ぶ。

Ⅲ. 研修での学びとディスカッション

1. National Institutes of Health (米国国立衛生研究所: NIH) 訪問報告

NIHでは1953年の病院開設以来、50万人以上が臨床試験に参加しており、現在も約1,600件の第

I・II相試験が進行中である。がんをはじめとする多様な疾患の研究が行われており、全米のみならず世界中から被験者が集まっていた。訪問中、CNSから貴重な話を聞く機会を設けてもらった。彼らが組織のなかで明確な役割を担い、高い専門性と誇りをもって実践しており、国家レベルでの臨床試験に関して誇りをもって推進し、やりがいを感じながら働く姿に非常に感銘を受けた。特に印象的だったのは職場環境も整備されていた点であり、たとえば育児中の職員には柔軟な勤務体制が用意されていた。また、教育体制も充実しており、新人職員には2週間



写真3 ONS president と閉会式後の記念写真

の研修に加え、体系的なプログラムの受講が義務付けられ、質の高い継続教育が提供されていた。

一方、日本では教育が個々の部署に任されている現状があり、NIHのような専門的・体系的教育体制の構築が今後の課題と強く感じた。今回の訪問を通じて、臨床試験の体制や人材育成のあり方に多くの示唆を得ることができ、今後の日本のがん看護教育の発展に活かしていきたい。

2. 第49回 ONS 学術集会 参加報告

今回私たちは、ワシントン DC で開催された第49回 ONS 学術集会に参加した。“Ignite the Extraordinary”をテーマに、最新のがん看護の知見と実践が共有される有意義な場であった。会場では口演やe-posterでの発表だけでなく、瞑想やヨガ、子犬とのふれあいなど、看護師のリラクゼーションを取り込んだ企画もあり画期的な学会であった。私たちが特に印象が強かったのは、がんサバイバーによる講演で、看護師の果たす役割の重要性が語られたことに非常に感動を覚えた。また、「Pharmacology Update」では薬物療法が臓器別ではなく遺伝子ターゲットに基づいて解説されるなど、CNSとしての先進医療の知識のアップデートの必要性を再認識した。

ONS 学術集会での米国の CNS やナースプラクティショナー (NP) との交流を通じて CNS の制度

的位置付けや、政策提言、緩和ケアにおけるスピリチュアルケアの重要性について多くの学びを得ることができた。特に米国では CNS が独立した職種として雇用され、主に看護の質改善に特化した業務に従事している一方で、日本では CNS が管理者と実践者など多重の役割を兼任していることが多く、制度的・文化的整備の必要性を再認識する機会となった。

IV. おわりに

本研修を通じて、CNS の専門性と役割、そして質改善に特化する体制作りの重要性について深く考える機会を得た。今後、日本の CNS も最新の知見を継続的に学びながら、治療選択や副作用管理、意思決定支援に積極的に貢献していくことが求められると実感した。今回の研修参加は、がん看護の現在と未来を見つめ直す貴重な機会であり、今後、自施設や地域での実践にこれらの学びを活かしていく重要性を改めて感じた。

謝辞 今回、このような貴重な機会を提供していただいた、日本がん看護学会、公益財団法人小林がん学術振興会の皆様に感謝の意を表します。そして研修期間中、現地コーディネーターのメモリアルスローンケタリングがんセンター CNS の河面育子様にも深く感謝致します。また、研修に関する様々な調整やアドバイスをいただいた日本がん看護学会の教育活動委員の昭和医科大学渡邊知映教授、虎の門病院 入江佳子様にも心より感謝申し上げます。

付記 本事業報告は第39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39巻、2025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。

2024 年度がん看護に関わる看護師継続教育の 助成事業報告書

日本がん看護学会教育活動委員会委員長

渡邊 知映（昭和医科大学保健医療学部看護学科 教授）

開催概要

第 39 回日本がん看護学会学術集会 教育活動・国際活動委員会合同企画 国際シンポジウム
～がん薬物療法のオンコロジックエマージェンシー～

開催日時 2025 年 2 月 23 日（日）9：30～11：00

会場 第 39 回日本がん看護学会学術集会
第 10 会場 札幌市教育文化会館 大ホール

座長 渡邊 知映 昭和医科大学保健医療学部看護学科 教授・教育活動委員会委員長
水野 道代 筑波大学医学医療系教授・国際活動委員会委員長

シンポジスト

河面 育子 Memorial Sloan Kettering Cancer Center, OCNS

タイトル 外来におけるオンコロジックエマージェンシーと看護教育

Kristie Murphy Memorial Sloan Kettering Cancer Center, CCNS

タイトル Training Intensive Care Unit Nurses to Manage Oncologic Emergencies: Providing Structure to Complication

市川 智里 国立がん研究センター東病院 がん看護専門看護師

タイトル オンコロジックエマージェンシーにおける日本の現状と取り組み
～irAE への対応を中心に～

第 39 回日本がん看護学会学術集会が 2025 年 2 月 22 日・23 日に札幌のグランドメルキュール札幌大通公園および札幌市教育文化会館で開催されました。その後、2025 年 3 月 18 日～4 月 18 日までオンデマンド配信が行われ、現地参加者は 2,411 名、WEB 参加を含めると 4,335 名が参加しました。

この度、「2024 年度がん看護に関わる看護師継続教育の助成」に採択され、本学術集会にて国際シンポジウムを開催しましたのでご報告致します。

国際シンポジウムのテーマは「がん薬物療法に伴うオンコロジックエマージェンシー」です。がん薬物療法の進歩は、がん患者の治療成績の向上に大き

く貢献する一方で、アナフィラキシーショック、腫瘍崩壊症候群による急性腎不全、免疫関連有害事象（irAE）による多臓器不全など、典型的な有害事象にとどまらない多様な副作用管理が求められるようになりました。特に、患者の生命に直結するオンコロジックエマージェンシーへの初期対応における看護職の役割は大きく、的確な臨床判断と迅速な対応が不可欠です。そこで本シンポジウムでは、米国における初期対応や管理の実際、教育の在り方を学び、日本のトップランナーの実践と課題を共有することで、今後のがん薬物療法における看護実践の質向上に寄与することを目的としました。



写真 左5番目から市川氏中央, Murphy氏, 河面氏, 筆者

まず、米国ニューヨークの Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) で、がん看護専門看護師として活躍する河面氏から「外来におけるオンコロジックエマージェンシーと看護教育」をテーマに講演いただきました。河面氏は、インフュージョンリアクション (IRR) とアナフィラキシーの概要と管理方法を解説し、IRR・アナフィラキシー管理の標準化には、①多職種アプローチの構築 (看護師・医師・NP・薬剤師)、②施設ごとの管理ガイドライン作成と緊急薬剤キットの整備、③IRR管理に関する指示を各化学療法オーダーに組み込み、看護スタッフが迅速に対応できる体制づくり、④看護記録の標準化、⑤患者のアレルギー情報の更新が重要であることを報告しました。さらに、米国では外来看護師にオンコロジックエマージェンシー教育が義務付けられ、専門部署のシミュレーションチームが各ユニットを巡回して定期的にトレーニングを実施するなど、先進的な教育の取り組みが行われていることが報告されました。

次に、同 MSKCC の集中治療室 (ICU) で専門看護師として勤務する Kristie Murphy 氏から、「ICU 看護師のためのがん救急管理教育」について講演いただきました。特に敗血症、サイトカイン放出症候

群 (CRS)、播種性血管内凝固症候群 (DIC) のスクリーニングとケアマネジメントについて解説され、がん専門病院の ICU 看護師には高度なクリティカルケア提供が求められ、そのための体系的な教育システムが整備されている現状が紹介されました。

最後に、国立がん研究センター東病院のがん看護専門看護師である市川氏が、日本のがん専門病院におけるオンコロジックエマージェンシーへの取り組み、特に irAE 対応の現状を報告しました。免疫チェックポイント阻害剤を使用した患者の4割以上に何らかの irAE が出現していること、また薬剤により異なるものの、緊急入院が必要となる割合は約3割に上ることが共有されました。併せて同病院での患者・看護師教育や、学会を中心とした教育プログラムの取り組みも紹介されました。

3名の演者による総合討論では、がん薬物療法に伴うオンコロジックエマージェンシーの管理には外来での多職種連携による初期対応と、ICU での救命を第一とした高度なクリティカルケアの連携が不可欠であることが確認されました。また、看護師がその中心的役割を担い、専門性の高いマネジメントの提供には専門看護師を中心とした教育体制が必須であるとの認識を共有しました。

国際シンポジウムで、がん薬物療法における海外の最新知見とがん看護の役割を学ぶことは、日本のがん臨床を担う看護職にとって関心が高く、継続教育としてたいへん有意義であることを実感しました。一方で、学術集会の運営において海外演者の招

聘は大きな課題であり、今回、公益財団法人小林がん学術振興会の多大なご支援により、このような貴重なシンポジウムを開催できたことに学会を代表して心より感謝申し上げます。

公益目的事業 3 2025 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 (2025 年度選考, 2026 年度実施)

助成法人名	代表者名
一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会	近藤 直樹 (理事長)

(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 (2025 年度選考, 2025 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 年度選考, 2026 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 年度選考, 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)



第 9 回研究助成の研究結果報告 (要旨)

<第 9 回基礎的研究助成 予防>

クローン性造血に基づく新規予防医療の基盤構築

京都大学 大学院医学研究科 腫瘍生物学講座
佐伯龍之介

研究結果: クローン性造血 (CH) は血液腫瘍の前駆状態にとどまらず、多様な疾患リスク (循環器疾患、固形がんなど) に関与することが近年注目されている。本研究では CH に基づく疾患リスクモデル構築と発症機序解明を目的とし、COVID-19 との関連性やバイオバンク・ジャパン (BBJ) を用いた網羅的な疾患関連解析を進めている。COVID-19 においては、4,731 例の大規模コホート解析より、特に DNMT3A/TET2 以外の変異 (non-DT 変異) を有する CH が重症化リスクを高めること、またそれが炎症応答の亢進を介することが示唆された。加えて、BBJ 由来約 55,000 例に対する CH 解析では、従来および新規ドライバー遺伝子を含む多数の変異を同定し、今後の多疾患リスク評価に向けた基盤を確立した。これらの成果は、次なる COVID-19 感染症流行時の重症化予測や様々な疾患リスクの抑制にも資するものである。

<第 9 回基礎的研究助成 診断>

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

東京科学大学大学院医歯学総合研究科 消化管外科学分野
奥野 圭祐

研究結果: 予備研究として、大腸癌の発癌や進行、転移との関連が報告されている *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*) について研究を行った。公共の 16S rRNA シークエンスデータを使った解析では、正常大腸組織に比べて大腸癌組織内で *Candida* 属真菌の有意な変化と多様性の消失が認められた。さらに、*Candida* 属真菌のなかでも、特に *C. tropicalis* 量が 大腸癌腫瘍内で有意に増加していた ($p=0.01$)。次に、当院で根治手術を受けた 304 例の Stage I ~ III 大腸癌組織を使い、quantitative polymerase chain reaction (qPCR) 法で腫瘍内の *C. tropicalis* 量を定量化した。大腸癌組織内の *C. tropicalis* 量は、再発や原癌死を認めた患者で有意に高かった。腫瘍内 *C. tropicalis* 量が高い大腸癌患者は、低い患者に比べて、有意に 5 年無再発生存率が悪く (78.0% vs 88.9%, $p=0.03$)、5 年癌特異的生存率も悪かった (88.9% vs 98.0%, $p<0.01$)。本体研究では、大腸癌組織 49 例と正常大腸組織 39 例の 16S rRNA シークエンスデータの解析を行った。解析では、*Pyricularia grisea*, *Fusarium pseudograminearum*, *Schizosaccharomyces pombe* の 3 種類の真菌が大腸癌バイオマーカーの候補として同定された。今後、当院の組織検体を使い、qPCR 法で検証予定である。

研究結果: 非小細胞肺癌の術後再発は予後不良の一因となるため、術後の体内に残存する微小残存病変 (MRD) の検出による早期の再発予測が試みられている。循環無細胞腫瘍 DNA による MRD 検出は一定の成果が挙げられているが、微量であるため検出感度に限界があると考えられている。本研究では、血小板の遺伝子発現情報に着目し、がん患者に特異的な血小板である tumor educated platelets (TEPs) を利用した MRD 検出の可能性を検討した。非小細胞肺癌患者および健常人の末梢血から分離した血小板の遺伝子発現情報による比較解析を行った結果、非小細胞肺癌患者の血小板はがん特異的な遺伝子発現プロファイルを示し、200 遺伝子を用いた階層的クラスタリング解析により両者の遺伝子発現プロファイルが分類された。これらの遺伝子発現プロファイルから、非小細胞肺癌患者の血小板において血小板活性化や腫瘍微小環境に関連する経路の発現上昇が認められた。さらに、術後の血小板検体における MRD の検出を試みた結果、術後再発予測精度は 75%、Random Forest 分類器では AUC=0.97 の判別モデルが構築された。現在、この判別モデルの検証として、非小細胞肺癌患者を対象とした術前・術後の血小板検体の収集を進めており、血小板 RNA プロファイルを用いた再発予測への応用が期待される。

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

研究結果: 悪液質は、がん患者の消耗の大きな要因の一つで予後不良因子でもあり、がん免疫療法などの治療抵抗性にもかかわることが報告されている。しかしながらその理解は不十分で、あまり有効な治療方法やバイオマーカー開発も行われていない。ミトコンドリアは代謝に関与するため、その障害が悪液質への寄与している報告がある。われわれはミトコンドリア DNA (mtDNA) 変異型ミトコンドリアが、がん細胞から周辺細胞へ伝播していることを見いだした。さらに *in vitro*, *in vivo* で mtDNA 変異型ミトコンドリア被伝播細胞は代謝障害を起こし、一部のマウスでは肝臓や骨格筋にまで伝播し悪液質様になってしまったが、そのようなマウスの頻度は高くなかった。一方で、腫瘍局所では悪液質に関与する炎症性サイトカインや、活性酸素種の上昇に寄与している可能性が示唆された。また、ヒトで検証する目的でリキッドバイオプシーで mtDNA 変異を検出できる系を確立し、ヒト検体で解析中である。

研究結果: 節性 T 濾胞ヘルパー細胞リンパ腫 (TFH リンパ腫) は、難治性の血液がんであり、疾患特異的な治療法の開発が求められている。TFH リンパ腫では、クローン性造血に特徴的な TET2 変異を約 80% で認め、非腫瘍性免疫細胞にもこの変異が検出されることからクローン性造血由来の免疫細胞が微小環境に存在し、疾患の発症・進展に寄与している可能性がある。申請者の所属研究室では、RHOA p.G17V (G17V) 変異により T 細胞受容体 (TCR) シグナル経路が亢進し、TFH リンパ腫の発症に寄与すること、チロシンキナーゼ阻害薬ダサチニブが TCR 経路の過剰なリン酸化を阻害し、モデルマウスの生存を延長することを見いだした。また、ダサチニブはエフェクター CD8 T 細胞や NK 細胞などを増加させる免疫賦活効果があることが複数のがんで報告されている。本研究では、再発・難治性 TFH リンパ腫に対するダサチニブの第 II 相医師主導治験 (JRCT2031190079) のトランスレーショナルリサーチの一環として、TFH リンパ腫における治療反応性予測因子の同定および新たな治療標的の開発を目的に、網羅的遺伝子変異解析およびシングルセル遺伝子発現解析を行った。その結果、奏効群の末梢血ではエフェクター CD8 T 細胞がクローン性に拡大し、IFN- γ /TNF- α などの抗腫瘍効果に関連する経路が治療前から活性化していた。さらに、G17V などの腫瘍細胞特異的変異に比べて TET2 変異の変異アリル頻度が高いほど治療奏効期間が短く、腫瘍組織における IFN- γ /TNF- α 経路活性も低下していた。また、FACS ソートした各細胞分画に digital droplet PCR による高感度変異解析を行ったところ、非奏効群において非腫瘍性免疫細胞にも TET2 変異を認めた。以上から、TET2 変異が免疫細胞に存在することでダサチニブによる免疫賦活効果が打ち消され、奏効が得られない可能性があった。クローン性造血を伴う症例では、ダサチニブにエピジェネティック治療薬を組み合わせることで治療効果の改善が期待される。また、本研究の知見はクローン性造血を有する他の疾患における免疫療法においても洞察を与える内容である。

<第8回基礎的研究助成 治療>

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

大阪公立大学大学院医学研究科 消化器外科学講座

夏木 誠司

研究結果: 食道癌は、リンパ節転移のしやすい最も予後不良の悪性腫瘍の一つとして知られている。近年、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）が保険適用になり、食道癌治療に変革が訪れているものの、万人に効果が期待できるわけではなく、食道癌を取り巻く腫瘍免疫微小環境の解明が必要である。これまでわれわれは、食道癌に浸潤する組織常在型メモリー T 細胞（TRM 細胞）について研究を重ねてきた。腫瘍に TRM 細胞が高浸潤である場合、術後の生命予後も良好であり、再発時に使用される ICI が特に効果的であることを報告した。効率に TRM 細胞を誘導することができれば、治療戦略の開発の一助になると考えたが、この TRM 細胞は血中に再循環することもなく、分化機序も不明瞭である。そのため、本研究では次世代シーケンス解析を用いて、TRM の分化浸潤メカニズムに迫った。本研究では、TRM 周囲にみられる腫瘍浸潤 B 細胞をはじめとしたリンパ様構造に注目している。これまでわれわれは、TRM 細胞の多く浸潤する症例ではリンパ様構造が成熟しており、TRM 細胞の前駆細胞と期待される幼若な T 細胞が多く存在することを報告した。その空間位置関係を重視し、空間トランスクリプトーム解析にて遺伝子解析を行う。2022～2023 年において当科で食道癌手術を行った 149 例のうち、手術標本で病理学的に腫瘍が十分認識できる症例を選択した。HE 染色、および抗 CD20 抗体、抗 CD103 抗体を用いた免疫組織染色を行い、腫瘍浸潤 B 細胞および TRM 細胞のスコアリングを行った。TRM 細胞が特に多く浸潤していた症例では、B 細胞も腫瘍内に広範囲に浸潤している症例がみられた。最終的に TRM 細胞の高浸潤症例、そしてリンパ様構造が成熟した症例 2 例を解析症例とした。パラフィン切片を用いた Visium を用いた空間トランスクリプトーム解析を行い、2 例のデータを統合した。現在、統合したデータより見いだされた各クラスターに関する詳細の遺伝子解析を病理組織と照合しながら遂行中である。同定される特徴遺伝子が TRM 細胞の分化浸潤誘導ひいては抗腫瘍免疫応答を誘導する手掛かりになると考えており、今後の消化器癌治療に貢献できると期待している。

研究結果: オージェ電子は高い線エネルギー付与 (LET) を有し、飛程が短いため、既存の放射線内用療法と同様の治療効果と副作用の低減が期待できる。一方、光線力学療法はがん治療において注目を集める光技術の一つであるが、放射性薬剤に比べて高用量の薬剤の投与が必要となるなどの課題もある。本研究では、生体透過性の高い近赤外領域に吸収波長をもつ二機能性薬剤の開発を目的として、NBH-1 および NBH-2 を新たに設計・合成し、その有用性について検討した。細胞および核取り込み評価いずれにおいても、 $[^{125}\text{I}]\text{NBH-1}$ は $[^{125}\text{I}]\text{NBH-2}$ に比べて有意に高い取り込み率を示した。また、MTT アッセイにおいて、 $[^{125}\text{I}]\text{NBH-1}$ を添加した細胞において放射エネルギー依存的に生存率が低下した。次いで NBH-1 の蛍光特性を評価したところ 648 nm に吸収極大波長を示した。光照射後の MTT アッセイでは、NBH-1 の濃度依存的に細胞の生存率が低下した。さらに、 $[^{125}\text{I}]\text{NBH-1}/\text{NBH-1}$ の併用によって細胞生存率の低下に相乗効果を認めた。次いで腫瘍移植モデルマウスにおいても $[^{125}\text{I}]\text{NBH-1}/\text{NBH-1}$ の併用することで強力な腫瘍増殖抑制を示した。以上の結果より、 $[^{125}\text{I}]\text{NBH-1}/\text{NBH-1}$ が、がんのオージェ治療および光線力学療法の併用を可能にする二機能性薬剤として有用である可能性が示された。

公益目的事業 4

第 10 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

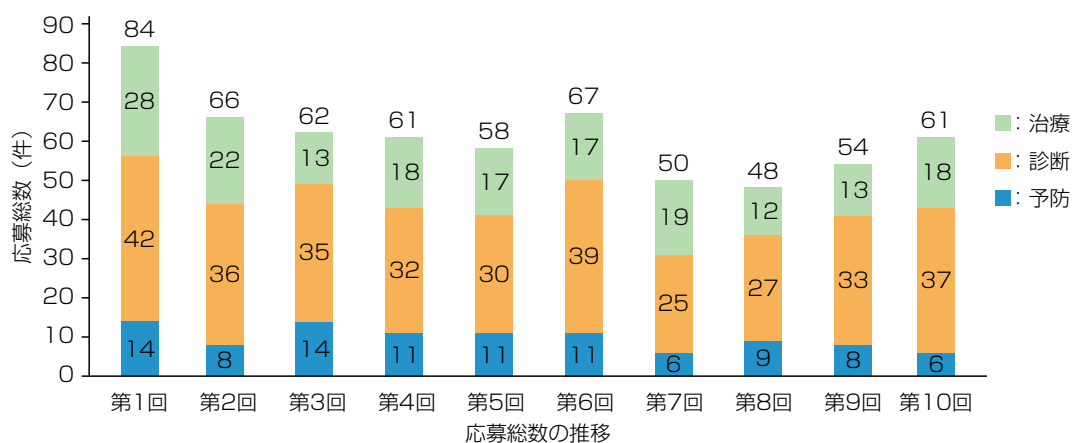
(敬称略, 五十音順)

	研究者氏名	所属機関名
予 防	堀江 真史	神戸大学大学院医学研究科 病理学講座分子病理学分野
	研究課題名	肺線維症患者における肺癌発生予防を目指した革新的基盤構築
診 断	稲村健太郎	自治医科大学 腫瘍病理学部門
	研究課題名	転移を誘導する腫瘍内細菌とがん細菌ネットワークの探索
	内之宮祥平	九州大学大学院薬学研究院 創薬ケミカルバイオロジー分野
	研究課題名	脂質代謝異常のイメージングとがん診断への展開
治 療	野村 昌志	東京大学医学部附属病院 脳神経外科
	研究課題名	ナノポア DNA シークエンスを用いた悪性神経膠腫の術中高速悪性度診断
	笠島 裕明	大阪公立大学大学院医学研究科 消化器外科
治 療	研究課題名	セリンプロテアーゼ阻害因子を標的としたがん免疫制御解除の試み
	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	細胞ダイナミクスに着眼した BNCT 併用新規細胞療法の開発

<参考>公益目的事業 4

研究助成（第1回～第10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	第10回 (2025年度) 応募総数 61件	予防	6	1
	診断	30	2		診断	37	3
	治療	17	2		治療	18	2



法人情報

2024 年度事業報告書

(2024 年 4 月～2025 年 3 月)

公益目的事業 1

国内の研究者を対象としたがん薬物療法に関する革新的治療法に対する研究助成及び表彰並びにがん薬物療法に関する先駆的治療法に対する研究助成（定款第 5 条第 1 項第 1 号，第 3 号，第 5 号）

第 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，日本癌学会，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 月の理事会で審議

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 3（創薬）: 2,100 万円（7 件）
総額 1 億 1,000 万円

表彰者，助成対象者

革新的研究（小林がん学術賞）基礎

井上 大地 先生（大阪大学大学院医学系研究科 病理学講座がん病理学）

革新的研究（小林がん学術賞）臨床

吉野 孝之 先生（国立がん研究センター東病院 医薬品開発推進部門）

先駆的研究 1 基礎

片岡 圭亮 先生（慶應義塾大学医学部 内科学（血液）教室）

肥川 和寛 先生（九州大学大学院医学研究院 臨床・腫瘍外科）

小山 正平 先生（国立がん研究センター研究所 免疫ゲノム解析部門）

鈴木 啓道 先生（国立がん研究センター研究所 脳腫瘍連携研究分野）

山本 恵介 先生（東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学）

吉見 昭秀 先生（国立がん研究センター研究所 がん RNA 研究分野）

先駆的研究 1 臨床

- 菊繁 吉謙 先生 (九州大学病院 遺伝子・細胞療法部)
- 藤原 直人 先生 (三重大学大学院医学系研究科 消化器内科学)
- 米盛 勸 先生 (国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科)

先駆的研究 2 萌芽的研究

- 新井 絢也 先生 (朝日生命成人病研究所附属医院 消化器内科)
- 雁金 大樹 先生 (東京科学大学 血液内科)
- 熊谷 尚悟 先生 (国立がん研究センター研究所 腫瘍免疫研究分野)
- 河野 幹寛 先生 (九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学)
- 斎藤 優樹 先生 (国立がん研究センター研究所 分子腫瘍学分野)
- 坪山幸太郎 先生 (東京大学生産技術研究所 生体分子設計工学分野)

先駆的研究 3 創薬研究

標的:

- 木嶋 教行 先生 (大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学講座)
- 小沼 剛 先生 (横浜市立大学大学院 生命医科学研究科)
- 角南 義孝 先生 (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)
- 田中 庸介 先生 (国立がん研究センター研究所 細胞情報学分野)
- 本宮 綱記 先生 (金沢大学がん進展制御研究所 分子病態研究分野)

技術:

- 山次 健三 先生 (千葉大学大学院薬学研究院 薬品合成化学研究室)

応用:

- 仲宗根秀樹 先生 (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)

贈呈式 2024年6月15日(土)経団連会館開催(公4と合同)

第19回研究助成

公募時期 2024年11月1日~2025年1月10日

公募方法 当法人, 日本癌学会, 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	9件
	革新的研究(小林がん学術賞)臨床	5件
	先駆的研究1基礎	40件
	先駆的研究1臨床	22件
	先駆的研究2(萌芽的研究)	67件
	先駆的研究3(創薬)	55件
	応募総数	198件

助成決定 2025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

若手研究助成

がん薬物療法に関する研究を行う、学位取得後から5年以内のアカデミアに在籍する研究者に対する研究助成

助成数 日本癌学会推薦 10名
日本癌治療学会推薦 10名
日本臨床腫瘍学会推薦 10名

助成金額 各学会 1,000万円 総額 3,000万円

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等にて公募

助成決定 各学会で一次選考終了後, 選考委員会にて最終選考, 理事会で審議, 決定

助成対象者

日本癌学会

松野 悠介 (国立がん研究センター研究所 ゲノム安定性制御研究ユニット)
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)
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)
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)
垣内 伸之 (京都大学 白眉センター)
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)
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)
田中 庸介 (国立がん研究センター研究所 細胞情報学分野)
榊田 司 (慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室)
斎藤 優樹 (国立がん研究センター研究所 分子腫瘍学分野)

日本癌治療学会

中村 広太 (奈良県立医科大学 消化器・総合外科学講座)
北川 陽介 (東京大学医学部 脳神経外科)
永井 隆 (名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学)
山田 康隆 (千葉大学大学院医学研究院 泌尿器科学)
村松 丈児 (札幌医科大学医学部 腫瘍内科学講座)
森田 覚 (慶應義塾大学医学部 外科学教室 (一般・消化器))
森永 整 (金沢大学 整形外科)
永田 健 (防衛医科大学校 外科学講座)
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)
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)

日本臨床腫瘍学会

青山 慧 (東京科学大学病院)
稲垣 千晶 (近畿大学医学部・大学院医学研究科)
指宿 立 (九州大学大学院医学研究院)
熊谷 尚悟 (国立がん研究センター研究所)
小西 達矢 (愛媛大学大学院医学系研究科)
戸塚 猛大 (日本医科大学大学院医学研究科)

日野 俊哉（東京大学医学部附属病院）
的場 優介（広島大学病院）
宮井 雄基（名古屋大学医学部附属病院）
吉田 康将（名古屋大学）

贈呈式 日本癌学会: 2024年9月21日（土）第83回日本癌学会学術総会
日本癌治療学会: 2024年10月25日（金）第62回日本癌治療学会学術集会
日本臨床腫瘍学会: 2025年3月7日（金）第22回日本臨床腫瘍学会学術集会

がんに関わる支持療法・緩和治療に関する研究・活動に対する助成事業

がん薬物療法に伴う副作用の軽減・防止のための支持療法、緩和治療に関わる活動を行っている法人（学会）に対する助成

第1回助成

公募時期 2024年7月1日～2024年7月31日
公募方法 当法人ホームページにて公募
助成金 総額500万円
応募結果 総数17件（5学会）
助成決定 2024年9月の選考委員会にて選考，同年10月の理事会で審議
助成学会 日本がんサポーターブケア学会 100万円
日本緩和医療学会 100万円
日本乳癌学会 120万円
日本がんサポーターブケア学会 80万円
日本癌治療学会 100万円

第2回助成

公募時期 2024年11月1日～2025年1月10日
公募方法 当法人ホームページにて公募
助成金 総額500万円
応募結果 総数14件
助成決定 2025年2月の選考委員会にて選考，同年3月の理事会で審議
助成学会 日本緩和医療学会 170万円
日本緩和医療学会 130万円
日本リンパ浮腫学会 100万円
日本がんサポーターブケア学会 100万円

公益目的事業2

日本を含む世界の研究者，メディカルチーム，施設，事業を対象としたがん治療分野におけるめざましい社会的貢献に対する表彰，および助成（定款第5条第1項第3号，第4号，第5号，第6号）

第8回(8th Kobayashi Foundation Award)表彰

公募時期	2024年1月14日～2024年3月28日
公募方法	当法人, アジア臨床腫瘍学会等のホームページ等にて公募
公募結果	Part 1: Award for the Researchers 14件 Part 2: Award for the medical teams 10件
表彰対象者	Part 1: Award for the Researchers 1～2名 Part 2: Award for the medical teams 1～2名 総数 3名
表彰金額	各200万円 総額600万円(予定)
助成決定	2024年5月28日の選考委員会にて選考, 7月の理事会で審議
表彰者	Part 1 Dr. JIA WEI (Nanjing Drum Tower Hospital, China) Dr. Ming-Huang Chen (Division of Medical Oncology Department of Oncology at Taipei Veterans General Hospital, Taiwan) Part 2 Dr. ChauDuc NguyenHu (Hue University of Medicine and Pharmacy, Viet Nam)
表彰式	2025年3月6日(木)神戸ポートピアホテル(第22回日本臨床腫瘍学会学術集会)

第9回(9th Kobayashi Foundation Award)表彰

公募時期	2024年11月1日～2025年1月10日
公募方法	当法人, アジア臨床腫瘍学会等のホームページ等にて公募
公募結果	Part 1: Award for the Researchers 12件 Part 2: Award for the medical teams 8件
助成決定	2025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

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助成事業

①がん治療を専門とする海外医師等研修助成

助成内容	がん薬物療法等を専門とする海外医療関係者(主にアジア地域)の資質向上のため, 日本国内で研修を実施している団体・施設に対する助成
------	--

第1回助成

公募時期	2024年7月1日～2024年7月31日
公募方法	当法人ホームページにて公募
応募結果	総数4件
助成決定	2024年9月の選考委員会にて選考, 同年10月の理事会で審議
助成団体	国立がん研究センター 388万900円 国立がん研究センター中央病院 819万9,000円 筑波大学附属病院 450万円
助成金額	合計 1,657万9,900円

第2回助成

公募時期	2024年11月1日～2025年1月10日
公募方法	当法人ホームページにて公募
応募結果	総数3件
助成決定	2025年3月の選考委員会にて選考，同年3月の理事会で審議
助成団体	国立がん研究センター中央病院 935万6,000円 国立国際医療研究センター 760万円
助成金額	合計 1,695万6,000円

②海外がん治療の普及活動助成

助成内容 海外におけるがん治療の普及・成績向上のための活動を行う団体・施設に対する助成

第1回助成

公募時期	2024年7月1日～2024年7月31日
公募方法	当法人ホームページにて公募
応募結果	総数7件
助成決定	2024年9月の選考委員会にて選考，同年10月の理事会で審議
助成団体	National Cancer Center Singapore 753万4,000円 国立がん研究センター 740万円
助成金額	合計 1,493万4,000円

第2回助成

公募時期	2024年11月1日～2025年1月10日
公募方法	当法人ホームページにて公募
応募結果	総数19件
助成決定	2025年3月の選考委員会にて選考，同年3月の理事会で審議
助成団体	国立研究開発法人国立がん研究センター 992万円8,000円 Kathmandu Cancer Center 362万円
助成金額	合計 1,354万8,000円

③海外との連携によるがん最先端医療の創成助成

助成内容 がんの最先端医療の創成・発展・実装化等を，海外との連携により行っている団体・施設に対する助成

第1回助成

公募時期	2024年7月1日～2024年7月31日
公募方法	当法人ホームページにて公募
応募結果	総数2件
助成決定	2024年9月の選考委員会にて選考，同年10月の理事会で審議

助成団体 がん医療創生機構 1,029万7,980円
助成金額 合計 1,029万7,980円

第2回助成

公募時期 2024年11月1日～2025年1月10日
公募方法 当法人ホームページにて公募
応募結果 総数2件
助成決定 2025年3月の選考委員会にて選考，同年3月の理事会で審議
助成候補団体 がん医療創生機構 749万6,000円
 関西医科大学 700万円
助成金額 合計 1,449万6,000円

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 がんの専門的な知識，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（2024年度選考，2025年度実施）

公募対象 2025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 2024年4月1日～2024年4月26日
公募方法 当法人のホームページにて公募
助成対象 法人1件
応募結果 2件
助成予定金額 400万円
助成決定 2024年6月の選考委員会にて選考，同年7月の理事会で審議
助成法人 日本病院薬剤師会

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（2025年度選考，2026年度実施）

公募対象 2026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 2025年3月3日～2025年3月31日
公募方法 当法人のホームページ等にて公募
助成対象 法人1件
助成予定金額 400万円
助成決定 2025年5月の選考委員会にて選考，同年7月の理事会で審議予定

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
（2024年度選考，2024年度実施）

公募対象 2024年度に継続教育事業を行う法人

公募時期 2024年4月1日～2024年4月26日

公募方法 当法人のホームページにて公募

助成対象 法人1件

応募結果 3件

助成予定金額 150万円

助成決定 2024年6月の選考委員会にて選考，同年7月の理事会で審議

助成法人 日本医療薬学会

助成金額 150万円

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
（2025年度選考，2025年度実施）

公募対象 2025年度に継続教育事業を行う法人

公募時期 2025年3月3日～2025年3月31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

助成予定金額 150万円

助成決定 2025年6月の選考委員会にて選考，同年7月の理事会で審議予定

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（2024年度選考，2025年度実施）

公募時期 2024年4月1日～2024年4月26日

公募方法 当法人のホームページにて公募

助成対象者 法人1件

応募結果 1件

助成予定金額 400万円（2025年度）

助成決定 2024年6月の選考委員会にて選定，同年7月の理事会で審議，決定

助成法人 日本がん看護学会

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（2024年度選考，2026年度実施）

公募時期 2024年11月1日～2025年1月10日

公募方法 当法人のホームページ等にて公募

助成対象者 法人1件

応募結果 1件

助成予定金額 400万円（2026年度）

助成決定 2025年2月の選考委員会にて選定，同年3月の理事会で審議，決定
助成候補法人 日本がん看護学会

がんの専門的知識を有する看護師を対象にした継続教育助成事業（2024年度選考，2024年度実施）

公募時期 2024年4月1日～2024年4月26日

公募方法 当法人のホームページにて公募

助成対象者 1件

応募結果 1件

助成金額 150万円（2024年度）

助成決定 2024年6月の選考委員会にて選考，同年7月の理事会で審議

助成法人 日本がん看護学会

助成額 150万円

がんの専門的知識を有する看護師を対象にした継続教育助成事業（2024年度選考，2025年度実施）

公募対象 2025年度に継続教育事業を行う法人

公募時期 2024年11月1日～2025年1月10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

助成予定金額 150万円（2025年度）

助成決定 2025年2月の選考委員会にて選考，同年3月の理事会で審議

助成候補法人 日本がん看護学会

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

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

助成候補者 がんの予防，診断，治療:合計7名（助成総数6名で公募を行ったが，同点候補者が2名おり，決選投票でも同点であったため選考委員会で議論したが，両申請とも甲乙付けがたく，助成総数を7名とする事を理事会に提案し，4月の理事会で承認された。

助成金額 250万円×7件, 総額 1,750万円

助成対象者

予防: 佐伯龍之介 先生 (京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物)

診断: 奥野 圭祐 先生 (東京科学大学大学院医歯学総合研究科 消化管外科学分野)

坂井 和子 先生 (近畿大学医学部 ゲノム生物学教室)

須摩 桜子 先生 (筑波大学附属病院 血液内科)

富樫 庸介 先生 (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)

治療: 夏木 誠司 先生 (大阪公立大学大学院医学研究科 消化器外科学講座)

渡邊 裕之 先生 (京都大学大学院薬学研究科 病態機能分析学分野)

贈呈式 2024年6月15日(土) 経団連会館開催 (公1と合同)

第10回研究助成

公募時期 2024年11月1日～2025年1月10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 6件

診断 37件

治療 18件

応募総数 61件

助成決定 2025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

法人運営

第74回理事会 (書面)

決議日 2024年4月19日

議案

決議事項

第1号議案 公益目的事業1の第18回助成(表彰)候補者, および第17回先駆的研究2: 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9回助成候補者の承認の件, 助成候補者枠1名追加(特例)の件

第75回理事会 (書面)

決議日 2024年5月22日

議案

決議事項

第1号議案 2023年度事業報告およびその附属明細書の承認の件

第2号議案 2023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 2023年度定時評議員会の開催の承認の件

第4号議案 「報酬等の支給の基準」に定めのない報酬承認の件

第5号議案 宇津木照洋理事 代表理事選定の件

第76回理事会

決議日 2024年7月22日

場所 東京都千代田区神田錦町1丁目27番地 大鵬薬品工業株式会社10A会議室

議案

決議事項

第1号議案 2024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

第2号議案 2024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助成(2024年度公募, 2025年度実施)候補者(法人)承認の件

第3号議案 2024年度公益目的事業3-2: がん看護に関わる看護師継続教育助成事業(2024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 2024年度公益目的事業3-2: がん看護に関わる専門看護師海外研修助成事業

第5号議案 2024年度公益目的事業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助成候補者承認の件

第6号議案 2024年度公益目的事業1: がん関連3学会連携事業若手研究助成 助成候補者承認の件

第7号議案 2024年度事業計画変更 承認の件

第8号議案 公益目的事業1-2 選考委員 選任の件

第9号議案 公益目的事業3-1 選考委員 選任の件

第10号議案 「報酬等の支給の基準」変更 承認の件

報告事項

第1号報告 2024年度事業経過報告の件

第77回理事会(書面)

決議日 2024年10月23日

議案

決議事項

第1号議案 2024年度公益目的事業1: 支持療法・緩和治療研究, 活動に対する助成事業(2024年度公募, 2024年度助成)助成候補者(法人, 団体)承認の件

第2号議案 2024年度公益目的事業2: 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(2024年度公募, 2024年度助成)助成候補者(法人, 団体)承認の件

第78回理事会(書面)

決議日 2024年12月6日

議案

決議事項

2024 年度公益目的事業 1: がん関連 3 学会連携事業若手研究助成助成候補者承認の件

第 79 回理事会

決議日 2025 年 3 月 18 日

場 所 東京都千代田区神田錦町 1 丁目 27 番地 大鵬薬品工業株式会社 10A 会議室

議 案

決議事項

第 1 号議案 2025 年度事業計画書等の承認の件

第 2 号議案 2025 年度公益目的事業 1: 支持療法・緩和治療研究, 活動に対する助成事業
(2024 年度公募, 2025 年度助成) 助成候補者 (法人, 団体) 承認の件

第 3 号議案 2025 年度公益目的事業 2: 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
(2024 年度公募, 2025 年度助成) 助成候補者 (法人, 団体) 承認の件

第 4 号議案 2025 年度公益目的事業 3-2: がん看護に関わる看護師継続教育助成事業
(2024 年公募, 2025 年度助成 (継続教育), 2026 年度助成 (海外研修)) 候補者
(法人) 承認の件

報告事項

第 1 号報告 2024 年度事業経過報告の件

2023 年度定時評議員会

日 時 2024 年 6 月 14 日

場 所 東京都千代田区神田錦町 1 丁目 27 番地 大鵬薬品工業株式会社 10A 会議室

議 案

決議事項

第 1 号議案 2023 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 2023 年度財産目録承認の件

第 3 号議案 「報酬等の支払いの基準」改定承認の件

第 4 号議案 評議員 5 名選任の承認の件

第 5 号議案 理事 4 名選任の承認の件

第 6 号議案 監事 1 名選任の承認の件

報告事項

第 1 号報告 2023 年度事業報告の件

第 2 号報告 2024 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 2024 年度事業経過報告の件

2025 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

2025 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	社会福祉法人恩賜財団母子愛育会 宮内庁	会長 元長官
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

2025年8月1日現在
(敬称略)

公益財団法人小林がん学術振興会 役員等名簿

職名	氏名	所属	役職
代表理事	宇津木照洋	大鵬薬品工業株式会社	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	一般財団法人日本公衆衛生協会	会長
理事	中村めぐみ	聖路加国際大学 国際・地域連携部 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	Former Professor

2025年8月1日現在
(敬称略)

公益財団法人小林がん学術振興会 選考委員名簿〈公益目的事業 1-1・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	公益財団法人がん研究会研究本部	本部長
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
選考委員	光富 徹哉	近畿大学医学部 革新医学講座	特別招聘研究教授
選考委員	南 博信	神戸大学大学院医学研究科 腫瘍・血液内科学分野	教授
選考委員	本橋ほづみ	東北大学大学院医学系研究科 医化学分野	教授
選考委員	武川 睦寛	東京大学医科学研究所 分子シグナル制御分野	教授
選考委員	後藤 典子	金沢大学がん進展制御研究所 分子病態研究分野	教授

2025年8月1日現在
(敬称略)

公益財団法人小林がん学術振興会 選考委員名簿〈公益目的事業 1-2〉

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

2025年8月1日現在
(敬称略)

公益財団法人小林がん学術振興会 選考委員名簿〈公益目的事業 1-3〉

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	副院長
選考委員	渡邊 知映	昭和医科大学保健医療学部 看護学科	教授

2025年8月1日現在
(敬称略)

公益財団法人小林がん学術振興会 選考委員名簿〈公益目的事業 2-1〉

職名	氏名	所属	役職
選考委員	大津 敦	公益財団法人がん研究会研究本部	本部長
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	名誉理事長
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	大分大学 九州大学	客員教授 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

2025年8月1日現在
(敬称略)

公益財団法人小林がん学術振興会 選考委員名簿〈公益目的事業 2-2〉

職名	氏名	所属	役職
選考委員	遠藤 弘良	聖路加国際大学	名誉教授
選考委員	大津 敦	公益財団法人がん研究会研究本部	本部長
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	名誉理事長
選考委員	浜島 信之	名古屋大学	名誉教授
理事	松谷有希雄	一般財団法人日本公衆衛生協会	会長

2025年8月1日現在
(敬称略)

公益財団法人小林がん学術振興会 選考委員名簿〈公益目的事業 3-1〉

職名	氏名	所属	役職
選考委員	奥田 真弘	大阪大学医学部附属病院	薬剤部長
選考委員	月岡 良太	株式会社アインホールディングス 医薬運営統括本部 医療連携学術部	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	国立国際医療センター	副薬剤部長

2025年8月1日現在
(敬称略)

公益財団法人小林がん学術振興会 選考委員名簿〈公益目的事業 3-2〉

職名	氏名	所属	役職
選考委員	井沢 知子	神戸市看護大学 慢性病看護学分野	准教授
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 先端実践看護学研究部門 高度実践看護 学講座	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

2025年8月1日現在
(敬称略)

<第20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8件)
年 齢 制 限 : 50歳以下 又は 博士号取得後から15年以内*
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 又は 博士号取得後から5年以内*
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】

創薬研究に対して助成する。

金 額 : 1件 300万円 (7件)
年 齢 制 限 : 50歳以下 又は 博士号取得後から15年以内*
研 究 対 象 : **創薬に関する研究**

(創薬加速のための独創的プラットフォーム創成、がん特異性を高めるための技術、病態・rTR等に基づく治療標的探索など)

* 相当な理由 (出産・育児・介護を含む) により研究から離れざるをえなかった場合には、その期間を除くことができる。

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 : 2025年11月4日～2026年1月9日

応募締切 : **2026年1月9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 : 2026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 : 2026年6月上旬

研究助成金贈呈式 : 2026年6月20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 : 2027年5月21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11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 又は 博士号取得後から15年以内
*相当な理由（出産・育児・介護を含む）により研究から離れざるをえなかった場合には、その期間を除くことができる
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：2025年11月4日～2026年1月9日

応募締切：2026年1月9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：2026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：2026年6月上旬

研究助成金贈呈式：2026年6月20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：2027年5月21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 でお願ひします 〒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.19 2025

2025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
