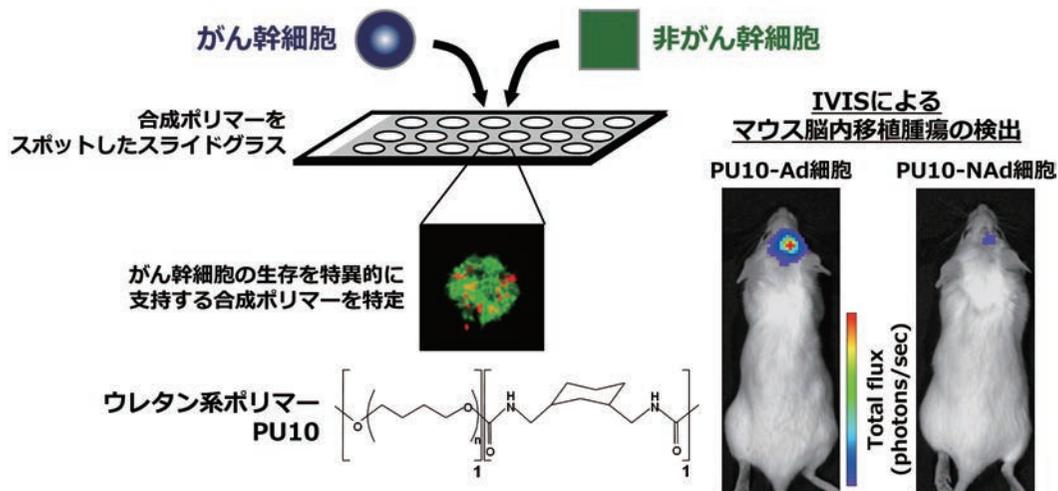


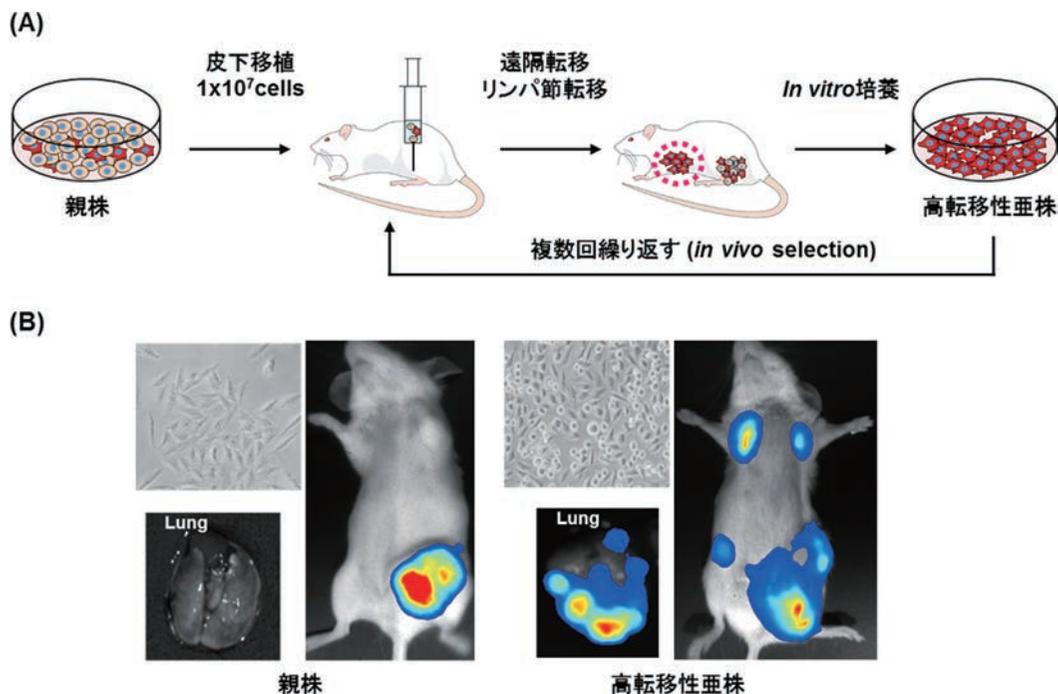
次世代がん治療

発症・転移メカニズムからがん免疫療法・ウイルス療法、診断法まで



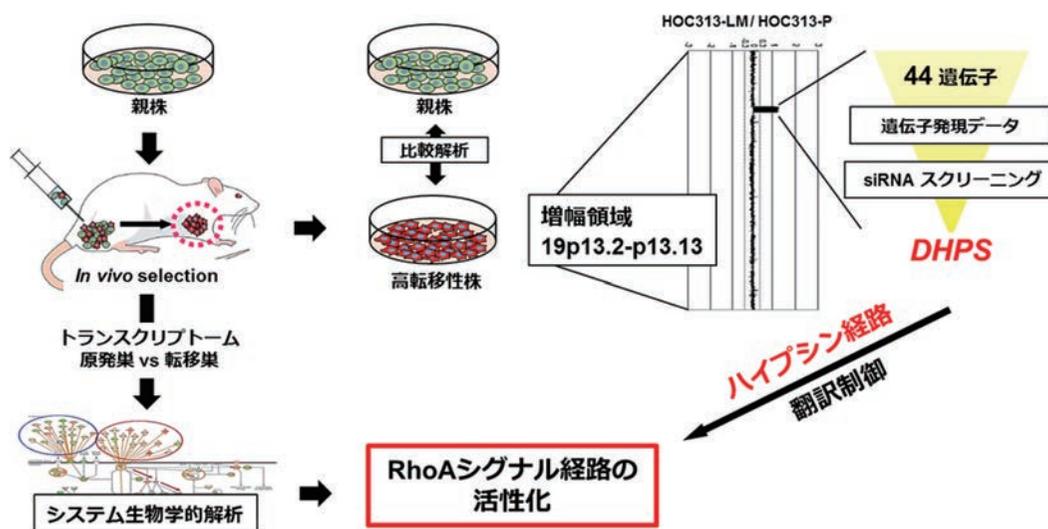
文献 17) より引用・一部改変

図 2 がん幹細胞ニッチの働きを持つポリマーの探索 (p.55)



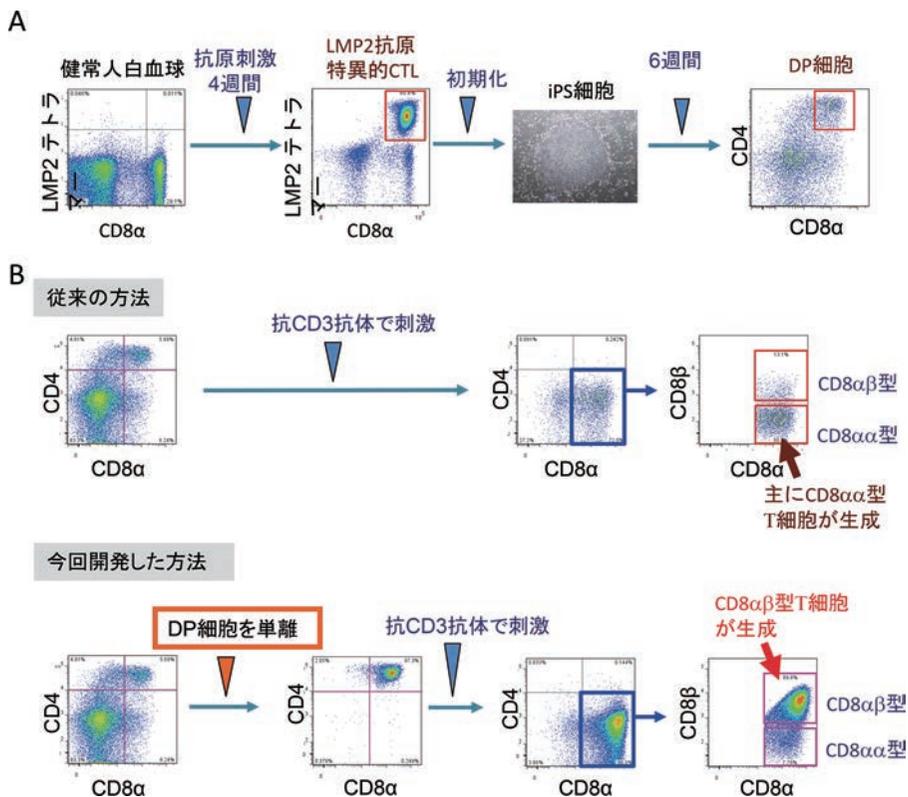
(A) *in vivo* selection の方法 (皮下移植の場合) (B) ルシフェラーゼ発光実験による転移性の違いの検討

図 1 *In vivo* selection による高転移性亜株の樹立 (p.60)



in vivo selection による高転移性亜株を樹立し、ゲノムコピー数解析により、19p13.2-p13.13 の増幅を確認。網羅的遺伝子発現データ解析と siRNA スクリーニングの機能的解析から DHPS をがん関連遺伝子として同定。さらに、マウスに移植した腫瘍組織を用いたトランスクリプトーム解析を行い、RhoA シグナルの活性化がハイプシン経路の活性化によるものであることを明らかにした

図3 ハイプシン経路の同定に至るまでの過程 (p.63)



A. 健康人末梢血単核球をLMP2抗原で刺激して4週間培養し、増幅した。このT細胞から図2と同じ方法でiPS細胞を作製した。そのiPS細胞からT細胞に向けて分化誘導を行い、6週間後にはDP細胞が生成した。

B. 従来は、図3のようにDP細胞が生成した時点で抗CD3抗体を用いてT細胞レセプターに刺激を加えるという手技を用いていた。この方法では、CD8だけを出すT細胞は生成するが、それらはCD8αα型であった。今回開発した方法では、DP細胞を磁気ビーズなどを用いて単離し、その後、CD3抗体で刺激を加えた。この方法では、CD8αβ型キラーT細胞が高率に生成する

図4 DP細胞を単離してから刺激するとCD8αβ型T細胞が生成する (p.139)



図1 各種 HF10 投与方法 (p.241)

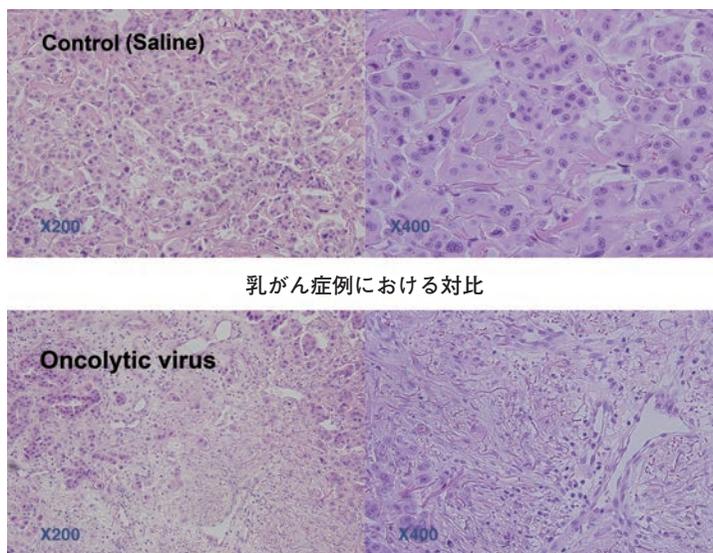


図2 腫瘍溶解性ウイルス HF10 による組織の形態学的変化 (p.241)

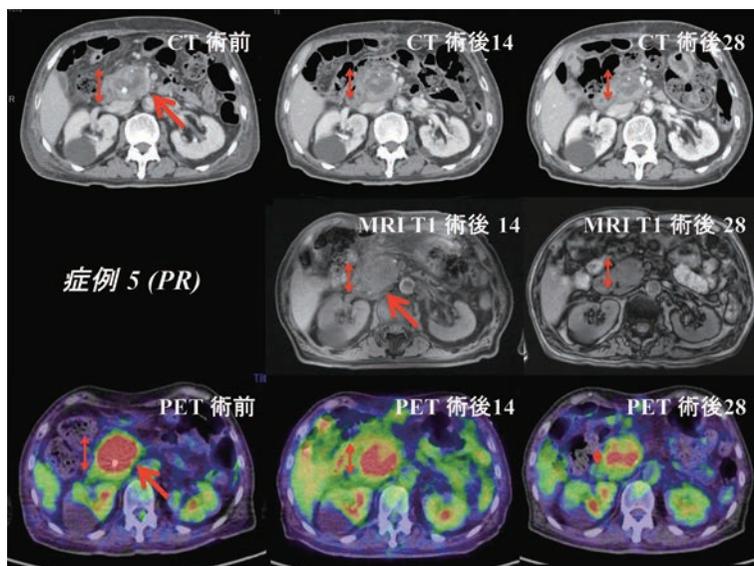


図3 膵がん PR 症例における HF10 投与後の腫瘍サイズの変化 (p.243)

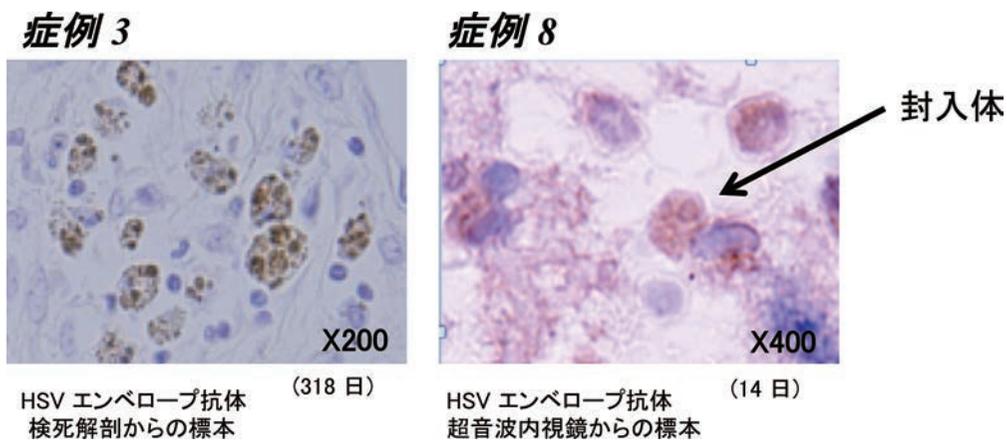
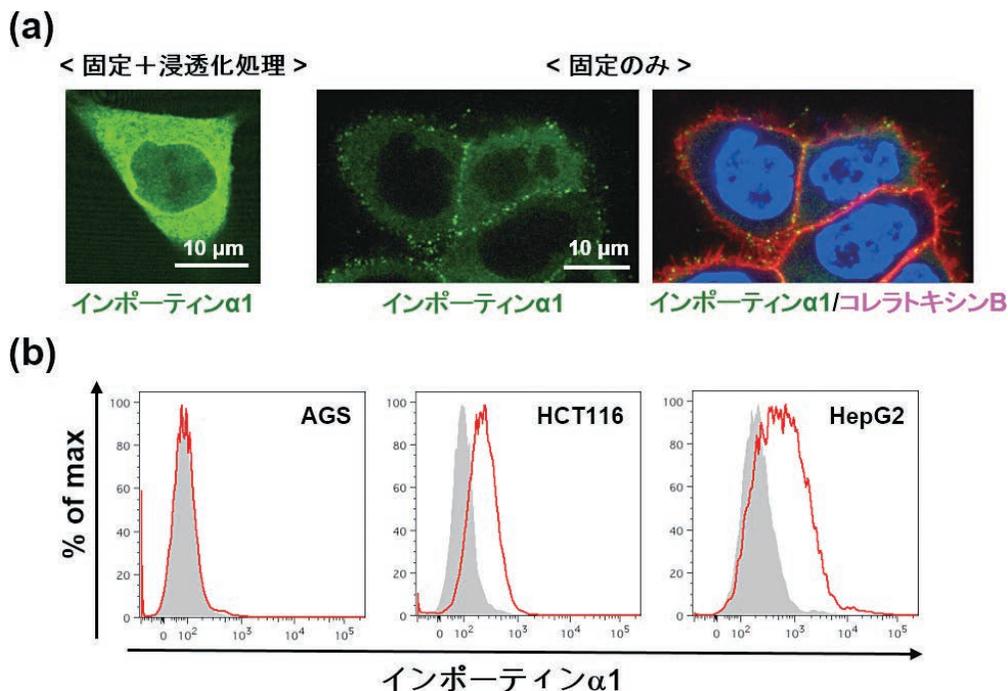


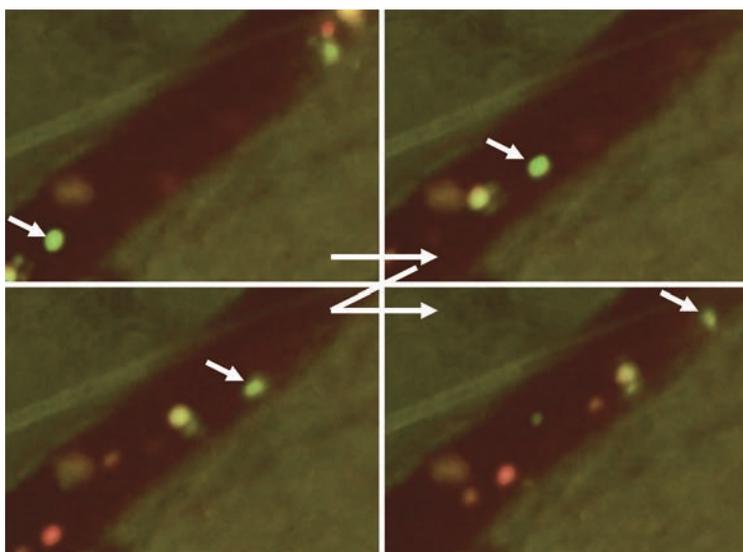
図5 HF10 投与後の膵がん症例, HSV タンパクの残存 (p.244)



(a)大腸がん細胞株 HCT116 のインポートイン α1 の細胞内局在。免疫染色の処理過程で固定と浸透化処理をすると、インポートイン α1 は細胞質、核膜、核質に染まるが、固定のみで染色すると細胞膜局在が観察される。灰色領域はコントロール、赤線はインポートイン α1 を示す。コレラトキシニン B は細胞膜表面マーカーとして使用 (文献 22) より改変転載)

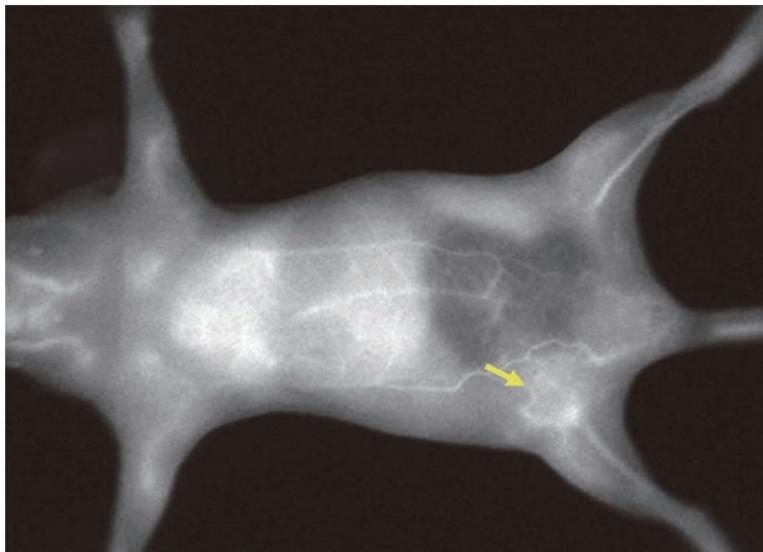
(b)生細胞を用いて細胞表面のインポートイン α1 の発現をフローサイトメーターで確認した。AGS (胃がん細胞株) では、細胞膜インポートイン α1 はほとんど見られない。対して、HCT116 や HepG2 (肝がん細胞株) では、細胞膜インポートイン α1 が陽性であった。灰色領域はコントロール、黒線はインポートイン α1 を示す

図 2 インポートイン α1 の細胞膜局在の検出 (p.289)



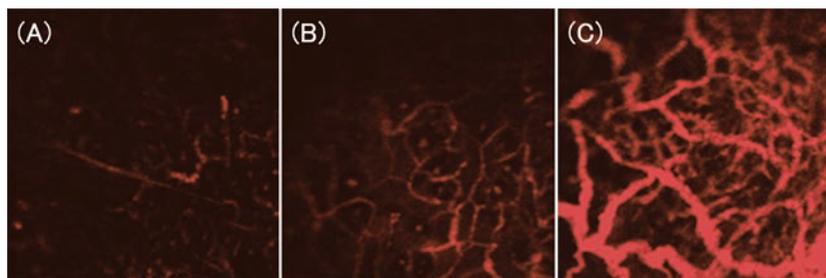
Dual-color HT1080 cells (矢印) を生きている免疫不全マウスの皮下血管内に移植し、オリンパス社製 OV100 を用いて、血管内を移動する Dual-color HT1080 cells をリアルタイムでイメージングした

図1 血管を流れるがん細胞のリアルタイム蛍光イメージング (p.338)



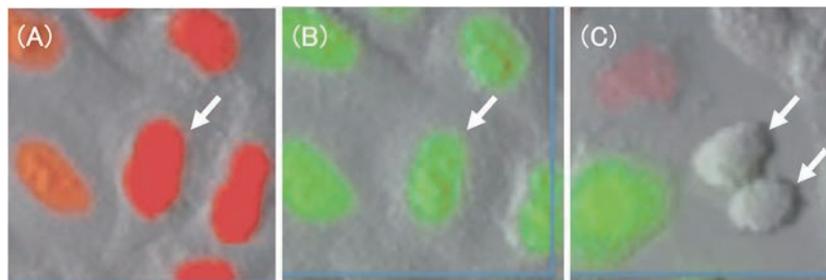
HT1080 細胞を免疫不全マウスの皮下に移植 1 週間後に、血管造影用近赤外蛍光プローブ AngioSense750 (パーキンエルマー社製) を投与し、オリンパス社製 IV100 を用いて新生するがん血管 (矢印) をリアルタイムでイメージングした

図 2 がん血管新生のリアルタイム蛍光イメージング (p.339)



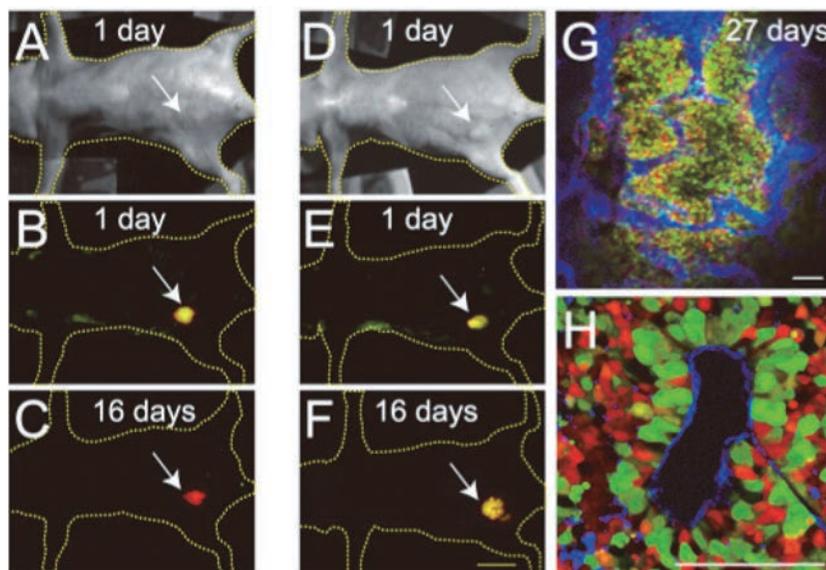
HT1080 細胞を免疫不全マウスの皮下に移植して、1 日後(A)、8 日後(B)と 14 日後(C)に、血管造影用近赤外蛍光プローブ AngioSense750 (パーキンエルマー社製) を投与し、オリンパス社製 IV100 を用いて新生するがん血管をリアルタイムでイメージングした

図 3 がん血管新生の継時的蛍光イメージング (p.339)



Fucci を導入した HeLa 細胞を培養し、共焦点顕微鏡でリアルタイムイメージングした。矢印の細胞は、最初は核が赤色で G1 期(A)、次に核が緑色に変わり S/G2/M 期に入ったと考えられ(B)、最終的に細胞分裂を起こした(C)

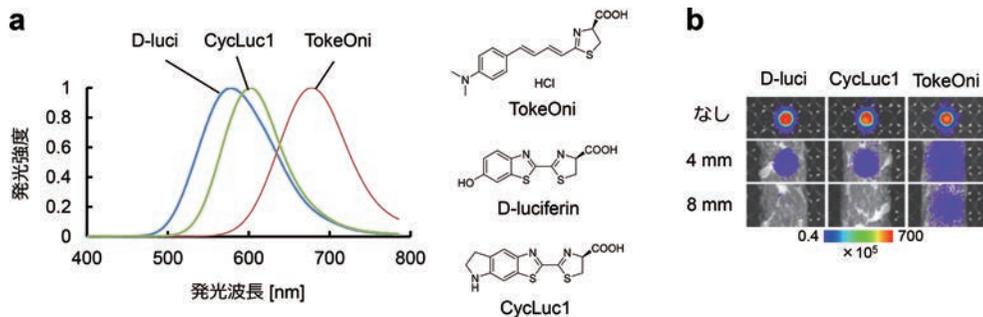
図 5 がん細胞の細胞周期のリアルタイム蛍光イメージング (p.341)



文献 6) から転載

mKO-Cdt1 と mAG-Geminin の 2 種類の遺伝子を導入したマウス乳腺上皮細胞株 NMuMG 細胞 (A-C) またはヒト子宮頸がん細胞株 HeLa 細胞 (D-H) を免疫不全マウスに移植し、移植 1 日後の明視野像 (A, D)、移植 1 日後の蛍光画像 (B, E)、移植 16 日後の蛍光画像 (C, F) を取得した。移植 16 日後において NMuMG 細胞の増殖は停止していたが、HeLa 細胞は増殖していた。さらに、HeLa 細胞を移植したマウス移植 27 日後に AngioSense750 を投与すると増殖しているがん細胞と新生血管を同時にイメージングできた (G)。H は G の病理組織切片で青色は抗 CD31 抗体による血管内細胞の染色像を示す。A~F のスケールバー：1 cm、G と H のスケールバー：100 μ m

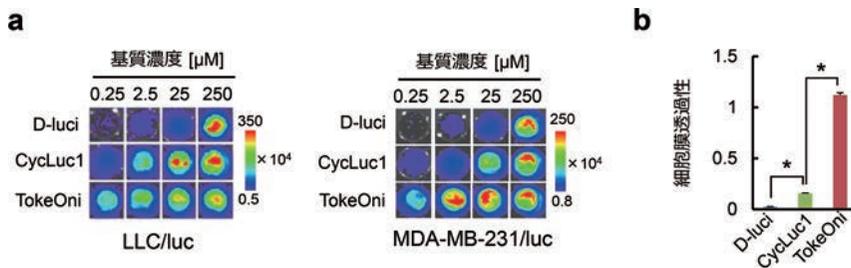
図 6 移植細胞の細胞周期の生体蛍光イメージング (p.341)



文献 17) から引用

(a)各基質の化学構造と Fluc との反応によって生成される発光スペクトル。(b)各基質によって生成された発光の生体組織の透過性。96-well プレートで各基質と精製 Fluc タンパク質を反応させて生成された発光の牛肉スライス (厚さ 4 mm もしくは 8 mm) への透過性を評価した

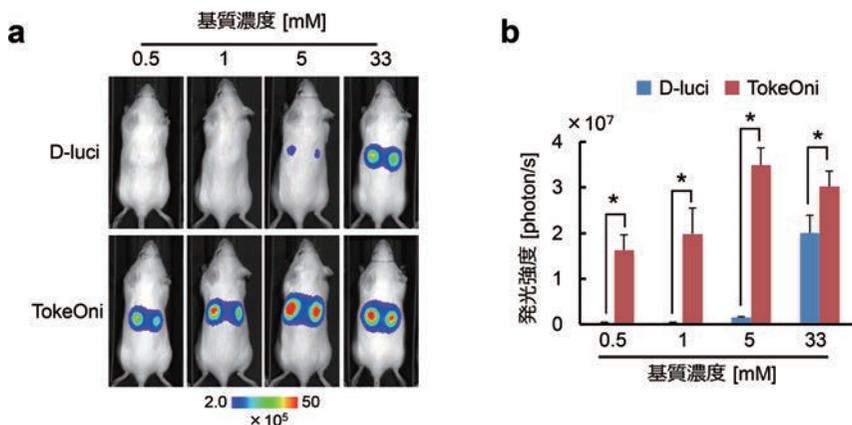
図 1 トケオニの近赤外生物発光の生体組織透過性 (p.344)



文献 17) から引用

(a)生細胞における発光の生成。LLC/luc もしくは MDA-MB-231/luc と各濃度の基質を 96-well プレートで反応させて生成された発光を、680±10 nm のフィルタを用いて測定した。(b)各基質の細胞膜透過性。細胞破碎溶液と生細胞から生成される発光量の比 (生細胞/細胞破碎溶液) を算出した (n=3, *P<0.05)

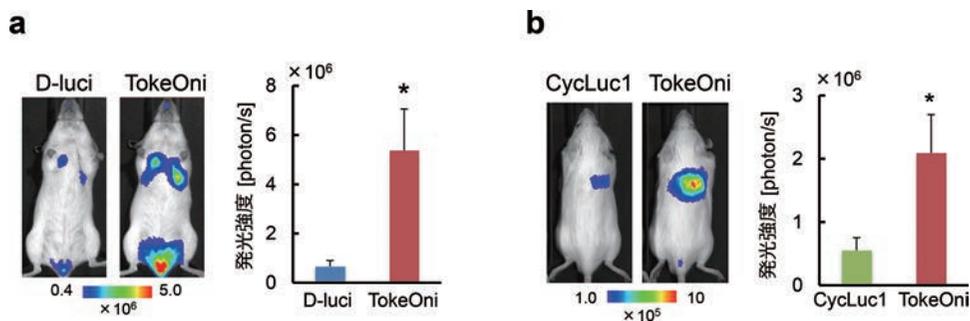
図 2 トケオニの細胞における発光特性 (p.345)



文献 17) から引用

(a)各濃度の基質 100 μ L を腹腔内投与した皮下腫瘍の発光イメージ。(b)各基質投与時に腫瘍組織から得られた発光強度 (n=6, * P <0.05)

図 3 トケオニによる皮下腫瘍のイメージング (p.346)



文献 17) から引用

(a)各基質 (33 mM, 100 μ L) を腹腔内投与した時の肺転移の発光イメージ (n=7, * P <0.05)。(b)各基質 (5 mM, 100 μ L) を腹腔内投与した時の肺転移の発光イメージ (n=8, * P <0.05)。投与量は CycLuc1 の最大溶解量から決定した

図 4 トケオニによる肺転移のイメージング (p.346)

◆◆◆ 執筆者一覧 (掲載順) ◆◆◆

村上 善則	東京大学医科学研究所人癌病因遺伝子分野 教授
村山 貴彦	東京大学医科学研究所分子療法分野
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
鈴木 拓	札幌医科大学医学部 教授
仲瀬 裕志	札幌医科大学医学部 教授
小川原陽子	国立研究開発法人国立がん研究センター研究所造血器腫瘍研究分野 研究員
北林 一生	国立研究開発法人国立がん研究センター研究所造血器腫瘍研究分野 分野長
小田 裕昭	名古屋大学大学院生命農学研究科 准教授
梶 康一	東京医科歯科大学難治疾患研究所幹細胞制御分野 助教
田賀 哲也	東京医科歯科大学難治疾患研究所幹細胞制御分野 教授
村松 智輝	The Scripps Research Institute Department of cell and molecular biology Research Associate/東京医科歯科大学難治疾患研究所分子細胞遺伝学分野 助教
稲澤 譲治	東京医科歯科大学難治疾患研究所分子細胞遺伝学分野/疾患バイオリソース センター 教授/センター長
原田 浩	京都大学放射線生物研究センターゲノム動態研究部門 教授
河上 裕	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所細胞情報研究部門 教授
塚原 智英	札幌医科大学医学部 准教授
鳥越 俊彦	札幌医科大学医学部 教授
升田 雄士	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所アジュバント開発 プロジェクト 客員研究員
山本 拓也	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所アジュバント開発 プロジェクト サブプロジェクトリーダー
石井 健	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所アジュバント開発 プロジェクト 上席研究員
濱西 潤三	京都大学医学部附属病院周産母子診療部 講師
万代 昌紀	近畿大学医学部 教授
小西 郁生	独立行政法人国立病院機構京都医療センター 院長
吉村 清	国立研究開発法人国立がん研究センター先端医療開発センター免疫療法開発 分野 分野長
宮原 慶裕	三重大学大学院医学系研究科 准教授
小澤 敬也	東京大学医科学研究所附属病院/先端医療研究センター遺伝子治療開発分野 病院長/教授
河本 宏	京都大学ウイルス・再生医科学研究所再生免疫学分野 教授
前田 卓也	京都大学ウイルス・再生医科学研究所再生免疫学分野 特定研究員
設楽 紘平	国立研究開発法人国立がん研究センター東病院消化管内科 医員
菰原 義弘	熊本大学大学院生命科学研究部 准教授
谷口 智憲	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所細胞情報研究部門 専任講師
影山 慎一	三重大学大学院医学系研究科 教授
谷 憲三朗	東京大学医科学研究所 ALA 先端医療学社会連携研究部門 特任教授
山本 由姫	国立研究開発法人国立がん研究センター研究所分子細胞治療研究分野

佐藤-Dahlman みずほ	ミネソタ大学医学部・外科，基礎・トランスレーショナル研究部 ポスドク
青木 一教	国立研究開発法人国立がん研究センター研究所分子細胞治療研究分野 分野長
公文 裕巳	新見公立大学 学長
中村 貴史	鳥取大学大学院医学系研究科 准教授
金田 安史	大阪大学大学院医学系研究科 教授
田澤 大	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科／岡山大学病院新医療研究開発センター 准教授
田辺 俊介	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 助教
香川 俊輔	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科／岡山大学病院低侵襲治療センター 准教授
白川 靖博	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授
藤原 俊義	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授
粕谷 英樹	名古屋大学大学院医学系研究科 教授
田中 舞紀	タカラバイオ株式会社プロジェクト推進部 HF10 プロジェクト マネージャー
小賤健一郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授/センター長／鹿児島大学病院探 索的医療開発センター センター長
伊地知暢広	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 助教
山本 正人	ミネソタ大学医学部・外科，基礎・トランスレーショナル研究部 教授
長村 文孝	東京大学医科学研究所先端医療研究センター先端医療開発推進分野 教授
鬼谷 薫	国立研究開発法人国立がん研究センター研究所早期診断バイオマーカー開発 部門 特任研究員
本田 一文	国立研究開発法人国立がん研究センター研究所早期診断バイオマーカー開発 部門 ユニット長
山田 幸司	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所細胞核輸送ダイナミクスプロ ジェクト 特任研究員／東京慈恵会医科大学医学部 助教
米田 悦啓	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 理事長
岡 正啓	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所細胞核輸送ダイナミクス プロジェクト プロジェクトリーダー
魚住 隆行	株式会社 HIROTSU バイオサイエンス研究開発部門 リーダー
広津 崇亮	九州大学大学院理学研究院 助教
光永 修一	国立研究開発法人国立がん研究センター東病院肝胆膵内科 医長
角南久仁子	国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院病理・臨床検査科遺伝子 診療部門 医員
新井 恵史	慶應義塾大学医学部 専任講師
與谷 卓也	積水メディカル株式会社研究開発統括部つくば研究所高分子利用分析 グループ グループ長
金井 弥栄	慶應義塾大学医学部 教授
間瀬 聖子	名古屋市立大学大学院医学研究科
近藤 豊	名古屋市立大学大学院医学研究科 教授
今村 健志	愛媛大学大学院医学系研究科 教授
齋藤 卓	愛媛大学医学部附属病院先端医療創生センター 助教
口丸 高弘	東京工業大学生命理工学院 助教
近藤 科江	東京工業大学生命理工学院 教授

◆◆◆ 目 次 ◆◆◆

序 論 次世代がん治療の基礎研究と将来展望

(村上 善則)

1. はじめに	3
2. 細胞がん化の分子機構	3
3. がんの分子標的療法	6
4. がん細胞を取り巻く微小環境, 免疫応答に注目した新たな治療の方向性	8

第 1 編 発症・転移・再発メカニズム

第 1 章 がん発症メカニズム

第 1 節 浸潤性粘液腺がん発症メカニズム

(村山 貴彦, 後藤 典子)

1. はじめに	13
2. 浸潤性粘液腺がんとは	13
3. 浸潤性粘液腺がんに見られるドライバー変異	14
4. 発症メカニズムを基にした分子標的治療	18
5. おわりに	19

第 2 節 エピゲノム異常によるがん発症メカニズム

(鈴木 拓, 仲瀬 裕志)

1. はじめに	21
2. がんの DNA メチル化異常	21
3. がんのヒストン修飾異常	26
4. non-coding RNA とがんエピゲノム異常	28
5. おわりに	30

第 3 節 がん細胞における代謝リプログラミング

(小川原 陽子, 北林 一生)

1. 序	33
2. はじめに	33
3. 解糖系への偏り: Warburg 効果	35
4. 解糖系以外の主な代謝リプログラミング	36
5. がん遺伝子・がん抑制遺伝子による代謝の制御	37
6. 代謝酵素の変異	38
7. おわりに	39

第4節	がん細胞におけるアミノ酸代謝リプログラミング	(小田 裕昭)
1.	はじめに	41
2.	アミノ酸の機能	42
3.	アミノ酸のがん代謝	43
4.	おわりに	48

第2章 がん転移・再発メカニズム

第1節	がん幹細胞によるがん進展メカニズム	(楠 康一, 田賀 哲也)
1.	はじめに	51
2.	がん進展モデル	51
3.	がん幹細胞の定義	52
4.	がん幹細胞ニッチ	53
5.	がん幹細胞ニッチ擬態ポリマー	54
6.	がん幹細胞の生存戦略	55
7.	新たながん根治療戦略	56

第2節	ハイプシン経路によるがん浸潤・転移メカニズム	(村松 智輝, 稲澤 譲治)
1.	はじめに	59
2.	<i>In vivo</i> selection によるがん転移解析	59
3.	がん転移関連経路として浮上してきたハイプシン経路	61
4.	ハイプシン経路を標的としたがん治療	64
5.	おわりに	65

第3節	放射線治療後のがんの再発メカニズム	(原田 浩)
1.	はじめに	67
2.	低酸素がん細胞ががんの再発をきたす細胞群であると考えられてきた根拠	67
3.	低酸素がん細胞が放射線治療後のがんの再発源である直接的な証拠	69
4.	低酸素環境でがん細胞が放射線抵抗性を獲得する機序	71
5.	まとめと考察	73

第2編 がん免疫療法

第1章	免疫応答を利用したがん治療の現状と課題	(河上 裕)
1.	はじめに	79
2.	複合がん免疫療法の開発	79

3. がん免疫療法の個別化 80

第2章 ワクチン・アジュバントによる免疫増強

第1節 次世代がんワクチン療法の開発 (塚原 智英, 鳥越 俊彦)

1. はじめに 83
 2. がん抗原の探索とがんワクチン療法の開発 83
 3. がん幹細胞抗原の同定とがん幹細胞ワクチン療法の開発 84
 4. がん幹細胞抗原を標的とした人工抗体治療の開発 85
 5. おわりに 86

第2節 がん免疫療法におけるアジュバントの可能性 (升田 雄士, 山本 拓也, 石井 健)

1. はじめに 87
 2. ワクチンアジュバントの種類 88
 3. おわりに 94

第3章 免疫チェックポイント阻害

第1節 PD-1/PD-L1 阻害抗体・CTLA-4 阻害抗体の最前線 (濱西 潤三, 万代 昌紀, 小西 郁生)

1. 緒言 97
 2. CTLA-4 経路と阻害薬 100
 3. PD-1 経路と阻害薬 102
 4. 免疫チェックポイント阻害薬の課題 106
 5. 今後の展望 108

第2節 免疫学的アゴニスティック抗体の開発状況 (吉村 清)

1. 序論 111
 2. 背景 111
 3. 各抗体について 111
 4. 総括 117
 5. 結論 117

第4章 T細胞利用養子免疫療法

第1節 T細胞受容体遺伝子を導入したT細胞を用いた養子免疫療法 (宮原 慶裕)

1. はじめに 119
 2. TCR-T療法の背景 119

3. 高親和性 TCR を用いた TCR-T 療法への進展	120
4. 高親和性 TCR-T 療法における有害事象	120
5. NY-ESO-1 抗原を標的とした TCR-T 療法での治療関連毒性	122
6. TCR-T 療法における課題	123
7. TCR-T 細胞療法の展望	123
8. おわりに	124

第2節 CAR (キメラ抗原受容体) 発現 T 細胞を用いた養子免疫遺伝子療法

(小澤 敬也)

1. はじめに	125
2. CAR-T 細胞療法のコンセプト	125
3. CAR-T 遺伝子治療と TCR 遺伝子治療の比較	127
4. B 細胞性腫瘍に対する CAR-T 細胞療法の臨床試験	127
5. CAR-T 細胞療法の副作用と対策	129
6. 同種 T 細胞を用いたユニバーサル CAR-T 細胞療法の開発	129
7. 固形がんに対する CAR-T 細胞療法の開発	130
8. おわりに—今後の課題	131

第3節 iPS 細胞技術を用いたがん抗原特異的 T 細胞の再生と他家移植への応用

(河本 宏, 前田 卓也)

1. はじめに	135
2. がんの免疫療法の現状と問題点	135
3. 初期化の技術を利用した T 細胞のクローニング	136
4. ヒト T 細胞を用いてコンセプトを実証	137
5. 高品質な T 細胞の分化誘導法の開発	138
6. TCR 遺伝子導入法との組み合わせと他家移植への応用	141
7. 具体的な計画	142
8. おわりに	142

第5章 がん免疫抑制機構とその解除による免疫療法

第1節 臨床面からの制御性 T 細胞の修飾による免疫療法

(設楽 紘平)

1. 背景	145
2. 様々な併用療法の開発	145
3. 制御性 T 細胞	147
4. 抗 CCR4 除去抗体 Mogamulizumab の臨床試験	148
5. IDO1 阻害剤など Tregs を間接的に修飾する治療薬の臨床試験	148
6. 様々な薬剤の Tregs 修飾の可能性と当院における免疫モニタリング研究の概要	149

第2節 がん関連マクロファージの制御による新たながん免疫療法の可能性

(菰原 義弘)

1. はじめに	151
2. TAM の役割	152
3. TAM の活性化メカニズム	155
4. がん治療への応用—新たながん免疫療法の可能性	156
5. がん免疫におけるリンパ節マクロファージの重要性	157
6. 結 語	158

第6章 がん免疫療法の今後

第1節 複合がん免疫療法の開発

(谷口 智憲, 河上 裕)

1. はじめに	161
2. 抗腫瘍 T 細胞応答の各段階	161
3. Inflamed (炎症) 型腫瘍と non-inflamed (非炎症) 型腫瘍	162
4. Non-inflamed (非炎症) 型腫瘍に対する治療	163
5. Inflamed (炎症) 型腫瘍に対する治療法	166
6. おわりに	168

第2節 がん免疫療法の臨床開発のためのガイダンス作成の取組み

(影山 慎一)

1. はじめに	171
2. がん免疫療法の特性	172
3. 米国でのがんワクチン開発に関するガイダンス作成	174
4. 日本のがん免疫療法ガイダンス案作成	174
5. おわりに	177

第3編 ウイルスを用いたがん治療

第1章 がんのウイルス治療にむけた臨床試験の現状と課題(谷 憲三朗)

1. はじめに	181
2. がんに対するウイルス療法臨床試験の現状	181
3. 米国 FDA により承認されたウイルス療法の臨床試験結果	186
4. 免疫療法としてのウイルス療法	188
5. がんのウイルス治療の発展に向けた課題	189
6. おわりに	190

第2章 ウイルス設計技術

第1節 がん治療用アデノウイルスの開発 (山本 由姫, 佐藤-Dahlman みずほ, 青木 一教)

1. はじめに	191
2. アデノウイルスベクターについて	191
3. アデノウイルスによるがん治療用ベクターの開発	192
4. 標的化腫瘍溶解アデノウイルスの開発	197
5. がん治療用アデノウイルスの展望	198

第2節 固形がんに対する REIC 遺伝子組み込みアデノウイルス (Ad-REIC) 製剤の開発 (公文 裕巳)

1. REIC/Dkk-3 について	201
2. Ad-REIC 遺伝子治療の作用メカニズム	202
3. 第一世代 Ad-REIC 製剤の First-in-Human (FIH) 試験と POC の確立	205
4. 第二世代 Ad-SGE-REIC 製剤の臨床開発	207
5. 今後の展開	208

第3節 がん治療向け遺伝子組換えワクシニアウイルスの開発 (中村 貴史)

1. ワクシニアウイルスとは	211
2. がんウイルス療法における利点	211
3. がんウイルス療法のための改良	212
4. 最新の研究動向	215

第4節 がん治療のための HVJ-E ベクターの開発 (金田 安史)

1. はじめに	219
2. HVJ	219
3. HVJ-E による抗腫瘍免疫活性化作用	220
4. HVJ-E によるがん細胞死誘導	222
5. HVJ-E の臨床応用	225
6. HVJ-E vector を用いた遺伝子治療	225
7. おわりに	228

第3章 ウイルス治療薬開発

第1節 テロメラーゼ依存性腫瘍融解アデノウイルス Telomelysin の臨床開発

(田澤 大, 田辺 俊介, 香川 俊輔, 白川 靖博, 藤原 俊義)

1. はじめに	229
---------------	-----

2. テロメラーゼによるがん細胞への無限な増殖能の誘導	229
3. テロメラーゼ選択的腫瘍融解アデノウイルス製剤「Telomelysin」	231
4. Telomelysin による化学療法の増感作用	233
5. Telomelysin による放射線療法の増感作用	233
6. 腫瘍融解ウイルス製剤 Telomelysin の臨床開発	233
7. まとめ	236
8. 将来の展望	236

第2節 単純ヘルペスウイルス I 型自然変異株「HF10」の実用化に向けた臨床開発
(粕谷 英樹, 田中 舞紀)

1. はじめに	239
2. 日本での医師主導臨床研究	240
3. 米国での臨床試験	245
4. 国内での臨床試験	247
5. 結語	247

第3節 独自開発の多因子増殖制御型アデノウイルス (m-CRA) 技術による
遺伝子・ウイルス治療薬の臨床開発と実用化の展望(小賤 健一郎, 伊地知 暢広)

1. はじめに	249
2. 非増殖型ベクターでのがん遺伝子治療	249
3. 次世代 CRA としての m-CRA の技術開発と Surv.m-CRA の臨床応用	251
4. m-CRA がん治療の今後の展望	255
5. 最後に (今後の本邦での本分野について)	256

第4節 腫瘍選択的感染型アデノウイルスを用いた治療薬開発とその応用
(佐藤-Dahlman みずほ, 山本 正人)

1. はじめに	259
2. 腫瘍選択的感染型アデノウイルスの開発	259
3. 治療効果の増強と診断への応用	262
4. 非臨床・前臨床試験 (<i>in vitro</i> および <i>in vivo</i>)	264
5. まとめ	265

第4章 ウイルスを用いたがん治療における治験に向けた
ガイドライン作成の取り組み
(長村 文孝)

1. はじめに	267
2. がん治療用ウイルスの特徴	267
3. ICH のガイドライン	268

4. 欧米のガイドライン	269
5. 我が国でのがん治療用ウイルスガイドライン策定の取り組み	270
6. 結 語	274

第4編 検査・診断法

第1章 新規腫瘍マーカーと診断技術

第1節 膵がん早期診断のための血液バイオマーカー (鬼谷 薫, 本田 一文)

1. はじめに	277
2. 早期膵がん診断用バイオマーカーとしての apoA2 isoform の同定	278
3. apoA2 isoform 濃度測定のための ELISA キットの開発	280
4. ELISA キットを用いた apoA2 isoform 濃度測定の臨床サンプルによる検討	280
5. 米国国立がん研究所早期診断リサーチネットワーク (NCI EDRN) での apoA2 isoform の臨床的有用性の確認	282
6. おわりに	283

第2節 核輸送因子インポータイン $\alpha 1$ の新たな機能 (山田 幸司, 米田 悦啓, 岡 正啓)

1. はじめに	285
2. 核一細胞質間物質輸送におけるインポータイン $\alpha 1$ の役割	285
3. がんにおけるインポータイン $\alpha 1$ の発現	287
4. インポータイン $\alpha 1$ の細胞膜局在の発見	289
5. インポータイン $\alpha 1$ の細胞膜への結合	290
6. インポータイン $\alpha 1$ の増殖への影響	292
7. おわりに	293

第2章 新規検査法

第1節 線虫嗅覚によるがん診断 (魚住 隆行, 広津 崇亮)

1. はじめに	295
2. がん検査の現状	295
3. がんには特有の匂いがある	295
4. 嗅覚の優れた線虫 <i>C.elegans</i>	296
5. 線虫はがんの匂いを識別する	297
6. 線虫嗅覚を利用したがん検査 N-NOSE	299
7. N-NOSE の精度	299
8. 生物診断 N-NOSE の特徴	300

9. 今後の展望 301

第2節 膵がん特有 RNA 測定による膵がん早期診断技術 (光永 修一)

1. 要 旨 303
 2. はじめに 303
 3. 膵がんの腫瘍マーカー 303
 4. 血中マイクロ RNA を用いた膵がん診断研究 304
 5. 血清マイクロ RNA 検査による膵がん診断開発への取り組み 306
 6. まとめ 306

第3節 次世代シーケンサーを用いたクリニカルシーケンス (角南 久仁子)

1. はじめに 309
 2. TOP-GEAR の概要 309
 3. TOP-GEAR におけるシーケンスプラットフォームについて 310
 4. FFPE 検体を用いた遺伝子解析の実際 311
 5. 変異・増幅・融合のコールプログラムの開発 312
 6. 院内品質保証検査室について 312
 7. TOP-GEAR の運用体制 313
 8. TOP-GEAR のこれまでの成果 314
 9. 実装化に向けて今後の課題点 315
 10. おわりに 316

第3章 エピゲノム診断技術

第1節 腎細胞がんにおける多層的オミックス解析と予後診断法

(新井 恵吏, 與谷 卓也, 金井 弥栄)

1. はじめに 病理組織検体におけるオミックス研究の意義 317
 2. 研究のための病理組織検体の取扱い 318
 3. エピゲノムを主体とする多層的オミックス解析の研究戦略 319
 4. 腎細胞がんにおける多層的オミックス解析と予後診断・コンパニオン診断 320
 5. DNA メチル化診断の実用化 323
 6. おわりに 325

第2節 DNA メチル化によるがん診断

(間瀬 聖子, 近藤 豊)

1. はじめに 327
 2. がんとエピジェネティクス異常 327
 3. DNA メチル化異常とがん診断への応用 329
 4. DNA メチル化検出法 330

5. 血液，体液中の核酸を用いた診断	332
6. おわりに	334

第4章 バイオイメージング技術

第1節 がん細胞リアルタイムイメージング技術 (今村 健志, 齋藤 卓)

1. はじめに	335
2. さまざまな生体分子イメージング技術	336
3. 蛍光技術を駆使したがんリアルタイムイメージング	337
4. おわりに	342

第2節 近赤外生物発光を用いた腫瘍組織の高感度イメージング (口丸 高弘, 近藤 科江)

1. 生体発光イメージング	343
2. トケオニの <i>in vitro</i> における特性評価	344
3. トケオニによる生体深部組織の高感度イメージング	345
4. 結論と今後の展望	346

※本書に記載されている会社名，製品名，サービス名は各社の登録商標または商標です。なお，本書に記載されている製品名，サービス名等には，必ずしも商標表示 (®，TM) を付記していません。

序 論

次世代がん治療の基礎研究と将来展望

東京大学 村上 善則

1. はじめに

がんが脳血管疾患を抜いて、日本人の死因の第1位となったのは1981年のことである。以後、がん化と進展のメカニズムの研究が進み、様々な予防、診断、治療法が開発されて、それなりに奏功してきたが、依然としてがんの死亡率は右肩上がりが増加の一途にある。人口の高齢化と相俟って、今では国民の3人に1人が生涯に一度はがんに罹患し、2人に1人ががんで命を落とす時代となり、がんは国民病の筆頭として、その制御が極めて大きな課題となっている。がんの治療法としては、以前より外科療法、放射線療法、化学療法が3大療法とされ、各々著しく進歩し、早期に診断されたがんや、一部の白血病などでは完治する例もかなり見られるようになった。また、1970年後半以来、がんの分子生物学的研究の発展により、がんにおける異常の実態が分子レベルで明らかにされ、がん細胞で異常を示すシグナル分子を標的とする分子標的療法が、第4のがん治療法として2000年以降徐々に確立され、ゲノム科学の爆発的な発展と相まって、がん治療に大きなインパクトを与えている。そして、現在では個々の症例について、がん細胞の全エクソン、全ゲノムのシーケンシングが可能となり、がんの病態解明とともに、肺がん、乳がんなどでは特定の治療標的が同定され、有効な分子標的薬が選択できるようになった。しかし、分子標的療法が有効ながんは、がん全体の約30%程度と考えられ、耐性腫瘍の出現による再発も多く、また残りの約70%の腫瘍では、未だに有効な治療法が確立されておらず、さらなる抜本的な治療法の開発が待たれている。さらに、いわゆる進行がんは圧倒的に予後不良であり、固形がんによる死亡の90%以上が浸潤、転移によるものであることは、早期診断、早期治療とともに、がんの浸潤、転移を含むがん悪性化の本態解明が必須であることを物語っている。本書では、がんの4大療法に続く新しいがん治療の取り組みとして、がんの免疫療法、遺伝子・細胞療法、ウイルス療法を取り上げ、注目を集める新規検査、診断法も加えて、がん治療の新しい動きをつかむことができるように編集されている。ここでは、全体の序論として、がん化の分子機構をまとめるとともに、基本的には確立された治療法として、本書では本格的に取り上げなかったが、現在も発展著しいがんの分子標的療法について簡単に紹介したい。

2. 細胞がん化の分子機構

2.1 がんの分子生物学的研究の背景

がんの基本的な病変がDNAにあることは、1960年代から以下の3つの事項によって推定されてきた。第1に、モデル動物に腫瘍を造る発がん物質の大部分がDNAに変異を誘導する変異原物質であること、第2に、がん細胞の大部分で染色体異常が認められること、第3に、ごく一部であるが遺伝性腫瘍が存在することである。一方で、大腸がんなどの発生率が年齢の凡そ6乗に比例することが疫学的に示されると、ヒトのがんの発生には独立した6つの要素(ヒット)が必要であると考えられるようになり、個々のヒットが、がん細胞に蓄積するDNAの異常であると考えられるようになった¹⁾。この6つのヒットが、がん細胞に蓄積する異常のみなのか、全身の免疫力やがんの間質の変化などの要素も含むものであるかは別として、多因子による発がんの

概念は、その後の研究の基礎的概念となった。そして、分子生物学、RNA 腫瘍ウイルス学の発展と、細胞への DNA の導入法や培養細胞の形質転換検出法などの研究の進歩が相俟って、1980年代になり、ヒトの膀胱がんなどで RAS 遺伝子の点突然変異が初めて見出され、ヒトのがんの原因の一つが、内在性のがん遺伝子の体細胞変異による活性化（機能獲得性変異）によることが示された²⁾。一方、1971年に Knudson は、遺伝性、非遺伝性の網膜芽細胞腫の発生頻度の統計学的解析から、網膜芽細胞腫の発生には2つの独立したヒットが必要であるという仮説を発表した。すなわち、遺伝性網膜芽細胞腫では片方のヒットが遺伝的に受け継がれているために、発症の時期が早く、しばしば両眼に多発するのに対して、非遺伝性網膜芽細胞腫では、生後、発生途中に同一の細胞に2つの変異が重複して発生することが必要であることから、発症の時期が相対的に遅れ、片眼に単発すると考えた¹⁾。そして、網膜芽細胞腫で高頻度に第13染色体長腕の欠損が認められることから、この領域の構造解析が行われ、1986年にヒトで初めてのがん抑制遺伝子 *RBI* が単離された¹⁾³⁾。その後、遺伝性を示さないがんにおいても高頻度に認められる染色体欠損の多くが、がん抑制遺伝子の不活化に関わることが示され、がん抑制遺伝子の不活化は、がん遺伝子の活性化と並んで、ヒトがんにおける代表的な遺伝子異常と考えられるようになった。

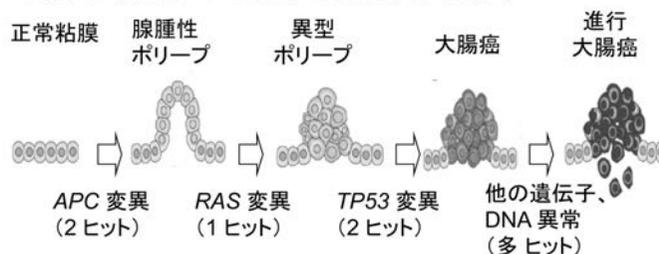
2.2 がん遺伝子, がん抑制遺伝子

ヒトの腫瘍におけるがん遺伝子、がん抑制遺伝子、DNA ミスマッチ修復酵素遺伝子の異常の遺伝学的特徴を表1にまとめた。がん遺伝子は点突然変異、遺伝子増幅、遺伝子再編成などにより活性化すること、この変異は片側の対立遺伝子（アレル）の変化のみで有効であり、がん化に対して優性に働くこと、一方、がん抑制遺伝子は染色体欠損、遺伝子欠失、フレームシフト、ナンセンス変異、ミスセンス変異の一部、遺伝子プロモーターのメチル化などにより不活化すること、この変異が2つのアレルに共に生じた場合にがん化を一段階進めること、従ってがん化に対して劣性に働くことがポイントである。そして、1980年代後半から1990年代にかけて、様々なヒトの腫瘍でがん遺伝子、がん抑制遺伝子が次々と単離され、各腫瘍の多段階のがん化、進展

表1 がん遺伝子, がん抑制遺伝子の遺伝学的特徴

	がん遺伝子	がん抑制遺伝子	ミスマッチ修復酵素遺伝子
機能	増殖を促進 (アクセル)	増殖を抑制 (ブレーキ)	恒常性維持 (メンテナンス)
がんでの異常	活性化	不活化	不活化
変異の結果	機能獲得	機能喪失	機能喪失
対立遺伝子の変異	片側	両側	両側
必要な変異数	1回	2回	2回
細胞がん化に対して	優性	劣性	劣性
変異の分子機構	 点突然変異 遺伝子増幅 遺伝子再編成 miRNA	 ミスセンス変異, フレームシフト変異 スプライシング変異, 遺伝子上流変異 遺伝子欠失 染色体欠損 プロモーターメチル化, miRNA	

A. 大腸の多段階発がんに対応する遺伝子異常(文献4)



B. がん蓄積する6つの悪性形質(文献5)

6種類の悪性形質獲得

分子異常の実例

- | | | |
|------------------|----|--------------------------|
| 1. 増殖因子の自給自足 | —— | 癌遺伝子 <i>HRAS</i> の活性化変異 |
| 2. 増殖抑制シグナル不応性 | —— | 癌抑制遺伝子 <i>RBI</i> の不活化 |
| 3. プログラム細胞死からの逸脱 | —— | がん抑制遺伝子 <i>TP53</i> の不活化 |
| 4. 無限増殖能の獲得 | —— | テロメラーゼの活性化 |
| 5. 持続的な血管新生 | —— | <i>VEGFR</i> の産生 |
| 6. 組織への浸潤と転移 | —— | <i>E-cadherin</i> の不活化 |

図1 多段階発がんのがんの悪性化形質

における意義が明らかにされた(図1A)⁴⁾。がん遺伝子産物としては、増殖因子やその受容体、細胞内シグナル伝達に関わる分子、細胞周期を正に制御する因子などが挙げられ、細胞増殖を促進する機能をもつ。これに対して、がん抑制遺伝子産物は、増殖因子受容体、細胞内シグナル伝達分子、細胞骨格や細胞接着に関わる分子、細胞周期を負に制御する因子、DNA修復に関わる分子など、細胞増殖を負に制御する機能、或いはDNAを正確に複製する機能を有する。

2.3 がんの悪性形質の6つの特徴

実際のがん細胞では、これらの異常が重複して認められることが多い。がん細胞の悪性形質は、分子細胞生物学的見地から、次の6つに大別される(図1B)⁵⁾。すなわち、①増殖因子の自給自足、②増殖抑制シグナル不応性、③プログラム細胞死からの逸脱、④無限増殖能の獲得、⑤持続的な血管新生、⑥組織への浸潤と転移の6つである。①と⑤の実例としては、各々ががん遺伝子 *HRAS*、*VEGFR* の活性化、②、③、⑥の実例としては、各々ががん抑制遺伝子 *RBI*、*TP53*、*E-カドヘリン* の不活化などが挙げられ、④を導く好例としては、テロメラーゼの活性化が挙げられる。ここで①—④は、がん細胞に直接見られる異常であるが、⑤、⑥はがん細胞と周囲の微小環境との相互作用というべき現象である。このように、がんは単一の前駆細胞から発生し、多数の遺伝子、DNA異常を蓄積し、多様な悪性形質を獲得しながら、多段階に進展、悪性化することが明らかになった⁶⁾。

3. がんの分子標的療法

3.1 がんの分子標的療法の背景

がん細胞には様々な遺伝子、DNA 異常が蓄積する。それでは、がんを治療するためには、これら多数の異常をすべて回復させることが必要なのであろうか？ この点に関して、がん細胞の増殖は、しばしば、蓄積した複数の遺伝子異常の中の最も強力な異常シグナル伝達経路に過剰に依存し、この経路を遮断すると、がん細胞は多くの場合、元の正常前駆細胞に戻るのではなく、アポトーシスを起こすことが明らかにされた。このように、がんの増殖の駆動力として働く変異をドライバー変異と呼び、一方、がん細胞の増殖、生存が、特定のがん遺伝子産物とその経路にほぼ全面的に依存し、その経路が断たれると細胞死をおこす程の依存状態にあることを、がん遺伝子中毒 (Oncogene Addiction) と呼ぶ⁷⁾。そこで、がん細胞が過度に依存している標的を同定し、この経路を断つことができれば、がん細胞をアポトーシス誘導により死滅させることができるはずである。このような背景で確立されたのが、がんの分子標的療法である。

3.2 がんの分子標的薬の種類

がんの標的となる分子群として確立しているのは、非ホジキンリンパ腫で過剰発現する CD20、乳がんで遺伝子増殖を示す HER2、肺腺がんの一部で認められる変異 EGFR、ALK 融合タンパク質、慢性骨髄性白血病の BCR-ABL の融合タンパク質などが代表格である。がんで特異的に認められる変異がん遺伝子産物や、融合がん遺伝子産物のみならず、過剰発現したがん遺伝子産物なども標的となり得ることから、より広い応用が期待される。これらの標的分子を阻害する薬剤は、標的分子が細胞表面抗原である場合に用いられるモノクローナル抗体医薬と、主としてチロシン・キナーゼなどの酵素活性を阻害する低分子化合物の 2 種に大別される (表 2)。細胞表面に発現する非ホジキンリンパ腫の CD20 分子、乳がんの HER2 分子、進行、再発大腸がんで高発現する EGFR 分子に各々対応するリツキシマブ、トラスツズマブ、セツキシマブは前者の例であり、肺腺がんで認められる変異 EGFR や ALK 融合タンパク質、慢性骨髄性白血病で認められる BCR-ABL 融合タンパク質を各々阻害するゲフィチニブ、クリゾチニブ、イマチニブは後者の例である。2016 年現在で、がんの分子標的治療薬として、抗体医薬 16 種、低分子薬 23 種が保険収載されている。

3.3 耐性腫瘍の出現とその機構

しかし、分子標的薬も完璧ではない。初回の分子標的療法で著効を示した腫瘍も、同じ治療薬を継続投与しているうちに、耐性腫瘍が高頻度に出現することが明らかになり、臨床上的大きな問題となっている。肺腺がんにおける EGFR チロシン・キナーゼ阻害剤ゲフィチニブの耐性出現はこの問題を考える格好の例である (図 2)⁸⁾。すなわち、1990 年代初頭に非小細胞肺がんでは、特に扁平上皮がんにおける EGFR の遺伝子増幅、過剰発現による活性化が見出されていた。そこで EGFR タンパク質のチロシン・キナーゼを選択的に阻害する低分子化合物として開発されたのがゲフィチニブである。しかし、実際にゲフィチニブを非小細胞肺がんの患者に投与する

表 2 がんの代表的分子標的治療薬

分類と一般名 (商品名)	標的分子	適応となる腫瘍	マーカー	副作用
抗体医薬				
・リツキマブ (リツキシサン)	CD20	非ホジキンリンパ腫	CD20 (+)	過敏症状, 頭痛等
・トラスツマブ (ハーセプチン)	HER2	乳がん	HER2 (+)	過敏症状, 頭痛等
・ベバスズマブ (アバスタチン)	VEGF	進行・再発大腸がん		血栓症, 消化管穿孔
・セツキシマブ (アーピタックス)	EGFR	進行・再発大腸がん	KRAS wt	発疹
・パニツマブ (ベクテビックス)	EGFR	進行・再発大腸がん	KRAS wt	稀 (完全ヒト化抗体)
・イブリツモマブチウキセタン (ゼヴァリン)	CD20	B 細胞リンパ腫		白血球, 血小板減少
・ゲムツマブオソガマイシン (マイロターグ)	CD33	急性骨髄性白血病		肝障害, 骨髄抑制, アナフィラキシー
チロシン・キナーゼ阻害剤				
・イマチニブ (グリベック)	BCR/ABL KIT	慢性骨髄性白血病 消化管間質腫瘍	Ph1 (+)	発疹, 吐気, 下痢
・ゲフィチニブ (イレッサ)	EGFR	非小細胞肺癌	EGFR 変異 (+)	間質性肺炎, 肺障害
・エルロチニブ (タルセバ)	EGFR	非小細胞肺癌	EGFR 変異 (+)	間質性肺炎, 肝障害
・クリゾチニブ (ザーコリ)	ALK	非小細胞肺癌	ALK 融合遺伝子	視力障害
・ソラフェニブ (ネクサバル)	複数 TKs	腎臓がん		肝障害, 手足症候群
・スルチニブ (スーテント)	VEGFR PDGFR	腎臓がん 消化管間質腫瘍		肝障害, 手足症候群
・ダサチニブ (スプリセル)	BCR/ABL	CML, ALL	Ph1 (+)	血小板減少, 胸水
プロテアソーム阻害剤				
・ボルテソミブ (ベルケイド)	プロテアソーム	骨髄腫		骨髄抑制, 肺障害, 腫瘍崩壊症候群
レチノイド				
・タミバロテン (アムノレイク)		急性前骨髄性白血病		乾燥, 口内炎, レチノイド症候

と、有効例が欧米では患者の 10% 以下に限られ、一方、日本やアジア諸国では約 30% に効果が認められた。しかも当初の予想に反し、遺伝子増幅を示す扁平上皮がんではなく、腺がんの一部、特に非喫煙者の女性に生じた腺がんにも有効例が多いことが示された。さらなる解析により、ゲフィチニブ有効例は *EGFR* 遺伝子に特定の遺伝子変異を有する一方、野生型の *EGFR* を発現する腫瘍には効果がないことが示された。つまり、肺腺がんの *EGFR* 遺伝子の特定の遺伝子変異の有無を事前に検出し、コンパニオン診断薬として利用することにより、ゲフィチニブの有効性が予測できることになったのである。

しかし、ゲフィチニブ投与により著効を示した肺腺がんの多くで、投与後 1 年から 1 年半で耐性腫瘍が出現することも、まもなく明らかにされた。さらに、耐性腫瘍のゲノムシークエンス解析から、ゲフィチニブ耐性腫瘍では、*EGFR* タンパク質のゲフィチニブ結合部位に第 2 の変異が生じ、ゲフィチニブ結合活性が失われていることが見出された。さらに、*EGFR* のチロシン・キナーゼのゲフィチニブ結合部位に相当する部位の変異は、慢性骨髄性白血病のイマチニブ耐性腫

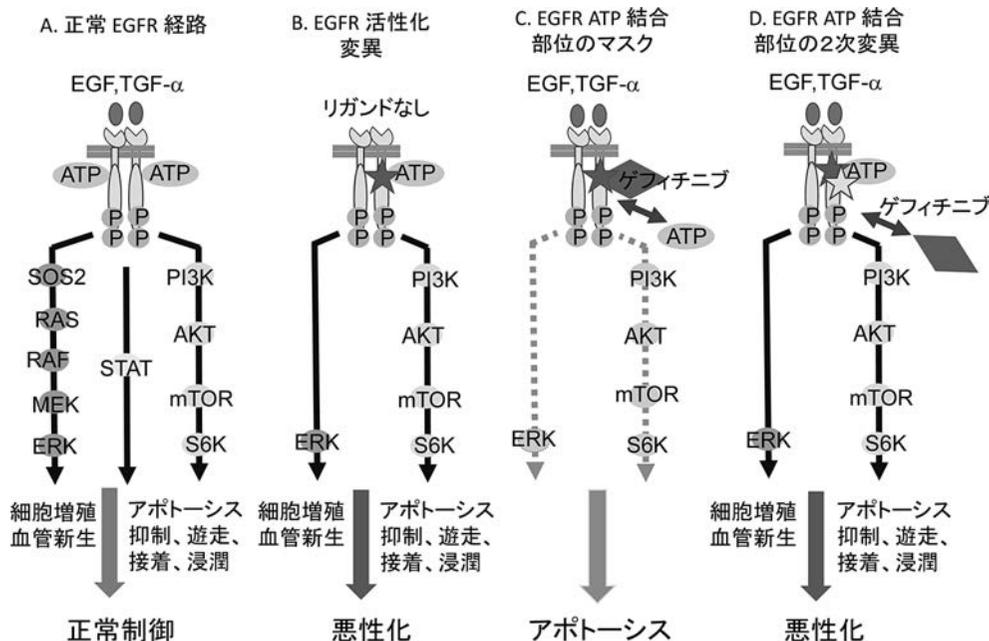


図2 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) ゲフィチニブの作用と薬剤耐性の分子機構⁸⁾

瘍における *BCR-ABL*, *ALK* 融合遺伝子を生じた肺腺がんのクリゾチニブ耐性腫瘍における *ALK* 融合タンパク質でも同様に認められた。すなわち、チロシン・キナーゼの阻害薬結合部位の阻害剤結合能を失わせる変異の出現は、がんの耐性機構として共通のものであると考えられた⁹⁾。現在、これら第2の変異を有する腫瘍に対しても有効な、次世代チロシン・キナーゼ阻害剤の開発が進められている。

このように、がんの分子標的治療は、標的遺伝子の変異による腫瘍の耐性獲得という抵抗に出合いながらも、その耐性機構自体が予測できるようになり、次なる薬剤開発が可能となってきた。これは丁度、病原細菌と抗生物質との長年のイタチごっこのような競い合いと類似するが、そこまでがん治療が進歩した証拠でもあり、今後も、分子標的治療のさらなる発展が期待される。しかし問題は、分子標的療法の効果が期待されるがんが、ヒトの全腫瘍の30-40%に留まる点である。

4. がん細胞を取り巻く微小環境、免疫応答に注目した新たな治療の方向性

上述のように、がんの外科療法、放射線療法、化学療法、さらに分子標的療法の大部分は、がん細胞のみを標的として、これを死滅させる戦略で進んできた。そして、いわゆる難治がん以外のがんで、比較的早期に診断された症例では、3大療法によるがんの根治が可能となり、また、分子標的療法は全がんの3割程度に有効な治療法を供するものと期待されている。しかし、なお多くの進行がんや再発がん、難治がんでは、有効な治療法が見出されていない。これに対して、

基礎研究の側からは、がん細胞のエピゲノムの異常や代謝の異常に注目して、がんの発症や進展機構を明らかにする新しい研究領域が生まれ、また、個体の中の一組織として「がん」を捉える立場から、がん細胞の周囲の微小環境やがん幹細胞に関する研究が盛んとなり、新たながんの診断、治療への道を切り拓こうとしている（本書第1編参照）。さらに最近、がん治療の分野で、がんワクチン、T細胞共刺激分子に対する抗体療法、キメラ抗原受容体遺伝子導入T細胞療法などの、免疫応答を利用した治療法が、急激に発展してきている。特に、ヒト型抗PD-1抗体であるニボルマブは進行悪性黒色腫や進行、再発非小細胞肺がんの治療薬として保険収載され、著効を示している。まさに、変異がん細胞のみを治療標的とする視点から、がん細胞を取り巻く宿主の微小環境や免疫応答の異常を制御しようとする視点へのパラダイムシフトが、がん治療において起きつつある（本書第2編参照）。また、遺伝子治療も、治療による白血病の発生が2002年に報告されて、一時は厳しい局面を迎えたが、欧米ではこれを克服し、2008年頃から復活の傾向を見せ、特にアデノウイルス、ワクシニアウイルス、ヘルペスウイルスなどを用いるウイルス療法が隆盛を迎えている（本書第3編参照）。さらには、がんの診断法についても、血清マイクロRNAを含む新規腫瘍マーカー、次世代シーケンサーを用いたクリニカルシーケンス、エピゲノム異常、バイオイメージングなどの分野で、新たな手法が開発され注目を集めている（本書第4編）。がんの新しい基礎研究と診断法、がんの4大療法に続く挑戦としての免疫療法、遺伝子・細胞治療、ウイルス療法などに関する最新の知見を、本書により俯瞰的に理解されることを期待する。

文 献

- 1) A. G. Knudson: *Nat. Rev. Cancer*, **1**, 157-62 (2001).
- 2) L. F. Parada et al.: *Nature*, **297**, 474-478 (1982).
- 3) S. H. Friend et al.: *Nature*, **323**, 643-646 (1986).
- 4) E. R. Fearon and B. Vogelstein: A genetic model for colorectal tumorigenesis, *Cell*, **61**, 759-767 (1990).
- 5) D. Hanahan and R. A. Weinberg: *Cell*, **144**, 646-674 (2011).
- 6) R. A. Weinberg: *The biology of cancer*. Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC (2007).
- 7) A. F. Gazdar et al.: *Trends Mol Med*, **10**, 481-486 (2004).
- 8) J. A. Engelman and P. A. Jänne: *Clin. Cancer Res.*, **14**, 2895-9 (2008).
- 9) Y. L. Choi et al. : *N. Engl. J. Med.*, **363**, 1734-1739 (2010).

この先をご覧いただくには、パスワードが必要です。

制限つきPDFで全ページをご覧いただけます。
(制限内容：閲覧期間の設定、コピーやプリントの禁止など)

- ・ PDFの閲覧

「パスワード」と「専用のビューア」（無料）が必要です。
費用は一切かかりません。

※WindowsのPCでのみご覧いただけます。予めご了承ください。

- ・ パスワード ※電子試読ページよりお申込みください

<https://www.nts-book.com/ntsの電子試読>

ページ下部にお申込みフォームがあります。

右のQRコードからも
電子試読ページにアクセス
いただけます。



- ・ ビューアのダウンロード

PDFは、株式会社スカイコムのSkyPDF Viewer（無償のPDFビューア）をダウンロードしてご覧いただけます。

※Adobe Acrobat Readerなど他のPDF閲覧アプリケーションではご覧になれません。

SkyPDF Viewer 無償ダウンロード：

<https://www.skycom.jp/free/>