静岡がん会議 2005

ファルマバレー構想の新しい波

記　録　集

平成18年3月4日(土)

静岡県立静岡がんセンター研究所

主催：静岡県・静岡県立静岡がんセンター

開会挨拶

「静岡がん会議2005」が、このように大勢の皆様に御参加をいただいて開催できますことに、心からお礼を申し上げます。

また、日ごろ静岡県が進めている「富士山麓ファルマバレープロジェクト」に大きな関心と御支援をいただいていることに対しまして、この席をお借りして感謝を申し上げます。

静岡県には、東部地域を中心に、製薬産業、医療機械・機器関係の産業が多数集積しております。また、国立遺伝学研究所、静岡がんセンターなど医学・医療に関する大変優れた機能も集積しています。加えて、伊豆半島をはじめ東部地域には、世界的水準にあるグレードの高いリゾート機能も存在しています。

それらの資源をベースにして、「この東部地域に、日本はもとより世界の健康寿命の増進に貢献できる機能をさらに多く集積していきたい」、そのような意図の下に、富士山麓ファルマバレープロジェクトが進んでおります。

このプロジェクトの構想は、本日の会場になっている「静岡がんセンター」を建設しようと考えた時からスタートしています。雄大な構想で、そしてまた困難な課題ではありますが、静岡県はあえてこれに挑戦していこうと考えて始めました。既にこのプロジェクトの中から、大学との共同研究によって、新しいがんの治療法や診断法、あるいは診断機器や医療器具の開発が期待される状態になっております。

「静岡がん会議」は、このプロジェクトがより一層前進するために、重要な役割を果たすものであると考えております。これまでの実績の上に、「静岡がん会議」が更に充実・発展していくことを祈念しています。

今回は海外から、米国国立がん研究センター部門長のロバート・H・ウィルトロート先生、そして中国浙江大学がんセンター所長の鄭樹先生をお迎えすることができました。充実した会議になるものと期待しております。

また、会議の終了後には交流会も開かれると伺っております。「重要な研究成果を獲得するためには、それぞれの研究者の真摯な努力と様々な分野の方々が一堂に会する会議は重要だが、一層重要なことは交流の場、いわゆる「ナイトサイエンス」の場である。」とも言われております。私も様々な交流を通じて、思いもかけない良いアイデアが浮かぶという経験を何度もいたしております。

皆様も日中の会議における成果に加え、「ナイトサイエンス」の場での素晴らしい成果を持ち帰ることが出来ますことを期待して、挨拶に代える次第です。

本日はどうぞよろしくお願いいたします。

静岡県知事
石川嘉延

PROGRAM

静岡がん会議 2005
「ファルマバレー構想の新しい波」
—Shizuoka Cancer Conference 2005—
Theme "New Wave of Pharma Valley Initiative"

10：00	開会挨拶 Opening Address	静岡県知事　石川　嘉延 Yoshinobu Ishikawa (Governor of Shizuoka Prefecture)	1
10：10	実行委員長挨拶 Opening Address	静岡がんセンター総長　山口　建 Ken Yamaguchi (President of Shizuoka Cancer Center)	8
10：20	基調講演 Keynote Speech	「米国におけるがん研究の現状と将来の展望」 米国国立がん研究所がん研究センター所長 ロバート H. ウィルトロート Current Cancer Research Activities/Perspectives and Future Direction at Center for Cancer Research Director, Center For Cancer Research, National Cancer Institute, USA Robert H. Wiltrout	14
11：50	講演 1 Lecture 1	「がんの免疫療法を考える～科学的な見地から～」 静岡がんセンター研究所免疫治療研究部長 秋山　靖人 Perspective on cancer immunotherapy from a scientific point of view Chief, Immunotherapy Division, Shizuoka Cancer Center Research Institute Yasuto Akiyama	50
12：30	昼食（40分）	Lunch (40 minutes)	
13：10	講演 2 Lecture 2	「中国におけるがん予防対策の現状と研究の進展」 中国浙江大学医学院付属第二医院教授同大学がんセンター所長 鄭　樹 Status of cancer prevention and control in China and research advance Scientific Director, Cancer Institute of Zhejiang University Shu Zheng	70
13：50	講演 3 Lecture 3	「ファルマバレーセンターの組織と活動」 ファルマバレーセンター所長 井上　謙吾 Pharma Valley Center:Organization and Activity Director, Pharma Valley Center, Shizuoka Organization for Creations of Industries Kengo Inoue	92
14：20	講演 4 Lecture 4	「新しい生体適合性ナノキャリアーの標的細胞治療への応用」 東京工業大学大学院生命理工研究科教授 赤池　敏宏 Application of Biocompatible Nano-carriers to Targetted Cell Therapy Professor, Department of Biomolecular Engineering, Graduate School of Bioscience and Biotechnology, Tokyo Institute of Technology Toshihiro Akaike	106

15：00	講演 5	「次世代陽子線治療技術：スポットビームスキャニング」 三菱電機株式会社先端技術総合研究所主席研究員 蒲　越虎	126
	Lecture 5	Advanced Proton Therapy System Based on Spot Beam Scanning Technology Senior Scientist, Advanced Technology R & D Center, Mitsubishi Electric Corporation Yuehu Pu	
15：30	休　憩（15分）	Break (15 minutes)	
15：45	講演 6	「抗がん剤標的分子の理論的根拠から開発コンセプトへ」 静岡県立大学薬学研究科創薬探索センター教授 浅井　章良	146
	Lecture 6	Rationale of anti-cancer drug target to development concept Professor, Center for Drug Discovery,University of Shizuoka Akira Asai	
16：15	講演 7	「新規抗癌剤ＣＢＰ５０１」 株式会社キャンバス代表取締役社長 河邊　拓己	166
	Lecture 7	Nobel anti-cancer compound CBP501 President & CEO, CanBas Co., Ltd. Takumi Kawabe	
16：45	講演 8	「新しい骨生検法：高橋式骨生検セットについて」 静岡がんセンター整形外科部長兼診療管理監 高橋　満	178
	Lecture 8	A novel method for bone biopsy:on the utility of "Takahashi device" Chief, Division of Orthopaedic Oncology, Shizuoka Cancer Center Mitsuru Takahashi	
17：15	講演 9	「がん患者に対する口腔ケアの新しい戦略」 静岡がんセンター口腔外科部長 大田　洋二郎	192
	Lecture 9	New Strategy of Oral Care for Cancer Patients Chief Dentist, Dental & Oral Surgery Division, Shizuoka Cancer Center Yojiro Ota	
17：45	講演 10	「ファルマバレー構想と企業の役割」 株式会社ビーエル取締役開発本部本部長 難波　靖治	214
	Lecture 10	Role of Enterprise in Fuji Pharma Valley Initiation Director, Research & Development, BL Co., Ltd. Yasuharu Namba	
18：20	閉会挨拶 Closing Address		
18：30	交流会 Reception Party		

会場風景

静岡県立
静岡がんセンター研究所
Shizuoka Cancer Center Research Institute
ファルマバレーセンター
Pharma Valley Center
Cancer Conference in Shizuoka 2005
静岡がん会議2005
ファルマバレー構想の
新しい波
開催
平成18年3月4日(土)
会場
静岡がんセンター研究所
1階 しおさいホール
主催
静岡県
静岡県立静岡がんセンター

Cancer Conference in Shizuoka 2005
静岡がん会議2005
ファルマバレー構想の
新しい波
会議プログラム
主催 静岡県・静岡県立静岡がんセンター
静岡がん会議
2005
ポスター展示

Cancer Conference in Shizuoka 2005
静岡がん会議
2005
弁当
受付

会場風景

『ファルマバレー構想の新しい波』
静岡がん会議2005 Cancer Conference in Shizuoka 2005

米国国立がん研究所
がん研究センター部門長
ロバートH.ウィルトロート

中国浙江大学医学院付属第二医院教授
同大学がんセンター所長
鄭 樹
ツェン シュウ

静岡がんセンター総長
山口　建

静岡がんセンター総長
President, Shizuoka Cancer Center
山口　建
Ken Yamaguchi

略歴（Curriculum Vitae）：

1974　慶應義塾大学医学部卒業
M.D., Keio University School of Medicine, Tokyo

1976　国立がんセンター研究所内分泌部研究員
Research Fellow, Endocrinology Division, National Cancer Center Research Institute

1986　国立がんセンター研究所内分泌部部長
Chief, Endocrinology Division, National Cancer Center Research Institute

1987　国立がんセンター研究所細胞増殖因子研究部部長
Chief, Growth Factor Division, National Cancer Center Research Institute

1999　国立がんセンター研究所副所長
Deputy Director, National Cancer Center Research Institute

2002　静岡がんセンター総長
President, Shizuoka Cancer Center

（スライド１）

平成15年に静岡市のグランシップで日本対がん協会主催の「がん征圧全国大会」が開催されました。それは静岡がんセンターが完成したことを記念して開催したものです。メインタイトルを「地方からのがん征圧」としていただきました。

（英訳）

Back in 2003, at the Shizuoka Prefecture "GRANSHIP", 'National Convention for Cancer Control' organized by Japan Cancer Society was held to cerebrate Shizuoka Cancer Center establishment. The main theme of its convention was 'Cancer control from local region'.

その意味するところは、中央から地方に向かって「がん征圧をこうしなさい」と言うことも大切ですが、同時に地方のがん征圧の現場から新しい風を中央に向けて吹く、そしてそれを全国、世界に普及させていこうという意味合いが込められておりました。静岡がんセンターが設置されてまもなく４年経ちますが、常にそのことを意識しながら職員一同頑張ってまいりました。また、ファルマバレープロジェクトに参加していらっしゃる方々もすべて、その意識を持って進んできていると思います。

（英訳）

A significant concept of its theme was to

revolutionize this field not only in regions nearby, but throughout the world.And it's about four years since the cancer center has been established. Bearing all of these things in mind we have been working very hard at the Pharma Valley Initiative, with the same spirit, to send information and message from the local region to worldwide.

(スライド 2)

そのひとつの現れは、静岡がんセンターの活動にあると思います。病院開設以来３年半になりますが、一番大事な「患者さんをしっかりと診させていただく」ということは着実に実行されていると思います。この３年半の間に、およそ5,000名のがん患者さんの命をこの病院で救ってまいりました。同時に、残念ながらがんが進行していて命を救えなかった約2,000名の方についても、最後の苦しみをできるだけ和らげるという形で、看取りを必死になってやってきております。

(英訳)

Of all the activities that we have here, at the Shizuoka Cancer Center, it's been three-and-half years since we have started a set up at the hospital. What is most important for us is to take care of the patients. And we have certainly achieved that. And in these years, we have saved nearly 5,000 cancer patients' lives. Unfortunately, for those 2,000 patients with advanced cancer, whom we could not save, we have taken special measure of palliative care, to alleviate their pain as much as possible.

今年度静岡県のがん対策として、子供達にたばこを吸わないように、静岡県下の小学校５～６年生全員に「防煙下敷き」をお配りしました。また、静岡県民をがんから守るためのがん対策も実施しています。

(英訳)

Now, as for our movement to prevent all fifth graders and sixth graders from smoking cigarettes, here at the Shizuoka Prefecture, we have distributed the no-smoking desk pads to the children. That has been the cancer control measure in order to protect our residents from cancer, to take care of the patients, and to promote the people's health.

「がんになった患者さんを診る」、「健康を守る」、このような活動を静岡がんセンターが一生懸命にやっているということは、全国の医療関係者の間で注目されてきています。また、その活動は多くのマスメディアにも取り上げられております。この１月には『週刊朝日』が実施した「がんをしっかり診ている全国の病院のランキング」では、国立がんセンター中央病院を抑えて静岡がんセンターが第１位にランクされたという実績があります。それをはじめとして、多くのマスメディアで、静岡がんセンターの活動は高く評価されていると思います。

(英訳)

For such activities, "Taking care of cancer patients" and "Health promotion", the Shizuoka Cancer Center is working very hard, and has also received help from various healthcare centers throughout Japan. So in that sense there has been much media coverage about it. In January, Shukan Asahi magazine had carried out the rankings of our cancer hospitals and we were amazed that we had surpassed the National Cancer Center Hosp to be the top-ranked hospital. There was an extensive media coverage and they highly evaluated the activities at Shizuoka Cancer Center.

そのような動きが、日本国政府あるいは地方自治体からも注目されていて、今年度に限っても、全国７ヶ所の都道府県の公式視察団が、静岡がんセンタ

ーを訪れています。先日は参議院の少子高齢化対策委員会の方々が、視察におみえになっています。また2月28日には、衆議院の予算委員会の分科会でも静岡がんセンターのことが話題になり、委員と厚生労働大臣の間で、静岡がんセンターで実施しているような活動を全国に普及すべきだという議論が行われたと聞いています。

(英訳)

Such activities have been focused by the national government as well as the local government. Seven official visits have been made to us in '05. We have frequent visits from members of The House. On February 28th, in the House of Representatives budget committee, a subcommittee discussion covered our center and the members and minister of health and welfare have discussed and told about the fact that the similar activities that should be implemented throughout Japan they discussed.

そのような活動はさらに海外からも注目されています。韓国、中国、イスラエルの大きな病院、それから英国のハマースミス病院（私達もよく知っている有名な病院です）、さらにはドイツの大きな州の方々が、新しいがんセンターを設置するにあたって日本の静岡がんセンターを参考にしたいということでおみえになっています。

(英訳)

Our activities have also been regarded by foreign nations. Major hospitals from South Korea, China, Israel, and United Kingdom's Hammersmith Hospital, a very famous hospital, and German big states people, are considering the Japanese Shizuoka Cancer Center, to establish their cancer center facilities and have also contacted us.

様々な面から見て、短期間において、高い評価を与えていただくことができたと思っています。

(英訳)

So, in this way, in a very short duration, we were blessed with a very high evaluation prestige.

(スライド3)

そのような高い評価の一因が、本日行われている静岡がん会議ではないかと思っています。この会議は1998年から開催させていただきました。最初の5年間は「アジアがん会議」と銘打って行っておりました。その目的は、静岡がんセンターが設置される以前であり、その情報は静岡がんセンターをつくりあげるのに十分に役立てられています。特にアジアの様々な方々から大変多くの知恵をいただいています。

(英訳)

Now, one of the reasons for this has to do with today's cancer conference. In 1998, we have started organizing such conferences. Initially, for first five years, it was known as the Asian Cancer Conference. And objective of those five years had to do with prior to establishing Shizuoka Cancer Center. The conference information will put to full use for us to refer to when the establishment of the cancer center was made. We have received wisdom from many in Asia; much wisdom was given to us through these conferences.

そのひとつを御紹介します。第2回目の静岡アジアがん会議1999では、看護師に集まっていただいて、がん看護を研究する会をがん会議の中で開きました。その時に、ネパールからおみえになった看護師の方が、ネパールには最先端の医療機器はないけれども、がんの患者さんが苦しんでいる時、つらい思いをしている時、看護師がそばにじっと座って手を握っているということをスライドを用いてお話しされました。そういうことを参考にして、静岡がんセ

ンターのがんの患者さんに寄り添う医療というものが形づくられてきたわけです。

(英訳)

If I can just share one example, it was in the third conference, there was a nurses' meeting to discuss the cancer situation, as part of the forum. There was a nurse from Nepal and she said that Nepal does not have the most advanced medical equipment, but when the cancer patients suffered and were in pain, they would sit very close hold the patient's hands as it was done traditionally. Now, bearing such examples in mind we, at Shizuoka Cancer Center, have emphasized on tender healthcare and being close to the patients.

ひとつの例ですが、そういう形で、静岡がん会議は静岡がんセンターの設置に活かされてきました。

(英訳)

This is a good example of what we can gain from such conference discussions. And such spirits have been with us all along.

(スライド 4)

最初の5年間は静岡がんセンターの設置に活かすことが目的でした。2003年度から名称を「静岡がん会議」と変えて今回を含めて3回目になります。このステージでは、富士山麓ファルマバレープロジェクトを推進することがこの会議の大きな目標です。

(英訳)

In 2003, we have started using the new name of Shizuoka Cancer Conference, and so this is the third conference of the Shizuoka Cancer Conference since 2003. The initial five years were aimed at the establishing of the Shizuoka Cancer Center, but now our major goal is to push the Mt. Fuji Pharma Valley Project to the next level.

(スライド 5)

この会議のもうひとつの意義は、この8年間に多くの海外の研究者を静岡の地にお招きしている点です。海外からの招待者のみに絞ってみると、アメリカ、中国から5名、韓国から4名、インドネシア、シンガポール、タイから3名、台湾、マレーシア、オーストラリアから2名、そしてインド、スリランカ、フィリピン、ベトナム、カンボジア、ニュージーランド、デンマークからそれぞれ1名です。

(英訳)

And the other significance of these conferences has to do with the fact that we were able to invite and be honored by many overseas guests in these eight years of conferences. As for those whom we have invited from overseas, it shows the numbers: Five researchers from the US; five researchers from China; from South Korea, four researchers; from Indonesia, Singapore, and Thailand, three respectively; from Taiwan, Malaysia, and Australia, two researchers; and from India, Sri Lanka, Philippines, Vietnam, Cambodia, New Zealand, and Denmark, one guest respectively.

これは大きな財産で、こういう方々を中心に、特にアジアのがん研究者のネットワークが構築されつつあります。各国で、もし困ったことがある時、あるいはわたしたちが尋ねたい時は、そういう方と連

絡を取ると、スムーズに情報交換ができるという状況にあります。中国、韓国などでは医療産業がまだ十分に育っていないので、静岡が中心になってアジアのがん研究のハブの機能を果たすことが、これから可能になっていくのではないかと思っています。

(英訳)

This is truly a great asset and with these people, the Cancer Research Asian Network is now being established. If in each country you have challenges or if you want to visit with them, you are able to contact to these people and smooth information exchange has become possible. For China and South Korea, the healthcare industry has not yet fully matured and with Shizuoka as the center of the Asian cancer research activities, I think Shizuoka can play the role of the head going forward, as well.

(スライド 6)

最後に、本日の静岡がん会議の概要を申し上げます。

(英訳)

As for today's cancer conference, I'd like to give you the outline for this.

2005年度ですから「静岡がん会議2005」としまして、「ファルマバレー構想の新しい波」というサブタイトルを付けました。このプログラムが決まった後で、静岡県としては「ファルマバレー構想」ではなくて「ファルマバレープロジェクト」と、どんどん実現しつつあるということで名称を若干変えています。以後、日本語では「ファルマバレープロジェクト」が公式名称になっていますが、その時点では「ファルマバレー構想の新しい波」と名付けました。

(英訳)

Since this is 2005, we have theme of some title of new wave of Pharma Valley Initiative for Shizuoka Cancer Conference 2005. After we decided on the title, we said that in Japanese, official name has become Pharma Valley Project. But, the point that we have given something in name, we said New Wave of Pharma Valley Initiative is what we are going to discuss.

先ほど知事からのお話にもありましたが、その後の交流会も是非御出席を賜り、親しく歓談をさせていただけると、今後のファルマバレープロジェクトのために大変いい状況が生まれるのではないかと思います。

以上、この会議の意義、そして本日の概要についてお話しさせていただきました。

(英訳)

As the governor mentioned earlier, there will be a reception party after the conference. I hope you will join us at the party and be part of our discussions.
Now, that I have discussed the significance as well as the outline of the conference.

Current Cancer Research Activities/Perspectives and Future Direction at Center for Cancer Research
米国におけるがん研究の現状と将来の展望

米国国立がん研究所がん研究センター部門長
ロバート・H・ウィルトロート

Director, Center for Cancer Research, National Institutes of Health
米国国立がん研究所がん研究センター部門長
Robert H. Wiltrout
ロバート H. ウィルトロート

Curriculum Vitae（略歴）：

1979 Ph.D. in Immunology, Wayne State University Medical School, Detroit, Michigan
ウエイン州立大学医学部（ミシガン州デトロイト）にてPh.D.取得（免疫学）

1981 Postdoctoral Fellowship with Dr. Ronald Herberman at NCI
博士研究員として米国国立がん研究所のロナルド・ハーバーマン博士に師事

1986 Head of Experimental Therapeutic section, Laboratory Experimental Immunology, NCI
米国国立がん研究所実験的免疫治療部部長

1999 Deputy Director, Center for Cancer Research, NCI
米国国立がん研究所がん研究センター副部門長

2005 Director, Center for Cancer Research, NCI
米国国立がん研究所がん研究センター部門長

I have experienced the excitement of the vision that has been crafted by the Governor of Shizuoka province along with Dr. Yamaguchi to create, not only first, the wonderful hospital that I toured yesterday, but also this beautiful new Cancer Research Institute. I'm very convinced that this vision and this spirit of partnership that we heard about this morning from Governor Ishikawa as well as from Dr. Yamaguchi will really lead to better care for cancer patients here in Shizuoka Prefecture, as well as across Japan. And help to guide progress in many other parts of the world as we move forward in terms of trying to eliminate the pain and suffering due to cancer.

(和訳)

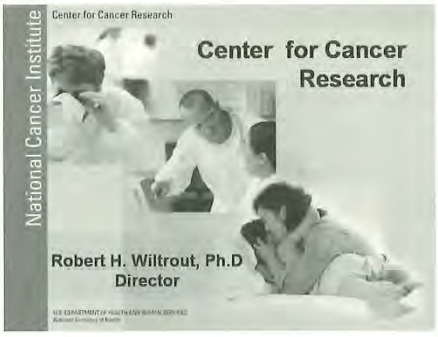
静岡県の石川知事と静岡がんセンターの山口総長が計画された構想が、すばらしい病院施設だけでなく、非常に美しい静岡がんセンター研究所という形で完成したのを昨日拝見し、胸躍る思いをいたしました。また今朝、石川知事並びに山口総長からのお話をお聞きしまして、本構想とパートナーシップの精神が、静岡県のみならず、日本国中のがん患者の方々により良い医療をもたらすことを確信しています。また、がんによる痛みや苦しみを取り除く取り組みを進めていく中で、世界の他の地域においても、今後の進歩を促す助けとなると考えます。

In addition, it's always a delight for me to travel internationally because, as Dr. Yamaguchi indicated, we do train many individuals at the National Cancer Institute and it's certainly a delight for me to renew my acquaintances with Yasuto Akiyama and with Hitoyasu Futami and with Ken Yamaguchi who I'd met many years ago, as well as a number of other people and colleagues who I'm seeing here now for the first time in a while. So, it's a real delight for me to be here.

(和訳)

私にとって海外を旅するのは大変うれしいことです。山口総長からもお話があったように、私は米国立がん研究所において多くの研究者の養成に携わってきましたが、今回、秋山靖人先生や二見仁康先生、山口建総長と旧交を温めることができました。山口総長は長年存じ上げていますが、その他多くの友人たちや同僚とも久方ぶりに会うことができましたこと本当にうれしく思っています。

(Slide 1)

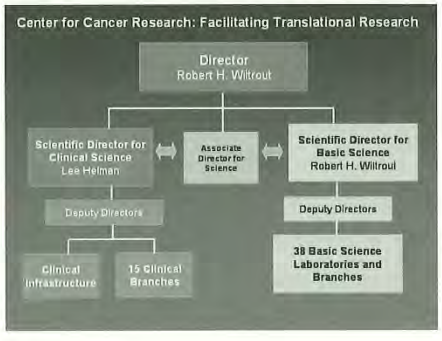


And what I would like to do now is give you a bit of an overview of the Center for Cancer Research at the National Cancer Institute. And I will do it in two parts. I will spend a little bit of time trying to orient you to the overall organization and goals and mission of our institute. And then present to you a little bit of the science that's going on if you will a snapshot of the types of things that are going on within the Center for Cancer Research at NCI.

(和訳)

まず米国立がん研究所（NCI）がん研究センター（CCR）の概要を御紹介したいと思います。前半後半に分けまして、前半は、がん研究センターの組織、目的及び使命に関してお話しします。後半は、米国立がん研究所がん研究センターでどのようなことを行っているのかをお話しし、皆様に技術的な側面を御覧いただけたらと思います。

(Slide 2)



So, the Center for Cancer Research is organized as follows. As Dr. Yamaguchi indicated, it is a very large institute and we therefore have two scientific directors. While I serve as the overall director, I also serve as the Director for the Basic Science side of the house and I have several deputy directors who help me. And on the basic science side, we have about 200 principal investigators that are grouped administratively in 38 basic science laboratories.

(和訳)

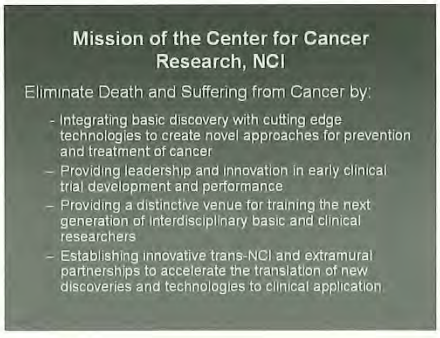
米国立がん研究所がん研究センターは、山口総長のお話にもありましたように、非常に大規模な研究所ですので、学術部門長が２名います。私はセンターの所長をしていますが、同時に基礎科学部門の部門長でもあり、その下に数名の副部門長がいます。基礎科学部門には、200名の主任研究員がいて、管理上38の研究所に分かれて勤務しています。

And then, I'm assisted by Dr. Lee Helman who is the Scientific Director for Clinical Science, and Lee also has several deputy directors. And Lee oversees the clinical infrastructure as well as 15 clinical branches. And what I hope to do today is show you some of the partnerships that are occurring between the basic science and the clinical science as we move forward.

(和訳)

リー・ヘルマン博士は臨床科学部門の部門長を務め、その下に数名の副部門長がいます。ヘルマン博士は、臨床インフラ及び15の臨床ブランチを統括しています。本日は、基礎科学と臨床科学とのパートナーシップを、実例をあげて御紹介していきたいと思っています。

(Slide 3)



Now, the mission that we have is outlined on this slide and really our goal is to integrate not only basic science. Basic science is a necessary foundation for progress in science. But in order to really take the greatest advantage of the fruits of these discoveries, we need to be able to blend them with cutting edge technologies and also this then lets us create novel approaches for prevention and treatment of cancer.

(和訳)

これがセンターの使命の概要です。がん研究センターは、科学の進歩には不可欠な基盤である基礎科学だけではなく、そこからの様々な発見を最大限に活用するために、最先端の技術と融合して初めて、がんの予防や治療に関する新たなアプローチが生まれてくると考えています。

In particular, the National Cancer Institute and the Center for Cancer Research, we try to do some things in a novel way and that is that we focus very much on early-phase clinical trials and hope that those trials then inform further development by other academic organizations and with support at times from industry.

(和訳)

特に、米国立がん研究所がん研究センターでは、様々な取り組みを新しい方法で試行しています。早期臨床試験に重点をおき、その後の開発を進める他の学術機関に情報を提供しています。また時には業界からの支援もあります。

We've touched a little bit on training both Dr. Yamaguchi did in his introduction and I did as well, this is one of our central roles we believe, is to bring people in and train them in interdisciplinary science, and then allow them to go back to their home institutions, and hopefully do great things.

(和訳)

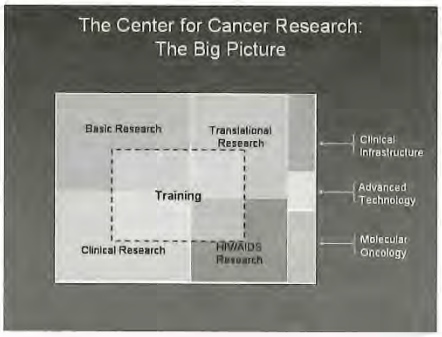
山口総長が紹介の中で話され、私も先ほど申し上げましたように、人々を集め、学際的科学のトレーニングを提供するのが中核的な役割であると考えています。トレーニングを受けられた後、それぞれの出身機関に戻られ、偉大な業績を収められることを期待しています。

The theme of partnerships is very important to us, and even though we are a large institute, the problem of trying to develop new approaches to prevent and treat cancer is so large that no single organization can accomplish that. And for us, the spirit of partnership is very strong, not only in terms of the collaborations we have within the National Institutes of Health or within the United States, but also internationally, and that's why I'm so pleased to be able to participate in this type of an exchange of ideas and information.

(和訳)

私どもにとってパートナーシップの考えは非常に重要です。がん研究センターは大規模な研究所ではありますが、がん予防や治療の新しい方法を開発するという課題はあまりにも大きく、一機関のみで達成できるものではありません。また、パートナーシップの精神が非常に強く、国立衛生研究所（NIH）内や米国内における共同研究だけでなく、国際的な連携も重要です。従って、考えや情報を交換できるこのような機会に恵まれるのは非常に喜ばしいことです。

(Slide 4)



Now, the overall structure is such that we have about one quarter of our resources still invested in basic science and I think this is very important because no great research institute can survive without a strong foundation in basic science. There is still much that remains to be discovered and we still do not know what we don't know. And so as long as that is the state of things, we need to continue to do basic research.

(和訳)

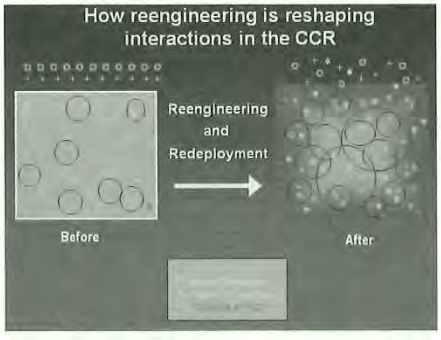
全体の組織構成を見ると、人材の1/4が基礎科学部門に投入されています。これは大変重要な点で、いかなる研究所も基礎科学の磐石な基盤なしには立ち行かなくなります。発見すべき事柄はまだ多く存在しますし、解明されていないことも多いという現状である限り、基礎研究は続けなければなりません。

We also, as I indicated, have a large clinical research program but we try to blend these two together by having a focus on translational research which actually tends to be a linkage and a point of communication between our basic and clinical researchers. And we have a very large emphasis within the Center on Advanced Technology Development and a particular focus in some aspects of Molecular Oncology, which I will talk to you about in a little bit.

(和訳)

先ほども申し上げましたが、研究所は大規模な臨床研究プログラムを行っていて、基礎科学と臨床科学の研究員同士のコミュニケーションの接点となるトランスレーショナル・リサーチに焦点を当てることにより、基礎科学との融合を図っています。また、先端技術開発センターにも重点を置き、分子腫瘍学の様々な側面にも、特に注目しています。そのことは後ほど触れたいと思います。

(Slide 5)



Now, historically, much of the research in the universities in the United States, as well as at some of the institutes of the NIH, has been done in this way. There have been a many, many bright people who had a lot of ideas but they have tended off into work relatively individually to come up with new approaches. And although there has been communication between basic scientists and clinicians and other organizations, it hasn't always been the most effective approach.

(和訳)

これまで米国の大学及びNIHの研究機関における研究の多くは、次のようなやり方を取っていました。つまり、多くのアイディアを持つ聡明な研究者を数多く抱えてはいるものの、一人ひとりが比較的個別に研究に取り組んで新規の方法を開発しようとしていました。基礎科学者、臨床研究者、そしてその他組織間である程度の意思疎通はあったものの、必ずしも効果的なやり方ではありませんでした。

And so about five years ago, when Carl Barrett, my predecessor was the Director and I was his Principal Deputy Director, we initiated a process that we call "Reengineering and Redeployment" where in fact, we are attempting to shift from this model to a model of much more interaction between both basic scientists with each other, as well as basic scientist with a clinical scientist.

(和訳)

5年程前、先任者のカール・バレット氏が所長で、私が副所長をしていたとき、「リエンジニアリング(再構築)とリディプロイメント(配置転換)」とよぶプロセスに着手しました。つまり、この左側のモデルから基礎科学者同士、そして基礎科学者と臨床科学者の交流が進むような右側のモデルへと移行してきたのです。

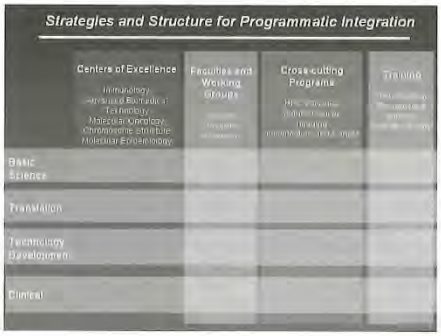
And this process is on underway; it's been I think, a very interesting journey, and I will talk to you a little bit more about this as we move forward, but our philosophy really is that you can accomplish more by collaborations and interactions than you can accomplish individually. But of course, individual creativity and that ability to generate ideas is something that we still cannot lose, and so it's very difficult to resist the tendency to sometimes want to

do things from all of the things from the top-down, but in fact you have to have a blend of setting general directions from the top but not – being careful not to inhibit the great creativity of all of the scientists.

(和訳)

このプロセスは現在も進行中で、非常に興味深い道のりでした。この過程に関しても後ほどお話したいと思います。個人で達成することより、共同作業や研究者同士の交流を通じて達成することの方が大きいというのが我々の理念です。当然、個人の創造力、つまりアイディアを生み出す能力は不可欠です。時にはすべてトップダウンで物事を進めるやり方に傾きがちですが、トップが全体の方向性を示し、かつ科学者全員の偉大な創造力を妨げないように、両方のやり方を注意深く融合していくことが必要です。

(Slide 6)



And the way we have tried to do that is to meld our basic, translational, technology development and clinical scientists together through some new structures which crosscut across all of these different types of expertise. And so we have created several centers of excellence in Immunology and Molecular Oncology and Chromosome Structure, which are relatively large groups that spend a lot of time interacting and organizing meetings and forming new collaborations.

(和訳)

そのために、様々な専門分野を横断するような新しい組織構造を通じて、基礎科学、トランスレーショナル・リサーチ、技術開発と臨床科学者を融合させる方法をとってきました。免疫学、分子腫瘍学、染色体構造学の分野で中核的な研究拠点を設置しました。これらは比較的大規模なグループで、相互に交流したり、会議を組織したり、新しい共同研究を形成したりすることに多くの時間を費やしています。

We've also formed some smaller groups which are faculties and working groups that can be Disease or Disciplined-based, and then a number of specific cross-cutting programs based on the expertise that we have in areas like Vaccine Development and Kidney Cancer and Imaging and Inflammation and Cancer.

(和訳)

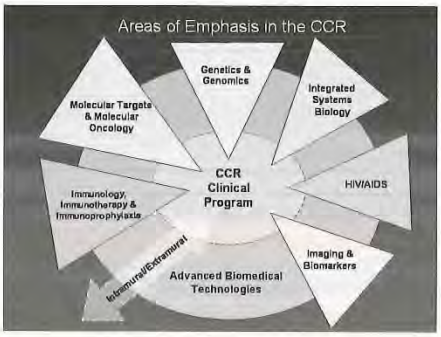
また、学部や作業グループなどの小規模のグループを疾病、分野別に組織していますし、ワクチン開発、腎臓がん、イメージング、炎症とがんなど、具体的で分野横断的なプログラムを専門知識に基づき、数多く実施しています。

And then also, as I indicated, we try to specialize in training programs that cut across these disciplines so that we can, in some way, actually serve to inform modern scientists about the best approaches for communicating and making the greatest progress.

(和訳)

先ほど申し上げましたように、様々な分野を横断するような養成プログラムにも力を入れていて、そこでは現代の科学者たちに、コミュニケーションと大きな進歩のため、どのような取り組みができるかを伝えています。

(Slide 7)



Now, even a large institute like ours, will suffer if we try to do everything. And we can't be the best in the world at everything and we can't even necessarily focus critical resources on every aspect of science. And so, what we have done in the last couple of years is to look at our portfolio, to look at where the opportunities are, where our greatest expertise exists, and to focus on several areas in which we have really a very large critical mass of accomplished scientists to make sure that those are integrated with our clinical program.

(和訳)

さて、大規模な研究所ではありますが、すべてをカバーするのは不可能です。すべての分野で世界一になることはできませんし、科学のすべての分野に重要な人材を重点的に投入することもできません。そこで、過去2、3年をかけてポートフォリオを見直し、どの分野に機会があり、どの分野にセンターの専門知識が集約されているかを検討しました。また、非常に優秀な科学者が揃っている分野に焦点を当て、臨床プログラムと必ず融合されるようにしました。

All of this is facilitated by a very large effort in the area of Advanced Biomedical Technologies that tend to sort of bind these things together. And then we never lose side of the fact that we need to collaborate, both within our own program as well as with other programs and other institutes, and not only within the United States but also internationally.

(和訳)

先端生物医学技術の分野では他分野が結合しやすいため、この分野での多大な努力が分野間の交流を促進しました。また、連携の必要性も忘れてはなりません。センター内のプログラムだけでなく、他研究機関との他のプログラム、また米国内だけでなく、国際的な連携も重要です。

(Slide 8)

So, this is a picture of the NIH campus. This is our brand new hospital, which was just built, just opened really last year and this is a very interesting hospital in that every patient that comes to this hospital is on a research protocol. There is no standard of care provided in this hospital. It is all driven by research protocols. And the laboratories for the scientists are in very close proximity to the clinical care units within the hospital.

(和訳)

これがNIHのキャンパスの写真です。これが完成したばかりの新しい病院です。昨年開業したばかりで、ここへ来る患者さんは、すべて研究プロトコールのために来られます。この病院では、診療の基準がなく、すべては研究プロトコールにのっとって診療が行われます。また、研究員がいる研究棟は、診療棟の近くに設置されています。

(Slide 9)

The NCI Intramural Clinical Research Program

- The NCI intramural clinical program *is not* a large volume, full-service cancer center
- The NCI intramural clinical program *is* the largest cancer-focused clinical research center (CRC) in the world, capable of performing patient-intensive clinical research focused on developing new approaches for prevention, diagnosis, and treatment of cancer
- The NCI intramural clinical program is an important component of our national cancer program

And the philosophy of our program is a little different than many large cancer centers in the United States, and perhaps, other parts of the world. We are not, as I indicated, a large volume full-service cancer center. What we are is a specific focused clinical research center where we seek to perform the most intensive possible patient-focused clinical research to develop new approaches for prevention, diagnosis, and treatment of cancer.

(和訳)

当センターにおけるプログラムの理念は、米国内、あるいはおそらく世界の他の大規模ながんセンターとは少し異なっています。大勢の患者に包括的な診療を施すがんセンターではありません。特定の分野に的を絞った臨床研究センターで、できる限り患者さんに重点を置いた臨床研究を行い、がんの予防、診断、治療に関する新たなアプローチを開発することを目的としています。

And so, rather than treating a huge number of patients, we treat fewer patients on specific protocols and try to gain the maximum amount of information from each of those patients and we believe that this distinctive approach to clinical medicine is an important component of the United States National Cancer Program, which is led by the National Cancer Institute.

(和訳)

従って、多数の患者さんを治療する代わりに、特定のプロトコールにのっとって、より少ない患者数で治療を行い、各患者さんから最大限の情報を得るようにしています。臨床医学に対して独特の方法をとることは、米国立がん研究所による国家がんプログラムの一環として、重要な役割を果たしています。

(Slide 10)

Now, the distinctive attributes of the clinical program is, as I mentioned, an attempt to really integrate basic and clinical science to focus all of our clinical trials on concept-based and science-driven initiatives. We do try to integrate free clinical models with early clinical developments. We have a particular interest in developing molecularly targeted agents and using them in combination because of the critical mass of our basic research staff that is focused very much on molecular targets identification and pathway analysis.

(和訳)

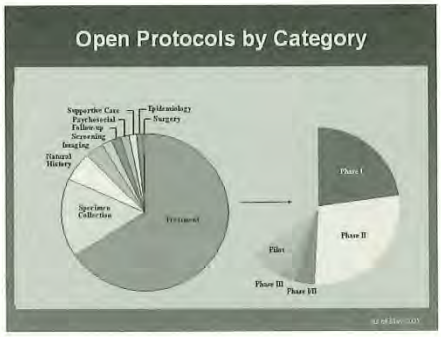
では、臨床プログラムの特徴ですが、基礎科学と臨床科学を融合させ、コンセプトを基盤とした、科学主導型の臨床試験に重点を置こうという試みです。臨床モデルと早期臨床開発を結合しようとしています。特に、分子標的治療薬の開発とその併用に関心を持ち、基礎研究部門の研究員は、分子標的識別とシグナル伝達の経路解析に時間を費やしています。

We do have a mandate also to study understudied diseases and cancers that may not be getting a lot of attention in other areas, and then to develop novel approaches and technologies for early detection and prevention, and as I indicated, interdisciplinary and multidisciplinary training.

(和訳)

また、まだよく研究されていない疾患や他の分野でそれほど注意を払われていないがん疾病の研究を行い、がんの早期発見や予防に関して、新たなアプローチや技術を開発し、学際的で分野横断的なトレーニングを提供するという任務もあります。

(Slide 11)

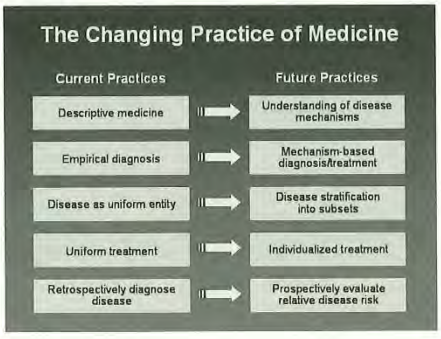


Now, within our clinical center, this is a breakdown of the types of protocols that we do. Probably two-thirds are actual treatment protocols, a large majority of them are phase I or early phase II protocols. We do very little phase III type of studies although we have a few cooperative interactions. And we now are working on protocols, which I'll tell you about in a little bit of time which are even earlier phase protocols called phase 0.

(和訳)

臨床センターにおけるプロトコールの内容です。おそらく2/3は実際の治療プロトコールで、その大部分がフェーズⅠあるいはフェーズⅡの初期のプロトコールです。センターでは協力的な交流はありますが、フェーズⅢ関連の研究はほとんど行っていません。現在取り組んでいるプロトコールは、後ほど少し時間をとってお話ししますが、さらに早期のフェーズのプロトコールでフェーズ0と呼ばれているものです。

(Slide 12)



Now, the overall approach that we are taking I think is really reflective of the changing practice of medicine and I've heard a lot yesterday and even today about how that is becoming recognized really in many parts of the world. And that is historically, medicine, has been practiced in some cases as a descriptive science with diagnoses that are empirical, at times morphological analysis of diseases have guided the choice of therapies, sometimes there have been uniform treatments for things like lymphoma, which actually are multiple forms of disease.

(和訳)

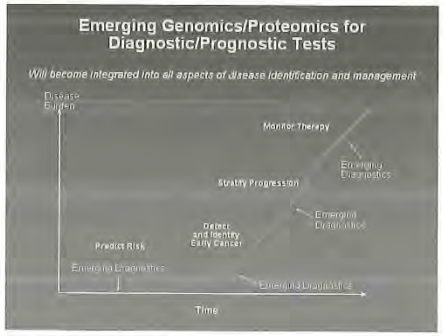
センターの全体的な取り組みは、まさに医療活動の変化を反映しているといえます。この2日間、いかに世界中で認知が進んできたかをうかがうことができました。従来型の医療では、経験に基づいて診断を下す記述科学として診療が行われ、時には、疾患の形態学的分析により治療方法を選択していました。また、リンパ腫など実際は複数の形態がある疾患に対しても、均一的な治療が行われることもありました。

And in fact, we really are moving more now toward a progress where genomics and proteomics will guide our approaches not only to understanding the mechanisms of disease, but making those mechanisms actually targets for the development of new treatments; realizing that individual types of cancers are not really individual types of cancers, but often are families of diseases that require different types of approaches and that even to the extent that these have taken to its greatest extreme individualized treatment may be necessary for many of these diseases.

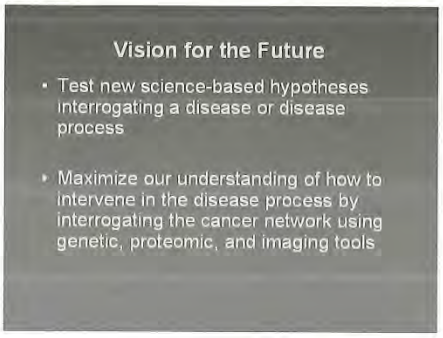
(和訳)

実際、医療は進歩を続けています。今では、ゲノミクスやプロテオミクスを用いることにより、疾患のしくみの理解が深まるだけでなく、その仕組みが新たな治療法の発展を促進するようになりました。がんの個々の形態は、それぞれ個別に存在するのではなく、しばしば一群の疾患として相互に関連しているので、異なったアプローチが必要で、多くの場合、個々の患者さんの状況に応じた、非常に個別化された治療法が必要です。

(Slide 13)



(Slide 14)



And to sort of emphasize this, really the modern Genomics and Proteomics area is going to inform all aspects of the cancer progression curve starting from being able to actually predict risks for individuals who have not yet presented with cancer, to using these novel molecular Genomic and Proteomic techniques to detect and identify tumors at their earliest possible time, to then stratify patients with regard to progression and potential access to different types of therapy and then ultimately even to monitor therapies to determine whether or not the approaches that are being taken are in fact effective.

(和訳)

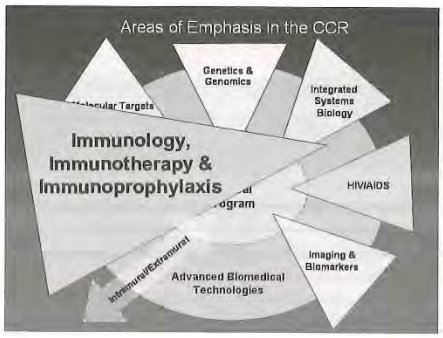
現代のゲノミクスやプロテオミクスは、がんの進行曲線のすべての面で有用であり、例えば、がんの症状が出ていない患者にはそのリスクを予測することができます。最先端の分子ゲノミクスやプロテオミクス技術により、早期の腫瘍の検知や特定が可能です。患者さんの進行具合とどういった治療法が可能かによって層別化し、最終的には治療をモニターし、そのアプローチが有効であるかどうかを判断することができます。

So, the vision that we have, which is for the future, is to continue to try to drive science-based hypotheses through interrogation of diseases or disease processes, and to maximize our understanding of how to intervene in the disease process by interrogating the cancer network with a very strong focus on genetic, proteomic, and in our case, imaging tools, which we think is critical to this type of an activity.

(和訳)

我々の将来のビジョンは、疾患の調査やそのプロセスを通じて、科学に基づいた仮説を進めていくこと及び遺伝子学やプロテオミクスを中心に、またこうした治療活動の中で非常に重要な位置を占める画像ツールを用い、がんネットワークを活用することにより、疾患のプロセスにどのように介入するかの理解を最大限に深めることです。

(Slide 15)



So, what I will do is, just now in the second part of my talk, is talk a little bit about several of these major areas of science that we are pursuing within the Center for Cancer Research and give you some examples of the types of approaches that we are taking.

(和訳)

では、後半に移りたいと思います。がん研究センターの主要重点研究分野について触れ、現在どのようなアプローチが取られているかを御紹介したいと思います。

(Slide 16)

So within the first one of these, which is the Immunology and Immunotherapy, this is an area of real strength within the Center for Cancer and Research.

(和訳)

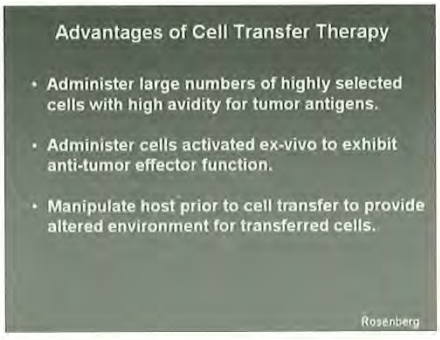
まず免疫学と免疫療法ですが、がん研究センターの中でも真に力量の高い研究分野です。

I believe we have one of the strongest immunology programs in the world and it contains several major facets-Adoptive Immunotherapy. I am going talk a little bit about our recent developments of an approach that resulted in a new vaccine for Human Papilloma Virus and cervical cancer, or Inflammation and Cancer Initiative, and then a number of other types of approaches that I won't have time to talk to you about today.

(和訳)

世界でも最も強力な免疫学プログラムを持っていて、主要要素として養子免疫療法などがあります。ヒト乳頭腫ウィルスのワクチン開発、子宮頸がん、炎症とがんのイニシアチブなど、最近の業績に関してお話ししたいと思いますが、その他多数のアプローチにも触れますと、本日１日では時間が足りないほどです。

(Slide 17)



So, I'd like to start with some of the studies that are ongoing within the Center for Cancer Research in Cell Transfer Therapy. And these are studies that had been led for many years by Steve Rosenberg who is a very well-known and internationally recognized scientist in this area.

(和訳)

まずは、がん研究センターの細胞移入療法部門で現在進行中の研究から御紹介したいと思います。こうした研究は、長年、国際的にも著名なスティーブ・ローゼンバーグ氏が主導してきました。

And you know the approach here is to administer large numbers of cells that are made very selective with regard to their specificity and high avidity for tumor antigens. To take these cells that have been activated ex-vivo and which have been demonstrated to have anti-tumor function, and then to take those cells and put them into a host which has now very recently been found that the best approach is to actually manipulate the host to create a more favorable environment into which to transfer these cells.

(和訳)

この部門では、腫瘍抗原に対して特異的に働く数多くの免疫細胞を、生体外で活性化し、抗腫瘍活性を確認後、宿主に投与します。最近最良のアプローチであると判明したのが、実際に宿主を操作し、細胞を移植するための望ましい環境を作るというやり方です。

(Slide 18)

PROTOCOL 99-C-0158 (amended)

Treatment of patients with Metastatic Melanoma Using Cloned Lymphocytes Following Administration of a Non-Myeloablative but Lymphocyte Depleting Regimen

a) Cyclophosphamide (30-60 mg/kg x2 days)
Fludarabine (25 mg/m^2 x5 days)

b) After lymphocytes completely depleted (day 7):

Infuse up to 10^{11} heterogeneous TIL
(containing both CD4 and CD8 cells)
selected for high avidity for tumor recognition.

Simultaneously (day 7) begin IL-2 administration

And Steve has been focused recently on treating patients with Metastatic Melanoma and what Steve found over the years is that he could identify many antigens. He could generate specific killer cells that looked like they should be very potent in-vitro, and yet often times when he transferred those specific cytotoxic cells back into patients, he achieved some responses, but the frequency of responses was not what he was hoping to see.

(和訳)

ローゼンバーグ氏が最近着目しているのは、転移性悪性黒色腫の治療で、長年にわたり、多数の腫瘍抗原を特定することができました。生体外で非常に強力であるとされる特定のキラー細胞を作製し、患者に戻した際に、臨床的効果はあるものの、その頻度は彼が期待したものではありませんでした。

And so with, sort of the evolution of immunology and the realization that other cell types sometimes can regulate the effectiveness of immune response generation and delivery, Steve developed a protocol where the cancer-bearing patient, after the lymphocytes have been removed and have been subjected to expansion and activation, the patients were treated with Cyclophosphamide and Fludarabine in order to knock down their existing and remaining lymphocyte level.

(和訳)

免疫学が進化したことと他の種類の細胞が免疫応答や細胞移入の効果を調節するという認識に基づき、ローゼンバーグ氏は、移入された細胞が体内で増幅できるように、がん患者にシクロホスファミドとフルダラビンを投与し、残っている既存のリンパ球を叩くという治療プロトコールを作製しました。

And after these lymphocytes have been completely depleted by about day seven, the approach has then been to infuse a very large number of heterogeneous tumor infiltrating lymphocytes that have been activated in-vitro that contain those CD4 and CD8 positive cells, and this is very important; both of these have been selected for high avidity for tumor recognition. And then also to support this with the co-administration of IL-2.

(和訳)

7日目に既存のリンパ球が完全に消滅した後、CD4及びCD8の陽性細胞を含む大量の腫瘍特異的な活性化リンパ球を注入します。ここで非常に重要なのは、CD4及びCD8ともに腫瘍認識に高い親和性があるものを選択することです。また、これをIL-2の同時投与で増殖をサポートします。

(Slide 19)

UPDATED RESULTS OF CELL TRANSFER PROTOCOL IN PATIENTS WITH METASTATIC MELANOMA

	(Number of patients)
Total	35
Objective response	18 (51%)
Minor/mixed response	8 (23%)
No response	9 (26%)

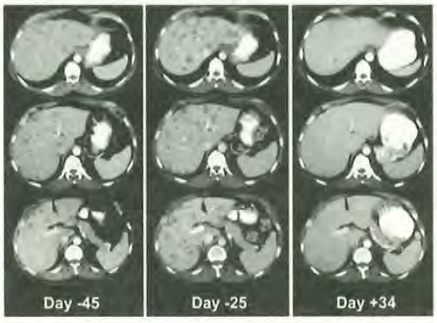
(Science 298:850-854, 2002)
(J. Clin. Oncol., 23:2346-2357, 2005)

And recently Steve has updated this slide, which is now a little bit out of date in that he has treated now over 50 patients, has an objective response rate in more than 50 patients of over 51% and in fact many of these responses seemed to be holding up and seemed to be durable.

(和訳)

最近、ローゼンバーグ氏はこのスライドを更新していて、御覧いただいているのは少し古いデータになります。ローゼンバーグ氏は、50名以上の患者を治療し、その患者の客観的な奏功率は51%以上になり、事実、こうした奏功率は持続しているように思われます。

(Slide 20)



And this is an example of the types of data that Steve has been able to generate. Patient here with extensive metastasis prior to therapy after several weeks on therapy, a very striking response with in fact virtually all of the tumor disappeared.

(和訳)

これは、ローゼンバーグ氏が治療した症例です。この患者は、治療前に広範囲に及ぶ転移が見られましたが、数週間に渡る治療後、すべての腫瘍が消失するという非常に顕著な応答が見られました。

So, this is an approach which is very powerful, but it is very difficult to perform and it is a perfect example of the types of things that we should do at the Center for Cancer Research, which is to support long-term high-risk research and ultimately the great hope would be that this can be worked out in a form that then could be applied much more broadly and Steve has now moved these studies to a new approach where he believes that he has developed specificity for antigens that may in fact be existing on other solid tumors and he will be trying this type of approach against much more prevalent solid tumors.

(和訳)

この方法は、非常に効果は高いですが、実施が難しいので、まさにがん研究センターで取り組むべき課題であると考えます。センターは、長期間にわたるハイリスクの研究をサポートすべきで、その結果、より広範に適用されるような形態にもっていかなくてはなりません。ローゼンバーグ氏は現在、これら研究を新しい段階へと移行しており、他の固形がんに存在する特異的な抗原を同定し、より頻度の高い固形がんに対して、この種の免疫療法を行おうとしています。

(Slide 21)

Now, one of the most effective things that any approach could take would be to develop prevention for a cancer. And we have, at the Center for Cancer Research, a number of various skilled virologists who have been working for years on the biology of different viruses, in this case, a Human Papilloma Virus, but also the HIV virus.

(和訳)

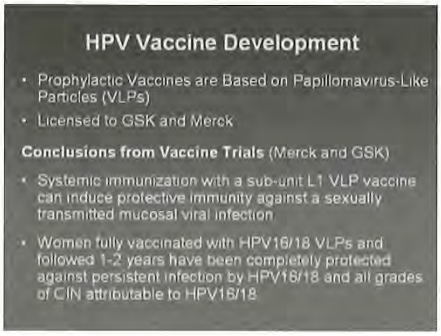
アプローチとして最も効果的なのは、がんの予防法を開発することです。がん研究センターでは、様々な技術に長けたウィルス学者が大勢いて、異なったウィルスの生態学を長年研究しており、現在ヒト乳頭腫ウィルス（HPV）やHIVウィルスの研究を行っています。

And Doug Lowy and John Schiller, a number of years ago, identified a way to make virus-like particles that were very immunogenic for these Human Papilloma viruses. And this technology was licensed to Merck and to Glaxo-Smith-Kline. They conducted early-phase clinical trials with HPV16 as well as 18 in normal volunteers. We also have a trial going on in Costa Rica. Ultimately, we performed, or the drug companies used our technology to perform some very broad-based trials.

(和訳)

かなり前になりますが、ダグ・ローウィとジョン・シラーは、HPVに対し免疫抗原性の高いウィルス様粒子（VLP）の作製方法を同定しました。この技術は、メルク社及びグラクソ・スミスクライン社にライセンスが許諾されました。同社では、通常のボランティアでHPV16及び18に対する早期臨床試験を実施しました。コスタリカでも、臨床試験が始まっています。最終的に製薬会社が、我々の技術を用いて、非常に広範な臨床試験を実施しました。

(Slide 22)

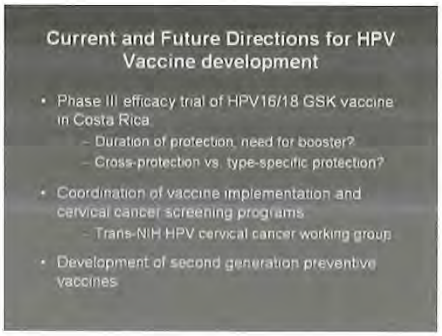


So, the conclusions from these broad-based trials that have been done in the United States and Europe was that the systemic immunization with this VLP vaccine did protect very strongly against the HPV transmission-HPV being the predominant cause of cervical cancer. And that women fully vaccinated with these virus-like particles and followed for several years have been completely protected against persistent infection by HPV and all grades of pre-malignancy in response to this virus.

(和訳)

米国及びヨーロッパで実施された広範な臨床試験の結果、このVLPワクチンによる全身免疫は、HPVの感染を強力に予防するという結論が出ました。HPVは子宮頸がんの主要な原因です。また、このVLPの予防接種を受けた女性たちは、数年後の追跡調査でも、このウィルスに反応したHPVの持続的感染の発症も、前がん病変も全く認められませんでした。

(Slide 23)

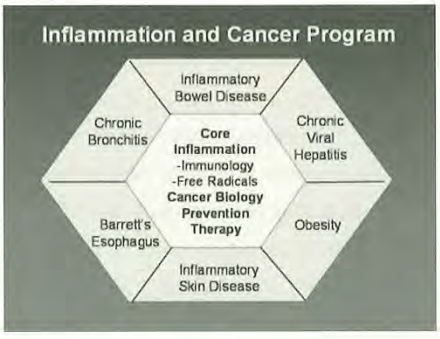


And so this has now been approached or the FDA is now considering approval of this vaccine and it is believed by most of us that in fact this vaccine will likely be able to eradicate a very large percentage of cervical cancers through the vaccination against the etiologic agent that initiates the process, in this case, HPV. And we are still continuing to work on second generation preventative vaccines that will have broader epitope coverage because there are some other HPV subtypes that also do cause some incidence of cervical cancer.

(和訳)

食品医薬品局（FDA）も現在、このワクチンの認可を検討中です。がんのイニシエーターとなる病原体、この場合は、HPVに対して予防接種を行うことで、かなりの割合で子宮頸がんを根絶できると確信しています。また、子宮頸がんの発生の原因となる他のHPVのサブタイプが存在するので、より幅広いエピトープの範囲を持つ次世代のワクチンの研究にも引き続き取り組んでいます。

(Slide 24)



Now, I also touched on this initiative within the Immunology Center of Excellence this is our Inflammation and Cancer Program. And this the way in which we seek to strive to generate internal partnerships. So within this type of an initiative, we have tried to bring together our strength in immunology with really profound strength in carcinogenesis that exists within the Center for Cancer Research.

(和訳)

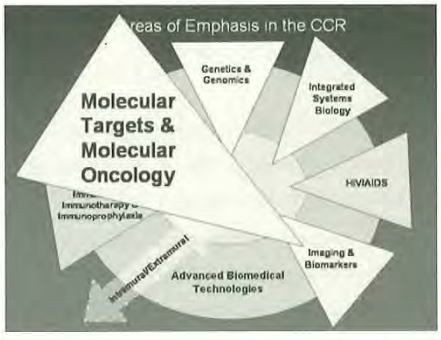
免疫研究センターのイニシアチブに関しても、先ほど言及しましたが、これは、炎症とがんのプログラムです。このように、内部の連携を強化しようと力を入れています。こうした種類のイニシアチブで、免疫学における強みとがん研究センターが持つ発がん分野における強みを融合しようとしました。

And there are a number of tumors that have been identified which seem to have a link to inflammation in terms of their etiology, and so our focus probably will be on colon cancer and liver cancer within the Center for Cancer Research but we will undoubtedly have a few individuals who will also be seeking to study some of these other diseases. But we are very excited about this. We think this is a unique partnership between our molecular carcinogenesis staff and our immunologists.

(和訳)

その病因を鑑みて、炎症と関連すると思われる腫瘍が多く特定されました。センターでは、結腸がんや肝臓がんを重点的に研究するべきであると考えていますが、一部確実にこうした他の疾病の研究に関心を持っている者が数名いて、我々も非常に期待しています。センターの分子発がん分野の研究員と免疫学者間の独自の連携の一例です。

(Slide 25)

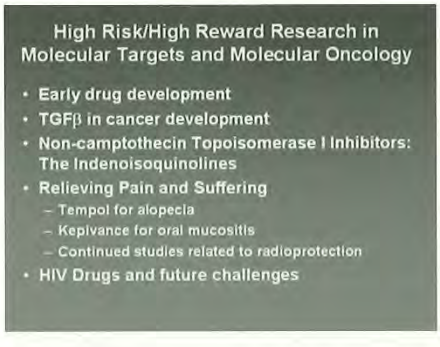


Now in addition to immunology, we have a very substantial effort in basic science related to molecular pathways and molecular targets, as well as a large clinical effort in Molecular Oncology.

(和訳)

免疫学に加えて、分子伝達経路や分子標的に関連して、基礎科学において多大な研究がなされていますが、分子腫瘍学においても大規模な臨床研究が行われています。

(Slide 26)



And again, these are often the types of things that are high risk but potentially high-reward researched topics but they often take a sustained commitment in resources over a number of years to develop. And

again we think that that's something that the Center for Cancer Research and the NCI should do.

(和訳)

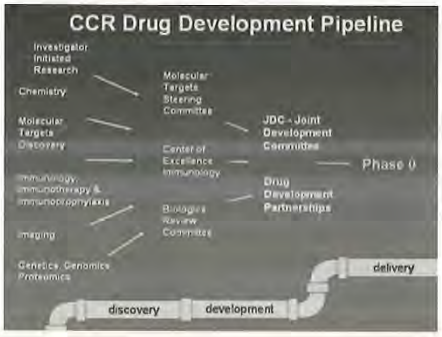
また、これらは、ハイリスク・ハイリターンの研究テーマですが、長期間にわたる開発に持続的に人員が投入されなければなりません。これも、がん研究センター及び米国立がん研究所において取り組むべき事柄であると考えています。

We have a large early drug development effort and then we have particular focus on a number of other things which I'll touch on very briefly, TGF-β in cancer development, some new chemotherapeutic approaches, and also approaches for eliminating pain and suffering. We may not always be able to immediately impact the progression of a disease but there may be times where we can improve the quality of life and we actually are also working in this area. And then there are some interesting things occurring with regard to HIV, which I'll touch on.

(和訳)

大規模な早期医薬品開発の研究がなされていますが、がん増殖におけるTGF-β、化学療法によるアプローチ、また痛みや苦しみの緩和などその他多数のテーマにも重点を置いています。病気の進行に対し、即座に影響を与えることが常にできるわけではありませんが、患者の生活の質（QOL）を改善することは可能で、こうした分野にも力を入れています。後ほどお話ししますが、HIVに関しても非常に興味深い展開になってきています。

(Slide 27)



So, our approach to drug development is as followed. As I indicated, we have a lot of scientists, approximately 300 principal investigators, who work in many areas including chemistry, molecular targets, immunology, and other disciplines. And what we are trying to do is create a climate where those basic scientists, when they come up with an idea, at least are aware of the opportunity to try to develop those ideas toward a clinical progression and that's a little different perhaps than the way many of these people thought in the past.

(和訳)

医薬品開発に関するアプローチですが、センターには、科学者が大勢いて、主任研究員（PI）だけでも約300名おり、化学、分子標的、免疫学その他の分野で研究を行っています。こうした基礎科学者たちが新しい考えを思いついたとき、少なくとも臨床的進展を目指して、その考えを発展させる機会があると思えるような環境づくりに取り組んでいます。かつてのやり方とは少し違ったアプローチを取っています。

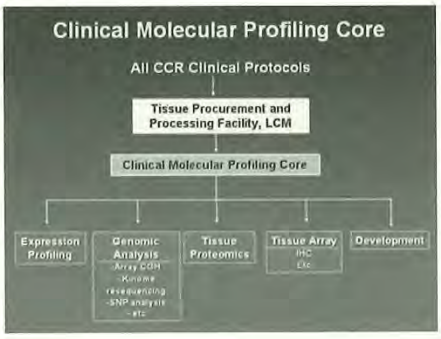
And in order to do that, we provide several venues in which there are interactions between our basic scientists and our clinical scientists and our technology experts to actually recognize novel things that come out of the basic labs that might be appropriate for further development. And those that seem to be particularly promising are brought to a joint development committee of the NCI, which is a partnership between the Center for Cancer Research and the Division of Cancer Therapy and Diagnosis run by Jim Doroshow, who is my equal in terms of running another division, and Jim's division has all of the drug development mechanisms within it that support both the extramural program but are also available to us to try to develop new things toward very early-phase clinical trials-phase 0 and phase 1 and early phase 2.

(和訳)

そのためには、基礎科学者と臨床科学者、他の技術専門家間の相互交流が持てるように、基礎研究のラボから出てきた新規のテーマに関し、今後更なる

開発の可能性を認識してもらうための機会を提供しています。特に有望なものに関してはNCIの共同開発委員会に持ち込まれます。委員会は、がん研究センターとジム・ドロショー氏が率いるがん治療及び診断部門との連携で運営されています。ジム氏は、私と同等格の部門長で、彼の部門には医薬品開発のすべての仕組みが備わっており、対外プログラムの支援のみならず、内部の私たちが早期の臨床試験、フェーズ0、フェーズⅠ及び早期のフェーズⅡに向けた新規の研究開発にも利用することができます。

(Slide 28)



Now, central to this vision to try to take maximum advantage of our early-phase clinical trials is what we call our Clinical Molecular Profiling Core. The goal here is to assure that we can take tissue samples from virtually every patient that comes on to clinical trials because it is our philosophy that you can learn perhaps more from patient's tumor tissue, from their own tissue, than you can in some cases from other types of approaches.

(和訳)

早期臨床試験を最大限活用するのに中核となるのが、臨床分子プロファイリングコアと呼んでいるものです。臨床試験に参加している全ての患者さんから腫瘍細胞の組織サンプルを得るのが目的です。他のどんなやり方より、患者さんの腫瘍細胞の組織サンプルから学ぶことのほうが大きいと確信しています。

And so this will be our focus that in many cases this tissue can be obtained by Laser Capture Microdissection, move into the Clinical Molecular Profiling Core. Paul Meltzer is coming over from the Genome Institute of NIH to actually run this core and Paul is a world expert in gene profiling and array analysis.

(和訳)

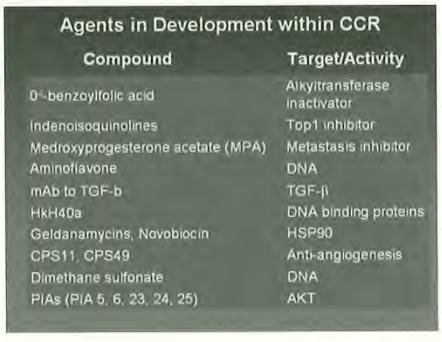
この組織サンプルは、多くはレーザーキャプチャー・マイクロダイセクションで得られたもので、臨床分子プロファイリングコアに移されます。NIHのゲノム研究所のポール・メルツァーは遺伝子プロファイリングとアレイ解析の世界的な専門家で、実際にやってきてコアを操作することになっています。

And then we will perform all of these very sophisticated molecular profiles and that should inform diagnosis as well as ultimately perhaps guide therapy and allow us to interpret the results of those therapeutic interventions that we try.

(和訳)

こうした非常に高度な分子プロファイリングを実施することで、診断に情報を提供でき、治療の指針にもなると考えています。また診療行為の結果を説明できるようになるとも考えています。

(Slide 29)



Agents in Development within CCR

Compound	Target/Activity
0⁶-benzoylfolic acid	Alkyltransferase inactivator
Indenoisoquinolines	Top1 inhibitor
Medroxyprogesterone acetate (MPA)	Metastasis inhibitor
Aminoflavone	DNA
mAb to TGF-b	TGF-β
HkH40a	DNA binding proteins
Geldanamycins, Novobiocin	HSP90
CPS11, CPS49	Anti-angiogenesis
Dimethane sulfonate	DNA
PIAs (PIA 5, 6, 23, 24, 25)	AKT

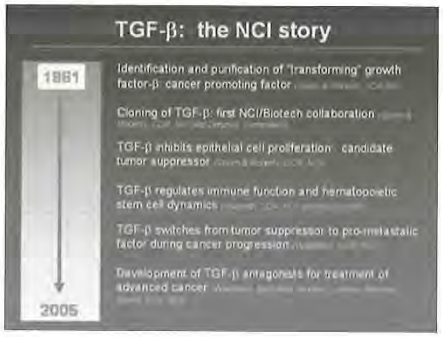
Now, within the Center for Cancer Research, we have many drugs which or many potential targets for drugs, and in fact, many lead compounds that are being developed. At a recent meeting, we reviewed the portfolio and we have approximately 40 potential agents that are currently being developed; not all of those will make it and many of those will not make it even close to final development. But if we make even

a couple of these become available and successful, we will have accomplished a lot. I'm going to talk to you very briefly today only about two of these. One is the Indenoisoquinolines as well as TGF-β centric approach.

(和訳)

さて、がん研究センターでは、薬剤及び医薬品と薬剤のターゲットを多数研究しており、多くの主要化合物が開発段階にあります。最近の会議でポートフォリオを見直したら、現在開発されている薬剤が40ほどありました。すべてが医薬品となるわけではなく、開発の最終段階にまで行き着かないものがほとんどですが、そのうち2、3でも医薬品として実現すれば、実りは大きいといえるでしょう。本日は、開発段階にある薬剤2種類を簡単に御紹介します。インデノイソキノリンとTGF-βを中心としたアプローチです。

(Slide 30)



So, I'd like to start with TGF-β and tell you a little bit about the NCI story because it's another example of sustained long-term commitment to basic science which may turn out to be clinically important. The TGF-β ligands and receptors are broadly expressed on many tissues and TGF-βs play key roles in development, in response to injury, and in tumorigenesis.

(和訳)

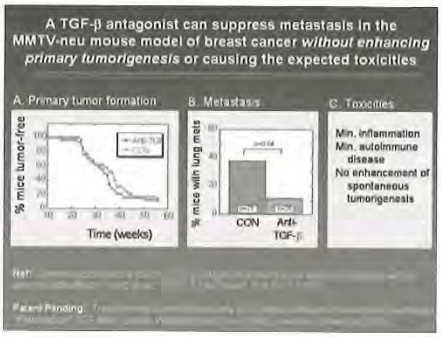
まずは、TGF-βですが、NCIでの過去の経緯からお話ししたいと思います。持続的に、また長期にわたる基礎科学研究が、結果として臨床的にも有効であったことが示された好例であると思うからです。TGF-βのリガンドとレセプターは多くの組織に広く見られ、TGF-βは、損傷や腫瘍形成に応じて、細胞のがん化に重要な役割を果たしています。

They begin often or the early development of TGF-βs was as tumor suppressor molecules but in fact we've now learned that as tumors develop, they often switch their function to becoming prometastatic during tumor development and this is complex. The earliest studies were done within our group or by Michael Sporn and Anita Roberts, and they have really been very consistent in attempting to pursue this and have made a number of discoveries that relate to the ultimate possibility that interfering with this pathway could be very important.

(和訳)

開発初期段階では、TGF-βはがん細胞増殖抑制分子として研究されていましたが、今では、がん進行に伴って、しばしば転移を促進することが判明しました。初期の研究は、センターのマイケル・スポーンとアニタ・ロバーツのグループによってなされました。そのグループは、一貫性をもってこの問題に取り組み、この経路に介入するのが非常に有効である可能性など、数多く発見しました。

(Slide 31)



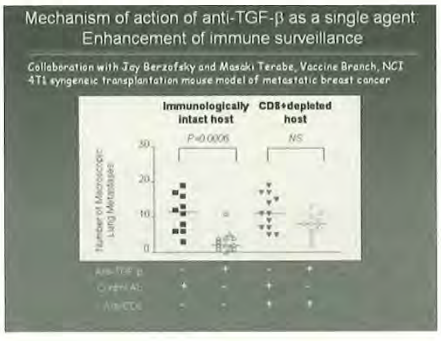
And so, for example in a transgenic mouse model in which tumors spontaneously develop in response to the new oncogene, if you give antibodies to TGF-β to try to neutralize its function beginning early in life, it has very little effect actually on the development of primary tumors, but it has a very profound effect on

the success of those tumors to metastasize and actually inhibits that metastasis quite profoundly. And the good news is at least in the mouse models, there is minimal inflammation, no autoimmune disease detected, and there was no enhancement of spontaneous tumorigenesis. So we think that this is potentially a very interesting approach.

(和訳)

新たな腫瘍遺伝子に反応して腫瘍が自然発生するトランスジェニックマウスの系において、TGF-β に対する抗体を与えて、初期の段階でその機能を不活性化させようとすると、原発腫瘍の進行にほとんど影響を及ぼさないのですが、その腫瘍の転移を大幅に抑制することがわかってきました。その良い点は、少なくてもそのマウスモデルは、炎症がほとんど起きず、自己免疫疾患も認められず、自然ながん発症の促進もありませんでした。結論として非常に興味深いアプローチと考えられます。

(Slide 32)

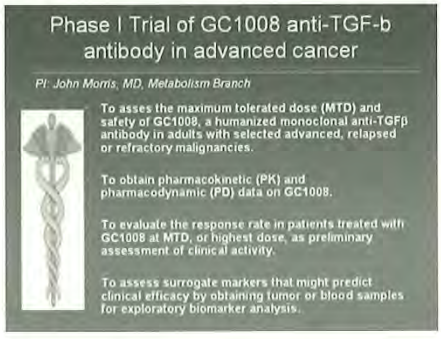


Now, we've begun to look at the mechanisms by which this occurs and it appears that the host immune system is a particularly important part of that mechanism in that if we deplete CD8+ T-cells, what we see is that there is a very significant drop in the effectiveness of the TGF-β suggesting that there is a key role for the immune system.

(和訳)

こうしたことを引き起こすメカニズムを見てきましたが、宿主免疫システムが、そのメカニズムにおいて特に重要な部分を担っているようです。つまり、CD8陽性T細胞を枯渇させると、TGF-β 抗体の有効性が大幅に低下したことから、免疫系が重要な役割を果たしていることがわかります。

(Slide 33)

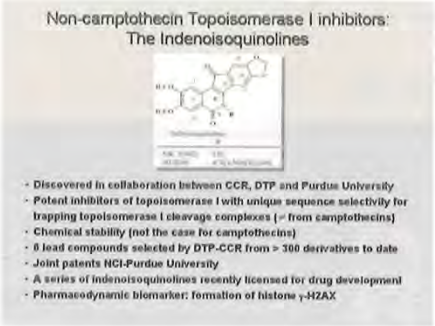


And this has now moved based on all of these preliminary data to actually a partnership with pharmaceutical companies to attempt to do early-phase clinical trials with a humanized monoclonal antibody to TGF-β in refractory malignancies. Again, the goals are to initially obtain pharmacokinetic and pharmacodynamic data on this new agent. To the degree possible evaluate the response rate in these patients, determine the highest dose and the MTD, and then to also assess with our molecular technology surrogate markers that might predict clinical efficacy by looking in the blood or in tissue samples.

(和訳)

こうした予備データに基づき、製薬会社と実際にパートナーシップを組み、難治性悪性腫瘍において、TGF-β に対するヒト化モノクロナル抗体を使用した早期臨床試験を実施しました。ここでも、新規薬剤に関して、薬物動態及び薬理学的データを得るのが目的でした。対象の患者さんの奏功率を評価するため、最大投与量と最大耐容量（MTD）を決定します。そして、我々の分子技術で、血液及び組織試料を調べることにより、代理マーカーを同定し、臨床有効性を予測します。

(Slide 34)



Now, I mentioned to you that we do, based on our molecular targets efforts, attempt to certainly take advantage of what we learned about potential molecular targets. And the Indenoisoquinolines are a perfect example of this. Topo 1 is an essential enzyme in humans and animals as a critical component in transcription and in replication of DNA.

(和訳)

分子標的の研究で潜在的な分子標的について解明されたことを最大限に有効活用します。インデノイソキノリンはその好例です。トポイソメラーゼ1は人や動物のDNAが転写、複製する際に不可欠な酵素のひとつです。

The same group that actually developed Taxol at the NCI also became aware of the fact that compounds called camptothecins were very active as potential anticancer drugs. And as they began to study that, they did an analysis of the effectiveness of camptothecins and how they appear to work. And they were able to identify this new class of compounds which appears to work by a different mechanism and are now working in collaboration with the Developmental Therapeutics Program at NCI, as well as Purdue University.

(和訳)

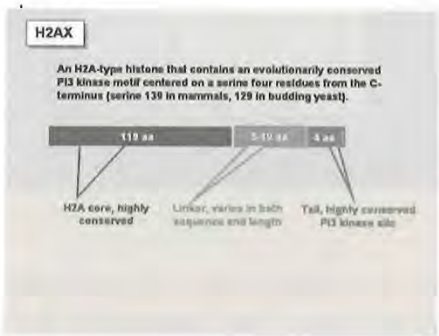
NCIでタキソールを開発したのと同じグループが、カンプトテシンという化合物が抗がん剤として非常に有効であるということに気づきました。研究を進める中で、カンプトテシンの有効性を解析し、どのような働きをするのかを解明しました。同グループは、この新規の化合物群を特定し、異なったメカニズムで作用することを解明しました。現在その研究グループは、NCIの開発療法プログラム及びパデュー大学にて共同研究を続けています。

They have identified and synthesized six lead compounds; we do hold the intellectual property for a lot of these, and some of these have recently been licensed for drug development, and as I'm going to show you, we've also developed a unique pharmacodynamic biomarker, the formation of histone γ-H2AX, which is very useful to us in terms of monitoring the effects of these compounds that induced Double Strand Breaks.

(和訳)

彼らはこの研究により、6つの主要化合物を特定し、合成することに成功しました。この化合物の多くで、知的財産権を取得しています。最近、製薬開発のためにライセンスが許諾された化合物もあります。また、独自の薬理学的バイオマーカーであるヒストンγ-H2AXも開発しており、これは二本鎖切断を誘発する化合物の有効性をモニタリングする上で、非常に有益です。

(Slide 35)

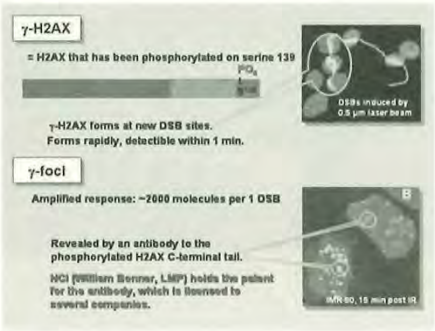


So, to summarize this data, H2AX is an H2A-type histone that contains an evolutionarily conserved PI3 kinase motif conserved for – It contains a PI3 kinase site and a linker region. And H2AX that has been phosphorylated on serine 139 actually can be used as a marker when it's phosphorylated for the identification of Double Strand Breaks that occur within cells that have been treated in some ways.

(和訳)

このデータをまとめると、H2AXはH2Aタイプのヒストンで、進化的に保存されたPI3キナーゼのモチーフとリンカー領域を持っています。また、セリン139でリン酸化したH2AXは、マーカーとして使用でき、細胞内で二本鎖が切断されたかどうかを特定することができます。

(Slide 36)

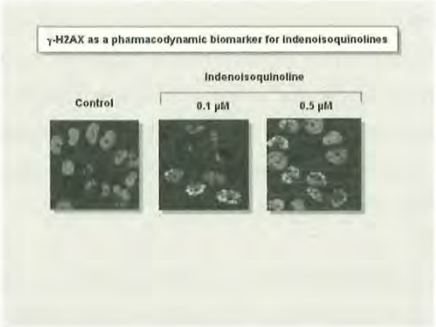


And so what happen are gamma H2AX forms at sites of these new double-strand breaks. And in fact, these gamma foci often results in a very amplified response in that there can be as many as 2000 molecules per individual double-strand break. And we in order to monitor this more objectively, one of our investigators, Dr. Bill Bonner, has actually managed to make an antibody to the phosphorylated H2AX C-terminal tail, and that allows us now to actually have a biomarker for identification of the induction of these Double Strand Breaks.

(和訳)

γ-H2AXは、新しい二本鎖切断が起こった場所で形成されます。これらγ-H2AXの形成部位は、しばしば反応が非常に増幅され、個々の二本鎖切断につき2,000もの分子がリン酸化反応を起こします。より客観的にモニターするために、研究員であるビル・ボナーは、リン酸化H2AX C末端に対する抗体の作製に成功しました。これをバイオマーカーとして使うことで、二本鎖切断の誘導を特定することができるようになりました。

(Slide 37)

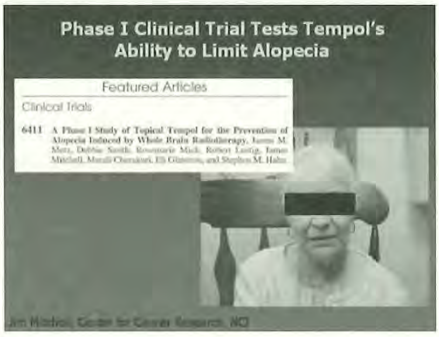


And this, I should point out, these Double Strand Breaks formed very rapidly within a minute and the antibody H2AX C-terminal, the C-terminal tail, can recognize those quite quickly and that is seen here in that cells treated in vitro with Indenoisoquinoline very rapidly can be shown to have a high incidence of Double Strand Breaks.

(和訳)

ここで指摘したいのは、こうした二本鎖切断が1分以内で非常に早く形成され、H2AX C末端に対する抗体が即座にそれを認識し、in vitroでインデノイソキノリン処理された細胞では、即時に二本鎖切断の高い発現が認められます。

(Slide 38)



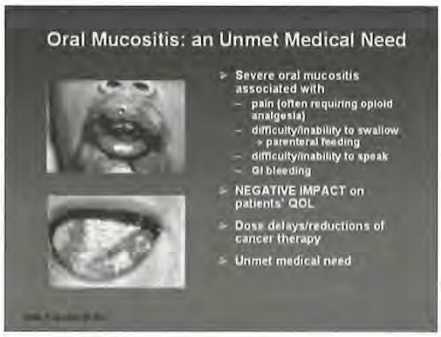
Now, I mentioned that not everything we do is directed at trying to directly cause tumors to regress, but in fact, there are other opportunities for intervention that relate to trying to improve the quality of life. Dr. Jim Mitchell and his colleagues and

our group have found out that a compound called Tempol, when in fact placed on the hair of cancer patients prior to whole brain irradiation, actually prevents significant alopecia in those patients and allows those patients to proceed without having to lose their hair, and that is now being further studied in a later-phase clinical trial.

(和訳)

直接腫瘍を退行させるための研究ばかりではなく、患者さんの生活の質（QOL）の改善に関連した研究も行っています。ジム・ミッチェル博士とその同僚及び我々のグループは、患者さんが全脳照射を受ける前に、テンポルという化合物を髪に投与すると、脱毛が大幅に軽減されることを発見しました。おかげで、患者さんは髪を失わずに治療を進めることができます。現在、同化合物の臨床試験が最終段階に入っています。

(Slide 39)



Oral Mucositis is a terrible complication at times of high-dose chemotherapy, and it is associated not only with pain that requires additional anesthesia, but problems with eating, speaking, sometimes GI bleeding, and definitely, a negative impact on quality of life. And perhaps critically for the patient, it also tends to lead to delays in either increasing doses or having to actually reduce the doses of treatments that are delivered.

(和訳)

口腔粘膜炎は高用量の化学療法により引き起こされる、大変辛い合併症ですが、追加的な麻酔が必要になるほどの苦痛があるだけでなく、食事、会話にも支障をきたし、時には消化管出血も見られ、QOL低下の主な原因となります。また、患者さんにとってより重要なのは、抗がん剤投与量の増加が遅れ、治療のための投与量を減らさなければならなくなります。

(Slide 40)

So, Dr. Jeff Rubin, in the Center for Cancer Research a number of years ago, discovered that Keratinocyte growth factor was able to maintain the barrier function of epithelial tissues, and that it promotes healing and resistance to infection.

(和訳)

何年も前にがん研究センターにいたジェフ・ルービン博士は、ケラチノサイト成長因子が上皮組織の関門機能を維持することに着目し、その因子が炎症の治癒と感染に対する抵抗を促進することを発見しました。

And Jeff did a number of studies which suggested that this could be a useful agent to develop, and in fact we partnered with industry, and very recently this agent Kepivance, which is based on Jeff's initial studies of KGF has been approved by the FDA to reduce severe oral Mucositis in patients that are being subjected to chemotherapy, and in some settings, to radiation.

(和訳)

また、ジェフ・ルービン博士は、ケラチノサイト成長因子を開発すれば有益な薬剤になり得ることを示す様々な研究を行いました。その後、企業と提携し、最近になって、ケラチノサイト成長因子に関す

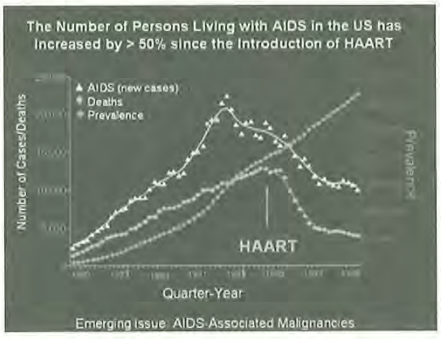
る博士の初期の研究に基づいて開発されたケピバンスという薬剤が、化学療法、または放射線治療を受けていて重度の口腔粘膜炎にかかった患者さんに有効であるとしてFDAで認可されました。

So, we think that these kinds of approaches are quite useful in terms of at least improving quality of life of patients, and we look for opportunities to try to exploit that in addition to actually making frank contributions to cancer treatment.

(和訳)

少なくとも、患者の生活の質の改善という点で、こうしたアプローチは非常に有効であると考えています。がんを直接治療する取り組みだけではなく、QOLの改善という点でも研究を進めたいと考えています。

(Slide 41)



Now, one of the other areas where the Center for Cancer Research has played a significant role over the years is in the development of new drugs directed at HIV. And it's a mixed story. On one hand, it's a tremendous success in the sense that the number of new cases are – that have been increasing are now in some parts of the world actually decreasing. And the deaths, due to the fact that we have this pretty effective therapy with the HAART regimen, are also decreasing.

(和訳)

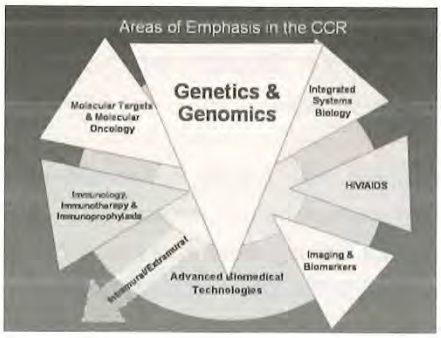
長年にわたってがん研究センターが重要な役割を果たしてきた分野に、HIVの新薬開発があります。これには様々な側面があって、過去増加傾向にあった新規のHIV患者の数は世界の一部の地域では実際に減少しています。また非常に有効性の高い高活性抗レトロウィルス（HAART）療法により、死亡者数も減少しています。

But in fact, many patients who are afflicted with HIV and who have been treated are now at the point were in fact they are showing as much as a twenty-fold increase in the number of tumors or the number of the incidence of cancer that is developing in those patients; things like lymphoma, cancers of the mouth, and pharyngo-Laryngeal cancers among others. And so, one of the challenges that we are currently undertaking is trying to see if we can bring some of our scientists who have been focused on developing drugs for HIV, also into trying now to think about ways to interdict some of these cancers that are forming at an accelerated rate in AIDS patients. And so, while we're not primarily an AIDS Institute, we have a long history of working with HIV, but now it seems like our efforts are shifting more back toward AIDS-associated malignancies, and we will be performing those studies as a focus within the Center for Cancer Research.

(和訳)

しかし、HIVに感染し、治療を受けている患者さんの多くは、リンパ腫、口腔がん、また咽頭喉頭がんなどの腫瘍あるいはがん発症率において、現在の時点で20倍もの増加を示しています。こうした状況に対し、抗HIV薬開発に携わっていた科学者を集め、現在加速的にAIDS患者に増加しているがんを食い止める研究を進めています。がん研究センターはAIDS研究所ではありませんが、HIVに取り組んできた歴史は長く、がん研究センター内でも、再び重点をAIDS関連の悪性腫瘍においた研究が進められています。

(Slide 42)

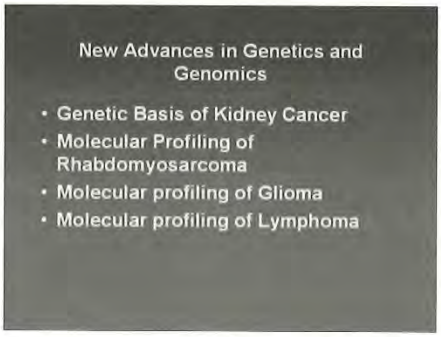


I'd like to shift now to some of the approaches that we're taking in genetics and genomics, and show you some of the types of things that have been ongoing and will be ongoing.

(和訳)

次に、遺伝学及びゲノミクスに関する進行中の、あるいは予定されている取り組みを御紹介したいと思います。

(Slide 43)

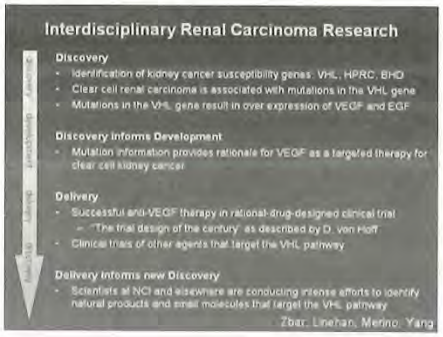


We have a long history within the Center for Cancer Research of studying kidney cancer starting from identification and many of the genes that are now known, have been identified at the NCI. I'm not going to talk about Rhabdomyosarcoma; I'll talk a little bit about our broad types of approaches to benefiting the entire community in terms of profiling of Glioma's, and also molecular profiling of lymphoma's.

(和訳)

がん研究センターでは、長年にわたり腎臓がんの研究に取り組んできて、現在知られている遺伝子の多くは、NCIにおいて特定されたものです。横紋筋肉腫に関しては、詳細はお話ししませんが、全体的なアプローチに関してお話ししたいと思います。神経膠腫のプロファイリングやリンパ腫の分子プロファイリングは、コミュニティ全体への貢献になると考えています

(Slide 44)



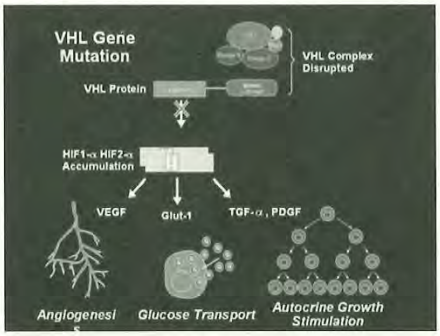
So, kidney cancer research has a long history and it's a perfect example at the Center for Cancer Research of how we bring together basic and clinical scientists. Many years ago, Dr. Bert Zbar, who was a pioneer in genetics and genomics, began to partner with Marston Linehan, who is a very accomplished urologic oncologist, and they began to look for cancer genes, and they managed to identify a number of these types of genes beginning first with the Von Hippel-Lindau gene, as well as then taking these things to a better understanding of the biology in which VEGF was found to be a potential target for therapy. And then because of our clinical program, we were able to do early-phase clinical trials of anti-VEGF reagents, which actually have now moved into broader practice based on those types of studies.

(和訳)

腎臓がん研究は長い歴史があり、がん研究センターで、基礎科学者と臨床科学者がいかに相互に協力してきたかを最も顕著に示す一例です。何年も前になりますが、遺伝子学及びゲノミクスの分野ではパ

イオニア的存在であるバート・ズバール博士は、泌尿器がんの権威であるマーストン・リネハン氏と協力し、がん遺伝子を探し始めました。そして様々な種類の遺伝子の特定に成功しました。まず、フォン・ヒッペル・リンドウ遺伝子に始まり、こうした遺伝子を生態学的によりよく理解し、VEGFが治療の標的となることを発見しました。センターの臨床プログラムのため、抗VEGF薬の早期臨床試験を始めることができました。こうした研究の結果、現在では幅広い治療に移行しています。

(Slide 45)



And so, this is an example of the science. Here you have the biology associated with VHL and its mutation. The mutation ultimately leads to increased production of VEGF, Glut-1, TGF-α and a number of other molecules, all of which tend to be favorable for cancer development and progression.

(和訳)

これが研究成果の一例です。VHL病とその遺伝子変異の関連の生態学があり、遺伝子変異は、究極的にはVEG、Glut-1、TGF-αやその他の分子の生成を増加させる結果となり、これらすべてはがん増殖や進行に好ましい影響を与えてしまいます。

(Slide 46)

Gene Mutations in Kidney Cancers

Mutated Gene	Discovered	Linked to
VHL	1993	Clear cell renal cell carcinoma
c-Met	1997	Hereditary papillary renal carcinoma
BHD	2002	Chromophobe renal carcinoma
Fumerate Hydratase	2004	Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma

And as I indicated, there has been a series of breakthroughs here that have been very effective and we continue to take these kinds of approaches with certain types of tumors within our area of emphasis in genetics and genomics and try to elucidate the genetic basis for mutations that lead to many of the diseases that ultimately then may be targeted based on those genetic changes.

(和訳)

こうした非常に有効な一連の発見があり、ある種の腫瘍に関しては、遺伝子及びゲノミクスに重点を置き、同様のアプローチを引き続き行うことにしました。突然変異の遺伝子を解明することにより、様々な疾病がどのように引き起こされるのかが判明し、またそうした疾病を標的とすることが可能になってきました。

(Slide 47)

Therapeutic Advances in Glioblastoma

- Essentially no significant improvement in survival in the last 20 years.
- Median survival of patients < 1 year.
- The few long term survivors (especially children) face significant life-long neuro-cognitive deficits.

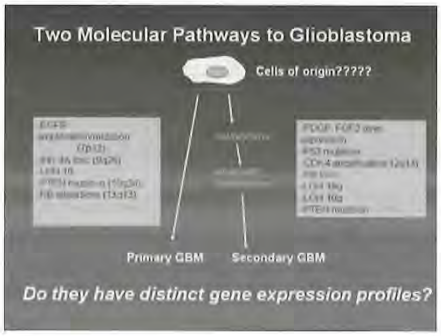
Novel Therapeutic Approaches are Desperately Needed

Now, another area in which there has been a real challenge and one in which we think the Center for Cancer Research can play a role is in the area of Glioblastoma. We recruited several years ago, Howard Fine, to head our Neuro-Oncology Unit, and essentially the challenge that Howard has undertaken is the one that is outlined in the first bullet, which is that there has essentially been no significant improvement in survival in the last 20 years. And often, the survival of these patients after diagnosis is relatively brief. The few long-term survivors, especially the children, sometimes face significant problems such as neuro-cognitive deficits after therapy. And so we believed that that novel therapies and approaches here are desperately needed.

(和訳)

次に、難題が多い分野でがん研究センターが重要な役割を果たすことができると考えているのは悪性膠芽腫です。数年前にハワード・ファイン氏を神経腫瘍学部の部長として迎えました。ハワード・ファイン氏が主に取り組んでいるのは、まさにこのスライドの最初の行に書かれた点で、過去20年間で悪性膠芽腫の生存率に顕著な改善がまったく見られなかったという点です。またしばしばこの疾患においては、診断後の患者の生存期間が非常に短いことがあげられます。生存期間が長期にわたる場合、特に小児患者の場合は、治療後に神経認知の欠陥が見られます。従って、この疾患に対する新しい治療的アプローチの発見が急務であると考えます。

(Slide 48)

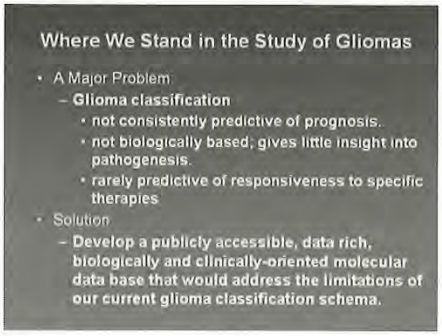


Now, one of the challenges is the uncertainty with regard to specific cells of origin, and the fact that there can be multiple types of phenotypes with regard to mutations and other factors that are either over-expressed or under-expressed, that lead to several different pictures with regard to Glioblastoma. And so the question is, do they have distinct gene expression profiles?

(和訳)

難題のひとつに、具体的ながんの起始細胞が不明であること、また突然変異の表現型が複数あること、また、過剰発現、あるいは過小発現しているかで、悪性膠芽腫に関して、異なった病態につながることがあげられます。ここで問題となるのが、明確な遺伝子発現プロファイルがあるのかどうかということでした。

(Slide 49)



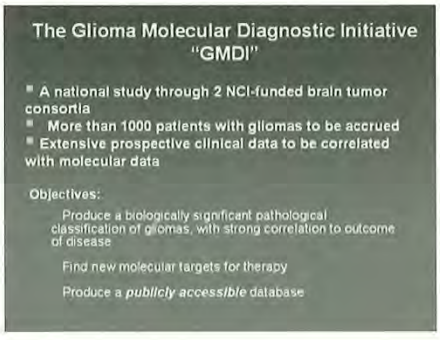
So, where we stand with this is that a major problem is that in Glioma classification. It's not always consistently predictive of prognosis, not always biologically based, and it's rarely predictive of responsiveness to specific therapies. So, what we've done and again we think this is a kind of thing that we can make an impact, is we are trying to develop a publicly accessible, data rich, biologically, and clinically-oriented molecular database that would address the limitations of our current Glioma classification schema.

(和訳)

ここで主要な問題は、神経膠腫の分類です。必ずしも常に予後を予測できるわけではありませんし、

生物学に基づいているわけでもなく、特定の治療法に対する反応性はなかなか予測不能です。従って、大きな影響を及ぼすことができるのは何かと考えたとき、一般にアクセス可能で、データが豊富であり、生物学的及び臨床学的な分子データベースを構築することであると考えました。これにより、現在の神経膠腫の分類がもつ限界に挑戦できると考えています。

(Slide 50)



And, the way that we're doing this is we're conducting or leading a national study through two NCI-funded brain tumor consortia with a goal of enrolling more than 1000 patients that can then provide biopsies, so that in fact, there can be extensive pre-clinical data to be correlated with the existing molecular data.

(和訳)

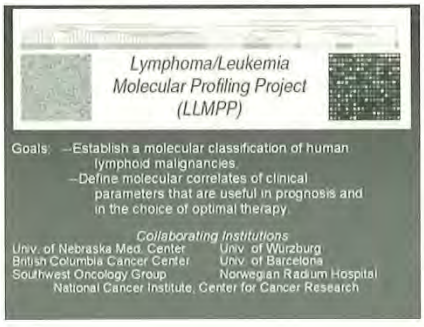
現在、NCIが資金を提供している２つの脳腫瘍に関するコンソーシアムを通じ、全国的な研究を行っています。生検を行ってくれる患者さんを1,000名登録することで、既存の分子データと相関性のある豊富な前臨床データが入手可能になります。

And the objectives are that we would like to produce a biologically significant classification of Glioma's with a strong correlation to outcome of the disease, find new molecular targets for therapy, and produce a publicly accessible database that all scientists in the field can copy into, to in essence, look at the results of the information that has been gathered from this large cohort consortia.

(和訳)

神経膠腫の生物学的に有意な分類を行うことを目的とし、疾患の結果と強い相関性を見出し、治療のために新しい分子標的を見つけたいと考えています。また、一般にアクセス可能なデータベースを構築し、その分野の科学者なら誰でも、コンソーシアムの対象集団から集められた情報の結果を閲覧することができるようにしたいのです。

(Slide 51)

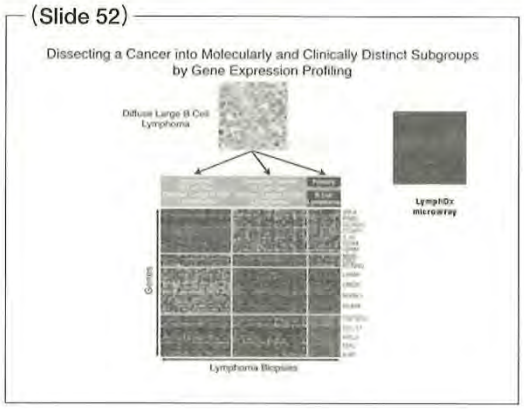


Now, another disease in which we think or which we have been able to show that molecular profiling are really can be very informative, is in the area of lymphomas. Dr. Louis Staudt at the Center for Cancer Research has his goals to establish a molecular classification system for Human Lymphoid Malignancies and to define molecular correlates of clinical parameters that are useful in prognosis and in the choice of therapy, and the issue of partnerships is again very important here that these are not only national but international partnerships with other organizations who are participating.

(和訳)

分子プロファイリングが非常に有益であると思われる分野にリンパ腫の分野があります。がん研究センターのルイ・スタウト博士は、ヒトリンパ腫の分子的分類システムを確立し、臨床上のパラメータの分子的相関性を定義しようとしています。これは、予後の予測や治療法の選択に役立ちます。パートナーシップの問題は、ここでも非常に重要で、国内だけでなく海外の組織も参加しています。

(Slide 52)

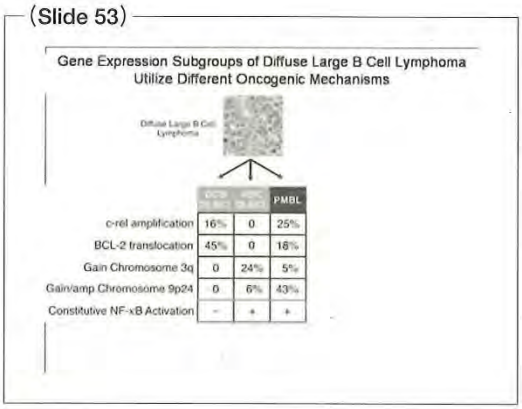


And so, the model that he is using is diffuse large B cell lymphoma. He has been able to show through molecular profiling that in fact this is really at least three diseases. One, being activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma, a germinal center-type, and a primary Mediastinal B cell-type that all exhibit different gene expression profiles.

(和訳)

スタウト博士が用いているモデルは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫です。分子ファイリングを介して表すことが可能で、少なくても３つの疾患があります。活性化されたびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胚中心型リンパ腫、縦隔B細胞リンパ腫で、遺伝子の発現プロファイルはこの３つで異なることがわかってきました。

(Slide 53)



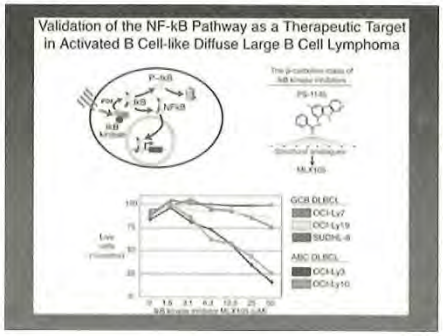
			PMBL
c-rel amplification	16%	0	25%
BCL-2 translocation	45%	0	18%
Gain Chromosome 3q	0	24%	5%
Gain/amp Chromosome 9p24	0	6%	43%
Constitutive NF-κB Activation	-	+	+

He has been able to then break this down into some critical changes that occur in some of these but not all, whereby, for example, the germinal center-type, the activated-type, you can see that they break out in terms of the types of mutations and gene changes that occur and segregate quite clearly. And that has resulted in, if one looks at the bottom here, several of these B cell lymphoma subtypes have alterations in NF-κB, and so that has caused Lou to begin to focus on the NF-κB pathway particular to develop inhibitors for IκB, which is a critical intermediate.

(和訳)

スタウト博士は、重要な変化の分類に成功しました。すべてでこうした変化が起こるわけではありませんが、例えば胚中心リンパ腫や活性化型など、突然変異の種類や遺伝子の変化によって発現することが見て取れます。それは非常に明確に分離しています。一番下を御覧いただきますと、これらB細胞リンパ腫のサブタイプにNF-κBで特定の変化が起こります。これにより、スタウト博士は特にNF-κBの経路に着目し始め、IκBの阻害因子を開発しました。これは非常に重要な媒介物です。

(Slide 54)

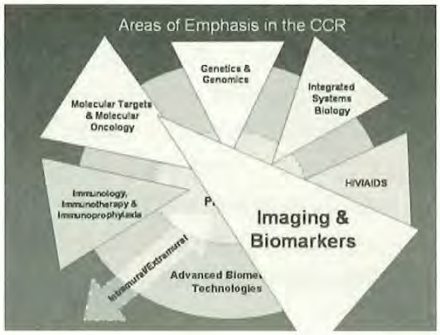


And in fact, when you then look at the several types of disease, the activated B cell-type versus the germinal center-type, this one having the NF-κB changes; this one not; when you treat with some of these new drugs that are being developed to be specific for IκB, you see a very strong effect in the appropriate cell lines. And so, this is another approach to using tissue profiling and molecular profiling to inform the development of new therapeutics.

(和訳)

また、いくつかの疾患をみていくと、活性化B細胞対胚中心型では、NF-κBの変化が起きています。特にIκBのために開発された新薬を投与すると、適切な細胞系に非常に強力な効果があります。組織試料や分子プロファイリングを用いたアプローチで、新たな治療法開発に情報を提供するものです。

(Slide 55)

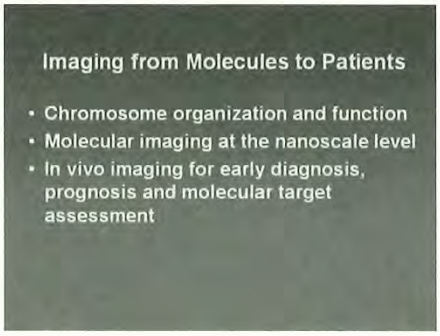


And then, what I'd like to do is move on to our studies in the area of imaging and biomarkers, which is a very important area of study for us.

(和訳)

次に、イメージングとバイオマーカーの分野の研究の話に移りたいと思います。我々の研究分野でも非常に重要な領域です。

(Slide 56)

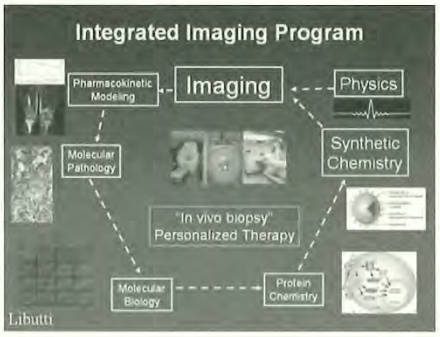


Again, we have a very strong group in chromosome biology and chromosome organization, chromatin biology. I think many of the new approaches to therapy that may develop five or 10 years down the road, will come from an understanding of some of the basic science that are currently ongoing at this level. And then, we also have been doing a lot of molecular imaging at the nanoscale level, which I'll touch on in a minute, and then taking this all the way to patients and coming up with new approaches for in vivo imaging.

(和訳)

染色体生物学や染色体組織、クロマチン生物学に関して、非常に有能なグループがいます。今後5年から10年で開発される治療的な新規アプローチの多くは、現在進行している基礎科学の研究の成果として出てくるように思われます。センターでは、今からお話しする、ナノレベルでの分子の画像化も多く行っています。また、患者さんのレベルに関しては、生体内イメージングの新しいアプローチも出てきました。

(Slide 57)



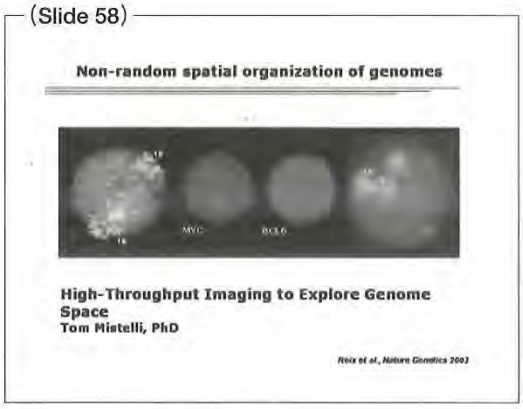
So, imaging is clearly something that demands an interdisciplinary approach because you need individuals who can actually create the novel molecules, the physicists and the chemists. You need the biologists and the clinicians to actually obtain the biopsies and also to guide the therapies in vivo. And then, you actually also need the molecular biologists and the biologists to direct this approach. So, this is very much an interdisciplinary effort.

(和訳)

イメージングの領域は、当然学際的なアプローチが求められます。実際に新しい分子を作製できる物

理学者や科学者を必要としますし、生検やin vivoでの治療法の指導には生物学者や臨床医学者が必要になります。また、このアプローチを指導する分子生物学者や生物学者も不可欠です。従って、この領域では、学際的な取り組みが欠かせません。

(Slide 58)



Now, one of the things that we've been doing is actually not only studying gene expression but studying the location of genes within cells. And Dr. Tom Misteli, in particular, has shown that the chromosomes, as well as single genes, occupy preferential positions within the nucleus. And so, here, an example is shown, chromosome 18 is virtually always seen at the periphery of the nucleus, never in the center of the nucleus. Here you see chromosome 19 is actually located more toward the center.

(和訳)

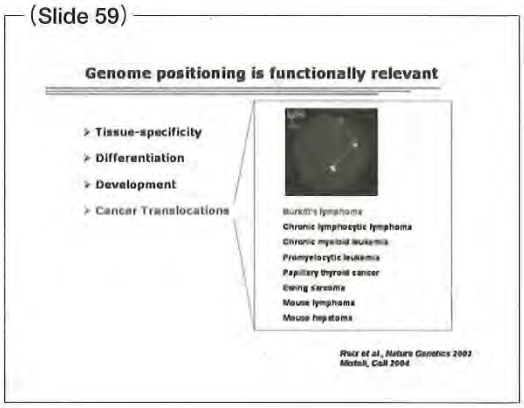
私たちは、遺伝子発現の研究だけでなく、細胞内における遺伝子の場所の特定にも取り組んできました。トム・ミステリ博士は特に、細胞の核内で染色体が単一遺伝子と同様に優先的に場所を占有していることを解明しました。これは一例ですが、染色体18は大体常に核の周辺部分にあり、核の中心で見られたことはありません。染色体19はより中心に近い場所に見られます。

And this type of effect is actually very consistent and so it's led to the thought that the location of the chromosomes within the cells actually, sort of thinking about these as neighborhoods within the cells where certain chromosome exist and other areas where perhaps different chromosomes exist, may be very important for informing the biology. And in fact, some recent studies from Dr. Misteli's lab have shown that non-random spatial proximity of genes facilitates the translocations in Burkitt's Lymphoma that actually may inform and may contribute to the development of tumors.

(和訳)

この現象は常に一貫していて、染色体の細胞内における位置は、細胞内で、特定の染色体が占めている位置と他の染色体の位置がまとまりとして隣接していると考えれば、生物学にとって非常に有用な情報になります。事実、ミステリ博士の最近の研究によると、遺伝子の非無作為の空間的隣接は、バーキットリンパ腫の転座を促進することがわかります。このことが腫瘍の増殖につながると考えられています。

(Slide 59)



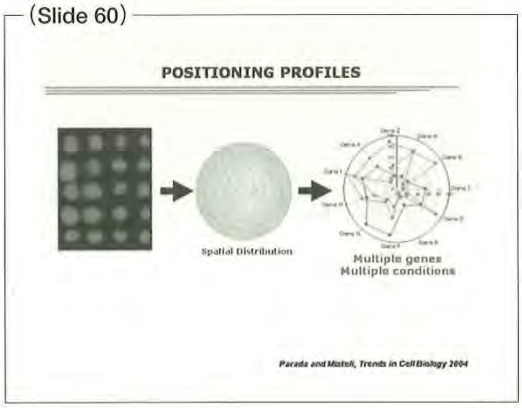
And so, this whole area of gene location is very important. And so we think that this is a functionally relevant for tissue specificity; in some cases, for differentiation and development; but in particular, for cancer translocations. And this is the story with Burkitt's Lymphoma that I showed where molecular profiling of the gene positioning has actually been instructive in terms of identifying causes for that disease.

(和訳)

このように、遺伝子の位置の特定は非常に重要です。従って、組織特異性、場合によっては、組織の分化、増殖、特にがんの転座に関連があると考えて

います。御覧いただいているのは、バーキットリンパ腫ですが、遺伝子の位置決定の分子プロファイリングがこの疾患の原因特定に役立っています。

(Slide 60)

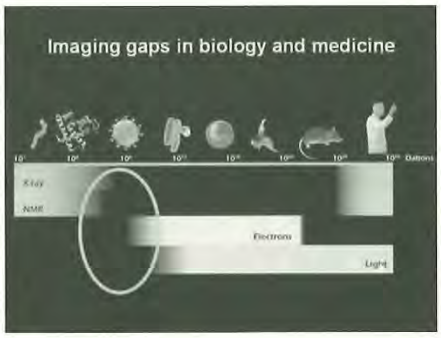


Now in addition, these positioning profiles may well be very important, and in fact, what we're trying to do is develop high throughput automated image acquisition in order to map and compare the positioning patterns of genes with the gene expression profiles. And this gene positioning data we believe, when combine with the expression data, should be able to correlate gene positioning with normal Premalignant and Metastatic phenotypes of cells. And we think that this is really sort of a frontier for us in terms of understanding the biology of cancer.

(和訳)

さらに、この位置決定という側面は非常に重要なので、高速大量処理の自動画像獲得システムを開発し、遺伝子の位置パターンをマッピングし、遺伝子発現と比較しようとしています。この遺伝子位置のデータは、発現データと組み合わされたとき、遺伝子の位置と正常な前がん及び転移表現型と相関関係を見出せると考えています。がんの生態学を理解するという点で、これはフロンティア的な研究です。

(Slide 61)



Now, in addition to those types of studies, we've been very interested in bridging what we call the nanogap in image analysis. So, X-rays and NMR are very good at looking at very small structural features; and electron microscopy and light microscopy is very good at looking at larger features. But this sort of area in here is one which has not been adequately addressed with regard to ultimately being able to analyze biological changes at that level of discrimination. And so the goal here is to make a cellular molecular tomogram to image cells in their natural state without staining.

(和訳)

現在こうした研究に加え、画像解析にナノギャップという考えを取り込むことに非常な関心を寄せています。レントゲンやNMRは微細な構造的特徴を見るには大変適しており、電子顕微鏡や光学顕微鏡はより大きな特徴を見るのに適しています。しかし、今お話ししたような領域は、このレベルで生物学的な変化を分析するという点においては、十分な取り組みがなされておりませんでした。従って、細胞を染色せず自然の状態で分子断層撮影をするのが当面の目標です。

(Slide 62)

(Slide 63)

And so, the approach that's been taken by Dr. Subramaniam is shown here. He has been studying the structures of dynamic molecular machines relating these to nanoparticle localization which is important for us because the NCI has moved forward very aggressively with a nano technology program that seeks to develop new nanoparticles, characterized those particles, and see how they can be used for diagnosis, as well as for delivery of new therapies. He has also used this technology, the 3D electron microscopy, to look at the spatial architecture of receptors and signaling networks, and then he's working very hard on an automated 3D electron microscopic platform.

(和訳)

これは、サブラマニアム博士によるアプローチです。サブラマニアム博士は、ナノ粒子の位置測定に関する動的分子機械の構造を研究していて、ナノ技術のプログラムを積極的に推進しているNCIにとっては有益な研究です。NCIでは、新規のナノ粒子を開発したり、特徴付けたりして、診断や新規治療法に活用しようとしています。サブラマニアム博士は3D電子顕微鏡を用いて、受容体と信号伝達経路の空間的構造を調べています。自動3D電子顕微鏡のプラットフォームも活用しています。

So the goal here is to develop the world's first fully automated tool for high resolution and high throughput electron microscopy. He has partnered with FEI Corporation that make electron microscopes, and the hope is that this effort will accelerate the development of this technology by combining our biology expertise with that of FEI, a major technology purveyor of electron microscopes, to make this automated subcellular imaging be accelerated by at least five years.

(和訳)

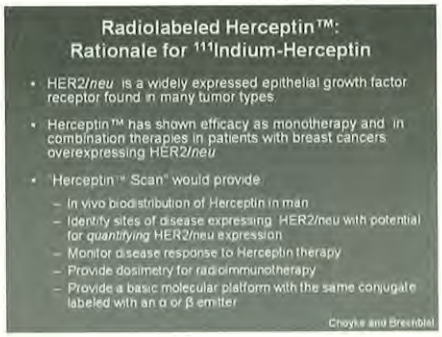
目標は、完全に自動化された高解像度のデータを高速大量処理できる電子顕微鏡を世界で初めて完成することです。サブラマニアム博士は、電子顕微鏡メーカーのFEI社と提携し、我々の生物学の専門性と電子顕微鏡の主要な技術を提供しているFEI社の能力を結集することによって、この技術の開発の加速化を図っています。これにより、自動細胞内画像獲得システムの完成が少なくても５年間は短縮されました。

And these new tools will provide powerful platforms to drive approaches for nanoparticles standardization, discovery in biomedical research, and hopefully, drug development. We should be able to image biological objects in the 5 nm to 200 nm size range, and hopefully, we will take a leadership role in developing this. Ultimately, the goal would be to create 3D pictures of the inside of a cell or of a tissue section, and actually be able to inform early diagnosis as well as response to therapy.

(和訳)

また、新しいツールの登場により、ナノ粒子の標準化、生物医学研究における発見、また将来、製薬開発における新しいアプローチが誕生するための強力なプラットフォームが提供されることになるでしょう。5nmから200nmサイズの生物学的対象物を画像化することができるとこの分野の開発で指導的役割を果たすことができると考えています。究極的には、細胞内の3D映像を作成できること、または組織の断層映像が取れることにより、早期診断や治療応答に有益な情報を提供できるようになります。

(Slide 64)



Now, another approach that we're taking is actually to develop novel approaches for early imaging. In some of our early-phase zero trials which are now being initiated. We're focusing on Radiolabeled Herceptin™ that has been complex to 111Indium. The rationale is that the HER2/neu molecule is widely expressed in epithelial growth factor receptor found in many human tumor types. Herceptin™ has shown efficacy as a monotherapy in some settings and in patients with breast cancers over-expressing HER2/neu.

(和訳)

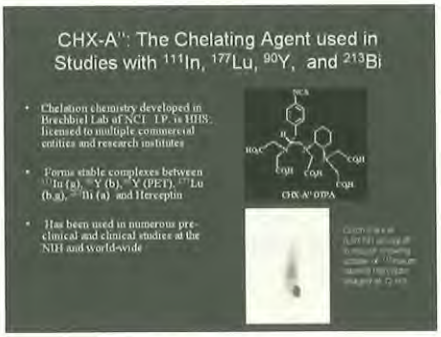
早期画像化の新しいアプローチの開発にも取り組んでいます。現在スタートしている早期フェーズ0試験では、放射線標識（^{111}Indium）ハーセプティン抗体に重点を置いています。HER2/neu分子は、人間の腫瘍の多くに見られる上皮増殖因子受容体（EGFR）で広く発現しているからです。ハーセプティン抗体は、特定の状況でHER2/neuが過剰発現した乳がん患者においては、単剤療法で効果を上げています。

So, the goal here in developing a very sensitive type of approach for actual imaging would be to be able to study the in vivo biodistribution of Herceptin™ in patients which would inform success or failure of treatments, may be able to very – in a very sensitive way identify sites of disease expressing this gene, monitor disease response to Herceptin™ therapy, provide dosimetry for radiotherapy, and provide a molecular platform with the same conjugate that might be tagged with an α or β emitter that might have actually direct anti-tumor effects.

(和訳)

ハーセプティンの生体内分布が研究できるようにするために、非常に感度の高い画像化システムを開発しようとしており、これにより治療の成否がわかります。また、この遺伝子を発現する疾患を特定したり、ハーセプティン治療に対する疾患の反応をモニターしたりすることもできますし、放射線治療の線量測定を提供したり、直接抗腫瘍効果を持つαまたはβ放射性物質により標識がつけられた同接合の分子的側面もわかるようになります。

(Slide 65)

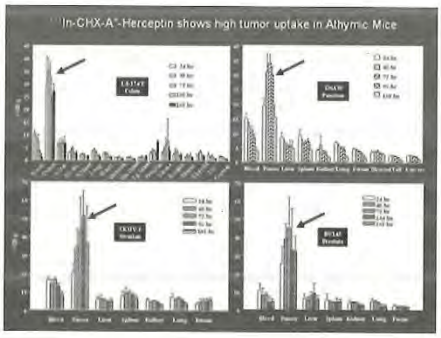


And in order to make these types of things work, Martin Brechbiel, one of our very sophisticated chemists, has developed a chelating agent that is able to chelate many different kinds of isotopes to antibodies without changing the antibodies specificity or binding affinity.

(和訳)

そのため、センターの大変優秀な化学者であるマーティン・ブレチベルがキレート剤の開発に成功し、抗体の特異性や結合親和力を変更せずに、数多くの異なったアイソトープを抗体にキレート結合することができるようになりました。

(Slide 66)

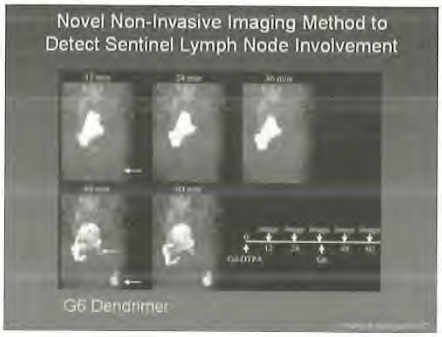


And he's been able to show that using this chelate with 111Indium, put on a Herceptin™ antibody in a variety of animal models, he and P. Choyke are head of our molecular imaging program, have been able to show that tumors that are positive can easily be imaged in experimental animals when human tumors are implanted in the Athymic or scid mice.

(和訳)

またブレチベルは、111インジウムをキレート化し、ハーセプティン抗体を様々な動物モデルに用いることができました。彼とP. チョーク氏はセンターの分子画像化プログラムを率いていますが、ヒトの腫瘍を無胸腺マウスに移植すれば、HER2陽性の腫瘍が実験動物で簡単に画像化できると確認しました。

(Slide 67)

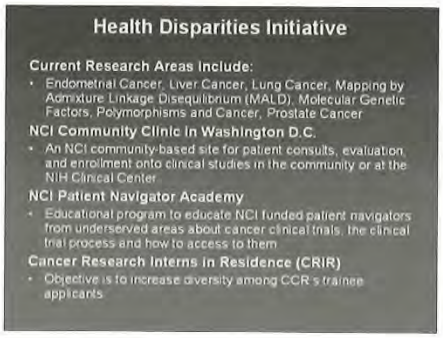


And also, in this type of approach, we've been able to show in a noninvasive way can be used to detect sentinel nodes that actually are positive in the setting of early cancer detection.

(和訳)

またこのようなアプローチにおいて、非侵襲的方法で、早期がん検知では、HER2陽性であるセンチネルリンパ節を検知することに成功しました。

(Slide 68)



What I'd like to do is just end with a bit of, again, a philosophical decision that we've made with regard to direction of some of our resources. There are, in the United States and in many areas of the world, patients that are at a distinct disadvantage for their access, not only to basic medical care, but certainly for their access to the latest things that are being developed in the area of clinical – in clinical trials.

(和訳)

最後にセンターのリソースの方向性として、若干

哲学的なお話をさせていただこうと思います。米国内、また世界の他の多くの地域においても、基本的な医療が受けられないだけでなく、臨床試験などで進展してきている最新の技術の恩恵にも無縁な患者がいます。

And so, we've been trying to develop approaches in which we could reach out to the community both locally in the Washington area, as well as nationally, to try to educate minority populations, medically-underserved populations, about the opportunities for clinical trials, and their participation in clinical trials. And we've opened a community clinic in Washington D.C. in an area of the city where there are many medically-underserved individuals, have partnered with local physicians to reach out to those individuals, and to try to share with them the opportunities for participation in clinical trials, as well as served as a central point for bringing together patient navigators from many parts of the United States and trying to help to educate them to also be able to guide medically-underserved patients about the clinical trials process and to enroll them.

(和訳)

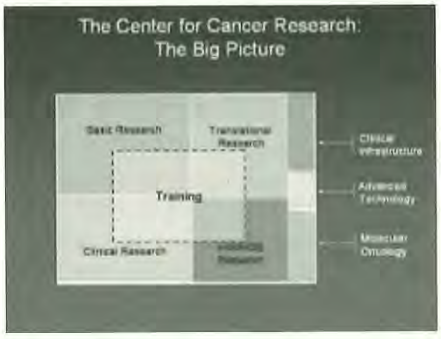
そこで、ワシントン地域のみならず全米展開で、医療サービスが十分に受けられない人々やコミュニティを対象に、臨床試験に参加するという機会があることを啓蒙しようという試みです。ワシントンD.C.の市内にコミュニティクリニックを開設しました。ここでは、医療が十分に受けられないような人が多く住んでいますが、地元の医師と連携し、そうした人々に臨床試験参加を呼びかけています。同時に、全国から患者ナビゲーターを集め、医療を十分に受けられないような人々に対し、臨床試験のプロセスとその登録に関する道先案内をどのように行うかという教育も行っています。

And then finally, one of the challenges that we have in the United States is trying to get minority populations into basic and clinical science. And so, we've taken an approach of bringing undergraduate university students at a relatively early time in their career each summer to the National Cancer Institute, let them work in research laboratories for several months, give them their first exposure to biomedical research and hope that that causes some minority students to ultimately choose either basic or clinical science as a career.

(和訳)

また、米国での課題のひとつに、マイノリティの人たちに基礎科学及び臨床科学の分野においてもっと活躍してもらいたいということがあります。そこで、大学院生に対し、毎年夏に米国がん研究所において働いてもらい、生物医学の分野の経験をしてもらうというアプローチをとっています。これにより、マイノリティの学生が基礎科学や臨床科学の分野をキャリアとして選択してくれるようになればよいと考えています。

(Slide 69)



And I'd like to just sort of finish with, again, an emphasis on training. We are very much interested in being a site, where in fact, we train the next generation of interdisciplinary scientists and physician scientists. And we think that given the critical mass of science and clinical resources that we have, that it really does provide an excellent opportunity for people to come to learn basic science, clinical science, translational science and technologies, but also to have an appreciation of the other components of the scientific community that are necessary to ultimately for us to be successful in our attempts to eradicate cancer.

(和訳)

最後にトレーニングに関してお話ししたいと思い

ます。研究現場で働くのは非常に面白く、そこでは、次世代の学際的科学者や医学研究者が育成されています。現在の学術的及び臨床分野の必要不可欠な人員を考えると、基礎科学、臨床科学、トランスレーショナル科学及び技術を学びに来た人にとっては、願ってもない機会が得られるだけでなく、その他の科学的要素に関しても知識を得る場となります。こうした知識は、最終的にはがんを根絶しようという試みが成功するために必要なものです。

(Slide 70)

And finally, I think it is important to note that although we see as perhaps the most profound thing, the ability to impact cancer in patients, that success really is dependent on many things that sometimes are not so visible to the cancer patient, and even to sometimes our political establishment, and that it really is very dependent on basic science discovery, development, and it's that convergence of science that ultimately leads to the successes that we see that are visible to the broader community.

(和訳)

講演を終える前に申し上げたいのが、我々は、最も意味深い、患者さんのがんに様々な影響を及ぼすことのできる科学の力を目にすることができるわけですが、そうした分野での成功は実のところ、がん患者さん、そして時には政府機関にとってはなじみのない、あまり目にしない事柄に大きく依存しています。つまり、基礎科学分野における発見や開発が偉大な貢献をしているのです。そして、集約化された科学的研究が最終的には成功へと導いてくれ、より幅広い人々の目に見える成功となるのです。

がんの免疫療法を考える～科学的な見地から～
Perspective on cancer immunotherapy from a scientific point of view

静岡県立静岡がんセンター研究所
免疫治療研究部長
秋山　靖人

静岡がんセンター研究所
免疫治療研究部長
Chief, Immunotherapy Division, Shizuoka Cancer Center Research Institute
秋山　靖人
Yasuto Akiyama

略歴（Curriculum Vitae）：

1984－1985　徳島大学医学部第一内科
（1984年：医師免許取得）
Resident in Internal medicine, University Hospital of Tokushima (1984 M.D.)

1985－1986　松山赤十字病院内科研修医
Resident in Internal Medicine, Red Cross Hospital of Matsuyama, Ehime

1986－1988　徳島健生病院内科医
Medical Staff in Internal Medicine, Tokushima Kensei Hospital, Tokushima

1988－1989　国立がんセンター病院研修医
Resident in Internal Medicine, National Cancer Center Hospital, Tokyo

1989－1990　国立がんセンター研究所細胞増殖因子研究部、リサーチレジデント
Research Resident, Growth Factor Division, National Cancer Center Research Institute, Tokyo

1990－1993　国立がんセンター研究所細胞増殖因子研究部研究員
（1992年：医学博士号取得）
Staff Fellow, Growth Factor Division, National Cancer Center Research Institute

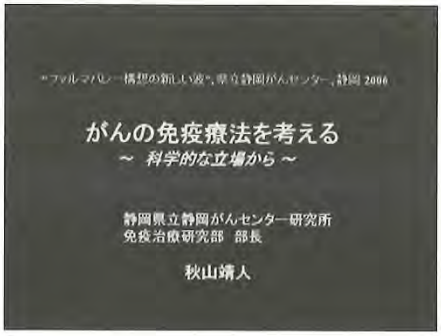
1993－1996　小松島赤十字病院内科副部長
Associate Chief in Internal Medicine, Komatsushima Red Cross Hospital, Tokushima

1996－1999　米国国立がん研究所（フレデリック）にポスドク留学
Visiting Research Fellow, ETS/LEI, NCI－FCRDC, Frederick, MD

1999－2002　国立がんセンター研究所細胞増殖因子研究部主任研究者
Senior Researcher, Growth Factor Division, National Cancer Center Research Institute, Tokyo

2002　静岡がんセンター研究所免疫治療研究部長
Chief, Immunotherapy Division, Shizuoka Cancer Center Research Institute, Shizuoka

（スライド1）



本日は、タイトルが「がんの免疫療法を考える～科学的な立場から～」でありまして、これまで私どもが行ってきました免疫療法、主に樹状細胞を用いた免疫療法の成果と、今後どういう形でこの治療方法をこの静岡がんセンターの研究所で行っていくかということについて、簡単にお話をさせていただきます。

（英訳）

As today's theme, "Perspective on cancer immunotherapy from a scientific point of view", I will be talking about the current trends in cancer

immunotherapy and its outcome. And also about the work carried out here, Shizuoka Cancer Center Research Institute, including Pharma Valley Initiative.

（スライド 2）

まず、静岡がんセンターの研究所でこういった臨床研究をやるにあたりまして、私どもが考えている方法論、今後患者さんに我々の研究情報（医療情報）をいかにして、どのような形で提供するかということを考えています。

（英訳）

In this slide we discuss the methodology that we are planning, here at Shizuoka Cancer Center Research Institute and how it would be useful for the patient and how medical information can be provided to the patients.

画面の左側は従来のやり方と考えてください。つまり、がんの臨床部門があって、基礎研究の部門があります。基礎研究を行った成果を臨床部門に還元して、なおかつ臨床部門から臨床の検討をいただくという構図ですが、最終的には、このがんの臨床の先生方、主に臨床部門からの医療情報が患者さんに行くという形が想定されていました。我々がひとつ目指していますのは、がんの臨床部門の先生方と我々とが常にタイアップして常に情報交換を行い、かなり密なディスカッションをした結果、その情報の整理を行って、患者さんにかみ砕いた形での新しい形の情報提供ができないかということを考えていまして、今後新しく行う臨床研究も、普段から、先ほどロバート先生もおっしゃいましたけれども、より密なコミュニケーションを図りながらやっていきたいと考えています。

（英訳）

On the left hand side, we have the clinical cancer departments and over there are the basic research facilities. Both the facilities shall be interconnected such that the result of basic studies is transferred to the clinical section, providing a specimen. However, we are aiming, for a constant tie-up, communication and information exchange between the basic research and the clinical research for easy and better understanding. And in future, we shall achieve this, as mentioned by Bob earlier.

（スライド 3）

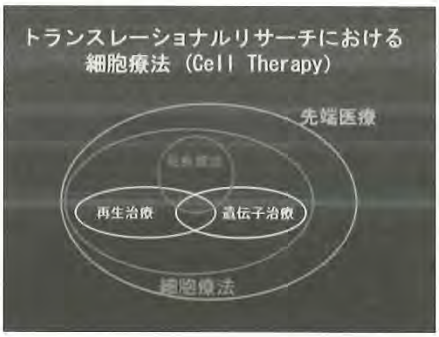
こういったアプローチでこれまでに最も成功した例をひとつお示しします。これは1999年に『Science』に出た論文ですが、ヒトの白血病の遺伝子解析を行っていまして、皆さん御存じのように、白血病には骨髄性白血病とリンパ性白血病という、大きく分けて２つの白血病がありますが、どちらの白血病になるかによって治療方針が全く異なります。つまり、このスタディーは、遺伝子を詳細に解することで、将来この白血病の患者さんがどういう治療を受けるかということを、遺伝子の解析の結果からある程度規定ができるということです。つまり、bioinfomatics（生物情報科学）なデータ、そういうリサーチの結果が臨床の診断もしくは治療につながっているという、非常に典型的ないい例ではないかと考えています。

（英訳）

For this approach, this is the most successful example and was featured in “Science” in 1999.

This is human leukemia, lymphocytic leukemia as well as myelogenous leukemia. However, the treatment for both is completely different. It can only be determined by in depth analysis of the gene responsible for this leukemia in the patient. Using such bioinformatics data could be helpful in treatment and therapy. However, this is one of the advanced examples of this case.

(スライド 4)

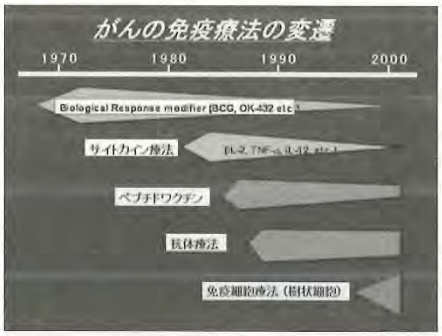


こういった成果に基づいて私たちは免疫療法というものをこれから行っていく予定なのです。免疫療法といっても様々な療法がありますが、私たちが目指すのは、免疫の細胞を使った細胞療法を中心としたストラテジーを行っていきたい。細胞療法は一般に先端医療として扱われているものの中に含まれるのですが、その中には、免疫療法だけではなく遺伝子治療、それから再生治療、そういったものを含めて、広く細胞を用いたがんに対する細胞療法というものを考えています。

(英訳)

Based on these results, I will talk about our plans for immunotherapy. What we are aiming at actually is the cell therapy using the immune systems of the cell. So in case of cell therapy, it is usually dealt within advanced medicine and included within advanced medicine. It is not just immunotherapy but also gene therapy and regenerative medicine and treatment are included so that for the cancer, cell therapy is being considered.

(スライド 5)

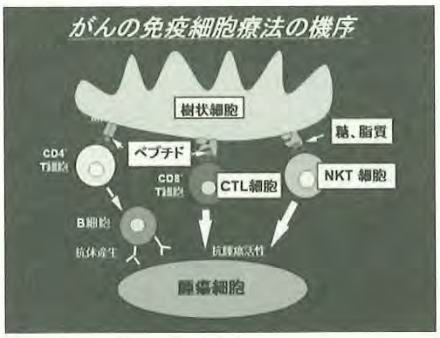


免疫療法は、皆さんが考えておられるよりもかなり長い歴史があります。ドクター・ウィルトロートが携わられていましたこの時代から、これは生物製剤、Biological Response Modifier という名前で言われていますけれども、このころから様々な免疫療法が試みられてきて、その後多くのサイトカイン、ペプチドワクチン、それから抗体を使った治療法が試みられており、抗体療法は今でも続いています。私どもが現在行っている免疫の細胞を使った免疫細胞療法自体は1990年の後半から主に行われるようになりまして、現在かなり花盛りの状態で行われています。

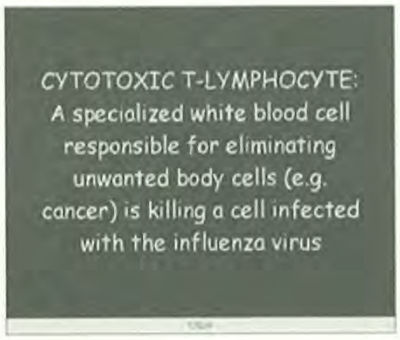
(英訳)

In terms of immunotherapy, as you may know very well, that it has a long history. And as Dr. Wiltrout has mentioned the various types of immunotherapy right from the Biological Response Modifier, has been developed. There have been cytokine therapy, peptide vaccine, and the also antigen therapy being developed. Since the late 1990s, we have developed the immune cell therapy.

(スライド 6)



(スライド 7)



実際に免疫の細胞を使った療法はどういう形でがんに対する効果が出るのかということを、簡単に絵にしてお示ししました。ここで非常に重要なキーパーソンは、この樹状細胞です。これはDendritic Cellと言うのですが、この細胞がいわゆる指揮官の役目をして、様々な免疫細胞にこうしろ、ああしろと指示を出す、そういう形の構図です。この樹状細胞をキーとして、直接がんを殺すことができるCTL細胞、これは細胞障害活性を持つ細胞ですが、それからB細胞から抗体を作らせるT細胞、それからNKT細胞、こういった様々なプレーヤーが、がん細胞を最終的にkillingできるプレーヤーです。

(英訳)

In reality, what are the actual aspects of the immune cell therapy against cancer? We have dendritic cells which act like a commander and provide instructions to various types of entities. So, the dendritic cell is a key person and CTL cell, along with T cell that induces Ab productions from B-cell and NKT-cell eventually kill the cancer cell.

実際にCTL細胞が細胞をどのように殺すかというビデオを準備していますので、見ていただきたいと思います。

(英訳)

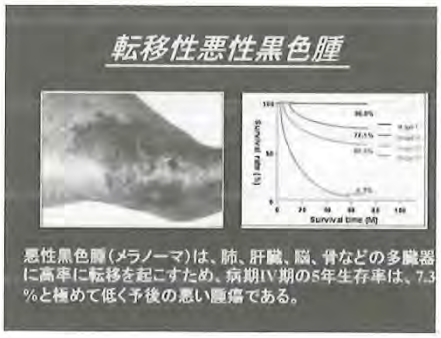
So, here is a video on how the CTL cell actually kills a target cell.

これは、ターゲットは今はやりのインフルエンザウイルスに感染した標的細胞で、これがCTL細胞です。この細胞が細胞にくっつきますと、細胞に穴を開けてこういったパーフォリンもしくはプロテアーゼを細胞の中に注入して、その細胞を溶かしてアポトーシスを起こして殺します。このようにターゲットの細胞が今死んでいる状態で、なおかつこのCTL細胞はどん欲にもこれを食べていますが、こういった形で、CTL細胞というのはがん細胞、もしくは今のウイルスに感染した細胞を殺すことができます。

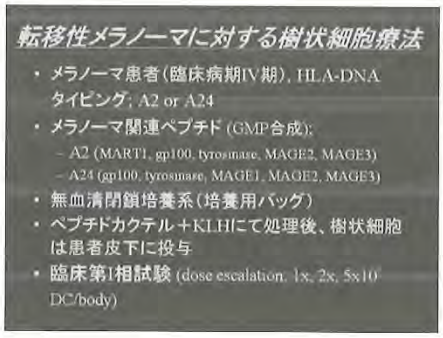
(英訳)

The targeted cell is the infected cell with the influenza virus. This is a CTL cell. Once CTL cell attached to another target cell, CTL goes into it and inject Perforine or Protease, therefore it causes apoptosis after melting this cell. Now, this cell is killed and 'eaten up'. So, the CTL can attack and kill the cancer cell or cancer-infected cell.

(スライド 8)



(スライド 9)



続きまして、実際に私どもが国立がんセンター、それから静岡がんセンターで行っている臨床研究についてお話しいたします。

(英訳)

During the clinical trials conducted at the National Cancer Research Institute as well as in Shizuoka Cancer Research Institute.

私どもが最初に取り組んだのが、転移性悪性黒色腫、一般にメラノーマと言われている非常に悪性度の高いがんであります。このがんは日本人の場合は足底部にできることが非常に多く、これは臨床病期がステージⅣなのですが、転移性のメラノーマになりますとこのように生存率が極端に悪くなって、非常に予後の悪いがんのひとつになっています。このがんは、肺、肝臓、脳、骨などの多臓器に高率に転移を起こすために、臨床病期Ⅳ期の5年生存率はわずか7.3%と極めて低く、予後の悪い腫瘍です。

(英訳)

We have worked on metastatic malignant melanoma and it will often happen in the bottom part of the feet among Japanese. This is stage IV metastatic melanoma, which is a very bad situation experienced by people. It would further metastasize to the lung, liver, brain, and bones, with a survival rate of only 7.3 percent in the five years, and very bad prognosis.

実際に、この腫瘍に対して私たちは樹状細胞という非常に有力な免疫細胞を用いて治療方法を開発、検討しました。対象の患者さんはメラノーマの患者さんです。ここで、HLAというタンパク質がありまして、これは主に白血病の患者さんに移植をするときによく出てくる言葉ですが、組織適合抗原という日本語を付けています。これは、要するにがん細胞を含めて自分自身と他人を識別するときによく出てくるタンパク質ですけれども、この場合もそのHLAというタンパク質が非常に重要なキー・ファクターになっていまして、A2というHLA、それからA24というHLA、この2種類のHLAを持つ患者さんに限ってこの治療を行っています。

(英訳)

In fact, against its tumor, we developed and examined the treatment using the effective anti tumor cell called the dendritic cell. A targeted patient is a melanoma patient. HLA protein is usually related with bone marrow transplantation of leuklemia. HLA protein, which we call as the major histocompatibility antigen (MHC). This protein is often utilized to differentiate oneself or another, and also in this case, HLA plays the significant role as a key factor. For this particular treatment, we choose the patient who has both HLA-A2 and HLA-A24 proteins.

用いましたペプチド、これはメラノーマ関連のペプチドですが、これに関しても、A2で5種類、A24で5種類、カクテルとして用いています。取り出した樹状細胞を1週間培養してimmatureなものを作った後に、このペプチドとKLHで処理した細胞を、

最終的に患者さんの皮下にinjection投与をしています。今回のデータは臨床第Ⅰ相試験として行われたデータで、投与細胞数を増やす、いわゆるdose escalationという形のスタディーです。

(英訳)

Using melanoma related peptides, we prepared a cocktail of five A2 and five A24 peptides. KLH has been processed as immature KHL, and then we give hypodermic injecting along with the melanoma peptide. This was the data used as clinical phase I trial so called the dose escalation study.

(スライド 10)

これは、実際に臨床研究で患者さんに投与を始める前に、こういったペプチドが実際に患者さんに使えるかどうか、つまり、こういったペプチドでCTLを誘導できるかどうかということに関して検討したデータをお示しします。

(英訳)

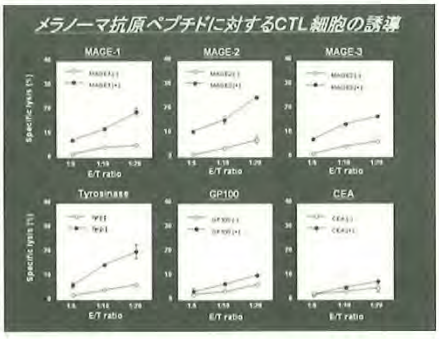
As shown here, this is before starting the clinical trials. We tested the ability of the peptide to induce the CTL cells.

こちらは、メラノーマの培養細胞を使ってどのようなメラノーマの抗原が出ているかというのをPCR法で見たものですけれども、非常に多くの抗原がいろいろな細胞で出ています。今回の臨床研究で使ったペプチドは、ここにありますようにA2が５種類とA24が５種類で、配列はここに書いています。

(英訳)

Using PCR method, we studied the expression of melanoma antigens in melanoma cell lines, which showed the expressions of a lot of antigens. Here are A2 and A24 (five cases each) peptide lists, which were used in the clinical studies. And their sequences are written here.

(スライド 11)

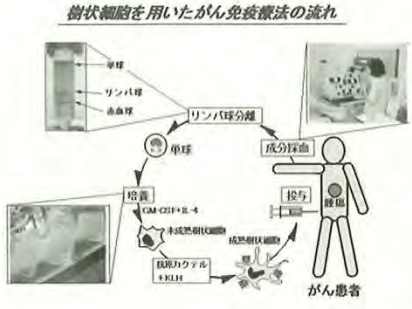


実際にある患者さんのリンパ球をいただいて、このペプチドに対するCTLの反応が出るかどうかをチェックしました。そうすると、これはA24が陽性の患者さんですが、このMAGE-1、MAGE-2、MAGE-3、Tyrosinaseの４種類のペプチドに対するCTL反応の陽性化が確認され、このペプチドは、少なくともin vitroでCTLを誘導できる活性があるということが確認されました。

(英訳)

We examined CTL response against these A24 peptide using lymphocytes derived from melanoma patients. You can see positive CTL responses against MAGE-1, MAGE-2, MAGE-3 and thyrosinase response in A24 positive patients, suggesting in vitro activity of these peptide to induce CTL response.

(スライド 12)

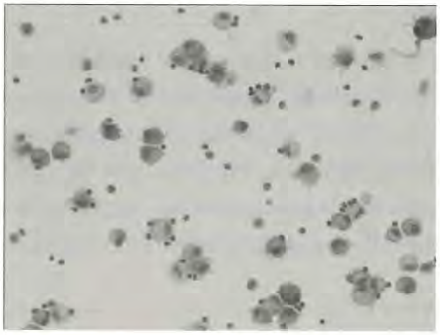


実際に細胞をどのようにして取ってどのようにして集めたかということを絵にして示しました。これは患者さんです。ここにがんがありますが、この患者さんから、主に腕の血管から、こういった成分採血の装置を使って主にリンパ球を最初に分離します。取り出したリンパ球を、このように、比重遠心法というのですが、この方法で単球という細胞を高率に分離します。この細胞をサイトカインというものを使って1週間培養して、最終的に先ほどのペプチドのカクテルとKLHというアジュバントのタンパクを用いて樹状細胞を成熟させたものを患者さんに皮下投与しています。

(英訳)

This shows how DCs were processed and obtained. From a cancer patient, blood was collected from the upper extremities. The lymphocytes, mostly the monocytes, were separated using density gradient centrifugation system and were then cultured along with cytokines for one week. Then the dendritic cells were matured using peptide cocktail and KLH-adjuvant protein and then subcutaneously injected into the patient.

(スライド 13)

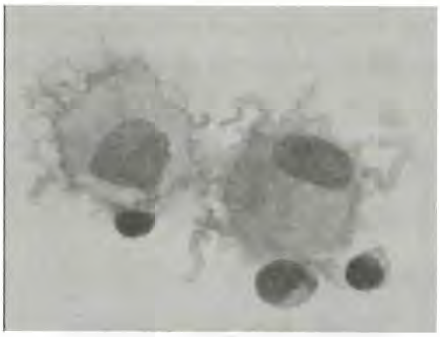


これが1週間培養した細胞の写真ですが、御覧になって一目でわかりますように、こういった大きな細胞がすべて樹状細胞で、比較しますと、こういった小さな細胞、これは正常なリンパ球ですが、明らかに細胞の大きさが異なることがおわかりになると思います。

(英訳)

This is the picture of one week-cultured monocytes. Dendritic cell is quite large and the smaller ones are the normal lymphocytes. Of course, the difference in size is very obvious.

(スライド 14)



これをもっと拡大しますと、このように樹状細胞は非常に多くの細胞の突起がありまして、核の位置が少し端に寄っている、少し変位していることが特徴です。正常のリンパ球と比べると、明らかに10倍近く細胞の大きさが大きいという、非常に特徴的な形態を持っています。

(英訳)

On higher magnification, you see the dendritic cell with its numerous dendrites and an eccentric nucleus. This is about ten times larger than normal lymphocytes.

(スライド 15)

転移性メラノーマに対する樹状細胞療法(第I相試験)

Case No.	HLA	DC injection (times)	Side effect	DTH peptide	DTH KLH	ELISPOT	Response
1	A24	1x10⁷(10)	Hepatic (II)	−	++	+	PR
2	A2	1x10⁷(10)	−	+	+	+	SD
3	A24	1x10⁷(3)	−	−	−	N.D.	(PD)
4	A2	2x10⁷(6)	−	−	−	+	PD
5	A2	2x10⁷(6)	Hepatic (I)	−	−	+	PD
6	A24	2x10⁷(10)	−	+	+	+	CR
7	A2	5x10⁷(10)	Hepatic (I)	+	++	+	PD
8	A24	5x10⁷(3)	Fever (I)	−	−	N.D.	(PD)
9	A2	5x10⁷(3)	−	−	−	+	(PD)

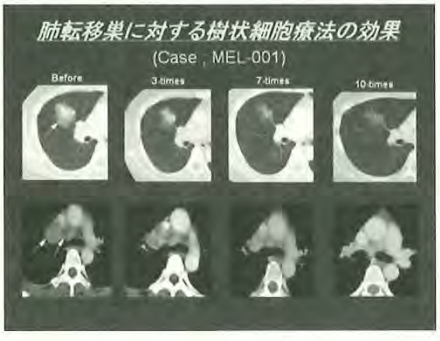
これは第I相試験のサマリーですけれども、今回は9例のフェーズIトライアルを行いまして、A2の症例が5例、A24の症例が4例エントリーされま

した。細胞数は、1×10⁷、2×10⁷、5×10⁷の樹状細胞を投与しています。最初に評価すべき安全性の評価ですが、肝機能が一時グレードⅡで少しGOT、GPTが上がった程度で、シビアなものは全く認められませんでした。それから、免疫応答のデータに関しても、まずそのCTL反応を見るELISPOT反応という検査がありますが、これは検査したすべての症例で陽性です。それから、使ったペプチドに対する皮内反応を行いました。皮内反応というのはアレルギーでもよく使いますけれども、ペプチドに対する免疫応答が起きている場合は陽性に出ます。これに関しても、3例で陽性を確認しています。最終的に得られた臨床効果ですけれども、腫瘍が全部消失したCRという反応が得られた方が1名、それから、腫瘍が半分以上縮小したPRという反応が得られた方が1名でした。

(英訳)

Here is the summary of the phase I trial. Among 9 cases enrolled, there are 4 cases of A24 and 5 cases of A2, all who given injection of DC ranging from 1 to 5 $\times 10^7$. Despite of a concern about safety issue, no severe side-effect was observed except mild temporary hepatic dysfunction. In case of immune-response, CTL activity was evaluated, using the ELISPOT assay. It was shown that all the tested cases were positive against melanoma peptides. The test for the peptide is quite similar to the allergy test. So, there were 3 positive cases for the peptide in DTH. The actual clinical response was 1 the complete response (CR), where, the tumor had completely disappeared and 1 partial response (PR) .

(スライド 16)

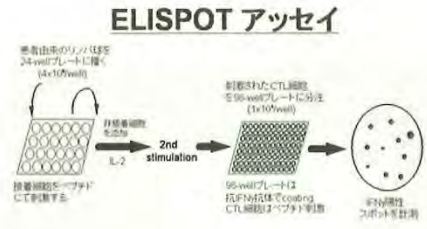


これはPRが得られた患者さんの肺転移の画像ですが、左から右に、順番に樹状細胞のワクチンの投与回数が増えています。これが投与前、3回、7回、10回投与して、こちらの方が右の肺の転移巣で、これは約4cm大の転移巣、それから、こちらの方は肺の付け根にある肺門リンパ節及び縦隔リンパ節という所に当たるのですけれども、かなり大きな転移がありました。投与を続けますとこのように肺転移巣の方は縮小して、最後は瘢痕（はんこん）状態になりまして、こちらのリンパ節も10回投与のころにはほぼ消失しました。

(英訳)

Of the positive response, PR in one patient, revealing a remarkable response in metastatic lesions of lung. From the left to the right, as the dendritic cell vaccination dose is increased from 3 to 10 times, metastatic lesions were further reduced and eventually disappeared as increasing the dosage.

(スライド 17)



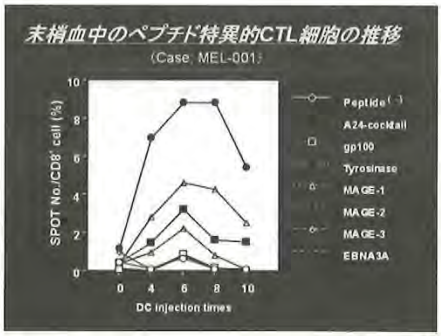
ここで非常に重要なことは、こういった反応がもし得られても、それがどういうメカニズムで効いているかということを科学的に証明しなくてはいけませんので、そのために私たちはELISPOTアッセイという名前のアッセイを行いました。これは、先ほど申しましたようにCTL細胞の数を量る検査です。ここにやり方を簡単にお示ししています。ワクチン投与を受けられた患者さんからリンパ球を取ってきまして、それを4×10⁶/mlの濃度でプレートにまきます。そのあとペプチドで細胞を処理した後に、IL-2を添加して1週間培養します。さらに1週間後同じ刺激を繰り返して、最終的に刺激されたCTL細

胞を別のプレートにまきまして、そのプレートにはインターフェロン-γの抗体でコーティングをしたプレートを使いますが、最終的にペプチドに反応したCTL細胞はインターフェロン-γというサイトカインを出しますので、反応が陽性の場合はこういったスポットが数多く認められます。最終的には機械を用いてこのスポットをカウントしました。

(英訳)

What is most important here is the kind of mechanism that is involved. And in order to prove it scientifically, we used the ELISPOT assay. Following is its method; take lymphocytes from the patient who takes vaccine and place them to a plate at the density of 4 $\times 10^6$. Initially, they were processed using the peptide and IL-2 followed by a second stimulation. The CTLs were incubated with target cells on anti-interferon-γ IFN-γ) Ab-coated so that interferon-γ was produced from stimulated CTLs. Those IFN-γ positive spots were observed in case of a positive response and number of positive spots was determined using a machine.

(スライド 18)

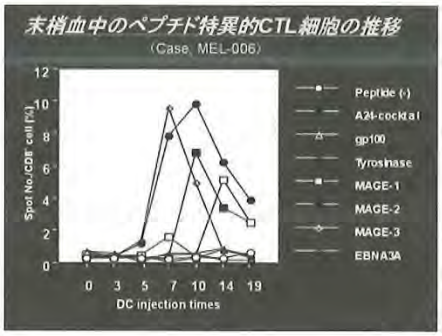


その結果が、これは1例目の患者さんの結果ですけれども、先ほどの、肺転移が非常によく縮小した患者さんのELISPOTのデータですが、横軸がワクチンの回数、縦軸がCTL細胞の数だと思ってください。これで見ますと、ちょうどこのクロストサークル、この黒い丸ですが、これがペプチド全体に対する反応を示しています。ワクチンを投与し始めるとすぐにこのCTLの反応が上がりまして、6回投与でほぼプラトーになって、10回目にはやや下がっています。この上下している反応は、臨床の画像のデータの腫瘍が縮小した結果と非常によく一致を認めました。

(英訳)

Here is the first case, where, lung metastasis has been greatly reduced. On the horizontal axis are the DC injections times and on the vertical axis, the numbers of CTL cells. The black circles show whole anti-peptide response as was seen in A24 cocktail. As can be seen, CTL frequency reached a plateau around six times injection, which gradually decreases as increasing the dosage. This response was very compatible with the clinical imaging data.

(スライド 19)

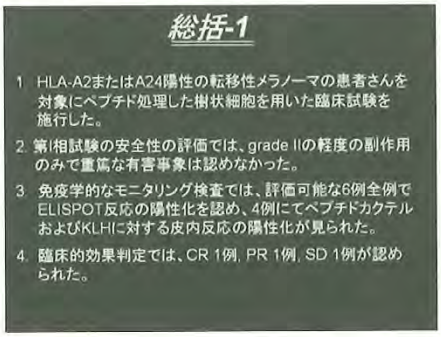


それから、興味深い症例がありまして、これはもう1例の、腫瘍が完全になくなった症例ですけれども、この症例の画像データはありませんが、この方の場合はなかなかELISPOTの反応が上がるのが遅くて、ワクチンを5回投与するころからやっと上がってくる段階で、ちょうどこの黒い丸が全体のペプチドに対する反応を示しています。それから、興味深いことは、この患者さんの場合は、これがまず1種類、MAGE-3です。それから、これがMAGE-2、これがMAGE-1で、異なる3つのペプチドに対する反応が時期をずらしてこのように出てきています。これを考えますと、複数のペプチドワクチンを使った場合でも、1種類のみの免疫反応が起こるのではなくて、複数のペプチドでそういう免疫応答を期待できるということがわかりまして、私どもが用いていますペプチドカクテルを投与する方法でも十分効果が期待できることがこの結果でわかりました。

(英訳)

Here is another interesting case, where the tumor was completely eliminated. There is no imaging data and the ELISPOT response was rather slow at first. Finally, after 5 injections, anti-peptide CTL response was seen, indicated as black circles. What is interesting in this case is the difference in response time between MAGE-1, MAGE-2, and MAGE-3. So, when considering a multi-peptide vaccine, the multivalent peptide-based DC vaccines can be inducing multiple CTL responses against cancer. So, the prescribed peptide cocktail could provide satisfactory result.

(スライド 20)

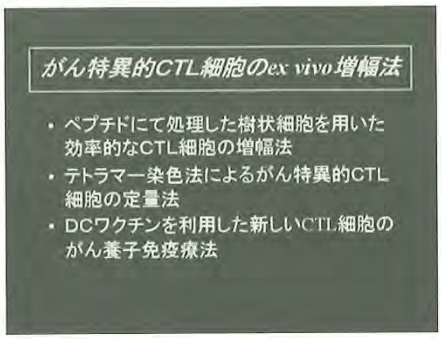


これは簡単に総括したものですけれども、今回のフェーズⅠの9症例では、安全性の評価では軽度の副作用のみで重篤な有害事象は認めませんでした。それから、先ほどの免疫学的なモニタリングの検査でELISPOT反応を見た症例では、6例全例で反応の陽性化を認めました。臨床効果といたしましては、全部腫瘍がなくなった症例が1例、半分以上なくなった症例が1例、腫瘍の増殖を認めなかった症例が1例という結果です。

(英訳)

Here is the summary of the phase I, where, all 9 cases were checked for side effects and immunological responses. No serious adverse effect was reported. As for the immunological monitoring, there were 6 cases with positive ELISPOT response. And clinical response was one CR case, one case with a partial response, and 1 case with a stable disease.

(スライド 21)



これが前半のお話で、現在このメラノーマに対する樹状細胞療法はフェーズⅡに入っていまして、フェーズⅠは9症例で終わりまして、一応論文報告も行っています。フェーズⅡに関しては、国立がんセンターで6症例終了していまして、当然、静岡でも6症例、現在12症例追加していまして、あと6症例追加する予定で、全部で18症例集まった時点で結果を報告できると考えています。

(英訳)

This concludes the first half of my discussion. And regarding dendritic cell therapy against melanoma, now we have proceeded to phase II. Unlike phase I with 9 cases as reported in this paper, for phase II, the National Cancer Institute and Shizuoka, both have 6 cases, altogether 12 cases have been enrolled. Furthermore, 6 additional cases are going to be joined. With a total of 18 cases, we will be able to report a more accurate result.

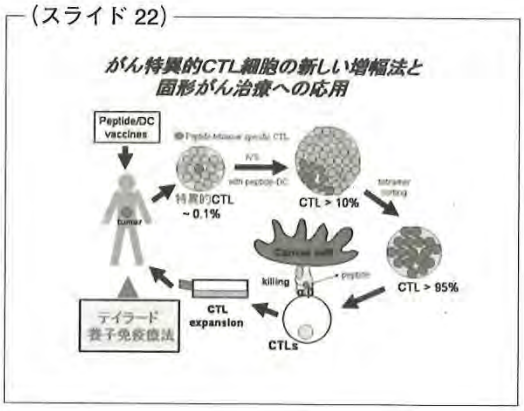
後半のお話ですけれども、今までの話は外から樹状細胞を投与して体の中でCTLの免疫反応を起こすというストラテジーでしたが、私たちはそれと平行して免疫療法、つまりワクチンを受けた患者さんから少し増えたCTL細胞を一度体の外に取り出してそれを体外、ex vivoでさらに増幅するという、まだ治療までは行っていませんけれども、そういう方法を検討しています。方法は、テトラマー染色という方法を用いてがん特異的なCTL細胞の数を定量することができます。この方法を用いていくら増えたかということを量りました。この方法は、将来DCワクチンを利用した新しいCTL細胞のがんの養子免疫療

法に使える可能性があります。

(英訳)

The second half of my talk includes the ex vivo expansion of the immune cells derived from previously vaccinated patient. We have not yet achieved the clinical application but we plan to do so soon. The method includes tetramer staining-based measurement of cancer-specific CTL cells. Using this method, we have measured the expansion in the CTL cultures. In future, this method can be used as a cancer adaptive immunotherapy.

(スライド 22)



今お話ししたやり方を簡単に絵にまとめたものがこれです。この患者さんはワクチン投与を受けています。先ほどの樹状細胞等、あるいはワクチンを受けた患者さんです。ワクチンを受けた患者さんの体の中で何が起こっているかと申しますと、ここに赤い細胞がありますが、これがいわゆるがんを殺すことができるCTL細胞だと思ってください。この時点では、いかんせん非常に頻度が少ないです。この時点ではいくらワクチンを打ったからといっても血液の中にほんの少数、ここに0.1%以下と書いていますが、恐らく1万個に1個あるかないかくらいの頻度のCTL細胞しかありません。

(英訳)

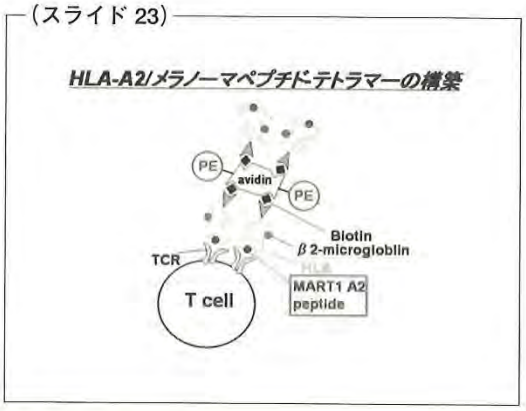
This chart summarizes the proposed idea. Here, the patient has already been vaccinated with the peptide-pulsed dendritic cell. The red-colored cell shows the CTL that can potentially kill the cancer. The frequency of this would be very small. Irrespective of the vaccination that one receives, a very small percentage, about less than 0.1% of CTLs would be present in the blood, i.e., about 1 out of 10,000 cells.

この細胞を一度体の外に取り出して、さらに外で刺激を加えますと、この0.1%以下の比率が10%以上にこの赤い細胞が増えてきまして、増幅することができます。ここまで増幅できますと、私どものtetramer sortingの方法を使って、赤い細胞だけ濃縮して抽出することができます。純度が95%以上のCTLで、恐らくこのCTLのほとんどはシングルクローンに近い非常に純化されたCTLになると考えています。最終的にこのCTLががん細胞を殺せるという確証を得た後、さらにこのCTLをフラスコの中で刺激してexpansionをしまして最終的に患者さんに戻すというストラテジーを考えています。言うなればテイラード養子免疫療法といえるようなストラテジーの治療のモデルです。

(英訳)

However, this can be increased to about more than 10%, by isolating this red cell and expanding it ex vivo, which could be injected into patient again. At that point, we isolate the CTL using tetramer sorting, in order to get up to 95 % pure CTL, which would be almost similar to single CTL clone. Once proved that CTLs can kill cancer in vitro, we would activate the CTL, and finally, inject it into the patient. This strategy should be actually called a model of tailored adoptive immunotherapy.

(スライド 23)

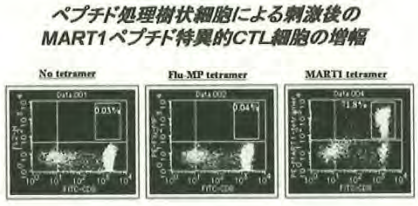


今お話の中で出てきたテトラマーというのはどういうものかという話ですが、これは、がんのペプチドに特異的なCTLに結合してそれを染色することができます。つまり、こちらにCTL細胞、T細胞がありまして、T細胞はT細胞の表面のレセプターを介してこのテトラマーに結合することができます。このテトラマーは、アビジン、ビオチンの4量体からなっていて、それぞれの4量体のそれぞれの末端にはHLAのタンパクと、この場合はA2ですけれども、ここに標的のペプチドが乗っていまして、このコンプレックスをこのT細胞の受容体が認識するという図式です。

(英訳)

Since we know about the tetramer peptide-specific CTL complex, we are able to stain CTL or T-cell, as shown on the bottom left, through the TCR receptor that can bind to the tetramer. The Avidin-Biotin tetramer consists of four arms which has HLA and peptide complex at the very end of each. This structure shows that T-cell recognize these HLA-peptide complex.

(スライド 24)

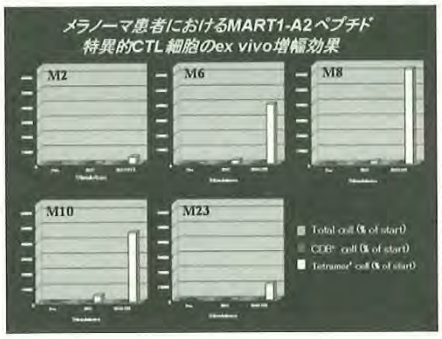


これが、体外、ex vivoでexpandをしてそれをテトラマーで染色した結果です。ここに非常に濃く染まっているpopulationがありますが、これはMART1のA2のペプチドに特異的なCTL細胞のpopulationで、これをテトラマーで染めると、このように71.8%の細胞が刺激をした後増幅して増えているという結果です。

(英訳)

And over here are the results obtained, during the tetramer staining, for the ex vivo expansion. Towards the right is MART1 A2, peptide specific CTL cell. And with the tetramer staining, the frequency of MART1 A2 tetramer positive CTL increased up to 71.8% after ex vivo stimulation.

(スライド 25)

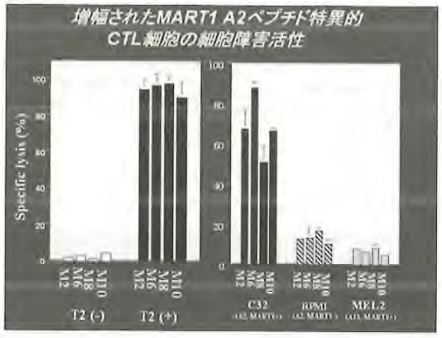


この方法論を、わたしたちは、HLAがA2の患者さんに対してMART1-A2ペプチドを使ってex vivoで増幅を繰り返して5症例で検討した結果、すべての症例でそのCTLを増やすことが可能でした。ただし、これは個体差がありまして、50倍くらいの増幅から700倍以上の増幅まで非常に幅広いばらつきがありましたけれども、ほとんどの症例でこういったペプチドに特異的なCTLを体の外で増やすことができました。

(英訳)

And this methodology, we examined 5 cases of HLA-A2 patients using MART1-A2 peptide, there is a great deal of variability but for almost all cases, peptide-specific CTL was able to be expanded ex vivo. Besides, there are some individual cases that make 50 to over 700 times differences of increase, however in most cases, specific CTL against peptide can increase outside body.

(スライド 26)



実際に増やしたCTLの活性ですけれども、こちらに書いてある右のパネルのほうに注目していただきたいのですが、これはメラノーマの培養細胞を示しています。この中で唯一殺すことができる活性が出たのが、このC32というメラノーマの細胞のみでした。この細胞は何かといいますと、HLA-A2が陽性でMART1が陽性、つまり、HLAがA2拘束性で、なおかつMART1が発現しているメラノーマの細胞のみ殺すことができました。つまり、このCTLはHLAの拘束性であり、なおかつペプチド特異的であったということがこの実験の結果で証明されました。

(英訳)

As for the killing activity of increased CTL, it is as shown on the right hand panel. As to melanoma cell lines as target cells, only one was C32 with the killing activity. The reason why CTL killed C32 alone seemed that it expressed both HLA-A2 and MART1 protein. Therefore, we demonstrated that CTL killing was both HLA-A2 and MART1 specific.

以上の総括ですが、簡単にまとめますと、まずex vivoの今回お示しした増幅法では、特異的なペプチドに対するCTLを増幅することができました。その比率は、培養前後で0.16%から46.5%まで増加を認めましたが、テトラマー陽性CTL細胞の絶対数も、185倍から960倍まで非常に幅広く増幅することができました。それから今回、5例のメラノーマ患者さん由来のMART1-A2テトラマー陽性CTL細胞は、MART1が陽性でHLA-A2が陽性のメラノーマ細胞にのみ細胞障害活性を示しました。

(英訳)

So, to wrap up, for ex-vivo expansion method, we were able to expand the frequency of specific CTLs from 0.16% to 46.5%. Tetramer-positive CTL cell actual number has been increased from the range of 185 times to 960 times with that variability. And this time for the five cases of melanoma, we developed MART1-A2 tetramer-positive CTL cells. For only target cells with both HLA-A2 and MART1 positive, we were able to see killing activity.

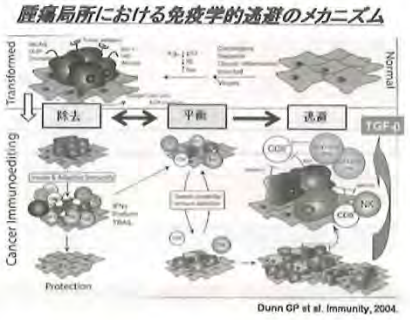
ここのお話はここまでですが、現在このプロジェクトは、個々のCTLの取れたクローンに関しては今、T細胞の受容体の遺伝子の解析を行っていまして、より詳細にそういうCTL細胞の検索が進んでいるということです。

(英訳)

Now, apparently for this project, for specific CTL clones, T-cells receptor gene analysis has been performing and further detailed CTL study is ongoing today.

(スライド 27)

(スライド 28)



ここで少し話が変わりまして、あと２つ最近のトピックスをお話ししたいと思います。まず１つ目は、先ほどドクター・ウィルトロートの話でも出てきましたが、TGF-βの話です。免疫療法はNCIのDr. Rosenbergのところで世界的に主導権を握られていろいろ新しい試みをやられていますが、先ほどワクチンの話が出てきましたけれども、もう昔ながらの正攻法の方法論ではどうも駄目らしいということです。つまり、かなり大きながんを持った患者さん、いわゆる進行がんの患者さんに対してまともな方法で攻めていたのではどうもよくない、旗色が悪いということはコンセンサスが得られているのですが、それでは次に何をやるかという話になります。

(英訳)

Now, changing the subject a little bit, there are two other topics that I would like to share in terms of recent developments as Dr. Wiltrout had mentioned regarding the TGF-β earlier. For the immunotherapy at Dr. Rosenberg's lab, he has taken the global leadership and new clinical trials have been made in many ways. As we touched upon vaccination, the old conventional method is no good, meaning that patients with large advanced cancer, the conventional approach is not good. It's not going to work and there is a consensus with that. Then what comes next.

特に進行がんの患者さんでは、免疫抑制、つまり免疫学的には逃避のメカニズム、つまりがん細胞がその免疫細胞の網の目をかいくぐって増殖するというメカニズムがあることは間違いないのですが、それがどうやって起こっているかについてはまだ詳細はよくわかっていません。しかし、ここを治療のターゲットにすることはできます。つまり、進行がんの患者さんで免疫系を抑えている分子を同定してその活性を抑えてやる、あるいはそういった分子に対する抗体を作る、そういったことで免疫抑制に対するsuppressionを取ってやるような治療、これが次の恐らく非常に重要なターゲットになるのではないかと考えていまして、いくつかの臨床研究をやっている人たちもそういうように言っている方が多いです。

(英訳)

Especially, if the advanced cancer patient is immunosuppressing or the evasion where the cancer cell will survive by evading the surveillance and how this is being carrying out, the details we do not know about. But one can make this a target of the therapy for the advanced cancer patients. Some specific molecules suppressing immune response in advanced cancer patients should be overcome using antagonists or functional antibody against immune-suppressing molecules. Those molecules will be an important target in the future, we believe, and there are a number of people that are saying that.

ここでは、そういった進行がんで免疫学的な逃避のメカニズムを簡単に絵で示しています。つまり、がん細胞がいきなり出てくるのではなくて、正常細胞があるメカニズムでがん化するということがわかっていますが、ここに正常細胞からがんの細胞ができたとします。普通は、通常の健康に近い人といいますか、正常な免疫機能を持っている人は、１個や２個のがん細胞がもしできたとしても、それは免疫系の力で除去されます。プロテクションが機能して、がん細胞はなくなります。なくなった状態でまた正常な細胞に戻るというメカニズムがあります。

(英訳)

And for the advanced cancer, the immunoevasive mechanism is shown in terms of a simple chart. The some normal cells happen to become carcinogenic. And healthy immunofunctioning person, even if you have one or two cancer cells with the help of the immunity, one will remove this, meaning that you will go back to the normal cell, that's the mechanism.

しかし、何かのメカニズムでこのがんを十分に排除できない現象がもしありますと、これが平衡状態、つまりがん細胞が残ったままの状態が得られます。こうなりますと、ここに線を引いて、てんびん秤が免疫抑制に傾くと、こちらに傾いてがんがどんどん増殖し、あるいはこちらにてんびんが傾くと、免疫系が賦活化されて残っているがんがなくなるという、こういう平衡状態が恐らくがんの局所ではあるのではないかということが提唱されています。これは2004年の論文のダンらの報告です。つまり、この逃避のメカニズムが働く、つまりてんびん秤がこちらに動くメカニズムで最も重要な働きをしているの

が、恐らくこのTGF-βであろうということです。TGF-βの働きの中で一番重要だといわれているのは、抑制性のＴ細胞、これはT-reg、regulatory T cellというのですが、この細胞を増幅し、さらに賦活化する機能がTGF-βにはありまして、それは直接的、あるいは間接的にもですが、この辺りが恐らく今後の新しいimmunotherapyのターゲットになるのではないかと考えています。

(英訳)

But for some reason or the other, one is not able to remove the cancer properly, in which case you have equilibrium. Well, with the cancer cell still remaining, you will have that status where you cannot draw a line. It is just like a balance where if it goes to the right hand, immunosuppressive, that means cancer will increase more. But if it goes to the left hand, the cancers will be removed. So, there must be as an equilibrium in the case of local circumstance of the tumor and this is according to the Gavin P. Dunn report of 2004. Evasion means that TGF-β is the one that is playing the most important role in this equilibrium picture where the suppressive T-reg, regulatory T cell is acting. TGF-β is thought to be able to increase and activate regulatory T cells . This would be the good target for the immunotherapy in the future.

(スライド 29)

次に、これはまた別のトピックスになって申し訳ないのですが、がんの代替療法についてのお話を少しさせていただきます。

(英訳)

Now, this is changing the subject, forgive me. As for the alternative medical therapies for cancer, I would like to touch upon.

これは免疫療法にも関係する話かもしれませんが、2002年ですが、ハーバードのメディカル・ドクターのウェイジャーが、『Annals of Internal Medicine』というジャーナルにがんの代替療法についての考え方を示す論文を発表されています。この論文から非常に有益な情報が得られます。NCIにはNCCAMというがんの代替療法の研究を積極的に進めている組織がありますが、この論文はそれにも関連しまして、現在考えられるありとあらゆる代替療法、代替療法といいますのは、現在の既存の療法に取って代わるというのではなくて、そういった療法をサポートするとか、あるいは標準的な治療方法が使えないような場合にそれに代わって治療として検討される可能性があるといった治療方法と考えていただいてよろしいと思うのですが、この論文では、約270個の過去の文献、それから臨床試験のデータに基づいて、がんの代替療法の有効性と安全性をまとめています。その代替療法の中には、もちろん食事療法あり、ビタミンＣ・ビタミンＡ・ビタミンＥのサプリメントあり、それから、acupuncture、鍼灸です。それからマッサージ、運動療法、心理療法、様々な代替療法についてディスカッションを論文でしておりまして、この中で、こういったものを大きく４つの判定に分けています。「推奨できるもの」、「受容できるが場合によっては推奨できる」あるいは「ただ受容はできる」、４は「反対である」つまり「これはやらないほうがいい」、そういった４つの大きな判定に分けています。

(英訳)

As for this matter, it may be related to the immunotherapy in the following sense. In 2002 actually, Dr. Weiger, M.D. from Harvard Medical School has written a paper in "Annals International Journal", where you can get very useful informations. NCCAM organization in NCI, whose activity is studying the alternative medical therapies for cancer and this paper are related to that; all the alternative methods that one can think of today, are not that we

will replace the current therapies, but to support the current therapies. For the cases where standard therapies cannot be applied, one might think about alternative medicine. This is the kind of alternative therapies I was talking about. And in Dr. Weiger's paper which reviewed past 270 literatures, the safety and efficacy of cancer therapy has been talked about and you've got vitamin C, vitamin A, vitamin E, and so forth, the diet method of supplement, and acupuncture, massage, exercise and psychological therapy. So, for all of these alternative medical therapies, it is discussing. And there are four stages of judgment; one is recommendation and secondly accepting, sometimes recommendable, thirdly accepting, fourth opposing not to do. So those were the four stages of decisions that it has categorized.

この論文では、残念ながら免疫療法に関しては、もちろん免疫療法は今NCIでも大きなプロジェクトの柱のひとつになっていまして、市民権も得られているので、免疫療法についての詳細な解釈はないのですが、それ以外の代替療法に関して非常に有益なデータがここに詰まっています。結論は「可能な限り科学的に証明されたエビデンスに基づいたがん治療法の開発」、これは研究者が開発すべきなのですが、患者さんにとってはそういった治療方法の情報を探すということが非常に大事ではないかと結論されています。

(英訳)

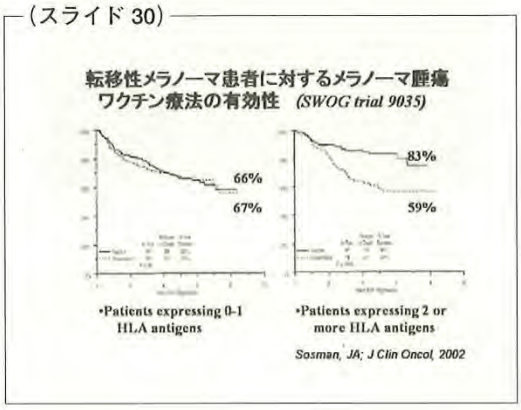
And for the cancer immunotherapy, NCI is now making this a major pillar. As for immunotherapy, no interpretation given in this paper but for anything else very useful data is included in this paper and the conclusion is that to develop the cancer therapy based upon scientific evidence and to seek such treatment method or related information is really important for the cancer patients in question .

このスライドを出しましたのは、実は日本では代替療法についての考え方が多少欧米とは異なる向きもあると思います。ただ、現時点では、民間療法という考え方で、免疫療法の効果をうたった健康食品的なものもありますが、やはり実際には、こういったできる限り科学的に証明されたエビデンスがないものについては、なかなか推奨レベルまで行くのが難しいということがいえるのではないでしょうか。

(英訳)

As for alternative therapy thinking, it may be a little bit different in between Europe or US and Japan. Thinking about private medical therapies such as health food or supplement approach, those are not scientifically proved and evidenced in their efficacy, therefore it is difficult to reach the recommendable level. I think we can say that.

(スライド 30)



その科学的な根拠という話ですが、1例紹介させていただきます。転移性メラノーマの患者さんに対するメラノーマの腫瘍ワクチン、これはメラノーマの腫瘍自体をワクチンとして使ったアメリカのスタディーで、SWOGの9035というトライアルですが、2002年の論文です。このスタディーの結果を見ていただきますと、HLA抗原が2種類以上出ているがんに関して検討すると、このように治療群がコントロール群に比べて非常に良好なsurvivalを示しました。これは、かなり長期に、10年近くフォローしていまして、症例数も100例近くありますので、ランダマイズドされた非常にしっかりとした臨床試験で、転移性メラノーマの患者さんに対するワクチン療法の有効性が示された報告です。

(英訳)

That scientific basis or evidence, I would like to share with you one example; for the metastatic melanoma patient, there is the melanoma tumor vaccine therapy, SWOG trial 9035, it is cited from the

paper in 2002. This study demonstrated that melanoma patients with cancers having more than 2 HLA antigens, has a very good survival. Over time this has been followed and there are close to 100 cases and it's a very well-randomized clinical trial where the efficacy of tumor vaccine has been proven.

(スライド 31)

それでは、最後に研究所の紹介をこの席を借りて少しさせていただきたいと思います。これが正面玄関です。

(英訳)

Given the opportunity, I would like t introduce our institute. This is the front facade.

(スライド 32)

現在、静岡がんセンターの研究所では非常に最新鋭の機器を装備していまして、こちらのProteomics Analyzerはプロテオミクスの研究の機械、それから、これが遺伝子解析をしますGene Chipの機械、これがNano LCの機械で、これもプロテオミクスの解析機器です。こういった新しい機械が3階のフロアに搬入されています。

(英訳)

Right now, at the Shizuoka Cancer Center Research Institute, we have the most advanced equipment for proteomics and genomics is set located on 3rd floor; it includes the proteomics analyzer, Gene Chip system, and Nano LC equipment, which is also a proteomics analyzer.

(スライド 33)

これは当部でやっております2次元電気泳動解析システムの構築ですが、このシステムはほぼ構築されていまして、30cm大の大きなゲルからこういったがん由来のタンパク質をスポットに分けて、それをスキャナーで認識した後、この一個一個のスポットのゲルをピッキングして、最終的にマスで同定するという流れが確立されています。

(英訳)

This is the two-dimensional electrophoresis analysis system working now; divided image scanner and spot-picker. The scanner can recognize spot images and spot-picker can pick up individual one of interest. This is followed by the mass spectrometry analysis.

（スライド 34）

（スライド 35）

最後に強調させていただきたいことがありまして、実は3階のフロアには細胞療法センターという、いわゆるCPC（Cell Processing Center）の施設があります。私どもは、免疫の細胞療法をこれからやっていく上で、従来行っていましたセミクリーンルーム程度の施設では将来太刀打ちができないということもありまして、今回、こういった非常に最新鋭、かつ非常に無菌度の高い施設の建築をお願いしました。

これは、いろいろなシミュレーションがもう始まっていまして、中では、このように宇宙服のような無塵衣を着て細胞を調整するいろいろな作業を行っています。

恐らく4月までにはこういったシミュレーションが完了して、夏までには現在のメラノーマのプロトコル、それから別のがんのプロトコルも始めたいと考えています。

（英訳）

And last but not the least, on the third floor we have the Cell Processing Center or the CPC facility. Since a semi-clean room is not good enough for immune cell therapy, we've insisted on the state-of-the-art, very clean level of the building including the usage of these astronaut-like clothes.

Various simulations have already started, and we work on cell processing and other duties including wearing highly sterilized clothes as you see in this slide.

Those simulations would be completed by April and then by summer, the melanoma protocol in question and other cancer protocols would begin

（スライド 36）

（スライド 37）

(スライド 38)

最後にこの席を借りて、うちのスタッフの紹介をさせていただきます。

(英訳)

Despite of numerous opportunities, I was unable to introduce my staff, during the presentation.

彼が丸山君で、主にMolecular Biology、特にTCR（T Cell Receptor）遺伝子解析をやっている人です。それから滝川さん、鈴木さん、彼女たちは一応プロテオミクス関係を中心にやっている研究員です。それから劉さんは中国から来られた留学生で、彼女は今、Stem Cell Biologyを主にやっています。川口君は、Molecular Biology関係を丸山君と一緒にやっています。田井さんは今、cell cultureの培養とsorterの方の実験をされています。大下さんは、現在主にCPCのほうのGMP文書の作成等々の仕事をしていただいています。

(英訳)

Over here, this is Dr. Maruyama is involved in molecular biology, especially TCR (T Cell Receptor) gene; Ms. Takikawa and Dr. Suzuki, they are proteomics researchers; Dr. Liu from China, is an exchange student involved in stem cell biology; and Mr. Kawaguchi is working on molecular biology along with Dr. Maruyama; Ms. Tai is working on cell culture and sorting experiment; Ms. Oshita is currently involved in CPC work, mainly producing GMP (Good Manufacturing Practice) documents.

中国におけるがん予防対策の現状と研究の進展
Status of cancer prevention and control in China and research advance

中国浙江大学医学院付属第二医院教授
鄭　樹（ツェン・シュウ）

中国浙江大学医学院付属第二医院教授同大学がんセンター所長
Professor and Scientific Director, Cancer Institute of Zhejiang University
鄭　樹
Shu Zheng

略歴（Curriculum Vitae）：

1949－1952　中国浙江大学医学部
Undergraduate, Faculty of Medicine, Zhejiang University, Medical College

1952－1955　中国浙江大学医学部博士課程
M.D. Faculty of Medicine, Zhejiang Medical University

1956－1958　中国上海第一医科大学がん病院
外科病理学卒後研修プログラム
Surgical Pathology Postgraduate Training Class, Shanghai First Medical College Cancer Hospital

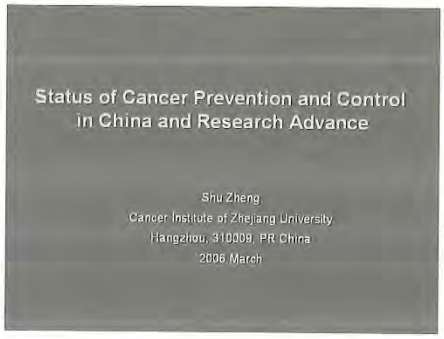
1980－1982　米国ピッツバーグ大学NSABPセンター客員研究員
Visiting Scholar, University of Pittsburgh, NSABP Center, Pittsburgh, USA

1981－1981　英国セントマーク病院
「大腸疾患」課程
Disorder of the Large Intestine' course, St. Mark's Hospital, UK

1983－1996　中国浙江医科大学学長
President, Zhejiang Medical University

1999　中国浙江大学医学院付属
第二医院教授同大学がんセンター所長
Vice president, Developing Committee, Zhejiang University

(Slide 1)



Today, I want to introduce about the cancer control and prevention situation in China, and some research in my cancer institute.

(和訳)

本日は、中国におけるがん予防対策の現状及び私が所長を務める中国浙江大学がんセンターの研究について講演します。

(Slide 2)

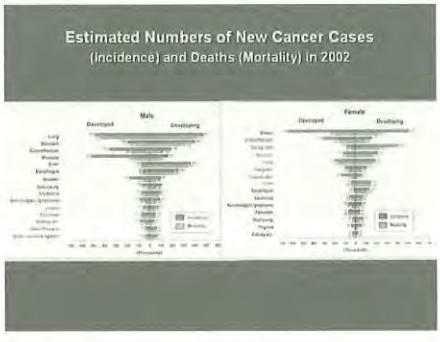
And this is a map for introduce. In China, the data of the cancer incidence is not registered as a nation wide. But the data for these 4 cities and 4 counties are sent to UICC and published in the Volume VIII. So the presentation the data shows the current cancer

situation and its incidence in 4 big cities, Beijing, Shanghai, Tianjin and Wuhan, and also 4 other eastern counties.

(和訳)

こちらの地図を御覧ください。中国のがん発症率のデータの記録は全国規模では行われていません。しかし、この4都市と4郡のデータはUICC（国際対がん協会）に送られ第8巻に掲載されています。このデータの基となった都市のうち、北京、上海、天津、武漢は中国の大都市で、他の4カ所は中国東部の郡になりますが、中国のがんの現状と発症状況を示しています。

(Slide 3)

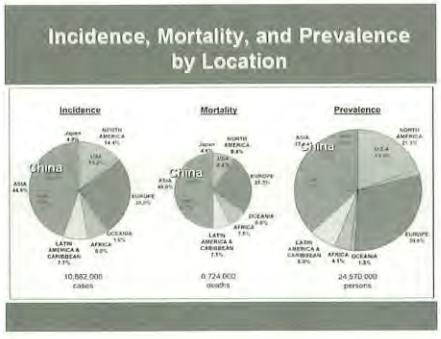


This is the comparison between the developed country and the developing country. The incidence of lung cancer, stomach cancer still go up, and the liver cancer is rapidly increasing.

(和訳)

これは先進国と発展途上国の比較です。中国はまだ発展途上国です。肺がん、胃がんの発症率は上昇しており、肝がんも急速に増えています。

(Slide 4)

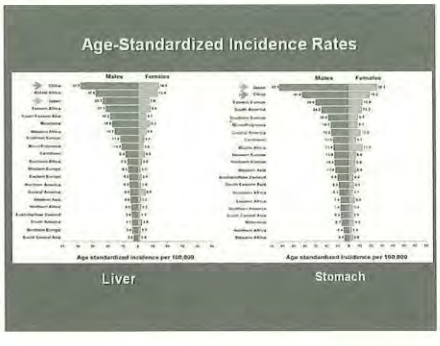


In China the percentage of mortality incidence is just equal to the population base, one-fifths in the global. So the incidence is 20% and the mortality is 23%.

(和訳)

中国における死亡率は人口に比例し、世界の1/5を占めています。発症率は20%、死亡率は23%となっています。

(Slide 5)



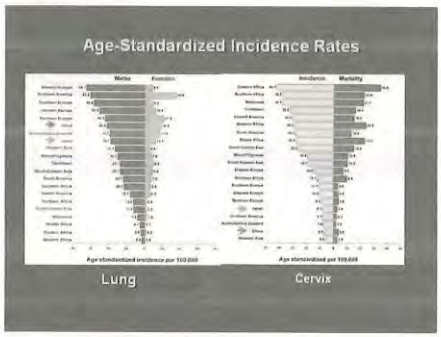
Now looking at the type of cancer of classification by countries, China is in the first place for the liver cancer incidence, and Japan is in the third place. And the stomach cancer incidence, Japan is in the first place, and China is the second however, China is in the right behind so that China could take the first place.

(和訳)

これはがんの種類ごとの国別比較を示しています。中国では肝がんの発症率は世界第1位となって

います。日本は第3位です。胃がんについては日本が世界第1位、中国が第2位なっています。胃がんについては中国が日本を追いかけている状態です。

(Slide 6)

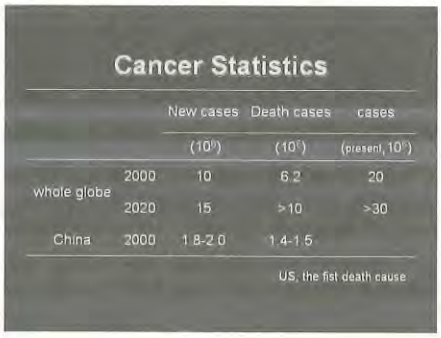


As you see, about the lung cancer, China is higher and Japan is very closely behind. The cervix cancer, in China it was rather lower but maybe 20 years ago this was higher and used to be ranked as the first place in the world. Because of the cervix prevention in the pre-cancer stage, its ratio in Europe, the US and Asia including Japan has been decreased.

(和訳)

肺がんについては中国の方が多く、日本はそれに近接しています。子宮頸がんについては中国の発症率は比較的低いのですが、20年前はこれより高く、世界第1位の発症率でした。これは子宮頸がんの発症前段階での予防対策を行ったためで、日本、欧米においても減少しつつあります。他のアジア諸国も同様です。

(Slide 7)



Cancer Statistics

		New cases (10^6)	Death cases (10^6)	cases (present, 10^6)
whole globe	2000	10	6.2	20
	2020	15	>10	>30
China	2000	1.8-2.0	1.4-1.5	

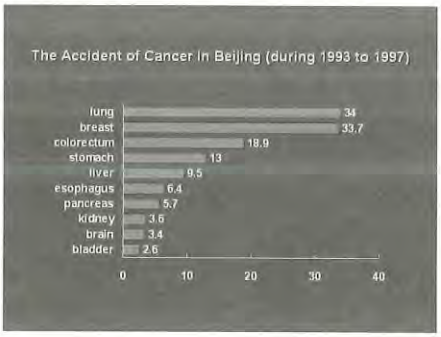
US, the fist death cause

And the cancer incident statistics by 2020, the new cases in the world may be 15 millions. As well as that of China by 2000, it was 1.8 to 2.2 millions and the death rate is still very high.

(和訳)

2020年のがんの予測については、世界で新規症例数が1500万例となっています。中国における2000年における新規症例数は180～220万例でした。そして死亡率はまだとても高い状態です。

(Slide 8)



And this is the map of Beijing situation. Beijing is one of big cities in China. The lung, the breasts, colorectum, stomach, and kidney are major incidents.

(和訳)

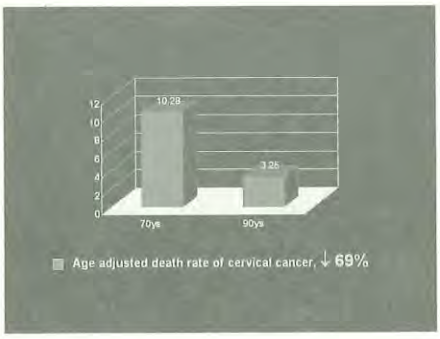
これは北京の状況です。北京は中国の中で、大都市のひとつです。主な発生するがんの種類としては、肺がん、乳がん、結腸直腸がん、胃がん、肝がんがあります。

This is the situation in big cities in China. The lung cancer is still placed as the first. The stomach cancer is in the forth, and the colorectum and the breasts incidents are rapidly increasing. And the esophagus is getting less, and here we didn't see the cervix cancer. So the cervix cancer is lower ranked.

(和訳)

これは中国の大都市の状況です。肺がんが1番多く、胃がんが4番目、結腸直腸がん、乳がんが急速に増えています。食道がんは克服しつつあります。子宮頸がんについてはここに載っていませんので、もっと下の順位になっているということになります。

(Slide 9)

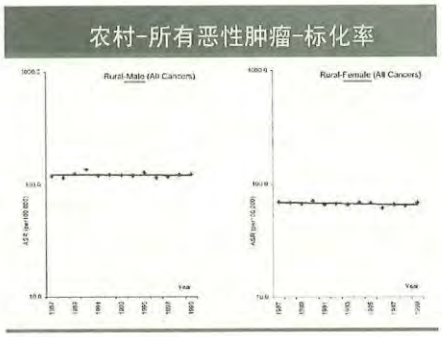


Comparing with the data of 1970s and 1990s, due to the prevention treatment strategies, the female cancer death rate has been down to 70% decreased.

(和訳)

1970年代と1990年代を比較すると、子宮頸がんの死亡率はほぼ70%も減少しています。これは予防対策が取られたためです。

(Slide 10)

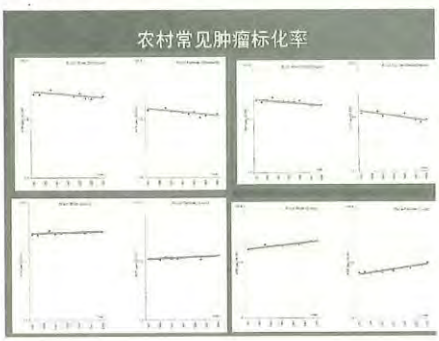


This is cancer incidence ratio of male and female in rural areas. As you can see, all kinds of cancer occur in rural areas. The ratio of female cancer incidence is recently decreased a bit.

(和訳)

地方における全てのがんの男女比ですが、近年では女性の方が少し低くなっています。

(Slide 11)



As we see each type of cancer incidence, gastroenterology's incidence such as stomach and esophagus cancer is decreasing in the countryside. On the other hand, both liver and lung cancer are increasing even in the countryside. This is because a big smoking problem.

(和訳)

がんの種類別に見ると、これが胃がん、食道がんになります。この上の胃腸系の発症率は地方では減少傾向にあります。しかし、肝がん、肺がんは増加しています。地方でも肺がんが発症しています。喫煙が大きな問題です。

(Slide 12)

And so in China, the strategy is to suppress the incidence and to get easy treatment, we call it as 3Es. These are the 3E strategy we emphasize, early detection, early diagnosis and early treatment. We wanted to achieve the advance prognosis and also want to reach the WHO expectations which is the

one-third is controlled and one-third is cured.

(和訳)

中国における戦略は、発症数を抑え、治療を受けやすくするためのもので、「少・易治」(発生率を低く抑え治療しやすくする)と呼ばれています。3つのEすなわち早期発見、早期診断、早期治療に重点をおいています。1/3がコントロールされ、1/3が治癒するというWHOの期待に沿うべく、予後を改善していきたいと考えています。

(Slide 13)

So the government from Ministry of Public Health set up the special designed guidelines that we must follow from a year of 2004 through a year of 2010. Besides we publish two papers including the main cancer in China like the lung, cervix, colon/rectum cancer, breasts cancer so that the special guideline for prevention and the treatment for those cancers will be also set up soon.

(和訳)

中国公衆衛生省は、特別な計画、ガイドラインを策定しており、2004年から2010年にかけて、このガイドラインに沿わなくてはなりません。我々は2つの論文を発表しています。中国における主要ながんである肺がんを含め、子宮頸がん、結腸直腸がん、乳がんにも予防と治療のために特別なガイドラインが策定されています。

(Slide 14)

The main strategy can conclude like this. Stop smoking. It looks like very easy to say stop smoking, but very difficult. Everybody knows that it's no good to smoke, but very difficult to make it stop here. So, smoking makes the lung cancer, esophagus and the bladder etcetera increased. In terms of the vaccine inoculation for the liver cancer, we vaccine the virus type B to the children and the new born baby, and it's the most popular treatment in China now.

(和訳)

主要な戦略はこのように結論づけることができます。つまり禁煙すること。これは簡単に思えますが、非常に難しいことです。誰もが禁煙が健康によいことを知っていますが、それを実践するのは難しいわけです。これは、肺がん、食道がん、膀胱がんなどに関係します。肝がんについてはワクチン接種が戦略となります。子供、新生児にB型肝炎のワクチン接種を行っており、これは現在中国では非常に普及しています。

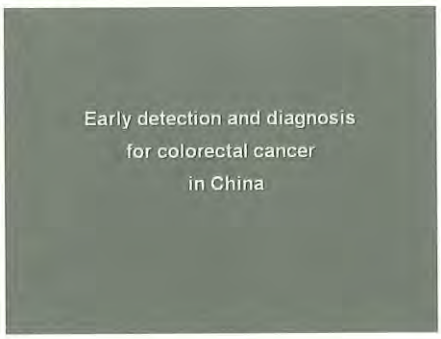
To change their lifestyle would be one solution. It's related to the colon cancer, esophagus, prostate and cervix. Mass screening, early detection, and diagnosis are important aspects for cancer treatment. Health education is also very important. In fact the guideline has been established as well as for the breast, colon/rectum cancer. Recently Liver, stomach, esophagus and the nasopharyngeal are also published.

(和訳)

ライフスタイルを変えることも戦略のひとつで

す。これは、結腸がん、食道がん、前立腺がん、子宮頸がんに関係します。マススクリーニング、集団検診は早期発見と早期診断のための戦略です。健康に関する啓蒙活動も非常に重要です。そして、ガイドラインの策定です。乳がん、結腸直腸がんについては既にガイドラインを発行済みです。肝臓がん、胃がん、食道がん、鼻咽喉がんについてもつい最近発行されました。

(Slide 15)



In Chicheng Province Jiaxian, for a purpose of the early detection and the diagnosis, we set up a model field work especially for the colorectal cancer. It is because I recently work a lot focusing on the colorectal cancer. I want to introduce some work on early detection not at a hospital, but screening. In the stage of the early detection, you cannot find it from hospital but you need to find it from the screening. There are no other asymptomatic cases; you just need the early detection and then diagnosis.

(和訳)

結腸直腸がんについては赤城県においてフィールドワークのモデルを築きました。結腸直腸がんの早期発見、早期診断のモデルです。というのも最近は結腸直腸がんの研究を多く行っているからです。早期発見の方法についてのいくつかの研究をここで紹介したいと思います。早期発見は病院においてではなくスクリーニングにおいて行う必要があります。無症候性の症例はありません。早期発見、早期診断が必要です。

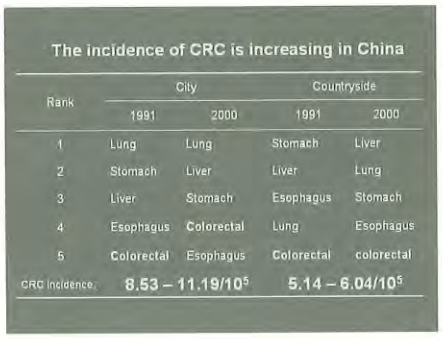
(Slide 16)

The incidence in China before the year of 2000, the colorectal cancer incidence was ranked under 13th, however, the current ranking goes up to 11th. In Beijing, the women, the colorectal cancer is in the third place. In Shanghai, although the colorectal cancer is a bit less than the breast cancer, a percentage of the colorectal cancer is still very high.

(和訳)

中国における2000年以前の結腸直腸がんの発症数は世界で第13位以下でした。しかし現在は上昇し、第11位となっています。北京では女性の結腸直腸がんの発症は第３位、上海では乳がんより少し少ないだけで、結腸直腸がんの発症は非常に多いといえます。

(Slide 17)



The incidence of CRC is increasing in China

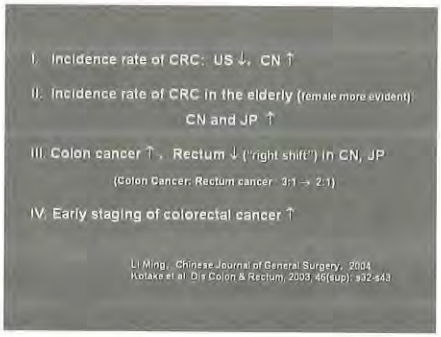
Rank	City		Countryside	
	1991	2000	1991	2000
1	Lung	Lung	Stomach	Liver
2	Stomach	Liver	Liver	Lung
3	Liver	Stomach	Esophagus	Stomach
4	Esophagus	Colorectal	Lung	Esophagus
5	Colorectal	Esophagus	Colorectal	colorectal
CRC incidence:	8.53 – 11.19/10⁵		5.14 – 6.04/10⁵	

This is a number of the colorectal cancer incidence in the past 10 years. A number of the incidence in big cities is from 8.5 to 11, and even in the countryside, it is from 5 to 6.

(和訳)

これは過去10年の結腸直腸がんの発症数です。大都市で8.5～11、地方でも５～６となっています。

(Slide 18)

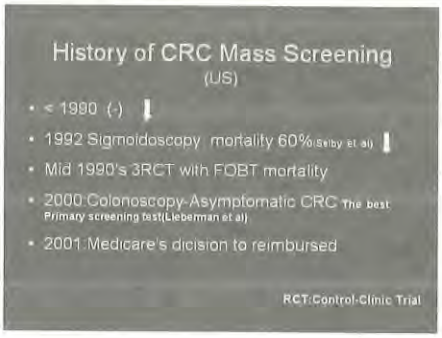


Now comparing to that of the United States, due to the screening work and the prevention work each year, the number is 1.5% decreasing, but in china it goes up. And the incidence of colorectal in elders in Japan and China are just as the same. And the colorectal cancer, the ratio shifts to right side just like that in Japan. The ratio is about from 3.32 versus 1 to the 2 versus 1. Early stage of colorectal cancer in both countries keeps increasing. That means the diagnosis is paid more attention. As a result, the earlier cases are increasing.

(和訳)

アメリカと比較すると、アメリカではスクリーニングおよび予防措置が成功しており、毎年1.5%ずつ減少しています。ところが中国では増加しています。高齢者における結腸直腸がんの発症率は日本と中国はほぼ同じとなっています。結腸がんと直腸がんの比率は日本と同様の体内の右側への推移をしており、３対１から２対１になっています。両国における結腸直腸がんの早期病期は増加していて、これは診断により重点をおいているということを意味しています。より早い段階での症例が増加しています。

(Slide 19)



Now we will look at the history of colon rectum cancer in the United States. As a result of mass screening in 1990s, the incidence was decreased. In fact, according to a Selby report in 1992, the mortality decreased to 60% using a sigmoidscope as well as the three clinical trial tests and FOB test.

(和訳)

次に、アメリカにおける結腸直腸がんのマススクリーニングの歴史を見てみましょう。1990年代、マススクリーニングのおかげで発症数が減少しています。1992年にセルビーによりS字結腸鏡を使って死亡率が60%減少したとの報告があります。そして、３つの臨床試験とFOBテストによっても死亡率が減少しています。

In 2000, Lieberman suggested in his paper that the colonoscopy asymptomatic colorectal cancer is the best primary screening test. I had a discussion with him last year, and the Medicare's decision to reimburse is a very important thing. Recently, in United States the mass screening is free with the Medicare. To do this, as we showed you previous slides, the number of incidence goes down to 1.5% each year.

(和訳)

2000年には、無症候性結腸直腸がんに対し、コロノスコピー、結腸内視術が最善の主要なスクリーニングテストであると、リバーマンが論文で発表しています。昨年、彼と話す機会がありました。そして、メディケアを払い戻すという決定は非常に重要なものです。最近、アメリカではメディケアでマススク

リーニングを無料で受けることができます。それにより、前のスライドで紹介したとおり毎年1.5%減少してきています。

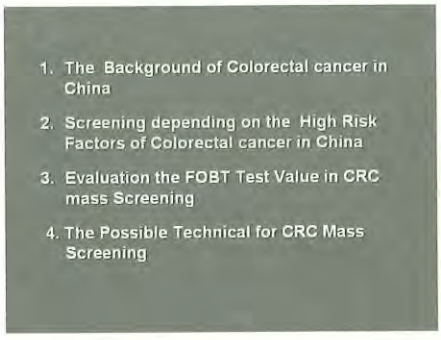
(Slide 20)

We started the sequencing mass screening in Jiashan and the County in 1989. The population of over 30 years old used to be 62,000 people. Because of an incidence of Schistosomiasis disease prevalence in this county, they set up a network to survey these people who were over 30 years old. This was a reason to originally start a research. And with primary, the population is so huge, so primary screening use FOB and the AD value is a mathematic model from the high risk factors. We set up a mathematical model, attributive degree value, and if this is positive we change it to the colonoscopy, 60 centimeter. In huge population, we use this work.

(和訳)

中国では、1989年に連続したマススクリーニングを嘉善郡で開始しました。そこでの30歳以上の人口は62,000人となっています。この郡では住血吸虫症の流行が深刻でした。そのため、ここではこれらの人々を調査するネットワークがあったのです。このような理由でここから開始しました。そして、人口が非常に多いので、FOBテストを一次スクリーニングとして使用しました。AD値は高危険因子の数学的モデルです。我々は数学的モデル、AD値を確立し、もしこれがプラスであれば60cmのコロノスコピーに変更しました。多数の人口に対しこのような形で行いました。

(Slide 21)

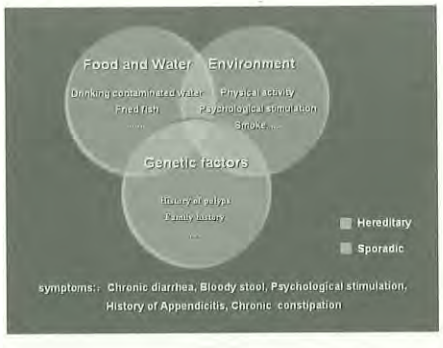


So with screening, depending on the high risk factors of colon/rectum cancer.

(和訳)

スクリーニングは結腸直腸がんの高危険因子に依存します。

(Slide 22)



First of all, we target screening on the high risk factors of colon/rectum cancer. We start our epidemiologist work focusing on the high risk population. We started this epidemiology work collaborating with Dr. Whitmore from Stanford University. We did also the case control study targeting the Chinese in America and the Chinese in China.

(和訳)

最初に危険の高い人口に対して、主に疫学的な取り組みを行います。この疫学的な取り組みは、スタンフォード大学と共同ではじめました。ホワイトモア博士と共同で在米中国人、在中中国人の調査を行

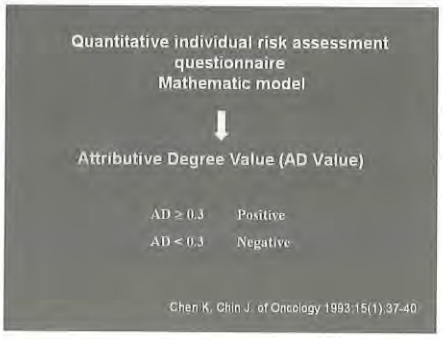
い、中国でケースコントロールスタディと疫学的研究を行いました。

As a result, we divided into four different groups. One group is a high risk factor such as water and food (Fried fish is included). According to our epidemiology work data, mental aspects such as psychological stimulation and smoking, and the physical activity, the genetics, family history, and some symptoms are all belong to the high risk of population

(和訳)

この研究で最終的に4つのグループが存在すると結論付けました。ひとつは水と食事です。これは高危険因子です。この食事と水の中には、具体的には揚げた魚などが含まれます。そして精神的刺激と喫煙、運動といった環境的要因、家族歴や何らかの症状といった遺伝的要因、これらすべてが高危険人口に属します。これは疫学研究からのデータです。

(Slide 23)



So we used the questionnaire, set up a mathematical model did by the Chen Kuen professor, to get AD value. If AD value is larger than 0.3, it means positive.

(和訳)

私どもはアンケートを使用しました。チェン・クェン教授によって作成された数学的モデルでAD値を出すためのものです。AD値が0.3より大きければ、陽性ということになります。

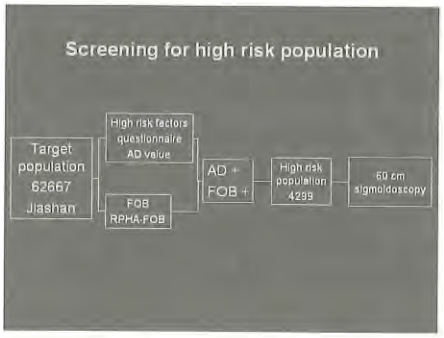
(Slide 24)

In Jiashan County, there are a total of 21 districts including counties, small district area. We distributed each county with colors such as red for a control group, separated, green for a survey group which is so called, "the screening groups".

(和訳)

嘉善郡には21の小さな地区があります。我々はこの地区ごとに、赤い部分をコントロールグループ、緑の部分を調査、つまりスクリーニンググループというように分けました。

(Slide 25)



If both AD value and FOB are positive, it means high risk population. As a result, a number of high risk population was more than 4,000 people out of 62,000. Then we used the sigmoidoscopy.

(和訳)

そして、AD値とFOBの両方が陽性であれば、ハイリスクとなります。人口62,000人のうち、ハイリスク人口は4,000人以上で、このハイリスク人口に

対してS字結腸内視術を使用しました。

(Slide 26)

Mass screening model based on RPHA- FOBT combined with AD value

	FOB	AD	incidence (1/100000)
I	+	≥0.3	1025.6
II	+	<0.3	113.2
III	-	≥0.3	373.1
IV	-	<0.3	16.2

So if double positive, the incidence is rather higher, more than 1,000. And we still are missing, both are negative, we are still missing 7 cases.

(和訳)

つまり、両方陽性であれば発症率はより高く、1,000以上となります。しかし、両方陰性であってもまだ見落としがあります。7症例につき見落としています。

(Slide 27)

7 years follow up for screening versus control group

Incidence of CRC: Screening Vs Control 3.95 Vs 4.01

Mortality of CRC: Screening Vs Control 2.08 Vs 2.44

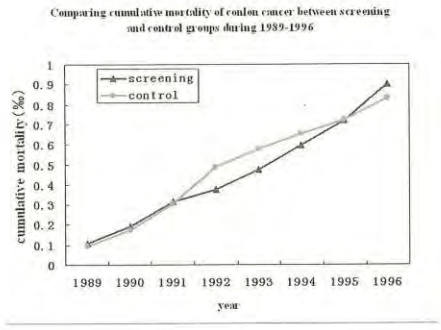
J S

And 7 years later we surveyed this screening area to the control groups. We find that the screening area, the incidence is lower than the control group and the mortality also is lower.

(和訳)

7年後、スクリーニング地域とコントロール地域を比較調査しました。その結果、スクリーニング地域ではコントロール地域より発症数も死亡数も低いことがわかりました。

(Slide 28)



Therefore, considering 7 years of time, at least once in 4 years or 5years, in China we need to see the sigmoidscope to do the endoscopy.

(和訳)

7年という数字を鑑みると、中国では少なくとも4年か5年に1回、内視鏡検査、S字結腸内視鏡検査をする必要があることがわかります。

(Slide 29)

Optimization of Age and High risk factors

1. Age:

Screening results in Jiashan (75813 individuals)

a. cancer(41 cases): <40ys 4 cases, 9.76%;

b. <40ys individuals *vs* total individuals = 31.4% (23800/75813)

screening age ≥40 ys, decrease workload 1/3

Because of the huge population in China, we need to reform and optimize the model so that more people could try screening.

(和訳)

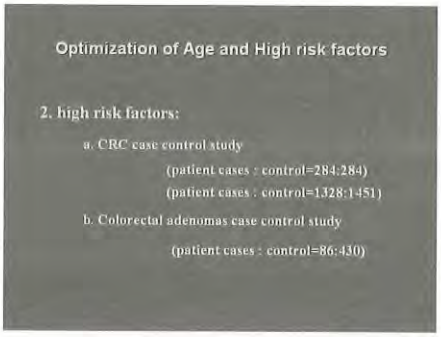
中国の人口は非常に多いので、もしこのスクリーニングをもっと多くの人々に対して実施したい場合、モデルを改革し、最適化する必要があります。

So if we use the total Jiashan County's population which is 75,000 people targeting over 40 years old, we still miss 4 cases. It's very early cases, but these 4 cases are younger than the Dukes' B, C and D which are between 9 to 13 years old. To do so we can reduce one-third of all the work.

(和訳)

嘉善郡の全人口が75,000人ということを考えると、スクリーニング対象を40歳以上に絞ると、4つの症例を見落とすことになります。これは、非常に初期の段階ですが、この4症例はデュークス分類の病期B、C、Dよりも若い。つまり9歳から13歳になります。しかしこれにより仕事量を1/3に減らすことができます。

(Slide 30)

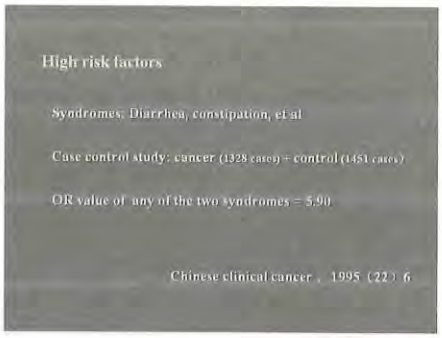


We also make high risk factor smaller and optimize the case control using colon/rectum adenoma.

(和訳)

そして高危険因子については、結腸直腸腺腫のケースコントロール研究を用い高危険因子を縮小、最適化します。

(Slide 31)

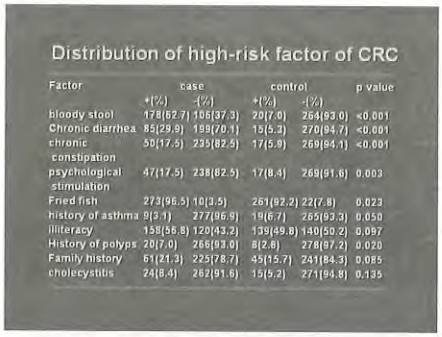


And we also use the high risk factors. If two symphtoms are positive, the OR rate increases to 6.

(和訳)

高危険因子も用います。もし2つの症状が陽性であれば、OR値が6に上昇します。

(Slide 32)



Distribution of high-risk factor of CRC

Factor	case		control		p value
	+(%)	-(%)	+(%)	-(%)	
bloody stool	178(62.7)	106(37.3)	20(7.0)	264(93.0)	<0.001
Chronic diarrhea	85(29.9)	199(70.1)	15(5.3)	270(94.7)	<0.001
chronic constipation	50(17.5)	235(82.5)	17(5.9)	269(94.1)	<0.001
psychological stimulation	47(17.5)	238(82.5)	17(8.4)	269(91.6)	0.003
Fried fish	273(96.5)	10(3.5)	261(92.2)	22(7.8)	0.023
history of asthma	9(3.1)	277(96.9)	19(6.7)	265(93.3)	0.050
illiteracy	158(56.8)	120(43.2)	139(49.8)	140(50.2)	0.097
History of polyps	20(7.0)	266(93.0)	8(2.8)	278(97.2)	0.020
Family history	61(21.3)	225(78.7)	45(15.7)	241(84.3)	0.085
cholecystitis	24(8.4)	262(91.6)	15(5.2)	271(94.8)	0.135

Here is the distribution of high risk factors. We choose the yellow area, and then we make a very simple questionnaire.

(和訳)

ここにあるのは高危険因子の分布です。黄色い個所を選び簡単なアンケートを作成します。

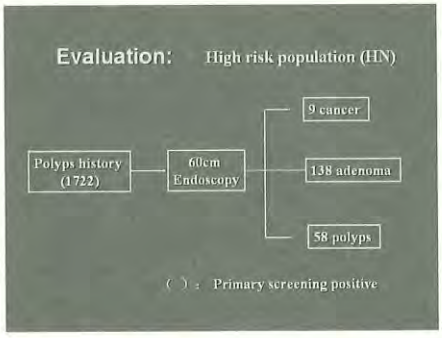
(Slide 33)

Screening method is like this. We target people over 40-years old. We recommend the screening endoscopy whoever has one positive out of four results which are 1) FOB positive, or 2) the first degree relatives have positive history, or 3) having a cancer or polyps history, or 4) having 2 positive factors out of above three. Because of the huge population in China, I think this method work well.

(和訳)

40歳以上を対象に、FOBテストで陽性であり、第一度近親者が陽性である、がんもしくはポリープの病歴がある。そして、さらにこれらの症状のうち2つ以上があてはまる、これら4つのうち1つが陽性である人に対して、内視鏡スクリーニングを受けるよう勧めます。中国は非常に人口が多いので、この方法がより有効であると考えています。

(Slide 34)

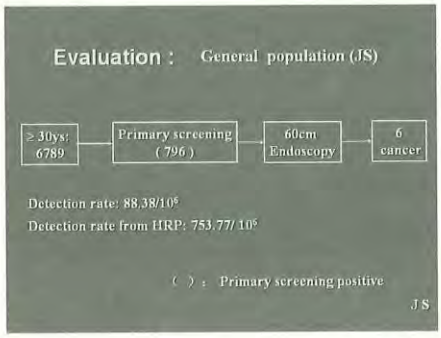


Then we evaluate whoever has polyp history. We start with 1,700 people who got positive after the first screening to do the endoscopy. This is high risk of population. And after a secondary screen using endoscopy, we find the cancer and the adenomas.

(和訳)

次にポリープの病歴の評価を行います。一次スクリーニングで陽性であった1,700余を対象に内視鏡検査を始めました。つまり危険の高い人口に対してです。そして、内視鏡を使用した二次スクリーニングで、がんと腺腫を発見しました。

(Slide 35)

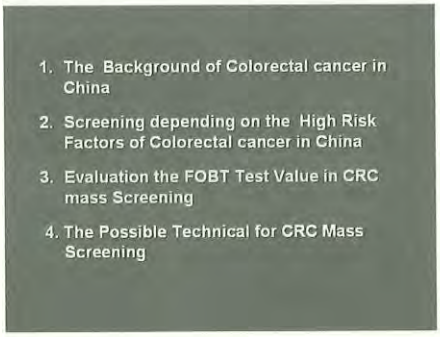


After more than 6,000 of primary screenings, we found 800 positive cases. Then we did endoscopy, 6 cancer cases out of 800 positive cases were fond. The detection rate of 88% is not bad at all.

(和訳)

それから通常の対象人口（30歳以上）6,000強の人たちに対して、一次スクリーニングを行った結果、約800の陽性反応があり、その人たちを対象に内視鏡検査をした結果、6つのがんの症例を発見しました。88%という発見率は悪くないと考えています。

(Slide 36)



Particular case of colorectal cancer based on FOB test shows the following mass screening rate.

(和訳)

このケースにおいてはFOBテストを念頭においており、もしFOBテストだけを使用した場合の結腸直腸がんのマススクリーニングの値はこのようになります。

(Slide 37)

(1-1) Value of RPHA-FOBT in General Population Screening (Jiashan)

sex	N	sensitivity (%)	specifictiy (%)	J	PV (+)
M	30177	43.5	95.9	0.39	0.81
F	32434	40.0	95.7	0.36	0.55
Total	**62611**	**41.9**	**95.8**	**0.38**	**0.68**

Chen K. Chinese Chronic Disease Prevention and Control 1996; 4(1): 29

Within the Jiashan County which we just explained, there are 62,000 people in total, the sensitivity FOB is further 41.9, and the specificity is 95.8 point.

(和訳)

先ほど紹介したように、嘉善郡については終了しました。全人口は62,000人、そしてFOBテストの感受性は41.9、特異性は95.8になります。

(Slide 38)

(1-2) 1 year and 3 years accumulated incidence in positive or negative result of RPHA-FOBT

sex	FOB (+)			
	N	CIR1	CIR3	u value
M	1236	809.1	809.1	0
F	1417	564.6	564.6	0
total	2653	678.5	678.5	0

sex	FOB (−)			
	N	CIR1	CIR3	p value
M	28941	44.9	148.6	
F	31017	38.7	112.8	<0.01
total	59958	41.7	130.1	

And three years later, we did a follow up test for both FOB positive and negative groups. There were no new cases found in the positive group however, some cases were found out of 60,000 people in the negative group. That means we missed some cases in the FOB negative group.

(和訳)

そして3年後、FOBテストで陽性と陰性の2つのグループに対して、フォローアップを行いました。陽性のグループでは新しい症例はありませんでした。しかし、陰性の中に、約60,000人の中からいくつか症例がありました。つまり、FOBテストで陰性のグループの中で見逃していた症例があるということになります。

(Slide 39)

Screening:

Jiashan 62667≥30ys, 4299 high risk population

sigmiodoscopy: total 3163 cases

41 cases cancer

356 cases polypus

FOB: 172 cases positive, 43.3%

Simon BJ, 33-55%

Yuhai, 40-60% (3 times)

Zhou L. Chinese Medical Journal 1998; 76(2): 155

Let us go back to the Jiashan County's data again, totally we found 41 cancer cases and 356 polyps cases. The only 172 cases turned out to be FOB positive. That means 43.3% is positive. According to the Simon report, FOB positive is only 33% to 55%, and the Yuhai report shows about 40% to 60% of positive cases after three FOB tests. Thus, FOB test itself is not enough to see complete result, and miscount cases possibly occurs.

(和訳)

嘉善郡のデータに戻りまして、がんで41症例、ポリープで356の症例を発見しました。この中で172症例のみFOBテストの陽性反応が出ていました。つまり43.3%が陽性であったということです。サイモンの報告によると、FOBの陽性は33～55%、ユハイの報告では3回のFOBテストで40～60%ということです。FOBテストを使用するだけでは、見逃しが発生する可能性があるということになります。

(Slide 40)

(2) Value of RPHA-FOBT in CRC mass screening

1722 High Risk Population : 8/9 CRC

FOB + , 3 Cases
FOB − , 5 Cases

Liu XY, et al. Tumor Prevention and Treatment 1997; 24(4): 197

8 colorectal cancer cases were found in the 1,700 high risk of population however, only three are FOB positive.

(和訳)

そして、1,700の高危険人口のうち、8つの結腸直腸がんの症例を発見しました。しかしこのうち、FOBテストで陽性だったのは3症例だけでした。

(Slide 41)

1. The Background of Colorectal cancer in China
2. Screening depending on the High Risk Factors of Colorectal cancer in China
3. Evaluation the FOBT Test Value in CRC mass Screening
4. The Possible Technical for CRC Mass Screening

Now we should consider getting some new technology for the colorectal cancer mass-screening. I know some new methodology survey is available in the United States.

(和訳)

ここで結腸直腸がんのマススクリーニングに対しては新たな技術が必要であると考えられます。アメリカで新しい方法論の調査があると聞いています。

(Slide 42)

4-1 Fecal DNA Detection

4-2 Improving the Early detection with colonoscopy

4-3 Serum Proteomic Fingerprint

4-4 New Biomarkers exploration
(Sporadic CRC Signal pathway)

.....

Now fecal DNA detection and improving the early detection with colonoscopy make the endoscopy and the colonoscopy improved. We have already tried the serum proteomic fingerprint. Now what we need to improve is some new biomarkers exploration, especially for the sporadic and colorectal cancer with research on the Signal pathway.

(和訳)

便のDNA検知、コロノスコピーでの早期発見の改善、これは内視鏡とコロノスコピーを拡大するというものです。そして血清プロテオミックフィンガープリントはもう試みています。そして新しいバイオマーカーの探索です。特に散発性の結腸直腸がんに対してシグナルパスウェイの研究により新しいバイオマーカーをいくつか発見できるのではないかと考えています。

(Slide 43)

Serum Proteomic Fingerprint Application
in Colorectal Cancer

So here in my institute, I just want to introduce some work such as the fingerprint and serum

proteomic fingerprint work. We consider the blood is the main key because even the small amount of blood could find some new cases. It's a simple method to do the mass screening.

(和訳)

ここで私の研究所における研究を紹介したいと思います。我々は血清プロテオミックフィンガープリントに取り組みました。血液が窓口になると考えています。少量の血液で新規症例が見つけることができます。マススクリーニングとしては簡単で、実行可能な方法です。

In Zhejiang University, we asked them to do the endoscopy. Unfortunately, as far as I know, only 20% of people wanted to try it, and only 40% for a fecal test. On the other hand, according to the paper I read, only 40% of people in the United States take the endoscopy, and 20% for the fecal test. So this is still a problem. So we consider a little bit more blood we use, more detection we could find.

(和訳)

中国では私の知る限り浙江大学でのみ人々に内視鏡検査を受けるよう呼びかけたのですが、受けたいという人は20%のみでした。そして検便は40%だけでした。しかし、アメリカでは、論文を読んだところ、20%しか検便をしていない。40%のみ内視鏡検査を受けている。ですからこれはまだ問題だということです。そこで、もし少量の血液を使えば、より多くの症例が発見できるのではないかと考えたのです。

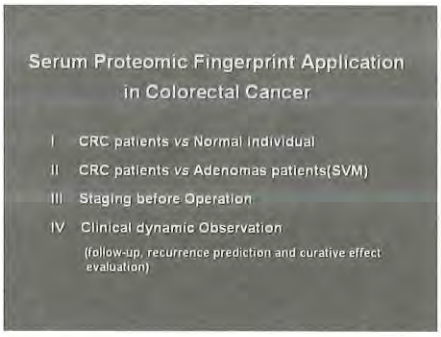
(Slide 44)

We use the equipment called, SELDI-TOF MS. this is a chip. Different kinds of chips we are using, and this is mass of the first fingerprint.

(和訳)

SELDI-TOF MSと呼ばれるこのような装置を使っています。これはチップです。様々な種類のチップがあります。これがフィンガープリントの集積となります。

(Slide 45)



Here, there are four questions we need to consider; 1) if we could find the colorectal cancer patient versus the normal individuals, 2) if we could find the adenomas patient, 3) if we could estimate a staging before the operation, 4) if we could also experience clinical dynamic observation before the operation. In addition to these, follow-up, recurrence, and the curative effective evaluation are also considered.

(和訳)

ここで4つの疑問点が出てきます。結腸直腸がん対健常者、もしくは腺腫の患者を見分けることができるか。手術の前に病期が判別できるか、そして臨床的に動的な観察ができるかどうか。これにはフォローアップ、再発予期、治療効果の評価が含まれます。

（Slide 46）

So we examined 182 serum samples. From 55 samples, colorectal adenomas was found relating with pathology Dukes A, B, C, D. 35 samples of colorectal adenomas, and 92 samples were the healthy individuals as they're controlled.

（和訳）

そこで、182の血清サンプルを採りました。このうち55例が病理学的にDukes'分類の病期A、B、C、Dにあたる結腸直腸がんであると確定しました。また、35例が結腸直腸腺腫、92例がコントロールされている健常者となっています。

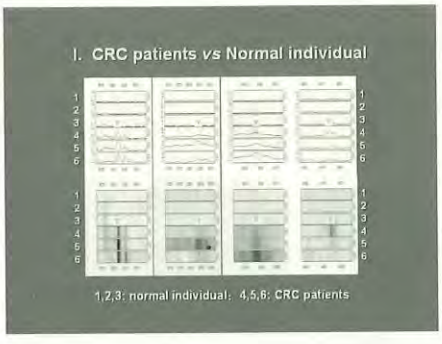
（Slide 47）

Now we needed bioinformatics for further analysis. There are a lot of different kinds of bioinformatics in total approaches. We use this one. This is prepared by my institute. This is Zhejiang University Cancer Institute.

（和訳）

ここでさらなる分析のためにバイオインフォマティクス、生物情報工学が必要になりました。全体のアプローチとしてはこのように多くの様々なバイオインフォマティクスがあり、ここにあるものを使いました。これは我々の研究所、浙江大学がん研究所で用意したものです。

（Slide 48）

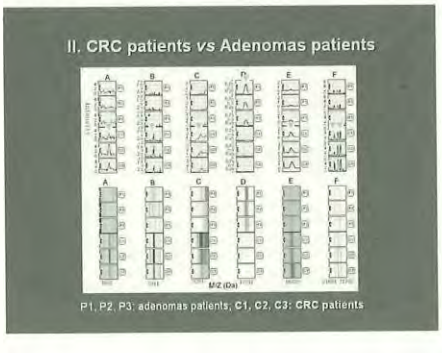


From the 55 cases, we find the four peak which is called, 'M/Z', the four peak in the cancer patient for example, the lower three cases and the upper three are negative, and we cannot find this peak. This is a model. Its fingerprint proteomic – protein fingerprinted to find out the patient from the normal individuals.

（和訳）

結腸直腸がんと確定された55例から、がん患者には４つのピーク、M/Zがあることを発見しました。例えば、下の３例ががん患者のものですが、３つの陰性の人にはこのピークがありません。ですからこれがモデルとなります。つまりプロテオミックフィンガープリントによりがん患者と健常者を識別できるということになります。

（Slide 49）



And this is a comparison of the adenoma and adenoma patients. One out of seven peaks belongs to adenoma patient. However, this phenomenon was not seen in cancer patient.

(和訳)

これはがん患者と腺腫患者との比較です。ここには7つのピークがありますが、このうち腺腫患者のものはそのうち1つだけで、これはがん患者には見られませんでした。

(Slide 50)

Application in colorectal tumor early diagnosis

	Sensitivity	Specificity	positive rate
colorectal cancer	82.6%	91.9%	
colorectal adenomas	81.8%	83.3%	82.6%

So the sensitivity of colorectal cancer from the normal individual, the sensitivity is 82% and the specificity is 91%. And the colorectal cancer from adenoma is 81% and 83%.

(和訳)

結腸直腸がんと健常者との感受性は82%、特異性が91%で、結腸直腸がんと腺腫患者との感受性は81%、特異性が83%となります。

(Slide 51)

III-1 Distant metastasis prediction before surgery (n=55)

M/Z	Dukes' A,B,C(43) Mean	Dukes' D(12) Mean	P
5509.8	5.150	8.857	0.0012
5441.2	0.442	0.795	0.0020
17440.6	0.075	0.128	0.0027

From the Duke's we see, in Dukes D cancer including the liver metastasis becomes wide-spread. Besides, we found special three peaks M/Z in the Dukes D. Regardless of ratio or size, because of the polypeptide or fragment of a protein, the M/Z appears like this.

(和訳)

Dukes'分類でみますと、病期Dはがんが広がっており肝転移が見られるものですが、このDukes'の病期Dにおいて特別な3つのM/Zのピークがあることを確認しました。それほど高くなく大きくもないので、ポリペプチドまたは蛋白のフラグメントによりM/Zがこのようになると考えています。

(Slide 52)

III-2 Lymph node (LN) metastasis prediction before surgery (n=43)

M/Z	LN(-) (30) Mean	LN (+) (13) Mean	P
4700.4	2.303	3.254	0.0006
3479.8	0.773	1.237	0.0026
3959.2	0.593	0.962	0.0056
4770.2	1.591	1.887	0.0056

Comparing to lymph node metastasis, we found the four M/Z peaks in positive cases.

(和訳)

リンパ節転移と比較してみると、陽性の場合、4つのM/Zのピークを認めました。

(Slide 53)

Comparison CEA with four protein markers (M/Z) in CRC diagnosis (N=55)

CRC		CEA	4个M/Z
Dukes		47.3	94.2
A	8	25.0	97.5
B	22	40.9	96.3
C	13	53.8	90.7
D	12	66.7	91.7

Clinical Cancer Research, accepted

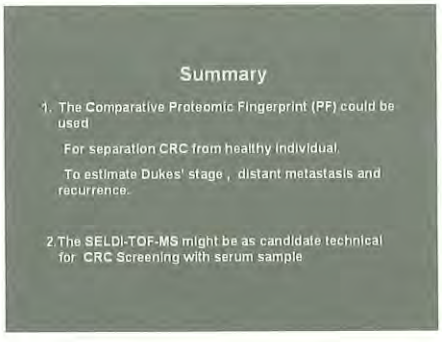
CEA normal: 93.5%; benign tumor: 91.4%

And comparing with the CEA for the 55 cases, the CEA of 47.3, but to use this four M/Z we can get to the 94.2, especially in 8 cases Dukes A is 97.5.

(和訳)

この55例についてCEAと比較してみると、CEAは47.3ですが、この４つのM/Zを用いると94.2となり、特にDukes'分類Aにあたる８例については、97.5となります。

(Slide 54)

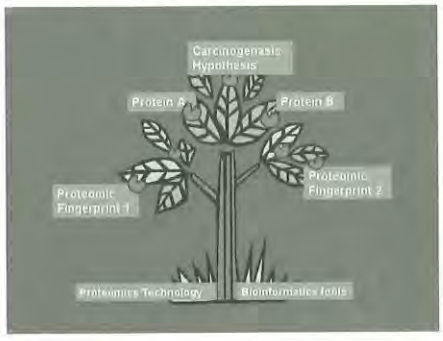


So, the comparative proteomic fingerprint could be used for the separating the CRC from the healthy individual to estimate the Dukes' stage or distant metastasis and the recurrence. And the SELDI/MALDI TOF might be a candidate technique for the screening with the serum sample. But this equipment approach is very sensitive, too sensitive. The stability and sometimes brings us other troubles. So we still pay more attention to this work to research on how to stabilize this technology.

(和訳)

ですからプロテオミックフィンガープリントの比較は、結腸直腸がん患者と健常者の識別、Dukes'の病期、遠移転移の有無、再発を推測するのに有効であるかもしれません。そして、血清サンプルのスクリーニングにはSELDI/MALDI TOF という技術が候補として上がっています。しかし、この装置によるアプローチは非常に感受性が高いので、安定性に問題があります。そこでこの技術をいかに安定させるかということの研究により焦点を当てていかなくてはなりません。

(Slide 55)



From this figure we can see this is a proteomic technology plus bioinformatics, and very important is the clinic data, clinic information and so we can prepare some proteomic fingerprint of such kind one or two.

(和訳)

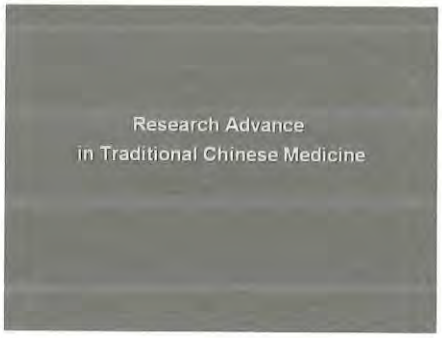
この図から、これはプロテオミック技術とバイオインフォマティクスをあわせたものであるとわかります。そして臨床データ、臨床的な情報が非常に重要です。それによりこのようなプロテオミックフィンガープリント１、２を用意できるのです。

And then finally we need to separate, to identify, to isolate the each M/Z to the Protein A or Protein B then probably we can, from the proteomics level or protein level to get the carcinogenesis or hypothesis this is what we think about, but you can see here with block, that means it is very difficult to isolate the identification. We're still working on that. Maybe some, this is a technology or some ideas, or problems.

(和訳)

最後に、それぞれのM/ZとプロテインA、プロテインBを分離、識別、単離する必要があります。そして、このプロテオミクスのレベル、蛋白のレベルから発ガンの仮説を立てることができるのではないかと考えています。しかし、ここにブロックがあるのがおわかりかと思いますが、この意味するところは、識別、単離が非常に難しいということです。まだ研究を続けなくてはいけません。つまりこれは、まだ問題のある技術、アイデアであるといえるかもしれません。

(Slide 56)



I know many Japanese are interested in some traditional Chinese medicine. We also use them in my institute.

(和訳)

日本の方は漢方に興味をお持ちだと思いますが、私の研究所でも使っています。

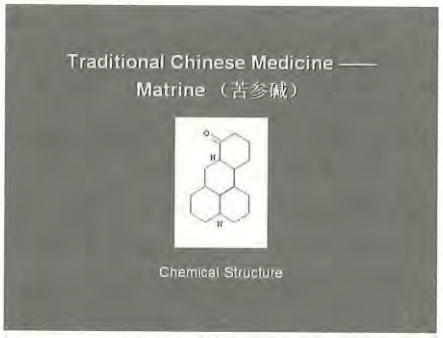
方には何千年という非常に長い歴史があるので、もし毒素が強ければ毒として認識されていたはずです。ですから、我々がいまだに漢方として使っているものは、毒素が非常に弱いということになります。使うときにはさらに注意を払う必要がありますが。

And we've got more than 100 singles, single particles for the Chinese traditional medicine that we can use. And we could easily combine them with cancer cells using the nanotechnology. These are the main reasons why Professor Ho wants to research on the tradition of Chinese medicine.

(和訳)

そして、中国では最近100以上の漢方の単体の粒子を獲得していて、それを使うことができます。ナノテクノロジーを用いれば、がん細胞にこれを簡単に使うことができます。こういった理由でホ教授は漢方を研究したいと考えたのです。

(Slide 57)

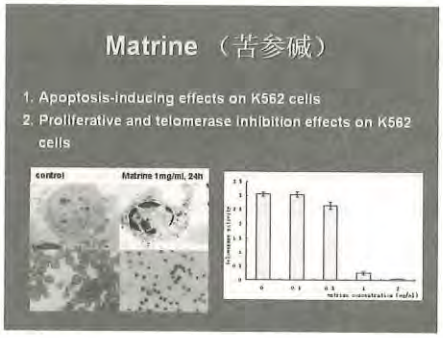


This work is done by my colleague Professor Ho Shin and his students. One is colchicine matrine. The reason why he decided to use Chinese medicine was because of its characteristics. Chinese medicine has thousands years of history. So if it contains toxin, those medicine belongs to the toxic. It means Chinese medicine we use is very low toxicity, so pay more attention when you use that.

(和訳)

これは私の同僚であるホ・シン教授と学生による研究です。ひとつはコルヒチンマトリンです。彼が漢方を使おうと思った理由について説明すると、漢

(Slide 58)

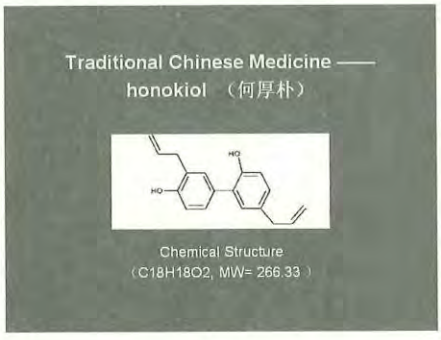


And this matrine, he did some apoptosis inducing in the cell line K562 cell line, leukemia cell lines. He proved that by inducing the apoptosis and inhibiting the proliferation and the telomerase inhibition also in the leukemia cell lines.

(和訳)

そしてこのマトリンを用いて彼は白血病の細胞株であるK562細胞株において、アポトーシス誘導を証明しました。アポトーシスの誘導により、細胞の増殖抑制およびテロメアーゼ阻害があることも、この白血病の細胞株で証明しました。

(Slide 59)

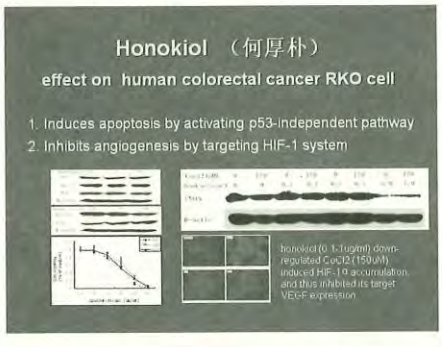


Secondly is honokiol and Chinese medicine called, "Magnolia Officianlis" (He Hou Pu). This is its chemical structure.

(和訳)

次に、ホノキオル、何厚朴という漢方があります。これがその化学構造になります。

(Slide 60)

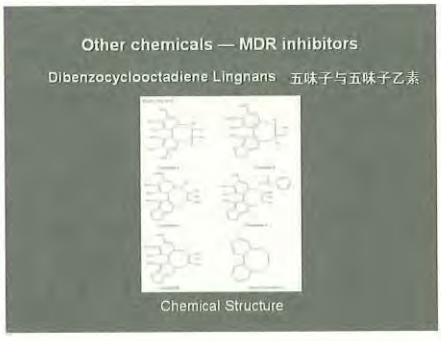


And finally this induces apoptosis by activating the p53 independent pathway. And that makes arterialization controlled by targeting the HIF-1 System.

(和訳)

そして、これもアポトーシスを誘導する、p53に依存しないパスウェイを活性化することによりアポトーシスを誘導します。そして、HIF-1系を標的にすることにより血管新生を抑制するということがわかっています。

(Slide 61)

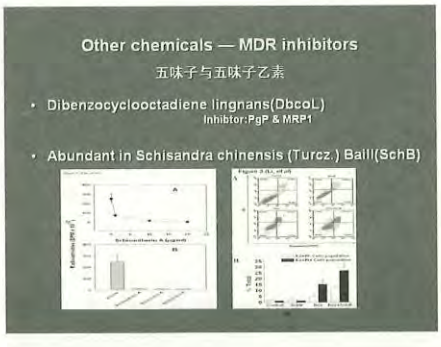


This is what he proved already and published in the paper. And this work also is a very famous traditional Chinese medicine in China.

(和訳)

彼はすでにこれを証明し論文で発表しています。これもまた非常に良く知られている漢方のひとつです。

(Slide 62)

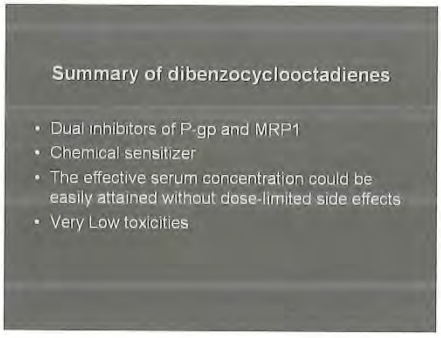


He also discovered different kinds of chemical metabolism.

(和訳)

彼は、また別の種類の化学物質も発見しました。

(Slide 63)

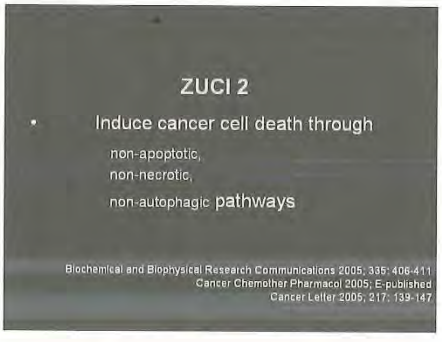


This can eliminate PgP protein and the MRP1. This is the multiple drugs MDR, drug resistance, and made out of protein. The sensitivity for the cancer increases by inhibitor those two proteins. The chemical sensitizer, the effective serum concentration could be easily attained without dose-limited side effect, so very low toxicity.

(和訳)

これはPgP蛋白とMRP1を阻害することができます。これは多剤耐性で、蛋白からなっています。2つの蛋白を阻害することにより、がんに対する感受性を高めます。化学的増感剤となり、服用量を規定するような副作用なしに効果的な血清濃度を容易に得ることができます。つまり、毒性が非常に低いということです。

(Slide 64)



And this one is rather new one. It induces cancer cell death through non-apoptotic, non-necrotic, and also non-autophagic pathways about a new active work from this one. This is Professor Ho, he found out this one. He just gave us a simple ZUCI 2, but before the upper work I have introduced or published in these three papers. Thank you very much for your attention.

(和訳)

これは比較的新しいものです。アポトーシスでない、壊死でない、自己消化性でない新しい経路でがん細胞の死をもたらすものです。これもホ教授の発見です。彼は簡単なZUCI2というものを提示してくれました。上記のこの研究の前に下記にあります3つの論文で紹介しております。

(Slide 65)

ファルマバレーセンターの組織と活動
Pharma Valley Center: Organization and Activity

財団法人しずおか産業創造機構ファルマバレーセンター所長
井上　謙吾

ファルマバレーセンター所長
Director, Pharma Valley Center,
Shizuoka Organization for Creation of Industries
井上　謙吾
Kengo Inoue

略歴（Curriculum Vitae）：

1966	熊本大学薬学部卒業 School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University
1966－2001	協和発酵工業㈱ Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.
2003	ファルマバレーセンター所長 Director, Pharma Valley Center

（スライド 1）

ファルマバレーセンターの組織と活動

Pharma Valley Center
Our Mission

静岡がん会議06/03/04

ファルマバレー構想に基づき、ファルマバレーセンター（以下PVC）が今日まで活動してきた現況を御紹介して、いろいろ御批判をいただければと考えております。

（英訳）

Based on the Pharma Valley initiative, the Pharma Valley Center（PVC）, we have carried out various activities and I would like to share them with you and would like to receive your comments as well as criticism on our activities.

（スライド 2）

本日の説明項目

1　ファルマバレー構想とPVC開設の経緯

2　組織

3　活動内容
- 共同研究支援／産学官・医看工連携
- 都市エリア産学官連携促進事業
- 創薬探索研究プロジェクト
- 静岡県治験ネットワーク
- 情報交流、人材育成支援

本日お話しする内容です。ファルマバレー構想とファルマバレーセンター開設の経緯と最近の活動の

現況をお話させていただく予定です。

(英訳)

Today, I would like to talk about our current activities.

(スライド 3)

1. ファルマバレー構想とPVC開設の経緯

1996年(平成 8) 3月　静岡県がんセンター基本計画策定
→ ファルマバレー構想検討の契機

2001年(平成13) 3月　ファルマバレー構想 策定
2002年(平成14) 3月　構想第1次戦略計画 策定

2002年(平成14) 9月　静岡がんセンター開院
2003年(平成15) 4月　PVC開設(がんセンター敷地内)

2005年(平成17)11月　静岡がんセンター研究所完成
PVC移設(研究所1階)

ファルマバレー構想は7年前、静岡県がんセンターの新設計画と並行して始まりましたが、PVCは2003年4月に、がんセンターの敷地内に開設しました。

(英訳)

Now, for this initiative 7 years ago, it started with the planning of the Shizuoka Cancer Center and PVC was opened in April of 2003.

ファルマバレー構想の第1次戦略はその1年まえからスタートし、その戦略に従い、PVCは様々な業務を遂行してきました。第1次戦略は来年で終わりますので、これまでの実績をベースにして、先ほど山口総長から御紹介されましたように、現在のファルマバレー構想をより発展させた、ファルマバレープロジェクトとして大きく展開が図られる計画です。

(英訳)

Prior to the opening of the center, we had started with the discussion of the Pharma Valley initiative and there was the primary strategy planning and based upon these plans, we have worked, and the primary strategy will end next year. Regarding specific implementation items, we are putting them together for the future as Pharma Valley Center project, rather than Pharma Valley Initiative. We are putting together specific plans as to exactly what sort of activities we would like to carry forward.

(スライド 4)

皆様よく御存じのように、ここがPVCの所在位置を示しています。

(英訳)

Now, in this valley area we are located over here.

(スライド 5)

2. 組織

- 財団法人しずおか産業創造機構に所属
- 職員定数　１５名
  - 所長　１名
  - 副所長１名
  - 技術ｺｰﾃﾞｨﾈｰﾀ　１名
  - 企画部　４名（うち県派遣職員　４名）
  - 治験推進部　６名（うち県派遣職員４名）
  - 事務補助員　２名

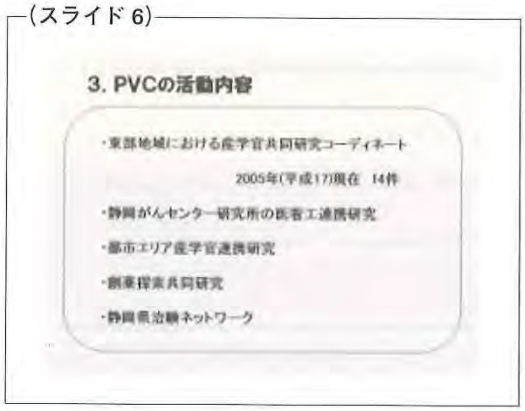
＊職種　薬剤師　８名、化学　１名、事務　６名

これがわれわれの現在の組織の構成をお示しした ものです。PVCは、組織的には「しずおか産業創造機構」に属しており、職員は15名であります。その内訳は、県からの派遣が8名で、その他は民間からの起用です。

(英訳)

As you can see,this is our organization we have got today. Officially we are part of the Shizuoka Organization for Creation of Industries. We have 15 staff.

(スライド 6)

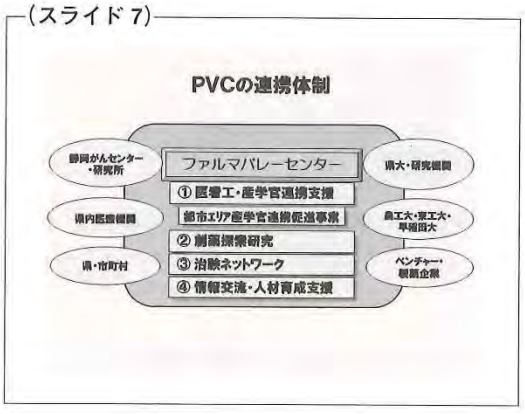


PVCの活動内容は、静岡がんセンター研究所における医看工連携の支援、都市エリアの産学官連携の業務、創薬探索と治験ネットワーク構築などが主たるものです。

(英訳)

Within the institute of the Shizuoka Cancer Center, we are to collaborate in terms of medicine, nursing, and engineering. Also there is the collaboration of the city area, industrial, academic, and government collaboration.

(スライド 7)

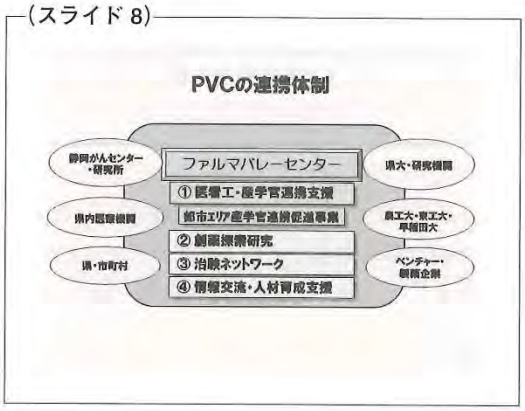


PVCの業務とこれに関連する連携体制をこの図にお示しいたしました。大きく分けるとこの4つになります。静岡県立大学、国立遺伝学研究所（以下遺伝研）、東京工業大学、東京農工大学、早稲田大学の3工学部の方々、ベンチャーと製薬会社、がんセンターの研究所、病院の先生方、県内の医療機関の病院、市町村の方々などとコーディネーションをしながら、連携していただいて、上記の4つの業務を遂行しています。

(英訳)

As for our activities, basically there are four activities that we carry out as listed here with the prefecture universities and genetic institute and with the Tokyo Institute of Technology, Tokyo University of Agriculture Engineering, lots of university, healthcare providers, hospitals, the municipal people, prefectural people. With these, all of these parties through collaboration and support, we are carrying out these four activities.

(スライド 8)



まずはじめに、医看工・産学官連携から説明したいと思います。

(英訳)

So I would like to start off from number one as in dicated here.

医看工連携は主として静岡県がんセンター研究所を活動の中心として早稲田大学、東京農工大学、東京工業大学との連携でユニークな研究テーマが進行中です。産学官連携については、文部科学省からの助成金により都市エリアによる地域の産学官連携が行われ、、ゲノミクスとプロテオミクスを応用した、新しいがんの診断法や診断機器を開発する目的で共同研究がスタートをしております。

(英訳))

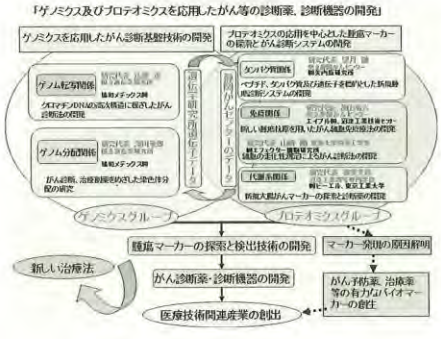
As for the medical, nursing, and engineering collaboration including the urban area collaboration, we are moving on at quite a momentum.

（スライド 9）

都市エリア産学官連携促進事業

- 2004（平成16）-2006（平成18）の3年間
  文部科学省より研究費助成
- 研究テーマ「ゲノミクス及びプロテオミクスを応用したがん等の診断薬、診断機器の開発」
- 対象地域　「富士山麓エリア」
  沼津市、三島市、富士宮市、富士市、長泉町
- 主な参画研究機関：国立遺伝学研究所、県立静岡がんセンター、沼津工業高等専門学校、東海大学開発工学部、沼津工業技術センター、地域企業数社
- 特許出願　16年度 3件、17年度 6件（見込み）

（スライド 10）



この図は都市エリアのプロジェクトの共同研究内容をサマリーしたものです。2つの大きなプロジェクトに分かれていて、1つは静岡がんセンターを中心としたプロテオミクスグループの研究と、もう1つは遺伝研を中心とするゲノミクスグループの研究です。この2つがコミュニケーションを取り合い、プロテオミクス法を利用して、がんの診断薬とかバイオマーカーを探すなどという研究と、同じくゲノミクスを利用して、がんの診断薬などそういうものを探そうという2つのアプローチの方法で、両方がお互いにクロストークし合って、バイオマーカーや診断技術の開発をやろうとしています。

（英訳）

By using a proteomics method of biomarkers, we seek for as well those cancer drugs and using genomics, to come up with the diagnostic drugs and by cross-talking amongst the two groups, we are trying to develop diagnostic drugs as well as biomarkers.

このプロジェクトの目的は最終的には、Bioventure、新産業の創出、地域の企業の活性化が目的です。連携による成果として、現在までの特許出願件数は、昨年度で3件、今年で大体6件の見込みをしております。

（英訳）

As for the project's objectives to create new industry and to invigorate the local companies, that is of the basis. Base patents are 3 cases last year and eventually about 6 cases this year.

成果がいくつか見られてきています。ひとつは、本日司会をされている望月先生が、ペプチド系の非常に有望ながんの、多分診断薬になると思われる新しい発見をしておられます。来年にはこれはきっと診断薬としての研究が始まるのではないかと、考えています。

（英訳）

We have already had some results. Dr. Mochizuki has recently discovered a peptide, which is very effective diagnostic drug for cancer. And I am sure this probably will come up as a diagnostic kit next year.

参画している主な機関は、遺伝研、静岡がんセンター、沼津工業高等専門学校、東海大学、沼津工業技術センター及び地域の企業で、それらの方々に参加していただき、実施しております。

（英訳）

We have started with the teams and cancer center, genetics institute, Tokai University, Numatzu Industrial Technology Center and regional corporations and cancer center at Shizuoka are all involved already.

遺伝研では、転写に関係する新しいバイオマーカーが発見され、いま盛んに研究されているエピジェネティックな作用機所を有する抗がん剤（HDAC阻害剤）の有力なバイオマーカーになる可能性があり、試薬として販売する計画があります。

（英訳）

In the genetics institute, new biomarker relating with transfixion they have discovered and much

research is right now for the anticancer drugs and it could be a very strong biomarker. There is a plan to market this drug.

ゲノム分配への方式では、セントロメアタンパクが最近、抗がん剤の新しいテーマとして注目されていますが、遺伝研の深川先生は、セントロメアタンパクの新規な分子を10以上発見されておられます。現在、その分子の機能の解析が進行中であります。多分がんの診断薬や治療薬のターゲットとして画期的な研究成果が得られるものと期待しています。

(英訳)

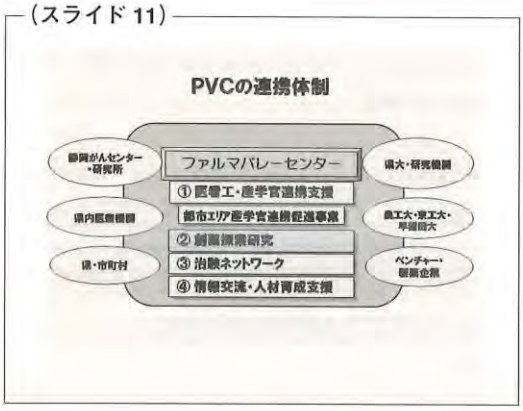
As for the genome distribution- related area, centromere protein is being focused upon today and Dr. Fukagawa from National Institute for Genetics has discovered more than 10 new molecules and for this product he is making analyzing factors as diagnostic drug and the targets. I am sure they will become something concrete quite soon.

こうした成果をもとにして、次年度はより一層の発展型のプロジェクトを目指す計画があります。多分このプロジェクトはファルマバレー構想の中でも非常に強力な推進役を果たすのではないかと、期待しております。

(英訳)

Based on such results, we are looking for more progressive type of projects. In the Pharma Valley Initiate this project, finance-wise, we believe, can become a very strong engine.

(スライド 11)

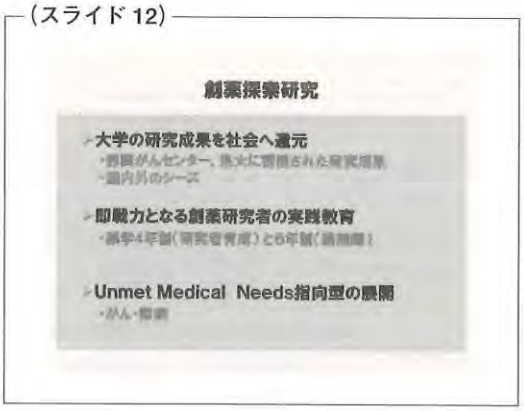


次に創薬探索の研究について御説明をします。これは、県内外のいろいろな研究機関や、静岡県立大学、静岡がんセンターと共同研究により新薬探索研究が進行中です。

(英訳)

As for the second point of our activity, we now go on to drug discovery research work. It is not only within the prefecture but outside, there is the joint research work being carried out with the cancer center and others.

(スライド 12)



なぜ創薬かということですが、いくつか理由があります。ひとつは静岡がんセンターや静岡県立大学には非常に豊富な新薬となる可能性の高い研究シーズが蓄積されています。このような有望なシーズを研究の段階でとどめるのではなく、薬にするための研究を行い、その研究成果は新薬として病気で苦しむ患者さんの治療薬として役に立てたいということです。

(英訳)

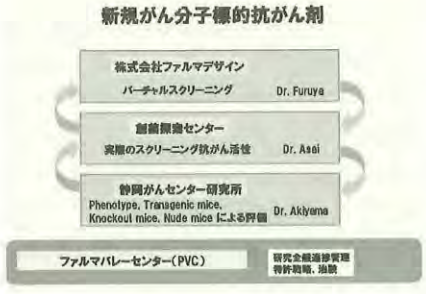
Why drug discovery? There are a number of reasons; first, in the Shizuoka Cancer Center and in the prefectural university, we have got abundant seeds. But this should not just be stopped at the research level but as new drugs, it should contribute to the patients.

これらの研究を通じて新しい薬を生み出していく予定ですが、さしあったっての目標は、がんとか難病に焦点を当てた研究が始められております。

(英訳)

They will be coming up with the new drugs to be introduced in society and we try to seek something to address the unmet medical needs such as cancer and intractable disease, refractory diseases, for an example which has already started.

(スライド 13)

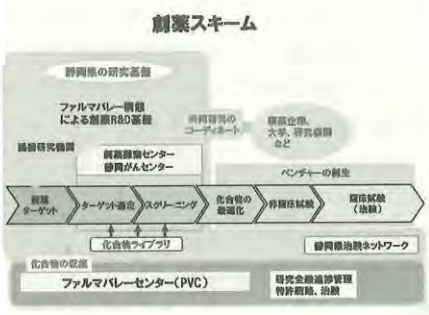


既に研究が始められている中から、1例をお示しいたします。薬の標的となるタンパクの構造が明らかである場合、コンピューター上で、タンパクと可能性のある薬の化学構造式を用いて作用モデルを作ます。これをストラクチャー・ベイスド・ドラッグ・デザインといいます。このような手法を用いると膨大な数のスクリーニングを短い時間の間にすることが出来ます。このスクリーニングで得られた薬の候補を用いて実際に実験室で実験行い効果を確認します。コンピューターを用いたスクリーニングをこの領域での経験豊富である東京のバイオベチヤーファルマデザイン、実際の実験を静岡県立大創薬探索センター　動物を用いた抗がん剤としての評価を静岡がんセンター研究所の3者が共同で研究を進めております。

(英訳)

For example to show our activities in this fiel, Pharma Design, Tokyo based bioventure which have a good experience in the field of structure based drug design using computer, Center for Drug Discovery and SCC have just started collaboration for discovery of new anticancer drugs.

(スライド 14)



この図は全体的な創薬スキームの流れを示しております。この図の真ん中に示した矢印が一般的な創薬のプロセスを教科書的にあらわしたものです。

(英訳)

Now as for the flow of the overall drug discovery scheme in Shizuoka as you can see from this chart, this is the flow of the drug discovery.

この矢印で示した部分を新薬のバリューチェインといわれていますが、要するに右側に方に薬の開発が進むほど薬としての価値のあるものであることを意味しています。この創薬のバリューチェインの中で、創薬シーズを研究する部分は学問的には最も興味がもたれるところですが、同時に成果を出すには困難で時間がかかり難しいところです。この段階でいい成果を出しても、このステージに止まっていてバリューは出てきません（新薬にはなりません）。創薬探索センターは日本中にあるそのような魅力的な新薬の卵を発掘し、バリューなもの（新薬）にしようというわけです。

(英訳)

We call it value chain. The more towards the right, you have more value that you will be generating. The drug discovery target, academically it is interesting at the seed level but it is very difficult to get to the right hand side where you can actually go into clinical trials.

特に日本の場合は、アカデミックな場での創薬活動がほとんど行われていないので静岡県の創薬構想はその担い手の役割を果たすことになるでしょう。

In Japan, we hardly have any academic drug discovery, meaning that it is stopped at the very left hand side, meaning that you cannot reach the clinical stage. Center for Drug Discovery probably in charge of this activities.

実際に創薬探索センターの活動がスタートする、予想どおり、日本中から多数の新薬開発のための共同研究の申し込みがあります。

(英訳)

As we expected, any scientist in all of Japan, ask to us collaboration for discover new drug discovery.

このような共同研究の創薬のシーズを標的とわれわれが苦労して収集した化合物ライブラリーを用いてスクリーニングし、適正化研究をして、新しい薬剤の候補を発見したいと考えてます。

(英訳)

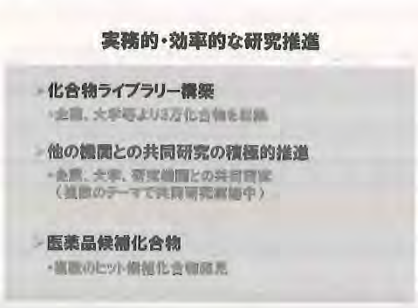
The seeds of the drug discovery through the screening using collected libraries, and after that we would like to optimize and through this optimization, we would like to go ahead with the final end stages.

当然、新薬開発を我々単独で出来るとは考えておりません。いろいろなところと共同研究をしながら目的を達成するという方針で、創薬に取り組んでいます。

(英訳)

At a certain point, we will carry out the cooperative joint research work with the pharmaceutical companies in order to truly come up with drugs.

(スライド 15)



このようなアカデミックにおける創薬というのは、静岡県が多分最初であり、日本全国を見回してもこれほど具体的に機能的な創薬研究が行われているところはありません。

(英訳)

In academic field drug discovery, probably Shizuoka is a first in Japan, where throughout Japan nobody else has made steps to this concrete level.

ただ、アメリカではAcademiaでの創薬は常識であり、200以上の大学でこのような試みがなされていますので、我々も同じやり方でやったのでは当然負けます。しかし、先ほど言いましたように日本には有望な新薬のシーズが沢山埋もれています。したがって、日本独自の非常にユニークなテーマを薬に変える事で独自性を出していく予定であります。

(英訳)

This is a matter of course in the United States and 200 universities or so I am sure all are doing that. If we address the same theme, we will be behind. But then we have so much seed here; buried seeds we have got in many numbers, and by addressing unique things, we can change that into true drugs in the future, that's what we are working at.

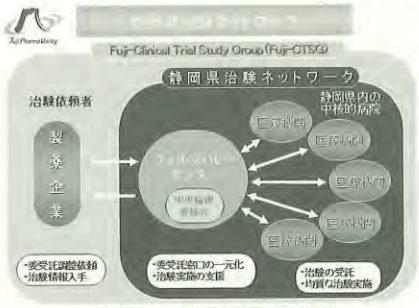
(スライド 16)

次に静岡治験ネットワークのご説明をしたいと思います。

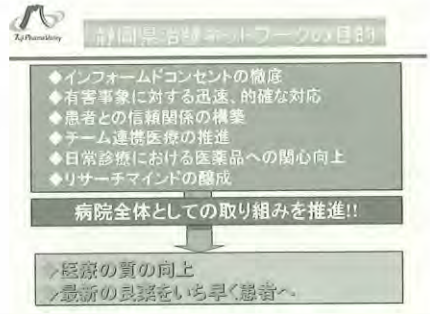
(英訳)

Shizuoka clinical trial network is the next.

（スライド 17）



（スライド 18）



治験ネットワークとしては非常にユニークです。他と違い県が行っている治験ネットワークであるからです。最近、厚生労働省から各都道府県に対して、もっと治験に力を入れるようにという通達が出ました。静岡県では既に２年前から活発な活動が行われています。

（英訳）

As for the clinical trial network, this is quite unique. MHLW have said and gave out notice that each prefecture should work harder on clinical trials and we have started three years ago.

この構想の基本的なConceptは、まず、静岡には規模が大きく、治験が実施可能な医療レベルの高い病院がたくさんあること。ファルマバレーセンターがこれらの病院の治験の受託窓口の役割をワン　ストップで果たす。さらには治験ネットワークでの治験実施のための教育・研修を実施することなどにより、静岡の治験環境が改善され、これにより静岡での治験が活発に行われるようになるであろう。このような活動を通じて「医療の質の向上」を図ることが目的であります。

（英訳）

The concept of Shizuoka Clinical Study Group is to make good circumstance of clinical trial in Shizuoka. After that frequentry conducted clinical trial in Shizuoka. Trough these activities more improved and helped quality of medicine.

この治験ネットワークの目的は、GCPを厳守し質の高い臨床試験が行われることにより、静岡全体の医療の質の向上を図ろうということです。

（英訳）

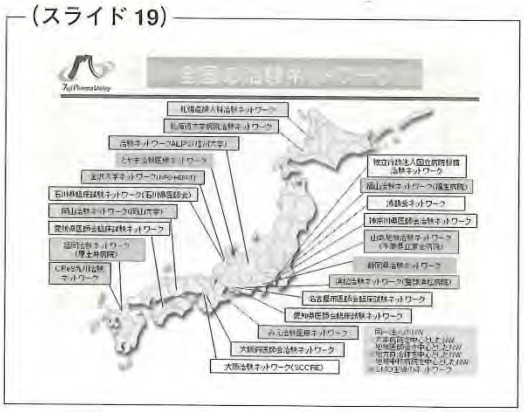
This clinical trial network's purpose, through these activities, is to increase the quality of the medical provision and medical aspect.

もうひとつは、日本では世界中で市販されている新薬が日本では治験環境が整備されてないために治験が速やかに行われず、市販できない状態にあります。（ドラッグ　ラグほ＝日本で新薬の開発が遅れ世界と比べ新薬の患者さんへの適用がおくれること）治験環境の整備は治験薬を患者さんに早く届けるという目的もあるわけです。

（英訳）

Also in Japan new drugs being sold there are a lot of unapproved or unlicensed drugs in Japan, which those are still already used in US and countries. So we need to provide the new and better drugs to be quickly to the patients as well.

(スライド 19)

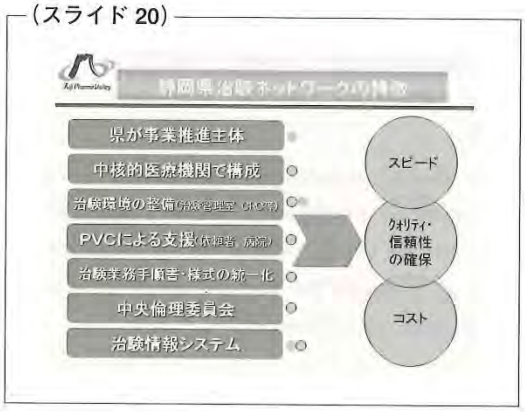


ただ、単に治験ネットワークと一口に言って日本にたくさんあります。都道府県が担当して運営している、いわば公的治験ネットとしては、富山、三重と静岡の3箇所の治験ネットワークだけです。スケールは圧倒的に静岡のネットワークが大きいようです。

(英訳)

This clinical trial network, we have seen this a lot and they are quite comparative. In this network only 3 netwok Shizuoka, Mie and Toyama. The Shizuoka's network is very large.

(スライド 20)



現在、日本の治験に大きな問題点が3つあります。

(英訳)

In Japan there are 3 issues in Japanese clinical trial now.

1番目は諸外国の場合に比べるとスピードが遅いということです。治験が始まっても、なかなか終わらないことです。

(英訳)

Compared to – relatively speaking to other foreign countries, in Japan it is slow and it takes time to start the clinical trial and then it takes time to finish it.

2番目は、いろいろなエスニックファクター等を含め、保健事情などバックグラウンドが違いますので、治験に対する取り組みというかクオリティーがあまりよくないということです。3番目は、何といってもコストが高い。

(英訳)

The second is due to the ethnic factors and the backgrounds are different, so people's mindset and quality on the clinical trial is not always very good. The third point is the high cost.

この3つが日本の治験を巡る大きな問題となっています。我々はこの3つの問題を以下のような方法で解決いたしました。

(英訳)

These three points poses big problem for Japanese clinical trial. So how can we resolve these clinical trial issues?

まず、県が中核的病院への治験支援を積極に行うことによりこのネットワーク構築を推し進め様々な工夫をして治験環境の整備をおこないました。

(英訳)

As you can see in this slide, in other words, the Sizuoka Prefecture can be the major player to promote this activity and in terms of speed and the number, we can address this issue and also prefecture actively should spend the money to have these things arranged the better clinical trial environment to do better quality and also PVC medicine in supporting the safety aspect so that we also need to standardize the cumbersome aspect of the clinical trial procedure document and these efforts are being done to address that.