

# がん分子標的治療研究会

## Information

### 1. 研究奨励賞創設のお知らせ

このたび、がん分子標的治療研究会・研究奨励賞が創設されることとなりました。

がんの治療に向けて、大いなる期待が寄せられている分子標的治療の研究分野にあって、有意な成果を示しつつある研究にたいして授与されるものです。

下記の募集要項をご覧の上、ご応募ください。

#### 募集要項

研究分野：がんの分子標的治療に関する研究

授賞内容：奨励賞賞状

副賞 研究奨励金 20 万円

応募資格：当研究会会員（1998 年 4 月 1 日現在で 40 歳未満）

応募条件：当研究会総会にて発表された課題に限る（年度は問わない）

応募に値すると判断した当研究会 幹事または世話人の推薦

応募書類：詳細は P42 または募集要項書類をご覧下さい。

応募締切：1999 年 2 月 28 日

### 2. ホームページ開設

URL:<http://www.jfcr.or.jp/JAMTTC>

当研究会のホームページが開設されました。

詳細は P4 をご覧下さい。

### 3. 会員状況（1998 年 10 月 31 日現在）

顧問：10 名

個人会員：463 名

学生会員：102 名

法人会員：22 社（登録会員 186 名）

合計 761 名

---

# 第3回がん分子標的治療研究会総会 開催のお知らせ

第3回がん分子標的治療研究会総会  
会長 桑野信彦  
九州大学医学部生化学第一講座

がん治療と診断へ有用な“がん細胞から病める人への分子標的”に関する新しい研究展開は、非常に大切であります。この度「第3回がん分子標的治療研究会総会」をアクロス福岡で平成11年6月3日(木)、4日(金)の2日間開催することになりました。第1回(鶴尾隆 会長)と第2回(石塚雅章 会長)の研究会は東京で素晴らしい研究成果の報告が行われました。福岡での研究会へも多くの方々に御参加いただきますようお願い申し上げます。

がんで病める人の診断と治療へ応用できる分子標的を探索するために、臨床と基礎分野の研究者の活発な情報のクロストークの場にできたらと願っております。シンポジウムでは、“分子標的から創薬へ:新抗がん剤開発のための方法論”および“薬剤感受性を制御する分子標的”、またワークショップでは、“血管新生と転移を制御する分子標的”および“ヒトゲノム保全システムの破綻とがん治療への展望”などを予定しております。尚、シンポジウムではオランダ癌研究所のPiet Borst博士の参加も予定しております。魅力的で有用ながんの分子標的に関する多くの研究発表を頂きたいようお願い申し上げます。

博多でお会いできるのを楽しみにしております。

## 第3回がん分子標的治療研究会総会 開催要項

会 期：平成11年6月3日(木)9:00より 6月4日(金)18:00まで(予定)

会 場：アクロス福岡  
〒810-0001 福岡市中央区天神1-1-1  
TEL: 092-725-9113

演題予定：以下の形式を予定しております。

- I. 一般演題(公募)
- II. シンポジウム(指定)
  1. 分子標的から創薬へ：新抗がん剤開発のための方法論
  2. 薬剤感受性を制御する分子標的
- III. ワークショップ(指定・一般公募)
  1. 血管新生と転移を制御する分子標的
  2. ヒトゲノム保全システムの破綻とがん治療への展望

演題募集：・応募資格は共同研究者も含めて本研究会の会員に限ります。

・演題申込は同封の書式により下記宛お送り下さい。

※同封すべき書式

- 1) 演題抄録用紙1部  
50円切手を2枚所定の貼付欄に貼って下さい。
- 2) 演題抄録用紙のコピー1部

※送付方法

- 1) 書類を折らずに入れられる封筒をお使い下さい。
- 2) 宛先は同封の宛名シールをご利用下さい。
- 3) 簡易書留でお送り下さい。

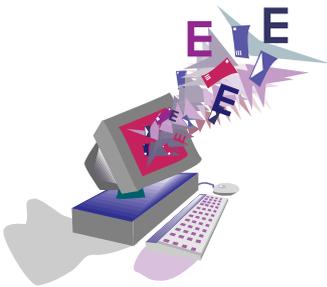
※送付先 〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1  
九州大学医学部生化学第一講座  
桑野信彦  
TEL: 092-642-6095 FAX: 092-642-6203

演題締切：平成11年2月28日(必着)

# ホームページ開設のお知らせ

URL は <http://www.jfcr.or.jp/JAMTTC>

当研究会のホームページが開設されました。



研究会の情報を広く公開し、研究の進展に寄与する機会となることを願っております。当面は、第1回および第2回研究会総会の記録(発表されたすべての演題名と演者名など)、第3回研究会総会のご案内が掲載されています。

今後、会員のみならずのご意見をいただき、順次内容を充実させていきたいと思っておりますのでご協力をお願いいたします。



## 第2回がん分子標的治療研究会総会を終えて

### 第2回がん分子標的治療研究会総会

会長 石塚雅章

微生物化学研究会附属化学療法研究所

第2回がん分子標的治療研究会総会は1998年6月4-5日、昨年と同じ東京渋谷、日本薬学会、長井記念館にて開催いたしました。それぞれ2題のシンポジウムとワークショップ、5つのセッションで一般口演、ならびにポスターセッションが行われました。総演題数が74(内ポスター11題)、参加会員数は約250名で2日間、熱心な討論が行われ盛会でありました。

本会は設立の趣意書に述べているように、「がんに特徴的な分子の機能を解明し、その分子標的にたいして特異的な治療を考える」とあり、その目的はあくまでも治療を目指しているのです。そこで今回は臨床の場からの問題提起を意図してシンポジウムに前立腺癌と肺癌を採り上げ、それぞれのテーマに対して島崎淳先生、西條長宏先生に、その永い御経験と深い学識から興味あるお話を頂きました。いずれの疾患も今後増加することが目されており、このシンポジウムでの討論を期にこの分野での分子標的治療研究の進展を期待したいと思います。ワークショップ「抗転移物質」ではマトリックスメタロプロテアーゼの阻害剤が治療の場に現れることが予想されその成果が待たれますが、この他にも血管新生とマクロファージとの関連など興味を惹く演題がみられました。ワークショップ「選択性に優れた生理活性物質」ではレプトマイシンの作用機構、Dolastatin10の誘導體、IL-6活性阻害物質などの活性など、今後、その研究の発展に期待がもたれる発表が相次いでなされました。その他、各セッションにおいても本文中に各モデレーターの先生方が述べているように優れた報告が数多くなされ、年々、この分野の研究に確かな進歩がみられることを示しております。

おわりに第2回研究会総会開催にあたり、御協力御助言を頂いた鶴尾隆先生、会の運営について数々の御指導を頂いた矢守隆夫先生、各セッションのモデレーターの先生方、就中、御多忙中にも拘らずシンポジウムで御講演頂いた、島崎淳先生ならびに西條長宏先生に感謝いたします。また会が盛会裡に終えることができたのは、勿論、優れた演題を発表された先生方のお陰であります。ここに謝意を表する次第であります。

来年、第3回は桑野信彦先生を会長に九州で開催されます。さらなる進歩を目指したいものです。また九州でお会いしましょう。

# 第2回がん分子標的治療研究会総会報告

## 発表演題名一覧

### シンポジウム1 肺癌の化学療法と標的

モデレーター

- 西條 長宏 (国立がんセンター)
- 矢守 隆夫 (癌研・化療センター)

#### 肺癌の化学療法と標的

肺がん化学療法とその問題点

- 西條 長宏 (国立がんセンター)

小細胞肺癌細胞を用いた抗がん物質のアポトーシス誘導機構の解析

- 井本 正哉 (慶応義塾大学理工学部応用化学科)

野生型 p53 遺伝子導入による肺癌の耐性克服

- 中西 洋一、高山 浩一、尾崎 真一、川崎 雅之、原 信之 (九州大学胸部疾患研究施設)

肺癌治療におけるBiological response modiferとしてのマクロライド薬の有用性の検討

- 三笠 桂一、澤木 政好、坂本 正洋、喜多英二、成田 亘啓 (奈良県立医科大学第二内科細菌学)

### シンポジウム2 前立腺癌の化学療法と標的

モデレーター

- 島崎 淳 (千葉大・医)
- 鶴尾 隆 (東大・分生研)

#### 前立腺癌の化学療法と標的

前立腺癌の化学療法とその問題点

- 島崎 淳 (千葉大学医学部泌尿器科)

微生物代謝産物からの前立腺癌治療薬の探索

- 小宮山 寛機、林 正彦、Rho Mun-Chual、高松 智、大村 智 (北里研究所)

ヒト前立腺がん細胞の分化誘導の試み

- 武田 健、板保 智大、清水 貴壽 (東京理科大学薬学部衛生化学教室)

抗がん剤のターゲットとしての間質細胞の可能性

- 川田 学、石塚 雅章、竹内 富雄 ((財)微生物化学研究会化学療法研究所)

第2回がん分子標的治療研究会総会ポスター

第2回がん分子標的治療研究会プログラム

**がん治療の分子標的**  
第2回がん分子標的治療研究会総会

1998年  
6月4日(木) - 5日(金)

日本薬学会長井記念館  
東京都渋谷区渋谷2-12-15  
電話03-3406-9125

**JAMTTC**

アポトーシス、細胞骨格  
Mediator 井本 正哉 (東大)  
早川 洋一 (東大分生研)

分化誘導、腫瘍免疫、遺伝子治療、ミサイル療法  
Mediator 梅沢 一夫 (東大)

転写因子、DNA複製・修復、テロメラーゼ活性  
Mediator 本間 良夫 (埼玉がんセ)

耐性・感受性因子  
Mediator 花岡 文雄 (東大)

癌遺伝子、シグナル伝達系、細胞周期  
Mediator 秋永 士朗 (癌研)

ワークショップ1 抗転移物質  
Mediator 榎田 和光 (京大)

ワークショップ2 選択性にすぐれた生理活性物質  
Mediator 杉本 芳一 (癌研)

シンポジウム1 肺癌の化学療法と標的  
Mediator 上原 至雅 (国立癌研)

シンポジウム2 前立腺癌の化学療法と標的  
Mediator 吉田 稔 (東大)

Mediator 桑野 信彦 (北大)

Mediator 松田 彰 (北大)

Mediator 小宮山寛機 (北里研)

Mediator 長田 裕之 (癌研)

Mediator 西條 長宏 (国立がんセ)

Mediator 矢守 隆夫 (癌研)

Mediator 島崎 淳 (千葉大)

Mediator 鶴尾 隆 (東大分生研)

問い合わせ先 第2回がん分子標的治療研究会総会 会長 石塚 雅章  
微生物化学研究会化学療法研究所 〒410-0301 沼津市宮本18-24  
電話 0559-24-0601 FAX0559-22-6988

第1日 6月4日 (木)		第2日 6月5日 (金)	
8:20	登録受付開始	8:20	受付開始
9:00	セッション 1 アポトーシス 細胞骨格	9:00	セッション 4 耐性・感受性因子
10:40	シンポジウム 2 前立腺癌の化学療法と 標的	10:50	シンポジウム 1 肺癌の化学療法と標的
12:20	昼食休憩	12:30	昼食休憩
12:30	幹事会	13:30	ポスターセッション
13:20	総会	14:00	セッション 5 癌遺伝子 シグナル伝達系 細胞周期
13:50	セッション 2 分化誘導 腫瘍免疫 遺伝子治療 ミサイル療法	15:50	ワークショップ 2 選択性にすぐれた 生理活性物質
15:10	セッション 3 転写因子 DNA複製・修復 テロメラーゼ活性	17:30	終了
16:20	ワークショップ 1 抗転移物質		
18:15			
18:30	懇親会		

## ワークショップ1 抗転移物質

モデレーター

桑野 信彦 (九大・医)  
松田 彰 (北大・薬)

### 抗転移物質

r-MMPs を標的とした蛍光マイクロプレートリーダー法による抗転移物質の検討

○秋澤 俊史<sup>1</sup>、松川 元美<sup>1</sup>、國松 明日香<sup>1</sup>、伊藤 道恭<sup>1</sup>、清木 元治<sup>2</sup> (<sup>1</sup>摂南大学薬学部薬品分析化学研究室、<sup>2</sup>東京大学医科学研究所)

マトリックスメタロプロテアーゼインヒビター CGS27023A の抗転移作用

○内山 紀子、吉田 友恵、西山 広子、渡辺 徹、笠岡 達彦、岡田美貴子、豊島美菜子、中島 元夫 ((株)ノバルティスファーマ宝塚研究所研究部創薬グループ)

肝腫瘍抑制作用を有する新規合成化合物 TAC-101 の作用機序に関する検討

○村上 孝司<sup>1</sup>、済木 育夫<sup>1</sup>、山田 雄次<sup>2</sup>、杉本 芳一<sup>2</sup>、佐野 正樹<sup>2</sup> (<sup>1</sup>富山医科薬科大学和漢薬研究所病態生化学、<sup>2</sup>大鵬薬品工業株式会社第一がん研究所)

Thymidine phosphorylase の血管新生と酵素活性阻害剤

○宮寺 和孝<sup>1</sup>、山田 雄次<sup>1</sup>、秋山 伸一<sup>2</sup> (大鵬薬品工業株式会社第一がん研究所、<sup>2</sup>鹿児島大学医学部腫瘍研究施設)

Cytogenin による血管新生抑制の作用機構

○熊谷 博行<sup>1</sup>、及川 勉<sup>2</sup>、縣 直樹<sup>3</sup>、吉岡 武男<sup>3</sup>、石塚 雅章<sup>1</sup>、竹内 富雄<sup>1</sup> (<sup>1</sup>(財)微生物化学研究会、<sup>2</sup>(財)東京都臨床医学総合研究所、<sup>3</sup>(株)メルシャン・中央研究所)

Gem-diamino 1-iminosugar系グリコシダーゼ阻害剤による癌転移抑制

○西村 吉雄、佐藤 尊彦、工藤 利秋、近藤 信一、竹内 富雄 ((財)微生物化学研究会)

新規抗腫瘍性ヌクレオシド 2'-DHAC の分子設計

○松田 彰<sup>1</sup>、田中 基裕<sup>2</sup>、佐々木 琢磨<sup>2</sup> (<sup>1</sup>北海道大学薬学部、<sup>2</sup>金沢大学がん研究所)

## ワークショップ2

### 選択性にすぐれた生理活性物質

モデレーター

小宮山寛機 (北里研)  
長田 裕之 (理研・抗生物質)

### 選択性に優れた生理活性物質

レプトマイシンはCRM1に直接結合し蛋白質核外輸送を阻害する

○吉田 稔、工藤 信明、堀之内 末治 (東京大学大学院農学生命科学研究科)

形質転換細胞に対して選択的に作用する抗腫瘍物質 Oximidine

○早川 洋一、新家 一男、瀬戸 治男 (東京大学分子細胞生物学研究所)

Dolastatin 10新規誘導体TZT-1027の抗腫瘍作用の解析

○渡邊 一石<sup>1,2</sup>、見上 崇<sup>2</sup>、河野 通明<sup>1</sup> (<sup>1</sup>長崎大学薬学部細胞制御学教室、<sup>2</sup>帝国臓器製薬株式会社研究本部)

抗腫瘍性ヌクレオシド3'-ethynylcytidine(ECyd)、及び3'-ethynyluridine(EUrd)の作用機序の解析

○菅田 浩司<sup>1</sup>、高取 聡<sup>1</sup>、堤 信二<sup>1</sup>、日高 宗明<sup>1</sup>、綿矢 有佑<sup>1</sup>、松田 彰<sup>2</sup>、佐々木 琢磨<sup>3</sup>、田中 基裕<sup>3</sup>、福島 正和<sup>4</sup> (<sup>1</sup>岡山大学薬学部、<sup>2</sup>北海道大学薬学部、<sup>3</sup>金沢大学がん研究所、<sup>4</sup>大鵬薬品・第二がん研)

新規レチノイド(9-cis tretinoin tocoferil)による急性前骨髄球性白血病細胞の選択的分化誘導

○榎島 誠、本間 良夫 (埼玉県立がんセンター研究所化学療法部)

IL-6阻害物質、madindoline(MDLs)の作用について

○林 正彦、小宮山 寛機、Rho Mun-Chual、大村 智 (北里研究所)

## セッション 1 アポトーシス・細胞骨格

モデレーター

井本 正哉 (慶大・理工)  
早川 洋一 (東大・分生研)

### アポトーシス

ポリコム遺伝子群 mel-18 による Caspase-3 の活性制御を介した Death シグナルに対する感受性のコントロール機構

○菅野 雅元<sup>1</sup>、井上 洋子<sup>1</sup>、菅野 理恵子<sup>1</sup>、神安 雅哉<sup>1</sup>、谷口 克<sup>2</sup> (<sup>1</sup>広島大学免疫学・寄生虫学教室、<sup>2</sup>千葉大学医学部・免疫)

ヒト膵癌細胞におけるアポトーシス耐性因子の解析

○梅澤 一夫<sup>1</sup>、政本 聡史<sup>1</sup>、清水 史郎<sup>1</sup>、山口 建<sup>2</sup> (<sup>1</sup>慶応義塾大学大学院理工学研究科、<sup>2</sup>国立がんセンター)

アポトーシス誘導剤サイトトリエンと p36MBP キナーゼカスケード

○掛谷 秀昭<sup>1</sup>、矢守 隆夫<sup>2</sup>、鶴尾 隆<sup>2,3</sup>、長田 裕之<sup>1</sup> (<sup>1</sup>理化学研究所抗生物質研究室、<sup>2</sup>(財)癌研究会癌化学療法センター基礎研究部、<sup>3</sup>東京大学分子細胞生物学研究所)

p53 を標的とした酪酸ナトリウムによる胃癌細胞へのアポトーシス誘導

○照井 健、加藤 淳二、瀧本 理修、村上 系、平山 敦、新津 洋司郎 (札幌医科大学・医・四内)

トポイソメラーゼII阻害剤によるアポトーシス誘

導過程における Lyn チロシンキナーゼの機能解析  
○圓尾 明弘、南 康博 (神戸大学医学部第一生化学)

Deoxycoformycinによる単球性白血病細胞に対するアポトーシスの選択的誘導

○山口 ゆり、本間 良夫 (埼玉県立がんセンター研究所化学療法部)

微小管重合阻害剤 Pironetin の apoptosis 誘導作用

○近藤 昌夫<sup>1,2</sup>、臼井 健郎<sup>1</sup>、真弓 忠範<sup>2</sup>、長田 裕之<sup>1</sup> (<sup>1</sup>理化学研究所抗生物質研究室、<sup>2</sup>大阪大学薬学部)

## 細胞骨格

TZT-1027の微小管機能制御とアポトーシスに対する影響

○夏目 紹隆<sup>1</sup>、小林 基博<sup>1</sup>、渡辺 順一<sup>1</sup>、塚越 茂<sup>2</sup> (<sup>1</sup>薬理研究部帝国臓器製薬株式会社、<sup>2</sup>癌研・癌化学療法センター)

微小管重合阻害剤 Tryprostatin、Cyclotryprostatin の分子機構

○臼井 健郎、近藤 昌夫、長田 裕之 (理化学研究所抗生物質研究室)

## セッション2 分化誘導・腫瘍免疫・遺伝子治療・ミサイル療法

モデレーター

梅沢 一夫 (慶大・理工)

本間 良夫 (埼玉がんセンター)

### 分化誘導

白血病における分子標的としての分化阻害因子 nm23

○角 純子、粕壁 隆、本間 良夫 (埼玉県立がんセンター研究所化学療法部)

ヒト骨髄芽球性白血病細胞の顆粒球系への分化誘導時における細胞周期関連遺伝子の発現変化

○清水 貴壽、武田 健 (東京理科大学薬学部衛生化学)

### 腫瘍免疫

CD2架橋刺激によるNK細胞活性化シグナル—Syk および PI3-kinase の活性化と顆粒放出能

○梅原 久範、堂前 尚親 (大阪歯科大学内科)

### 遺伝子治療

増殖因子レセプターを標的とする<sup>125</sup>I-Fab イムノジーン<sup>125</sup>I法による悪性黒色腫細胞への自殺型治療遺伝子の導入

○蒲生 忍<sup>1</sup>、大竹 雄一郎<sup>1,2</sup>、陳 嘉竝<sup>1</sup>、高柳 淳<sup>1</sup>、真島 行彦<sup>2</sup>、小口 芳久<sup>2</sup>、清水 信義<sup>1</sup> (<sup>1</sup>慶応大学医学部分子生物、<sup>2</sup>慶応義塾大学医学部眼科)

腫瘍特異的プロモーター制御下変異イオンチャンネル発現による新しい癌治療

○堀本 雅祥、伊藤 敏文、佐々木 裕 (大阪大学医学部第一内科)

可溶性 VEGF 受容体発現アデノウイルスを用いた腫瘍血管新生阻害及び抗腫瘍効果の検討

○高山 浩一<sup>1</sup>、上野 光<sup>2</sup>、中西 洋一<sup>1</sup>、原 信之<sup>1</sup> (<sup>1</sup>九州大学胸部疾患研究施設、<sup>2</sup>同循環器内科)

### ミサイル療法

癌組織血管内皮細胞を標的としたミサイル療法の開発

○角田 慎一、堤 康央、真弓 忠範 (大阪大学薬学部)

## セッション3

### 転写因子・DNA複製・修復・テロメラーゼ活性

モデレーター

花岡 文雄 (阪大・細胞生体工学セ)

秋永 士朗 (協和発酵・医薬研)

### 転写因子

癌の「遺伝子調節化学療法」(転写調節を用いた癌の化学療法): 通常の遺伝子療法との比較、ならびに今後への展望と期待

○酒井 敏行 (京都府立医科大学公衆衛生学教室)

Transcriptional co-activator p300/CBP の機能解析

○川崎 広明<sup>1,3</sup>、多比良 和誠<sup>2,3</sup>、横山 和尚<sup>1</sup> (<sup>1</sup>理化学研究所ライフサイエンス筑波センター、<sup>2</sup>筑波大・応生、<sup>3</sup>工技院・融合研)

### DNA複製・修復

大腸癌由来細胞株におけるミスマッチ修復蛋白の発現とマイクロサテライト不安定性

○沖 英次<sup>1</sup>、徳永 えり子<sup>1</sup>、前原 喜彦<sup>1</sup>、杉町 圭蔵<sup>2</sup> (<sup>1</sup>九州大学附属病院腫瘍センター、<sup>2</sup>九州大学医学部 第二外科)

ヒト Dna2DNA ヘリカーゼ DNA 複製への関与

○釣本 敏樹 (奈良先端科学技術大学院大学動物分子遺伝学講座)

### テロメラーゼ活性

テロメラーゼ活性からみた薬剤耐性とその克服

○青儀 健二郎、金 隆史、村上 茂、峠 哲哉 (広島大学原爆放射能医学研究所腫瘍外科)

alterperyleneol による telomerase 活性阻害

○富樫 謙一、掛谷 秀昭、森下 真行、長田 裕之 (理化学研究所抗生物質研究所)

## セッション4 耐性・感受性因子

モデレーター

植田 和光 (京大・応用生命科学)

杉本 芳一 (癌研・化療センター)

### 耐性・感受性因子

シスプラチン耐性細胞で発現上昇している新規遺伝子の単離

○植田 和光、笥 善行 (京都大学・農・応用生命科学、医・泌尿器科)

新規ABC輸送体 (MLP-1、MLP-2) のcDNAクローニング、及び、臓器発現分布

○広橋 智子、伊藤 晃成、小川 浩太郎、鈴木 洋史、杉山 雄一 (東京大学薬学部薬剤設計)

抗がん剤感受性を制御するヒト cMOAT 遺伝子群の構造と機能

○和田 守正、内海 健、小野 真弓、桑野 信彦 (九州大学医学部 生化学第一)

哺乳類発現系を用いた cMOAT の機能解析

○秋田 英万、木之下 節夫、伊藤 晃成、鈴木 洋史、杉山 雄一 (東京大学薬学部薬剤設計)

ヒト多剤耐性MDR1 遺伝子の発現誘導と転写因子MDR-NF1/YB-1 活性化の分子機序

○内海 健<sup>1</sup>、大賀 丈史<sup>1</sup>、河野 公俊<sup>2</sup>、桑野 信彦<sup>1</sup> (<sup>1</sup>九州大学医学部 第1生化学、<sup>2</sup>産業医科大学 分子生物)

子宮頸癌の17番短腕(17p)における染色体異常と病期、放射線治療による抗腫瘍効果

○播磨 洋子、田中 敬正 (関西医科大学放射線科)

正常細胞による分子標的としての抗癌剤耐性因子の評価

○山本 亘<sup>1</sup>、花岡 奉憲<sup>1</sup>、朴 智善<sup>1</sup>、岡本 亮<sup>1</sup>、鈴木 克之<sup>1</sup>、西山 正彦<sup>1</sup>、栗原 稔<sup>2</sup> (<sup>1</sup>広島大学原爆放射能医学研究所分子情報研究、<sup>2</sup>昭和大学附属豊州病院消化器科)

消化器癌本態性耐性関与因子とその分子標的化学療法

○花岡 奉憲<sup>1</sup>、頼島 敬<sup>2</sup>、峠 哲哉<sup>2</sup>、桐原 昌義<sup>1</sup>、山本 亘<sup>1</sup>、西山 正彦<sup>1</sup> (<sup>1</sup>広島大学原爆放射能医学研究所分子情報研究、<sup>2</sup>同・腫瘍外科)

ヒト培養がん細胞パネルの抗がん剤分子標的推定への応用

○矢守 隆夫<sup>1</sup>、相羽 恵介<sup>2</sup>、鶴尾 隆<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>(財)癌研究会癌化学療法センター、<sup>2</sup>東京大学分子細胞生物学研究所)

薬剤耐性因子GST-pにより活性化される新しいアルキル化剤の開発

○高山 哲治<sup>1</sup>、大井 雅夫<sup>1</sup>、宮西 浩嗣<sup>1</sup>、新津 洋一郎<sup>1</sup>、信岡 純<sup>1</sup>、LM Kauvar<sup>2</sup> (<sup>1</sup>札幌医科大学・医・四内、<sup>2</sup>米国テラピン・テクノロジー社)

## セッション5

### 癌遺伝子・シグナル伝達系・細胞周期

モデレーター 上原 至雅 (国立感染症研・生物活性物質部)・吉田 稔 (東大院・農学生命科学研究)

### 癌遺伝子産物

ヒトがん細胞株の腫瘍性に伴う糖輸送タンパク質の発現と機能変化

○北川 隆之、岩崎 綾乃 (国立感染症研究所細胞科学部)

p73 遺伝子の神経芽細胞腫における変異解析

○中川原 章、一宮 慎吾、二村 好憲、影山 肇、尾崎 俊文、高田 尚幸、砂原 正男、宍倉朋胤、崎山 樹 (千葉県がんセンター生化学研究部)

la-docosaehaenoyl mitomycin C による protein tyrosine kinase 阻害

○鹿野 真弓、深澤 秀輔、上原 至雅、水野 左敏 (国立感染症研究所生物活性物質部)

### シグナル伝達系

USC1006/radicicol は HSP90 に結合し HSP90 結合性癌 (原) 遺伝子産物を不安定化する

○秋永 士朗<sup>1</sup>、曾我 史朗<sup>2</sup>、Theodor Schulte<sup>2</sup>、Williams Sullivan<sup>3</sup>、David Toft<sup>3</sup>、Len Neckers<sup>2</sup>、玉沖 達也<sup>1</sup> (<sup>1</sup>協和発酵医薬総合研究所、<sup>2</sup>National Cancer Institute、<sup>3</sup>Mayo Clinic)

ヒト胃癌細胞の EGF receptor に及ぼす thiazinotrienomycin B の作用

○土屋 香誉子<sup>1</sup>、上原 至雅<sup>2</sup> (<sup>1</sup>昭和薬科大学生化学教室、<sup>2</sup>国立感染症研究所)

p53 を標的とした放射線・温熱治療の基礎的研究

○大西 武雄 (奈良県立医科大学生物)

### 細胞周期

UCN-01 と Mitomycin C との相乗的併用効果発現における p53 機能および S/G2 abrogation 作用の寄与について

○杉山 和代、秋山 忠和、玉沖 達也、清水 牧子、秋永 士朗 (協和発酵医薬総合研究所)

プロテアソーム阻害剤によるヒト臍帯静脈内皮細胞の G1 期停止作用と選択的増殖抑制

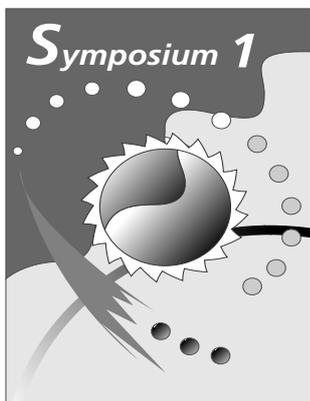
○久米田 慎一郎、梅澤 一夫、出口 敦子 (慶応義塾大学理工学研究科)

抗腫瘍抗生物質アングノマイシン B による CDK2 活性化阻害機構における cdc25 の関与

○土屋 綾子<sup>1</sup>、井本 正哉<sup>1</sup>、梅沢 一夫<sup>1</sup>、瀬戸 治男<sup>2</sup>、早川 洋一<sup>2</sup>、秋山 徹<sup>2</sup> (<sup>1</sup>慶応義塾大学理工学研究科、<sup>2</sup>東京大学分子細胞生物学研究所)

M期細胞標的抗がん剤に対する感受性とその要因としてのM期チェックポイント

○石田 良司、西田 敬子、瀬戸 加大 (愛知県がんセンター化学療法部)



## 肺がんの化学療法と標的

モデレーター 西條 長宏 (国立がんセンター)  
矢守 隆夫 (癌研究会)

### イントロダクション

厚生省統計によると、わが国の平成8年の全死亡数は90万人、このうち悪性腫瘍による死亡の占める割合がついに3割を突破した。もちろん死因の第1位である。そして、悪性腫瘍の中では、肺がんによる死亡率が胃がんを追い抜いてトップになりつつある。したがって、肺がんの治療には今日一層大きな関心が寄せられ、化学療法への期待も大きい。しかしながら、化学療法による肺がんの治療成績は伸び悩んでいるのが現状で、より優れた有効な新規抗がん剤の開発、プロトコールの検討が待たれている。

本日のシンポジウムでは、まず、国立がんセンターの西條先生に、肺がんの化学療法の現状と問題点について、小細胞肺がん、非小細胞肺がんごとに国内外の状況について詳細なレビューをお願いし、ついで、3人の演者に、基礎研究として、小細胞肺がんにおけるアポトーシスの機序、p53遺伝子導入による肺がんの薬剤耐性克服、臨床研究として、肺がん治療におけるマクロライド系抗生物質の有効性についてお話しいただき、肺がん化学療法の在り方について考えたい。

### サマリー

西條 (国立がんセンター中央病院・内科) は小細胞がん、非小細胞がん治療の現状を解説し標準的化学療法確立にわが国が如何に寄与しているかを示した。また現状を打破し、より秀れた治療成績をうるにはどのような戦略をとるべきかを論議

した。(表1、表2) 新しい有効な抗がん剤の開発が何よりも重要であると示唆した。肺がん特異的な分子標的の解明とそれに対する創薬の努力の重要性が強調された。井本 (慶應義塾大・理工) は、小細胞肺がんMS-1細胞を用いて、種々の抗がん剤によるアポトーシス誘導機構の解析をおこない、いずれの抗がん剤処理においても、caspase-3の活性化に続き、細胞内過酸化水素量が上昇するという共通の事象を見出し、これらが作用機作の異なる抗がん剤においても共通のメディエーターとしてアポトーシスを誘導していることを示唆した。中西ら (九州大・胸部疾患研) は、アデノウィルスを用いて野生型p-53遺伝子を肺がん細胞に導入することにより、野生型 p-53 の高発現とともにアポトーシスが誘導されること、さらに、その効果は、シスプラチンや5-FUとの併用で相乗的に高まることを示し、p-53遺伝子導入は、直接アポトーシス誘導効果とともに、適切な抗がん剤との併用による薬剤耐性克服も期待できるとした。三笠ら (奈良医大・二内) は、マクロライド系抗生物質 clarithromycin (CAM、慢性下気道感染症治療薬) が BRM 作用をもつことに着目し、手術不能肺がん100例を対象に、化学療法や放射線治療後のCAM長期投与(400mg/日)の効果を調べた。その結果、非小細胞肺がんでは、CAM投与群で生存期間の有意な延長が認められたと報告し、CAM長期投与療法が切除不能肺がんに対する有用な治療法となりうるとした。

表1 進行非小細胞肺癌におけるシスプラチンを含む化学療法と best supportive care (BSC)の無作為比較試験

報告者	治療群	症例数	奏功率 (%)	生存期間中央値(週)	生存期間の有意差
Rappら	VP	44	25	33	P=0.02
	CAP	43	15	25	
	BSC	50	—	17	
Ganzら	VP	22	22	20	P=0.09
	BSC	26	12(RT)	14	
Woodsら	VP	97	28	27	P=0.33
	BSC	91	—	17	
Cellenoら	CEP/MEC	62	21	35	P=0.153
	BSC	61	—	21	
Quoixら	VP	24	42	28	P<0.001
	BSC	22	—	10	
Kaasaら	VP	44	11	22	P=0.5
	BSC	43	—	16	
Leungら	PE+RT	38	20.6	54	P=0.047
	BSC	57	—	38	
Carleiら	PCM	52	25	37	P<0.0001
	BSC	50	—	17	

VP: VDS/CDDP, CAP: CPA/ADM/CDDP, CEP: CPA/EPI/CDDP, MEC: MTX/VP-16/CCNU, PE: CDDP/VP-16, PCM: CDDP/CPA/MMC, RT: 放射線治療

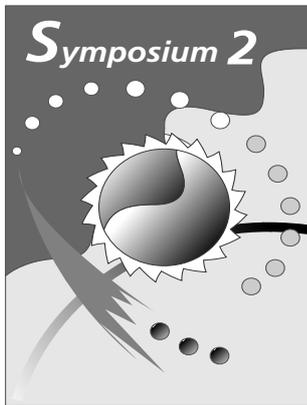
## まとめ

最近、タキソール、タキソテレ、ゲムシタビン、CPT-11、ビノレルビンなど肺癌に対し有効な抗がん剤が開発されその臨床試験が進んでいる。またp-53遺伝子を用いた遺伝子治療の効果も報告されている。治療成績は確実に向上したといえるが、今後肺癌に特異的な分子標的に対する治療の開発に関する研究の積極的展開が望まれる。

表2 NSCLC 治療と治療成績の state of the art

ステージ	治療	5年生存率 (%)	臨床試験
IA (T1N0M0)	外科	70~80	化学的予防
IB (T2N0M0)	外科	40~60	化学的予防
IIA (T1N1M0)	外科	40~60	補助 CT
IIIB (T2N1M0 T3N0M0)	外科	40~50	補助 CT
IIIA (T3N1M0 T3N2M0)	外科	40~50	補助 CT
IIIB (PN <sub>2</sub> mediastinocopy N <sub>2</sub> Bulky N <sub>2</sub> )	外科	30~35	補助 CT
	CT+外科	15~20	誘導 CT+RT
	RT+CT	<10	RT+CT
IIIB (T4anyNM0 anyTN3M0)	RT+CT or CT	<5	RT+CT
IV (anyTanyNM1)	CT	0	CT

CT: 化学療法、RT: 放射線治療



## 前立腺癌の化学療法と標的

モデレーター 島崎 淳 (千葉大・医)  
鶴尾 隆 (東大・分生研)

前立腺癌はアメリカでは男性の癌で罹患率第一位であり、本邦では第十位と低いが増加率が著しく早晚上位となることが予測される。早期癌に対しての手術または放射線照射という根治的療法はべつとして、患者の過半数をしめるやや進行病期以上のものにはアンドロゲン除去を主目的とする内分泌療法が適応となるが、大部分は制癌効果が一時的であり内分泌療法抵抗癌に進行する。抵抗癌には化学療法の適応であるが、有効な抗癌剤に乏しい。抵抗癌の対策が焦眉の問題のため、本シンポジウムが企画された。島崎は総論と自己の成績を含めた化学療法の展望、小宮山ら（北里研究所）はアンドロゲン依存癌の発育阻害をしめす微生物代謝産物、武田ら（東京理科大、薬）は分化誘導、川田ら（微化研、化学療法研究所）は癌細胞と間質細胞との相互作用による癌細胞の発育抑制を発表した。

### 島崎

前立腺癌の初期、すなはち微小癌の大部分は発育速度がきわめて遅く、その後10-20年の経過でも1-2%のみが進行して臨床癌になる、のこりは微小のまま前立腺にとどまり、他の疾患で死亡する。したがって顕性化に関与する因子が重要で、これが日米の臨床癌の差となる。臨床癌の特徴として、高齢者の癌、アンドロゲン感受性（依存性）から抵抗癌への進行、高頻度の骨転移があげられる。臨床癌の治療開始時アンドロゲン除去（去勢またはLHRHアナログ）を主目的とする内分泌療法（副腎からの数%のアンドロゲン除去のためアンチアンドロゲン追加のとき総アンドロゲン除去）により

80%が制癌される。しかし経時的に抵抗癌になり、転移病期でみると5年後制癌生存は30%である。抵抗癌には有効な抗癌剤がないため1-2年で死亡する。抵抗癌の予後因子は倍加時間（腫瘍マーカーより算出）が主であり、抗癌剤使用の有無との関連は乏しいため、癌細胞の増殖能の影響が大きい。したがって化学療法にもとめられるのは抵抗癌にたいする薬剤（併用を含めて）の開発とともに、内分泌療法の効果増強（化学内分泌療法）である。

アンドロゲン感受性腫瘍の研究に使用できる細胞または可移植性腫瘍は少なく、実験動物ではマウスSC115とラットR3327、ヒト由来としてはLNCaPが代表的であり、これらのサブラインの非依存癌も使用される。ヒト前立腺癌由来の非依存癌ではPC-3、Duke-145、TSU-PRIがある。LNCaPはアンドロゲンレセプターのT877A変異のため増殖にステロイド特異性を失い、アンドロゲンのみならずエストロゲンやアンチアンドロゲンなどでも増殖する。内分泌環境の変化に最も良く反応するのはR3327であり、内分泌療法の検討に使用された。同様の目的でSC115も用いられる（小宮山ら発表）。

正常前立腺組織や良性増殖である前立腺肥大症では腺細胞にも間質細胞にもアンドロゲンレセプターがあり、両者がそれぞれの増殖因子の分泌を介して相互に干渉する。癌細胞はそれのみで培養しうるため自己増殖機構を具備すると考えられるが、他からの影響も無視できない（川田ら発表）。

標的臓器においてテストステロンは5 $\alpha$ -還元酵素によりジヒドロテストステロンに代謝されてレセプターと結合し転写制御をおこなう。この酵素

の阻害はラット前立腺の萎縮をおこし、阻害剤は前立腺肥大症の治療に用いられる。癌組織ではどうかであろうか。癌組織は正常組織に比べ5 $\alpha$ -還元酵素が低値、組織のステロイド分析がそれを裏付ける、レセプターはテストステロンとKdは大きい結合する、などこの酵素がなくとも増殖出来るかもしれないが、阻害剤が動物の依存癌の発育抑制をおこすことが見られている(小宮山ら発表)。発育にたいするジヒドロテストステロンの影響が強いためであろう。5 $\alpha$ -還元酵素は2種類あり、前立腺肥大症組織に両者を見ている。それぞれに対しステロイド性阻害剤の効果が異なっている。

抵抗癌に進行する機序としてアンドロゲンを欠く環境への適応や、依存癌細胞の他からの増殖因子による paracrine 調節があるが、結局新たな遺伝子変化をもった自立性増殖能を示す癌細胞集団に変わることである。進行にともなってRasやp53の変異、また8p,10q (PTEN/MMAC1),11p (KAI 1),16q,18q などの変化やこれらに由来する細胞回転にかかわる蛋白の変化が見られている。アンドロゲンレセプターの変異は進行癌の20%にみられ、T877Aのほかにもステロイド結合領域の変異やN端のCAG繰り返しの異常が知られており、転写能に変化をおこす。一部にレセプター遺伝子の増幅もある。レセプターの変化も進行に寄与するであろう。最後はレセプターを欠く抵抗癌になるが、Duke-145やPC-3がこれにあたる。

抵抗癌は副腎からのアンドロゲンに刺激されているため見かけの非感受性か、ということから外科的や薬物的副腎摘除が考えられた。後者としては Aminoglutethimide や Ketoconazole がある。しかし臨床的には効果は低く、やはり抵抗癌は主として非感受性細胞の増殖によるとみなせる。癌細胞の場ですべてのアンドロゲン効果を阻害するアンチアンドロゲンが無効のことも、これを支持する。

癌組織に neuron-specific enolase やクロモグラニン染色で染まる神経内分泌細胞様の癌細胞の混在することがあり、これの多いものは小細胞癌といわれる。内分泌療法に抵抗性であり、予後がわるい。この細胞の由来は不明の点が多い。しかし腺

癌と考えられる細胞がある刺激により増殖能の低い神経細胞様の形態に変化することがみられ、分化誘導の可能性が示された(武田ら発表)。

全身投与により前立腺にたいして薬剤の効果を集中する手段が望まれる。これを含め前立腺癌にやや特徴的と思われる方法を列挙する。

- 1) Zn:前立腺に高濃度に含まれている Zn に親和性のある薬物の使用。Dithizone は toxic であるが難溶性のため局注のみ。
- 2) 前立腺酸性フォスファターゼ (PAP), 前立腺特異抗原 (PSA): これらの抗体と抗癌剤との複合体。AntiPAP-Methotrexate などあるが効果の低いのは PAP や PSA が分泌物のため一因。LNCaP より精製された前立腺膜特異抗原 (PSMA) の利用が検討されている。
- 3) エストロゲン:中枢抑制のほかに前立腺への直接作用があるが、凝固亢進による心血管系への副作用のため使用が制限される。効果の分離が可能か。
- 4) Estramustine Phosphate: アルキル基と燐酸エストロゲンとの複合体でおのおの作用が考えられたが、実験的にはエストロゲン作用が主であり、臨床的には30%の抵抗癌に1年の制癌をみる。これと結合する蛋白が前立腺にあり、取り込みに影響する。さらに微小管関連蛋白と結合してチューブリン機能を阻害することが見出され、ピンカアルカロイドとの併用が注目されている。
- 5) 骨転移:骨に集積する<sup>89</sup>Sr, ラベルした Diphosphonate が考えられる。
- 6) 増殖因子とそのレセプター:アンドロゲン依存癌はアンドロゲンにより増殖因子を生成、分泌し自己増殖調節をおこない、また他からの因子の影響を受ける。非依存癌はアンドロゲンの影響がないが、増殖因子の生成分泌をおこない、また他からの影響を受ける。Suramin はレセプターとリガンドとの結合を阻害するため依存癌も非依存癌も増殖抑制をおこす(図1)。臨床的に抵抗癌に効果をみているが副作用が多い。その他実験的には増殖因子の抗体(erb B2など)、

リガンドとの複合体(TGF- $\alpha$ -ジフテリア毒素など)、Somatostatinの利用などに効果が見られている。

7) 血管新生阻害物質:前立腺癌にたいする効果は不明である。

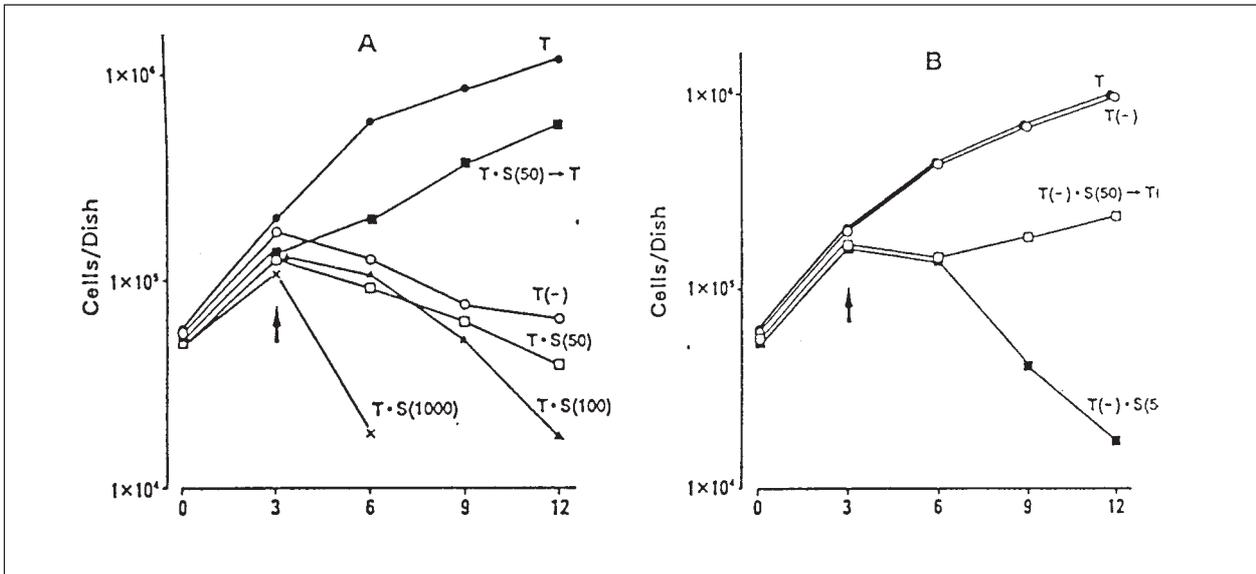


図1 アンドロゲン依存癌 (SC115, A) および SC115 由来非依存癌 (CS2, B) の増殖におよぼす Suramin (S,  $\mu\text{g/ml}$ ) の影響

Serum-free Medium with (T(+)) or without (T(-)), 10nM Testosterone.

矢印: Suramin 除去

Aのみ T(-) により増殖阻害、Suramin は両腫瘍を阻害

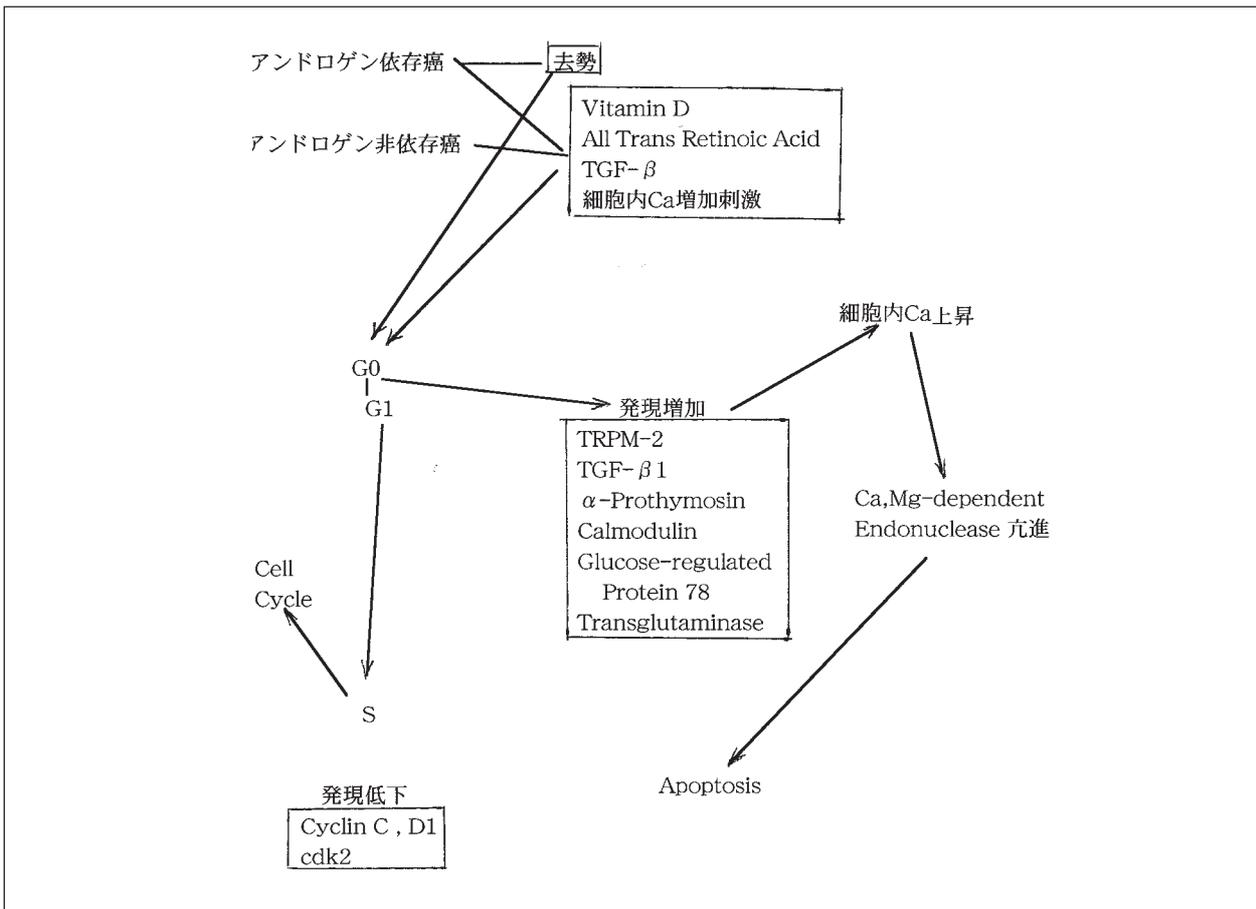


図2 アンドロゲン依存癌および非依存癌の細胞内 Ca 増加による Apoptosis 誘導

- 8) Retinoids: All-trans-Retinoic Acidが培養系では発育阻害効果をもっている。Retinoidの代謝阻害をおこすLiarozoleが臨床で試みられたが、副作用のため中止となった。
- 9) Apoptosisの誘導: アンドロゲン除去によりSC115は細胞回転に入らずG0G1からApoptosisとなる。細胞内Caの増加によりCa, Mg-dependent Endonucleaseの活性亢進の関与が推測される。SC115由来非依存癌はアンドロゲンでは影響ないがVitamin Dにより同様にG0G1からのApoptosisとなる。またR3327由来非依存癌AT-3やTSU-PRIをThapsigarginにより細胞内Ca濃度を上昇させるとApoptosisをおこすので、アンドロゲン非依存癌にたいするCaの影響が注目される(図2)。
- 10) 分化誘導: Phenylacetateにより発育が遅延する。アンドロゲンレセプターを欠く非依存癌にレセプターを導入した結果、アンドロゲンによる発育遅延とPAP合成増加(この細胞はPAP合成能をもつ)をみた。したがって分化誘導の可能性はある。

11) PSA Promotor: Androgen Responsive Elementの下流にPSA遺伝子がある。PSAのPromotorを利用する遺伝子療法が検討されている。

### 小宮山ら

二種類の5 $\alpha$ -還元酵素に阻害作用をしめす微生物代謝産物を検討してVerticillium sp. FO-2787から8'9'-dehydroascochlorinを見出した。またSC115の増殖阻害作用をもつものとしてStreptomyces sp. WK-4025からlouisianin A, B, C およびDが単離された(図3)。

### 武田ら

前立腺癌の分化誘導を検討している。TPAによりTSU-PRIの発育が停止しマイクログリア様細胞に変化した(図4)。細胞体が大きくなり突起が伸長し $\alpha$ -ナフチルエステラーゼ、CD11b、LDLレセプターなどが発現しアセチルコリンエステラーゼの蛋白が増加した。c-mycやBcl-2の発現低下や浸潤能低下がみられた。LNCaPでもPGE2とパパペリンの併用によりc-AMP増加と神経様突起の出現をみている。前立腺癌細胞の神経細胞様細胞への分化誘導の解明が待たれる。

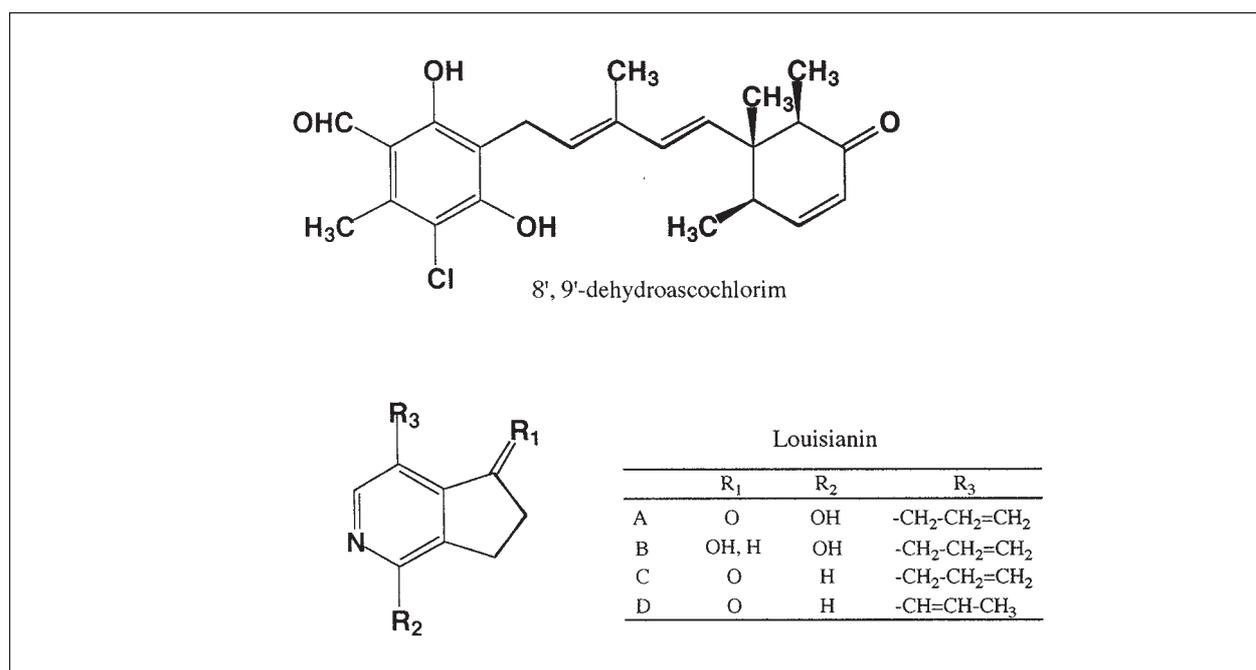


図3 8', 9'-dehydroascochlorin および louisianin

## 川田ら

LNCaP と Fibroblast WI-38 との共培養においてサイトカインの影響をみた。IL-1 $\beta$ およびTNF- $\alpha$ はLNCaPの増殖を抑制したがサイトカイン処理WI-38の培養液によりさらに抑制効果が増強した。抑制を仲介する因子としてTNF- $\alpha$ ではIL-6が推測さ

れたがIL-1 $\beta$ では異なっていた(図5)。PC-3はTNF- $\alpha$ やIFN- $\gamma$ で増殖抑制をみるがIL-1 $\beta$ は影響がなかった。したがって前立腺癌細胞の種類によりサイトカインの効果が異なっていた。以上より間質の癌細胞に対する影響の意義を認めるとともに、これを利用した癌増殖の制御の可能性が示された。

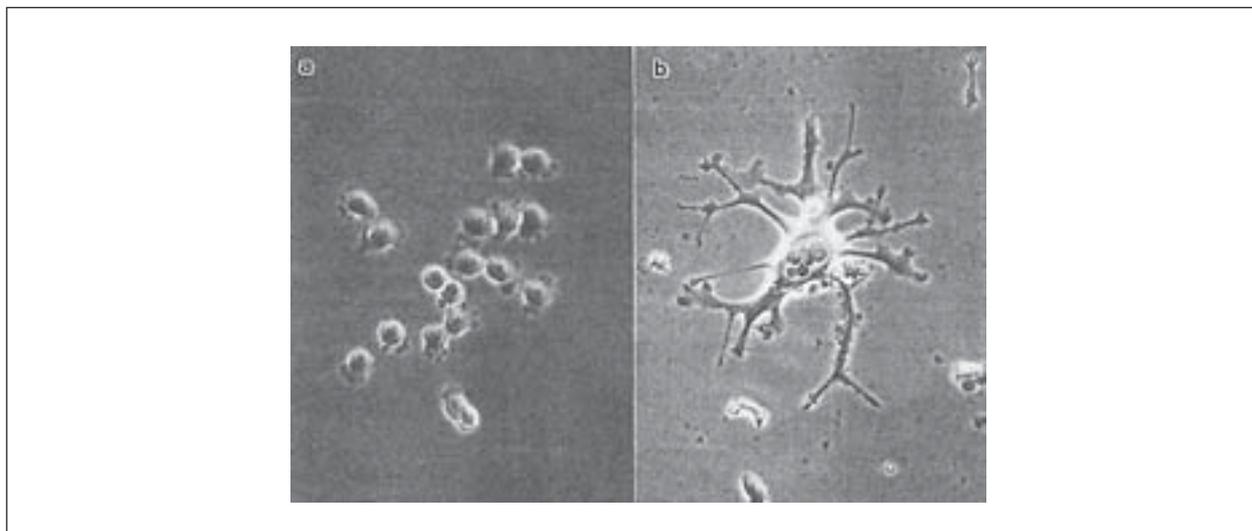


図4 TSU-PRI細胞のTPAによるミクログリア様細胞への変化  
a. コントロール, b. 10nM TPAで3日間処理した

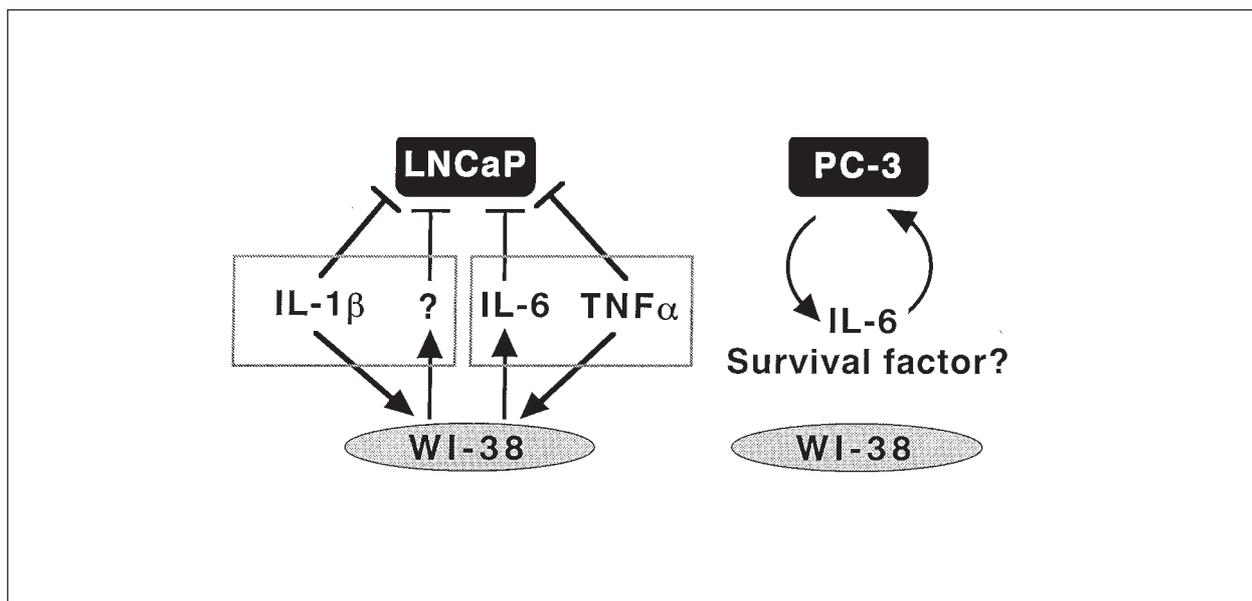
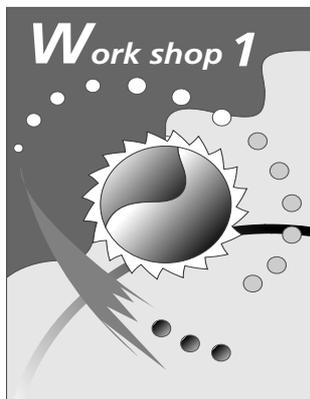


図5 癌細胞と間質細胞との相互作用



## 抗転移物質

モデレーター 桑野 信彦 (九大・医)  
松田 彰 (北大・薬)

がんの浸潤や転移において細胞外マトリックスを含めたがんの周辺組織を分解や、がん細胞の遊走にプロテアーゼは重要な役割を果たしている。さらに、多くの固型がんの転移と有意に相関することが知られる血管新生においても基底膜細胞外マトリックスの分解、ならびに血管内皮細胞の遊走にプロテアーゼが関与している。がんの浸潤や転移また血管新生に関与することが知られるプロテアーゼとしてマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) (表1) やプラスミン/プラスミノージェン

クチペータ(PA)が知られている。MMPの中には新しいタイプの膜型 MMP の存在も知られ、MMP-2 (ゼラチナーゼA) を活性化することが報告されている。さらに、ウロキナーゼ型PA (uPA) は細胞膜上に局在し、活発に移動する uPA 受容体と結合してプラスミノージェンからプラスミンを生産する。プラスミンは不活型のMMP-1, -3, -9などの活性化に関与している。これらのMMPやPAを標的とすることによって抗転移また抗血管新生活性を示す薬剤を開発することができるのではないかと期待

表1 MMP の分類

酵素		基質
<u>・間質コラゲナーゼ</u>		
MMP-1		I,II,III コラーゲン
MMP-8		
MMP-13		
<u>・ゼラチナーゼ</u>		
MMP-2	72Kd : ゼラチナーゼ A	フィブロネクチン ゼラチン IV, V, VII コラーゲン
MMP-9	92Kd : ゼラチナーゼ B	ゼラチン IV, V コラーゲン
<u>・エラスターゼ</u>		
MMP-12	メタロエラスターゼ	エラスチン
<u>・ストロメライシン</u>		
MMP-3	ストロメライシン -1	III, IV, V コラーゲン、フィブロネクチン、 ラミニン他の MMPs、ゼラチン
MMP-10	ストロメライシン -2	III, IV, V コラーゲン、フィブロネクチン、 ゼラチン
MMP-11	ストロメライシン -3	
MMP-7	マトリライシン	ゼラチン、フィブロネクチン
<u>・その他</u>		
MMP-14	MT-MMP	プロゼラチナーゼ A

される。

英国で開発された Marimastat や Batimastat はヒドロキサム酸骨格 (図 1) をもつ MMP 阻害性ペプチドとして転移を抑制することが報告され、注目されている。秋澤らは組み換え MMP (MT1-MMP, MMP-2, MMP-7) を標的とした MMP 阻害剤をスクリーニングする系を樹立した。一方、内山らは、MMP-2, MMP-9, MT1-MMP を阻害するヒドロキサム酸骨格を有する薬剤 CGS27023A (ノバルティスファーマ) について血管新生や転移モデル系で各々血管内皮の管腔形成や肺転移を阻害することを報告した。

多岐の作用を持つレチノイン酸が癌転移を抑制する活性を示すことは古くから知られている。レチノイン酸受容体 RAR- $\alpha$  に親和性を示す新しいレチノイン酸誘導体 TAC-101 は all-transretinoic acid よりも強く肝転移を阻害した。その機序として村上らは、転移関連分子標的である IGF-II, HGF レセプター (C-met) や uPA 受容体の発現を AP-1 やその他の転写因子を介して阻害することを報告した。さらに、血管内皮基底膜のグルコサミングリカン分解する  $\beta$ -D-グルコニダーゼはある種のがん細胞の浸潤へ関与する。西村らは、グルコニダーゼを阻害する gem-diamino 1-iminosugar がメラノーマの肺転移を抑制することを見出した。

がんで誘導される血管新生は抗転移剤や抗血管新生剤の新しい標的として注目され、多くの薬剤臨床試験が進められている (表 2)。血管新生誘導のシグナルをオンにする血管内皮増殖因子 (VEGF) や塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF)、またそれらの受容体をはじめとして、基底膜分解や細胞遊走に関するプロテアーゼ (既述)、さらに血管構築のための接着因子などを分子標的にして抗血管新生剤の開発研究が活発に行われている。さらに最近、マクロファージの侵出はがんの血管新生ならびに悪性のレベルと相関することがヒト乳癌で報告され、注目を集めている。このがん関連マクロファージを新しい標的とした cytogenin が示す抗血管新生と抗腫瘍効果の熊谷らの報告は興味深い。他方、核酸代謝酵素である Thymidine phosphorylase (TP)/PD-ECGF はゼラチンスポンジ法を用いたモデル系で血管新生を誘導する。この TP のレベルは、転移や予後と深く関連することが乳癌、大腸癌などヒト腫瘍において報告され注目されている。この TP を標的とした阻害剤 (TPI) であるウラシル誘導体は、胃がんの実験肝転移を阻害することが宮寺らによって報告された。TP は非常にユニークな分子標的であり今後のその生物学的な働きに関する研究が大切である。さらに、松田らは核酸代謝、特にがんで活性が高いウリジン、シチジンキ

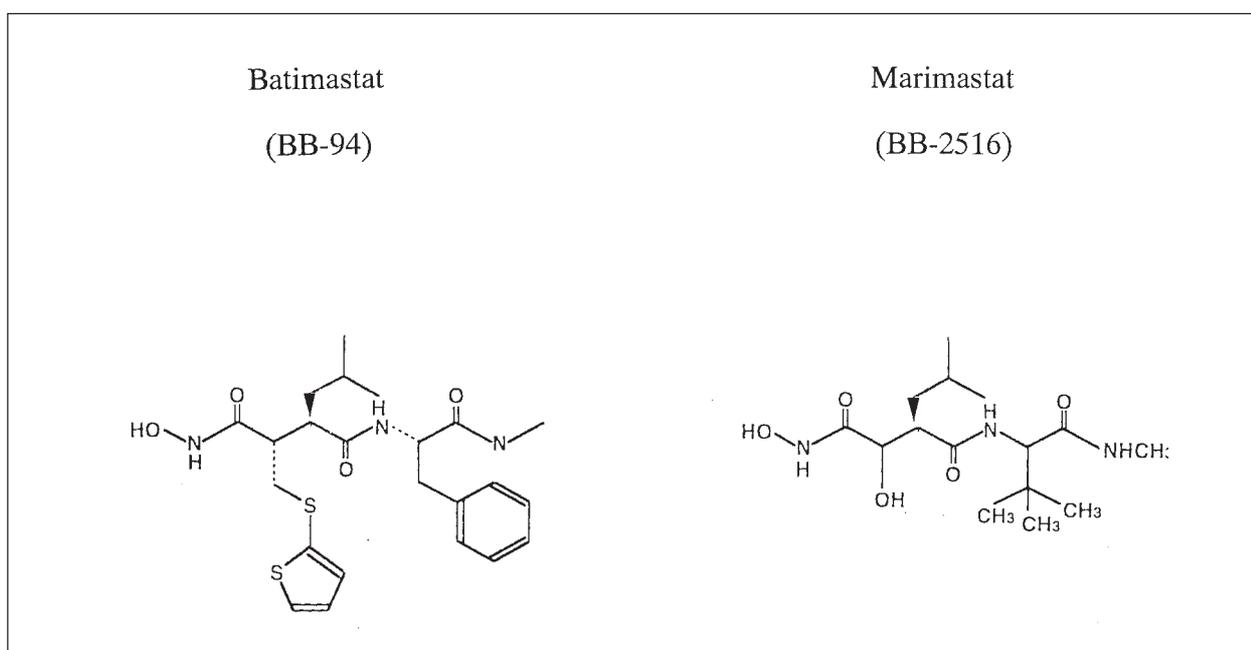


図 1

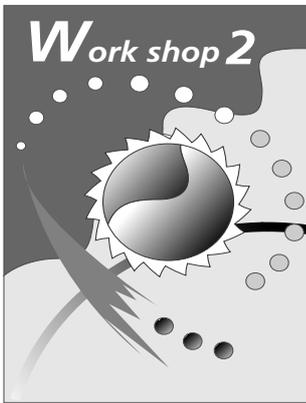
ナーゼを分子標的にして、DNAならびにRNA合成を阻害する全く新しい抗腫瘍剤 2'-デオキシ-2'-ヒドロキシルアミノシチジンを分子設計した。この分子標的が今後の新規抗腫瘍ヌクレオシドの開発に有用である可能性が示唆された。

“転移”という癌の最大の難問に対して、その分子的背景が少しずつ明らかにされはじめている。その結果、明らかにされるであろうがん転移に関与する特異性の高い分子標的は抗転移治療の開発へ有力な手段を提供していくであろう。

表2 開発中の血管新生阻害剤

薬品名	臨床治験 (国)	対象疾病
Interferon- $\alpha$	承認 (米国) 第III相	カポジ肉腫 小児血管腫
Suramin	第III相	前立腺癌
TNP-470/AGM-1470	第I相 (米国)	様々な癌 カポジ肉腫
Platelet factor-4	第II相 (米国) 第I, II相	カポジ肉腫、大腸癌、メラノーマ 胃癌、グリオーマ
Interleukin-12	第I, II相 (米国)	様々な癌
Carboxyamino-friazole(CAI)	第I相 (米国)	胃癌、卵巣癌、メラノーマ、大腸癌
Thalidomide	第II相 (米国/英国)	前立腺癌、乳癌、皮膚癌 グリオーマ、黄斑変性
Tecogalan/DS-4152	第I相 (米国)	固形腫瘍、カポジ肉腫
CT-2584	第I相 (英国)	固形腫瘍
SU101	第II相 (米国)	グリオーマ、卵巣癌
SU5416	第I, II相 (米国)	肺癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌
CM101/GBS toxin	第I相 (米国)	固形腫瘍、肺癌
Marimastat/bb-2516*	第II, III相 (米国/英国)	固形腫瘍
Bay 12-9566*	第III相 (米国)	肺癌、膵臓癌
CGS27023A*	第I相 (英国)	乳癌、結腸癌、グリオーマ、 前立腺癌、肺癌、卵巣癌
AG-3340*	第I相 (米国)	固形腫瘍
Vitaxin	第I相 (米国)	乳癌、大腸癌、肺癌、卵巣癌
RHnMab	第I, II相 (米国)	固形腫瘍
AE-941	第I, II相 (英国)	肺癌
ZD1839	第II相 (英国)	乳癌

\* は MMP 阻害剤



## 選択性に優れた生理活性物質

モデレーター 長田 裕之 (理化学研究所)  
小宮山寛機 (北里研究所)

### イントロダクション

薬剤が選択毒性を発揮するには3つの原理があると言われる。1番目は、薬剤が主に有害細胞によって蓄積されること、2番目は、比較生化学を利用して薬剤が有益細胞ではなく有害細胞の重要な化学系を害すること、3番目は、有害細胞だけに存在する細胞学上特色のある標的分子に薬剤が作用することである。これらの原理のうち、1つが優先することもあるが、2つあるいは全部が協同して働く場合も少なくない。

(1)比較分布(蓄積)による選択性。蓄積による選択性がときには大まかな形態学的差異だけで達成されることもある。例えば、哺乳動物に寄生している小生物の表面積は単位重量当りに換算すると比較的大きいため、これら有害小生物における薬剤保有量が宿主より多くなる。

(2)比較生化学による選択性。あらゆる生物は生化学的に共通している部分も多いが、異なる点も知られている。例えば、全ての細胞は核酸を遺伝情報として使っている(共通点)が、DNA合成に必要な酵素チミジンキナーゼは、細菌、ウイルス、動物培養細胞で異なる(相違点)。ウイルスでは、サイトメガロウイルスやEBウイルスなど、チミジンキナーゼを産生しないウイルスもあるが、単純ヘルペスウイルスや水痘帯状疱疹ウイルスなどは固有のチミジンキナーゼを産生する。各ウイルス由来のチミジンキナーゼは基質への親和性に少しずつ差があるので、宿主とウイルスのチミジンキナーゼの親和性の違いを利用して、抗ウイルス剤が開発されている。アシクロビルはウイルスのチミジンキナーゼによってのみ活性化され、ウイル

スのDNA合成を特異的に阻害する。

(3)比較細胞学による選択性。微生物と動物細胞とが著しい細胞学的差異をもつことは古くから知られている。たとえば、多くの微生物には細胞壁が存在するが、動物細胞には細胞壁はない。原核微生物と動物細胞では、核膜の有無やリボソーム構造に違いがある。抗生物質の示す高い選択毒性は、この比較細胞学的選択性にに基づいている(図1)。

化学療法においては、侵入者である有害細胞をすべて殺すのが目的であり、宿主と全く異なる有害細胞に対しては成功を収める確率は高い。しかし、癌化学療法においては、もともと同じ体内に由来する細胞が変化して生じた癌細胞が相手であるから、有益細胞と有害細胞の区別が難しい(図2)。はたして、抗生物質が細菌感染症に果たしたような劇的効果を、癌化学療法においても生理活性物質に期待できるのか否か、まだ答えは出ていない。しかし少なくとも、化学療法剤が次のような場合には有効であることが証明されている。例えば、若い妊婦の子宮絨毛癌の場合には、かつては1年以内に90%が死亡するのが普通であったが、現在は選択毒性剤のおかげで90%が完全に治る。小児のバーキットリンパ腫、精巣および卵巣癌、骨癌(横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫を含む)、筋肉腫、単球性悪性リンパ腫、結節性混合リンパ腫、成人の骨髄性白血病の場合にも有効である。現在、臨床的に有効であることが確立されている抗癌剤は50種以上であり、新たに有望な新抗癌剤が臨床試験に供されている。固型癌はかつて治療困難と考えられていたが、天然物由来のプレオマイシン、

ドキソルビシン、タキソテア類などが効果を挙げている。一般に抗癌剤は、副作用が強い(選択性が低い)と言われるが、癌細胞の分子標的を明らかにして、それに対する魔法の弾丸を開発することは

継続すべきであると信ずる。

本ワークショップでは、選択性に優れた生理活性物質に関する研究を集めた。

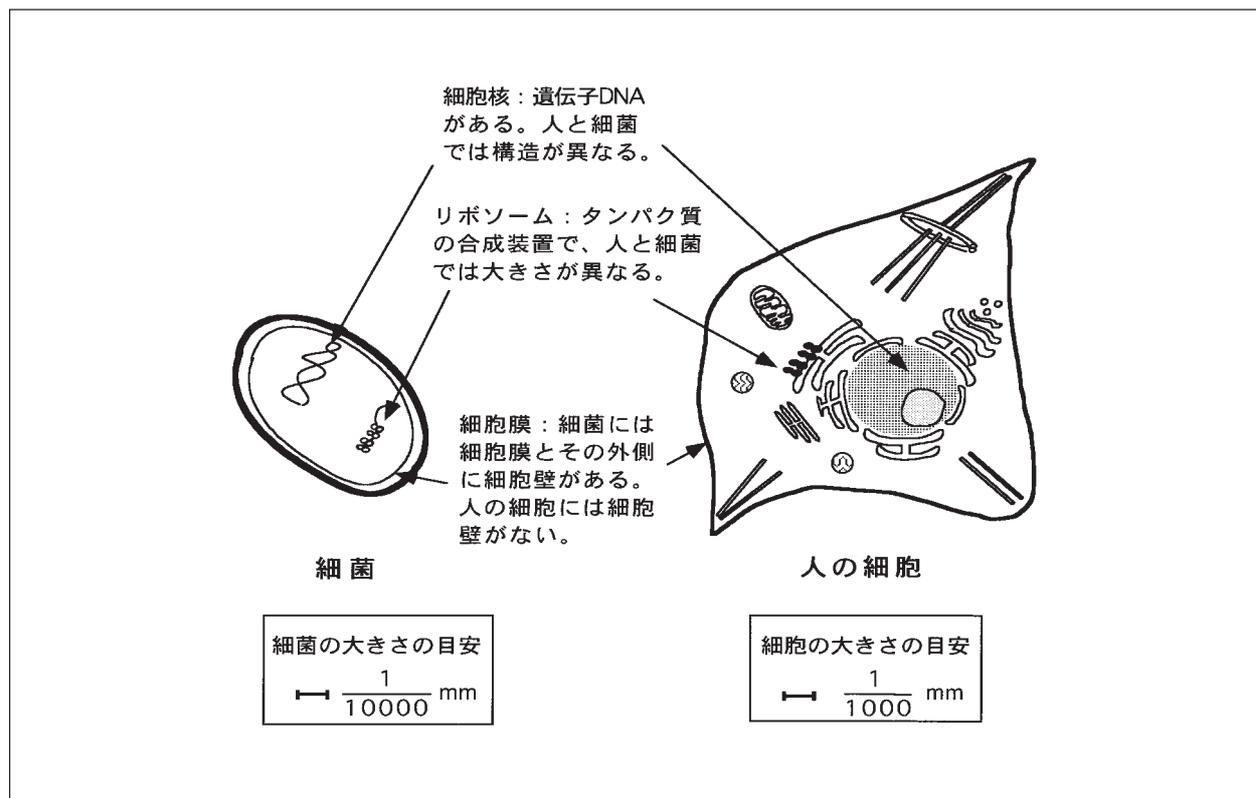


図1 細菌と人の細胞の違いを狙って作用する抗生物質

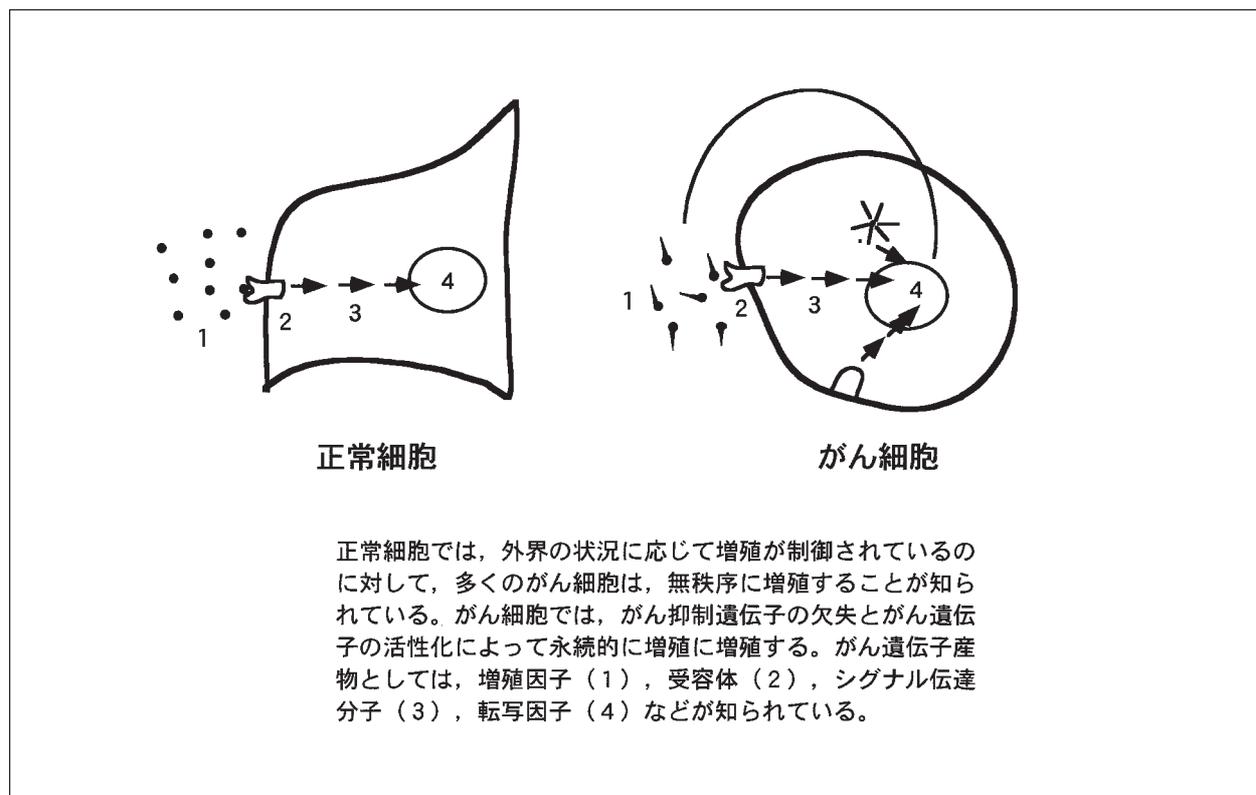


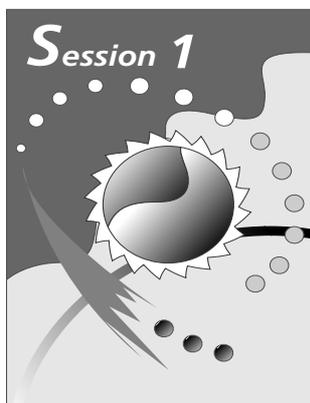
図2 選択性に優れた生理活性物質

## サマリー

発表された物質は合成剤および微生物あるいは海洋生物の産生する物質で、いずれも特異的に細胞のある種の分子と結合し細胞の増殖を停止させる。吉田らは細胞周期を停止させて抗腫瘍活性を示すレプトマイシンの作用機序を詳細に検討した。その結果、染色体構造維持に関わる CRM1 が真核生物における共通の核外移行シグナル受容体であり、その機能をレプトマイシンが直接結合することによって蛋白質核外輸送を阻害することを証明した。早川らはラットの正常細胞に各種癌遺伝子を導入した細胞に対して選択的に作用する物質を探索した。その結果 *Pseudomonas* 属の培養液より *ras* あるいは *src* 癌遺伝子で形質転換した細胞を極めて低濃度 (9-27ng/ml) で選択的に抑止する Oximidine を単離した。細胞周期の G1 停止作用が認められている。渡邊らはチューブリン/微小管に作用する Dolastatin 10 の誘導体 (TZT-1027) が、既知制癌剤ではアポトーシスが誘導されない細胞に対しても誘導するを認めた。しかも癌細胞に対してより強い作用を認めた。林らは癌性悪液質誘導に関わっていると考えられる LI-6 に対する阻害物質を探索し、放線菌の培養液より madindoline (MDL) を単離し、その作用機序を調べた。その結果、IL-2, -3, -4, -8, GCSF, TNF, NGF などのサイトカイン類の活性には影響せず、IL-6, IL-11 の活性を抑制した。特に IL-6 に対して効果的であった。作用機序の研究から gp 130 に結合して IL-6 の作用を阻害するものと思われる。悪液質の軽減が期待できる。菅田らは動物腫瘍に対して優れた効果を発揮する RNA 合成阻害剤である 3'-ethynylcytidine、および 3'-ethynyluridine の作用機序を検討した。その結果、FdUrd によってネクローシスが誘導されるマウス乳癌由来 FM3A 胞に対して、両薬剤共にアポトーシスを誘導した。この事は臨床使用に於て優れた特徴となると思われる。本間らは急性前骨髄性白血病 (APL) の治療に対してより毒性の少ない分化誘導剤を検討したところ、9-cis retinoic acid と alpha-tocopherol のエステル体である 9-cis tretinoin tocoferil (9cis TT) が APL 由来細胞に対して効果的

に分化誘導することを認めた。この作用機序を検討したところ、9cisTT は白血病関連遺伝子産物への反応性の差異が重要であろうと推測している。選択性に優れた物質、言い換えれば癌細胞に存在する特異的な分子に作用する物質は毒性が少なく優れた効果を発揮すると思われる。

ここに示した物質はいずれも特異的な作用を有しており、一部の物質では動物癌で期待された効果を示すことから、新しい作用を持った制癌物質として臨床応用が待たれる。また、期待された効果を示し得なかった物質であっても生体の複雑な生命現象の解明に寄与している。これら物質のさらなる発展と癌分子標的について情報交換をお願いしたい。



## アポトーシス・細胞骨格

モデレーター 井本 正哉 (慶大・理工)  
早川 洋一 (東大・分生研)

### イントロダクション

アポトーシスは、生理的には不要になった細胞の除去システムであるが、放射線照射や制癌剤によっても誘導されることからがん治療においても注目されている。

近年、アポトーシスに関わる因子が多数報告され、アポトーシスの誘導及び制御機構も次第に明らかになりつつあるが、現時点ではまだまだ不明な点が多い。

線虫における研究から、ced3, ced4およびced9という3つの遺伝子がアポトーシスに関わることが明らかになった。このうちced3のヒトのホモログは、システインプロテアーゼをコードしており、現在これらはcaspase family proteaseと呼ばれている。

Caspaseはその基質特異性から大きく3つのグループに分類される(表1)。特にCED3と最も相同性の高いcaspase-3を含む第2グループは、interleukin1 $\beta$  converting enzyme (ICE)の属する第1グループやFas シグナルに関わる caspase-8 が属する第3グループの caspase によって活性化され、その結果、生体内の基質を切断することによりアポトーシスを誘導する実行役として機能していると考えられている。caspase-3の生体内基質としては、poly (ADP-ribose) polymerase (PARP), actin, gelsolin, DNA-dependent protein kinase, D4-GDI, huntingtin, PKC  $\delta$ と  $\theta$ , retinoblastoma protein, PAK2 および DFF/ICADが知られているが、それぞれの基質がどのような機構でアポトーシスを誘導するかは不明である。

表1 基質特異性による caspase のグループ化  
[Thornberry et al, J. Biol. Chem. 272: 17907-17911 (1997)]

	caspase	最適基質配列 (Ac-XXXD-AMC で測定)
Group 1	caspase-1	WEHD
	caspase-4	(W/L)EHD
	caspase-5	(W/L)EHD
Group2	caspase-3	DEVD
	caspase-7	DEVD
	caspase-2	DEHD
Group3	caspase-6	VEHD
	caspase-8	LETD
	caspase-9	LEHD

一方、CED4は長い間そのヒトのホモログが不明であったが、最近 caspase-3 を活性化する因子として単離された Apaf-1 という新規タンパクが ced4 様の配列を有することがわかった。Apaf-1 は、cytochrome c と dATP と結合して、procaspase-9 を活性化し、自己切断によって生成した caspase-9 が caspase-3 を活性化することが報告されている。このように、CED3, CED4 およびそれぞれのヒトホモログがアポトーシス誘導に関わるのに対し、ced9 は ced3, ced4 の上流に位置しアポトーシス抑制することが知られており、そのヒトホモログは bcl-2 である。Bcl-2 は、いくつかの相同性の高いタンパクと Bcl-2 family を形成している。Bcl-2 family には、アポトーシス阻害活性を有する Bcl-XL, Bcl-w, Mcl-1 と、アポトーシスを促進する Bax, Bcl-XS, Bad, Bak が知られている。Bcl-2 や Bcl-XL は、ミトコンドリア膜に存在し、ミトコンドリアの膜電位に関わったり、前出の cytochrome c のミトコンドリアからの放出を抑制することによりアポトーシスを抑制することが考えられている。さらに、Bcl-

2 は calcineurin, p53 binding protein, lamin, NIP-1,2, 3, R-Ras, Raf-1, Bag-1, および galectin-3 と結合して、これらのタンパク質をミトコンドリア周辺に局在させ、本来の役割おそらくアポトーシス誘導シグナルの伝達を阻害させている可能性も考えられている (図1)。そして、Bax などは Bcl-2 や Bcl-XL と結合することにより Bcl-2 や Bcl-XL の機能を抑制してアポトーシスを促進すると推測されている。

新たな抗癌剤の開発においては、当然ここで述べたアポトーシスに関わる因子が分子標的になると考えられる。すなわち、Caspase などのアポトーシス促進因子を活性化させる薬剤は癌化学療法の分子標的になると考えられる。確かに、様々なアポトーシス誘導刺激において Caspase-3 およびその family である Caspase-3(-like) protease は共通してその活性化が観察されるが、Caspase-3(-like) protease の活性化機構は刺激の種類や、細胞種によって異なることが考えられるので少なくともある種の癌細胞にだけ選択的に Caspase-3 の活性化

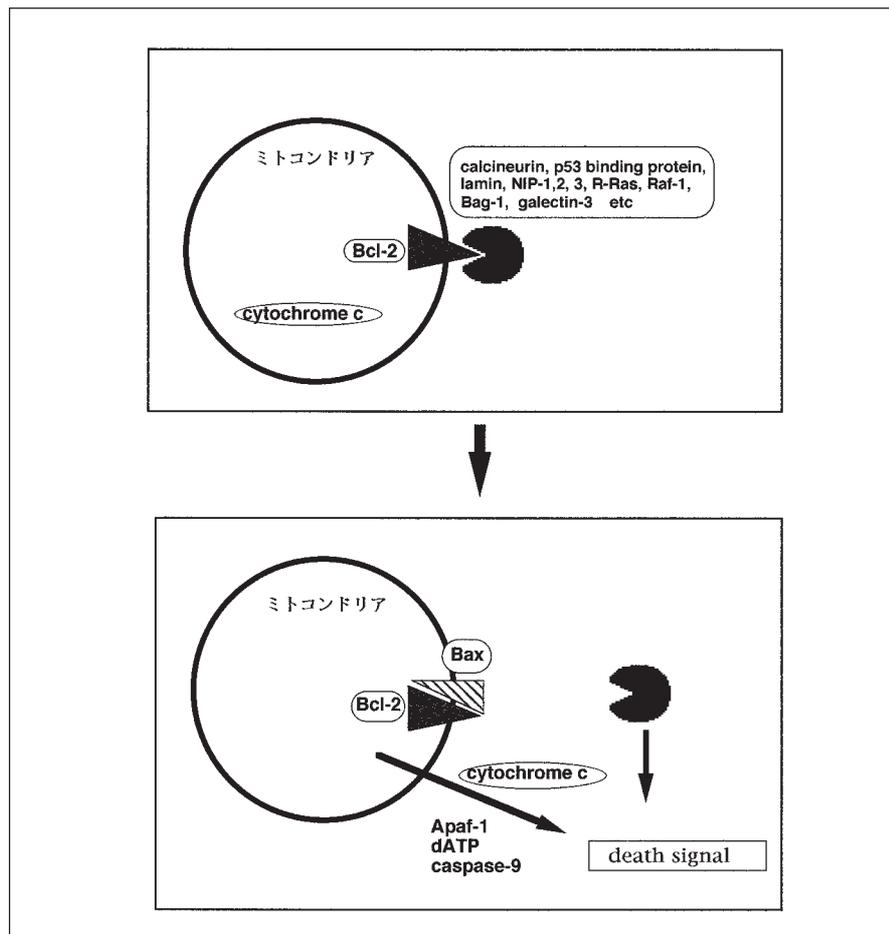


図1 Bcl-2のアポトーシス抑制機構

を導くような薬剤の開発は期待できると思う。また、Bcl-2などの抑制因子を不活性化する薬剤も制癌活性が期待される。実際に、taxolやvinblastineなどのような微小管に作用する薬剤は、Bcl-2をリン酸化して不活性化することが知られている。その一方で、がん細胞の中にはアポトーシスの回避機構を獲得したものもあり、この回避機構にはプロテインキナーゼやプロテインホスファターゼの関与も知られている。このようなアポトーシス回避機構を担う情報伝達系を分子標的とした薬剤もまた新たな制癌剤として期待される。

## サマリー

菅野(広島大学・医)らは、癌抑制遺伝子活性を有する polycomb グループ遺伝子群 mel-18 のノックアウトマウスを用いた解析から、mel-18 のノックアウトマウスではリンパ系組織の低形成、リンパ球数の減少が観察された。このことから mel-18 のアポトーシスにおける役割を検討した結果、mel-18 が Bcl-2 family 遺伝子群の発現調節を介した Caspase カスケードの活性制御に関わり、このことが、リンパ球の Death シグナルに対する感受性をコントロールしている可能性を示唆した。梅沢(慶大・理工)らは、抗癌剤に低感受性のヒト膵癌 AsPC-1 細胞ではインシュリン様増殖因子-1 受容体(IGF-1R)の発現量は高感受性細胞と同程度であったが IGF-1R のチロシンリン酸化が顕著に増強していることを見いだした。また、AsPC-1 細胞にチロシンキナーゼ阻害剤である 2,5-EtC を処理して IGF-1R のチロシンリン酸化状態を低下させると、アドリアマイシン添加によりアポトーシスを誘導できることを見いだした。掛谷(理研・抗生物質)らは放線菌より見いだした新規アポトーシス誘導剤サイトトリエン A が、各種癌細胞に特徴的な増殖抑制効果を示し、またサイトトリエン A によるアポトーシス誘導の過程に p36MBP キナーゼが活性化されることを見いだした。さらに、p36MBP キナーゼの活性化とアポトーシス誘導に正の相関があることが示され、サイトトリエン A は p36MBP キナーゼの活性化を伴って、各種癌細胞にアポトーシスを誘導する可能性を示唆した。

また、照井ら(札幌医大)は p53 遺伝子変異を有する胃癌細胞株において酪酸ナトリウム処理がアポトーシスを誘導するが、この時、細胞中の核蛋白の p53 特異的配列への結合が増加し、その結果 Bax や p21 の発現が上昇することを見いだした。また、antisense p53 を導入することにより Bax や p21 の発現が低下し、酪酸ナトリウムに対する感受性も低下したことから、酪酸ナトリウムは、変異 p53 をも活性化し、Bax や p21 の発現上昇を介して胃癌細胞にアポトーシスを誘導している可能性を示した。圓尾ら(神戸大学医学部)は、Lyn の発現を欠失したニワトリ B 細胞株 DT40 細胞変異株はトポイソメラーゼ II 阻害剤によるアポトーシスが抑制されることを見いだした。また、このアポトーシス耐性は、Fyn 遺伝子導入により消失したことからトポイソメラーゼ II 阻害剤によるアポトーシス誘導の過程で、Lyn が促進的に作用していることを示した。山口ら(埼玉県立がんセンター研究所)はリンパ系の悪性腫瘍の治療に用いられている adenosine deaminase 阻害剤 deoxycoformycin が deoxyadenosine の存在下ではリンパ腫や骨髄性白血病細胞に比べ単球性白血病細胞に選択的にアポトーシスを誘導することを見いだした。更にこの過程における caspase の関与が示唆されたことより、単球性白血病細胞とリンパ腫・骨髄性白血病細胞の間の dATP 依存 caspase-3 活性化機構の差異により選択的アポトーシスが誘導される可能性を示した。近藤(理研・抗生物質)らは、新規抗腫瘍剤 Pironetin が細胞周期進行を M 期で停止させることから、M 期停止機構を解析した結果、Pironetin が微小管ネットワークを消失させることを見だし、Tubulin 重合阻害活性を有することを明らかにした。また、Pironetin は Taxol や Vinblastine などの他の微小管作用薬同様、Bcl-2 のリン酸化を介してアポトーシスを誘導することを示した。夏目(帝国臓器製薬・薬理研)らは、微小管タンパク質重合阻害剤 TZT-1027 が vinblastine とは異なった様式で Tubulin 重合を阻害し、また付着系ヒトがん細胞に対してもアポトーシスを誘導することを見いだした。さらに、TZT-1027 が他の Tubulin binder 同様 Bcl-2 の

リン酸化を介してHL-60細胞にアポトーシスを誘導することを示した。白井ら(理研・抗生物質)は、新規化合物 Tryprostatin Aが、微小管結合タンパク質依存的に Tubulin 重合を阻害することを見いだした。さらに Tryprostatin Aは、Tubulin のC末と相互作用して重合を阻害することを示唆し、Colchicine や Vinblastine とは異なった新たな作用機構をもつ微小管作用薬であることから制癌活性が期待される。

### 総括

図2は、本セッションにおける9題の講演内容を簡単に示したものであるが、アポトーシスと細胞骨格というわずかに二つのカテゴリーがいかに多くの標的分子を含んでいるかを如実にあらわしたものである。特にアポトーシスの領域は、近年

の分子生物学的進歩がめざましく、多くのアポトーシス制御因子が同定されている。しかも、そのかなりの部分が癌関連遺伝子産物であり、ここに示されていないものでも、TNFなどのサイトカイン、mycやrasなどの癌遺伝子、RBなどの癌抑制遺伝子と枚挙にいとまがない。したがって、がん治療の分子標的としては、最も有望な分野のひとつと言えるだろう。本日のご報告では、従来より注目されている p53や bcl-2とともに、癌抑制遺伝子 mel-18、IGF-1Rや Lynなどのチロシンキナーゼ、アデノシンデアミナーゼ、p36MBP キナーゼが新しい標的候補として紹介された。これらの標的分子の発見が新しい癌化学療法へ発展するのみならず癌の基礎研究の進展にも貢献することを期待してこのセッションの総括とする。

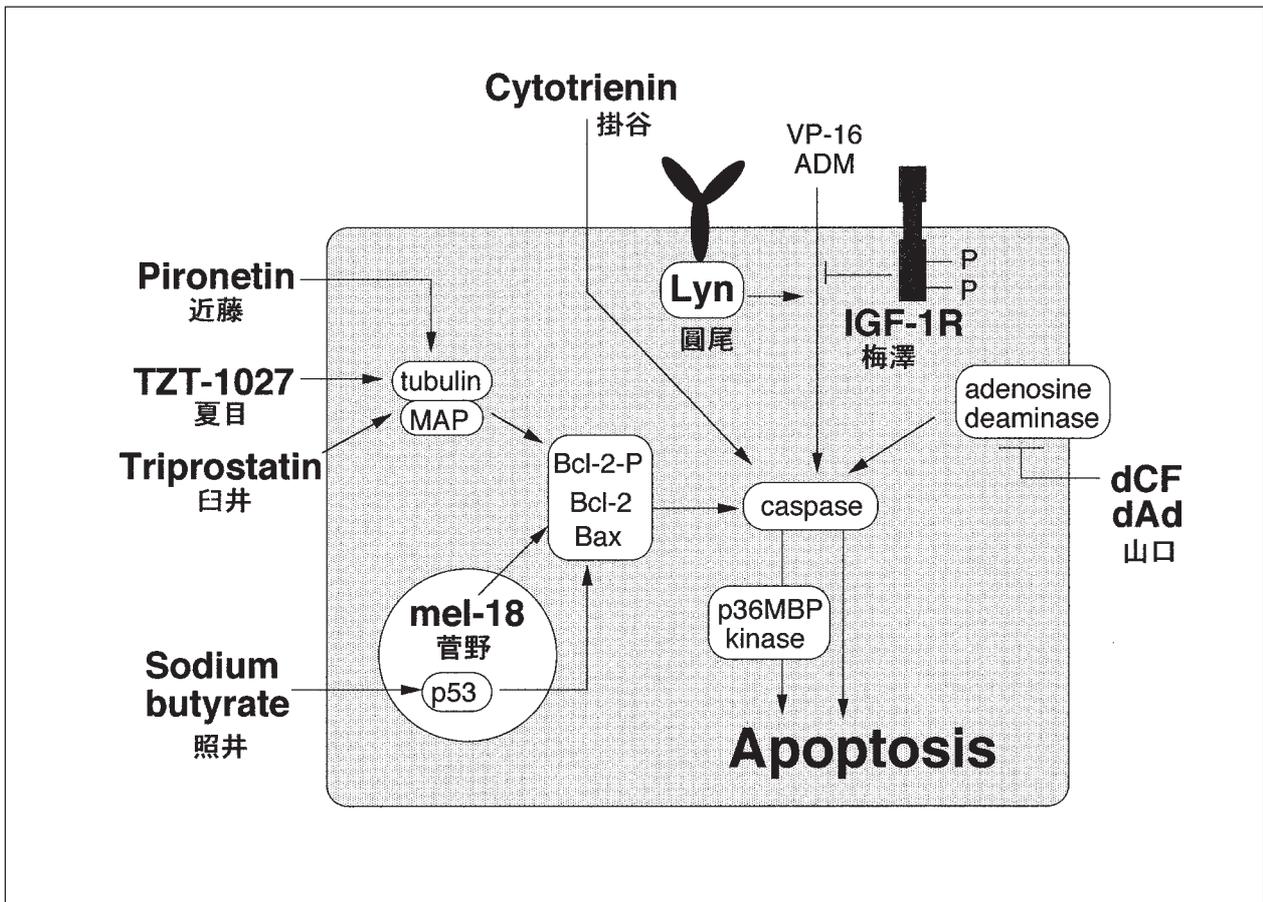
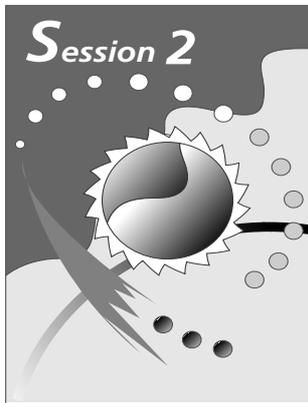


図2 本セッションの講演における分子標的



## 分化誘導・腫瘍免疫・遺伝子治療・ミサイル療法

モデレーター 梅沢 一夫 (慶大・理工)  
本間 良夫 (埼玉がんセンター)

### イントロダクション

このセッションの研究の目標は、がん細胞もしくは癌組織中の血管内皮細胞に特異的に作用する薬剤・免疫担当細胞を求め、その特異性を生かし宿主の正常細胞への効果を比較的軽微にし副作用の軽減を狙う戦略であると言えよう。この戦略の特徴を分化誘導療法を例に簡単に述べてみたい。

分化誘導剤は細胞・組織特異性を示すものが多いので、ある特定のがん細胞に選択的に作用させることが期待できる。その反面、特異性を強く意識した戦略のゆえに、それぞれの癌に対し独自の分化誘導療法を考案しなければならず現在では適用できるがんの範囲が限られている。どれだけ多くのがんに適用出来るようになるか今後の大きな研究課題であろう。

従来の抗癌剤と異なり、分化誘導剤は遺伝子・DNAを直接傷害する作用をほとんど無いかあっても軽微な薬剤が多いので2次発癌の危険性が少ないと予想される。正常細胞の遺伝子への傷害が少ない治療薬は将来性があると考えられるが、がん細胞を増殖能の喪失した終末細胞に分化させ、そしてアポトーシスにまで導くというこの療法は効

果を得るのに比較的時間を要する。したがって短期間の間に大量の癌細胞を死滅させ排除させなければならぬような状況には、この療法は不向きであろう。

分化誘導剤は最終的に転写調節に作用すると想像されているものが多い。細胞の調節機構を巧みに利用し癌細胞の異常な増殖・分化を制御しようとするアイデアはもっと有効利用を考えて良いが、調節機構が完全に破綻しているがん細胞には効果はあまり期待出来ない。しかし一部の調節機構が壊れていることはあっても、がん細胞と言えどもほとんどの調節機構が破綻している場合は少ないので何れかの調節機構を利用出来るのではないだろうか。なかには薬剤が存在している時のみ分化形質の発現を誘導し細胞増殖も低下させているが、一旦薬剤が除かれるとまた未分化のがん細胞の形質に戻ってしまう場合もある。特に固形癌の場合にこのような可逆的分化現象が認められることが多い。細胞毒性の殆ど無く長期間の持続投与の可能な薬剤で分化誘導活性の認められる酪酸およびその誘導体などはこのような場合には目的に合うものかもしれない。

表1 分化誘導療法

1) 細胞・組織特異的	副作用少ない
2) 少ない遺伝子障害	2次発癌の危険性少ない
3) 転写調節	微量で有効

従来の癌化学療法剤と作用機構も大きく異なることから、今までの化学療法ではカバーしきれない部分をかなり補える可能性がある。強力な化学療法を適用し難い症例、進行が遅い癌において切除しなくて癌の進展だけを抑えたい場合、癌切除後の再発防止などにその有効性を示せる可能性があろう。このセッションで述べられた特異性を重視した分化誘導療法以外の戦略も同様な長所短所を持ち合わせている。今回はあまり発表は無かったが、遺伝子治療の一変形とも言えるアンチセンス DNA オリゴマーを用いる治療法もがん細胞に対する特異性という観点からもっと注目されてよい研究領域であると思われる。核酸部分の修飾も今後著しく研究が進み治療に適するように改良されてくるものと期待される。

ごく一部の白血病において分化誘導療法は臨床的に用いられているが、その他の腫瘍免疫・遺伝子治療・ミサイル療法は未だ臨床の場では市民権を得ているとは言い難い。がん細胞および癌組織中の血管内皮細胞に特異的に作用させる戦略は極めて魅力的であり今後多いに発展が期待される領域ではあるが、今後の重大な研究課題は如何にして臨床応用への道をつけるかにあろう。

## サマリー

このセッションでは分化誘導、腫瘍免疫、遺伝子治療、ミサイル療法と、新しい抗腫瘍分子標的に関する variety に富んだ発表があった。分化誘導では転移調節因子として知られていた nm23 が急性白血病細胞の表面に過剰発現し、生存率と関連するなどユニークな知見が報告された。さらに、ATRA と GM-CSF を併用した白血病分化誘導療法のメカニズム、腫瘍免疫として、CD2 架橋で NK 細胞を活性化した時のメカニズムに関する報告があった。21 世紀の癌治療に期待される遺伝子治療はいずれも腫瘍への特異性を持たせることに種々の工夫をする報告であった。正攻法のイムノジーン法の簡便型の開発や、CEA, AFP のプロモーターを用いて、産生細胞の破壊を狙う challenging な試み、ワンステップにおいて、VEGF を中和して血管新生を抑制する試みがあった。ミサイル療法では癌組織の血管内皮細胞がターゲットにされた。

このセッションは、特に、次の時代の癌治療に関するものが多かったが、既存の療法との併用などで早く現実的になることを期待したい。



## 転写因子・DNA複製・修復・テロメラーゼ活性

モデレーター 花岡 文雄 (阪大・細胞生体工学センター)  
秋永 士郎 (協和発酵・医薬研)

### イントロダクション

本セッションでは、かなりヘテロな対象をがん治療の分子標的として扱っているが、これらは「DNAの代謝」という共通項でくることが出来る(図1)。言うまでもなくDNAはすべての生命現象の源であり、それをがん治療の分子標的とすることは極めて自然な道筋である。中でもDNA複製は、がん細胞の特性である活発な細胞分裂の必要条件であり、その阻害剤が、古くから制がん剤として多数用いられ、現在でも依然として主流である。DNA損傷の修復は、それ自体を促進することによってがんの発生を抑制する方向に働くが、逆にDNAに損傷を与えるタイプの制がん剤と修復の阻害剤との併用により、制がん効果を高めることが期待される。これらDNA複製および修復を修飾する薬剤は、表1にまとめたような4つのタイプに分

類することができる。

第1のタイプは、ヌクレオチドの生合成を阻害するもので、ヒドロキシ尿素やメソトレキセートなどが知られている。第2のタイプは、DNAに直接働きかけるもので、マイトマイシンCのような架橋剤、シスプラチンのような広義のアルキル化剤、ブレオマイシンのような鎖切断剤などである。第3のタイプは、DNA複製や修復に直接関与する酵素・蛋白質を標的とするもので、カンプトテシンのようなDNAトポイソメラーゼI阻害剤やエトポシドなどのDNAトポイソメラーゼII阻害剤などが代表的なものである。もう一つ、第4のタイプとしてDNA複製や修復に間接的に作用するもので、例えばプロテイン・キナーゼやプロテイン・フォスファターゼの活性を修飾する薬剤が相当する。

以上のように、DNA複製については既に多数の

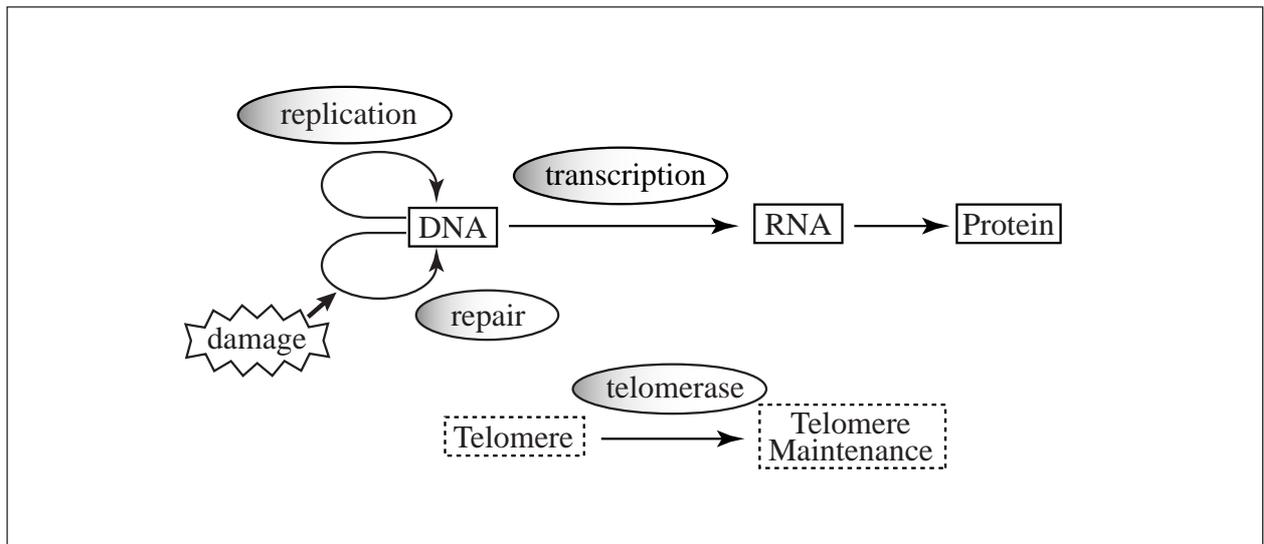


図1 DNA Metabolism As Molecular Target of Cancer Therapy

薬剤が開発され、使用もされているが、より副作用の少ない、あるいはより切れ味の鋭いものを見出すことは、十分な価値がある。特にDNA複製や修復に関与する酵素・蛋白質が無細胞系の構築などにより次々と明らかになってきており、それらを標的とした新規制がん剤の開発が期待される。

次に転写因子に関しては、まだ制がん剤としての実績は少ないが、その特異性を考えると非常に有望である。表2にまとめたように、がんウイルス遺伝子の発現を阻害したり、細胞のがん抑制遺伝子の発現を高めたり、あるいはがん原遺伝子の発現を抑制するといった薬剤が考えられる。また特定の組織でのがんに対して、そこで特異的に発現している遺伝子の発現を促進あるいは抑制するという手法も有効な場合がある。

さらにもう一つの新しい分子標的として、テロメラーゼが挙げられる。テロメラーゼが癌化学療法分子標的となり得る理由は以下の通りである(図2)。テロメラーゼはヒト癌の80%以上に発現しており、癌細胞では分裂に伴うテロメアに短縮が見られない。一方、正常細胞では生殖細胞・骨髄細胞等の特定の細胞のみでテロメラーゼが発現しているが、分裂に伴いテロメアは短縮する。ヒトテロメラーゼのRNAサブユニットのアンチセンスを遺伝子移入された癌細胞では一定期間分裂後テロメアが短縮し、細胞はクライシスへ到る。さらにヒトテロメラーゼの触媒サブユニットを遺伝子移入されたヒト正常細胞ではテロメアが一定に維持され、かつ細胞の不死化が認められる。

表1 Chemical Agents Affecting DNA Replication and/or DNA Repair

<p><b>1) Inhibitors of biosynthesis of nucleotide precursors</b></p> <p><b>2) Agents directly acting on DNA (intercalation, alkylation, strand break, etc)</b></p> <p><b>3) Agents acting on protein factors involved in DNA replication and/or repair reactions (DNA polymerase, topoisomerase, helicase, etc)</b></p> <p><b>4) Agents acting on factors which indirectly regulate DNA replication and/or repair (protein kinase, protein phosphatase, etc)</b></p>
--

表2 Chemical Agents Affecting Transcription

<p><b>1) Inhibitors of viral gene expression</b></p> <p><b>2) Activators of tumor suppressor gene expression</b></p> <p><b>3) Inhibitors of cellular oncogene expression</b></p> <p><b>4) Inhibitors/Activators of specific gene expression</b></p>
---

テロメラーゼはヒトの癌の80%以上で発現している  
 これらの癌細胞では分裂に伴うテロメア短縮が見られない

テロメラーゼは正常体細胞では生殖細胞・血液細胞・皮膚等の特定の細胞のみで発現している  
 正常細胞では分裂に伴うテロメア短縮が見られる

テロメラーゼRNAサブユニット(hTR)のアンチセンス遺伝子移入癌細胞は一定期間分裂後、テロメア短縮が引き起こされクライシスに到る

テロメラーゼの触媒サブユニット(hTERT)を遺伝子移入された正常細胞ではテロメア短縮が見られず、不死化する

→ Science 279:349 (1998), Nature Genetics 17:498 (1997),  
 JNCI 89:1874 (1997), Cell 92:587 (1998), Nature 392:569 (1998)  
 JNCI 87:859 (1995), Science 269:1236 (1995)

図2 がん化学療法の分子標的としてのテロメラーゼ

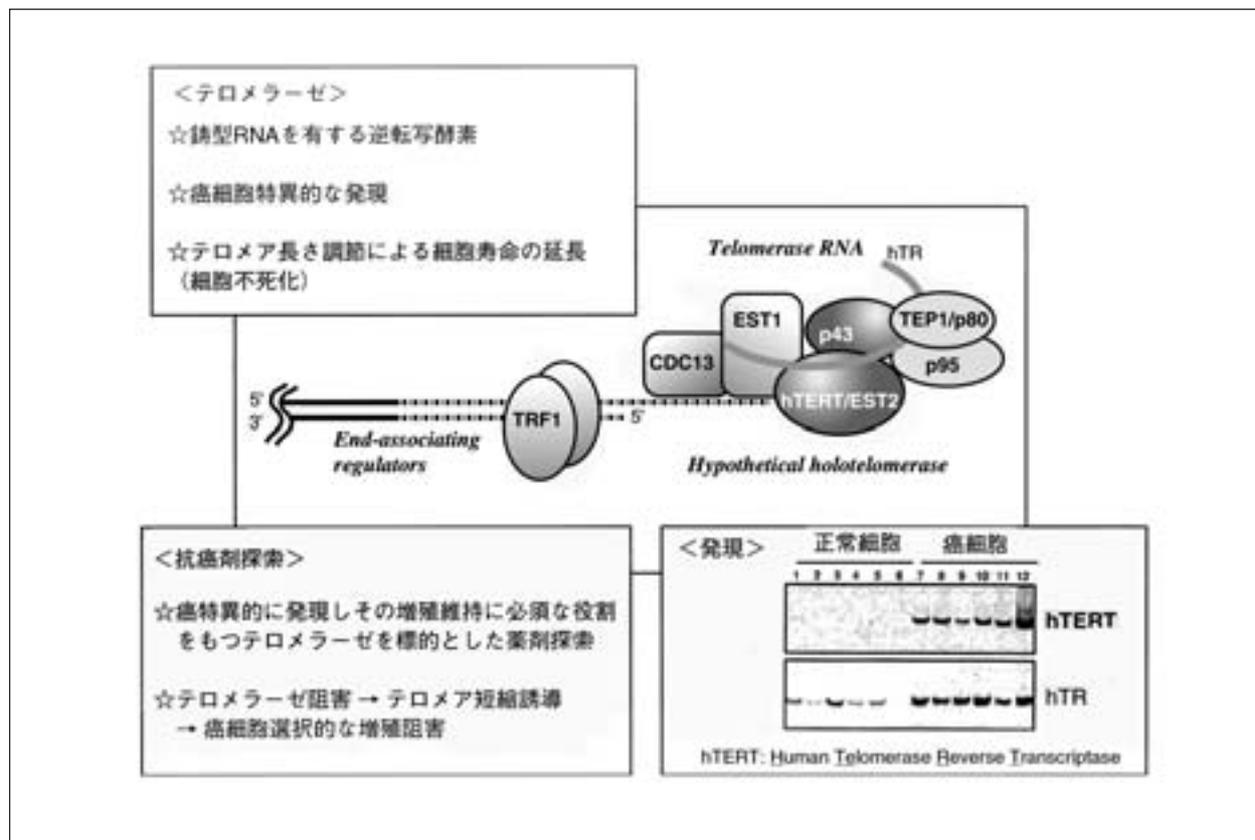
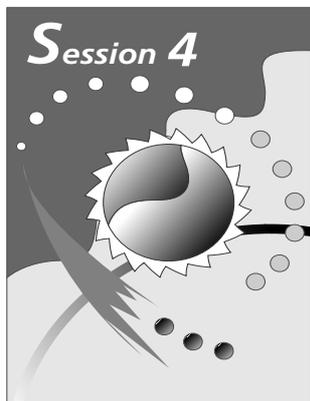


図3 テロメラーゼ —抗癌剤探索の新規標的—

図3に示すようにヒトテロメラーゼの触媒サブユニット (hTERT) は癌細胞においてのみ選択的に発現が認められており、その酵素活性の阻害剤の探索が幅広く実施されている。従って、hTERTの酵素活性を阻害する物質はテロメアの短縮を伴う抗癌剤となることが期待されるが、ヒトテロメラーゼは複数のサブユニットから構成される holoenzyme であり、酵素活性阻害剤の他にも、その assembly の阻害剤あるいは hTERT の発現抑制剤等多くの切り口が考えられる。

### サマリー

本セッションでは6題の講演があった。内容別には、転写因子に関するものが2題、DNA修復および複製に関連するものがそれぞれ1題ずつ、そしてテロメラーゼに関するものが2題である。いずれの講演も、新しい標的として相応しい分子を対象としており、今後の展開が楽しみである。



## 耐性・感受性因子

モデレーター 杉本 芳一 (癌研・癌化学療法センター)  
川田 学 (微化研・化療研)

### イントロダクション/サマリー

癌の化学療法において、初回治療では抗癌剤が有効であったのに、2回目以降の治療では最初効いた抗癌剤が効かなくなっている、ということはよくみられる現象であります。この、抗癌剤に耐性な癌の出現は、癌の化学療法で患者の病気を治療に導けない大きな原因であると思われまます。そのメカニズムの解析としての抗癌剤耐性の研究は、もう30年以上の歴史を持っておりますが、その多くの研究のシステムはきわめてシンプルな形をとります。即ち、抗癌剤に感受性な細胞と抗癌剤に耐性化した細胞という遺伝的背景が同じペアを用いて、ある因子の量的変化(耐性化に伴う発現上昇あるいは発現低下)、あるいは質的变化(遺伝子の突然変異、蛋白の翻訳後修飾、リン酸化などの変化)を生化学的、分子生物学的に比較解析する、というものであります。こうした耐性の研究が実はがんのみならず、生体機能の解明に多大の貢献をしてきたというのは、多くの人の意見の一致するところであると思われまます。しかし、初期の耐性研究では細胞を *in vitro* で長期持続的に抗癌剤処理することによってできた高度耐性細胞を用いた実験が主流であったため、基礎の耐性研究は臨床の抗癌剤耐性とかけはなれている、という批判もありました。そのため近年は、抗癌剤処理されていない細胞を用いる耐性研究も広く行われるようになってきています。本セッションでは、両方の立場からの研究が紹介されまます。

表1では、現在までに研究の進んでいる抗癌剤の感受性規定因子の主なものをまとめてあります。この中には、抗癌剤の細胞外排出に関わる分子群

の発現上昇、抗癌剤の直接の標的分子の変化、抗癌剤の活性化機構及び不活化機構の変化、DNA損傷の修復、抗癌剤の毒性の解除などがあります。

このうち、抗癌剤の細胞外への排出および細胞内動態の変化に関与するMDR1、MRP、cMOATなどのABC transporterの研究は、抗癌剤耐性の研究が生体機能の解明に大きく貢献をした例として特筆すべきものであると思われまます。この研究会においても、ポスター発表を含めて、昨年(1997)の第1回総会で11題中5題、本年(1998)の第2回総会では13題中7題がABC transporterに関連した研究であり、この分野への関心の高さがうかがわれまます。また、MDR1の転写制御因子であるYB-1、スプライシングに関係したシスプラチン耐性因子であると予想されるCROPといった新しい因子も紹介されまます。

個々の抗癌剤の感受性を直接規定する因子としては、本セッションでは、重複はございまます。抗癌剤の解毒に関わるGST- $\pi$ とマイトマイシン活性化酵素のDT-diaphoraseがそれぞれ3題、ドセタキセル耐性に関わる $\beta$ -tubulinと5-FUの不活化酵素であるdihydropyridine dehydrogenaseがそれぞれ2題、5-FUの標的であるthymidylate synthaseが1題でとりあげられまます。これらの演題では抗癌剤耐性を細胞の側から総合的にとらえようという試みがなされております。また、こうした耐性研究を治療に結びつけようという積極的な研究も多く、GST- $\pi$ を標的とした耐性克服剤の開発や、MDR1の耐性を克服する阻害剤の研究の発表がされまます。

抗癌剤耐性因子、感受性因子の研究を癌の治療に応用する方法としては、3通りの戦略が考えられると思われまます。その第1は、患者の生体におけるこ

これらの因子を質的、量的に評価することにより、その癌の抗癌剤感受性の予見に役立てることとなります。第2は、癌の抗癌剤に対する感受性を増大させるような分子標的の modulation を目指すということでもあります。この目的では verapamil や leucovorin などのすぐれた研究がありますが、今後はそうした低分子化合物の開発研究をよりいっそう進めるとともに、分子生物学的手法を用いた感受性規定因子の発現の修飾といった方向にも研究が広がっていくものと期待されます。また、第3の方法として、これらの抗癌剤感受性規定因子が患者の癌で変化している場合に、それを直接の標的とした癌治療の戦略を組み立てることも可能ではない

かと考えられます。これらは全て理論的背景の上に立ったがんの化学療法を目指すものであり、その基盤の確立に当たる本セッションの意義は非常に高いと思われます。

この第2回がん分子標的治療研究会総会の耐性、感受性因子のセッションに演題を出された研究者の多くは、第1回の総会での発表をさらに発展させた形での発表をされております。こうした研究がより進展して本研究会がさらに活発になっていくことが、がんの化学療法に貢献するものであるという期待をこめて、セッションのまとめしたいと思います。

表 1

抗癌剤の感受性を規定する直接因子

抗癌剤の体内動態および細胞内動態に関わるもの

MDR1 (P-糖蛋白):ATP 依存的に抗癌剤を細胞外に排出するポンプ  
MRP、cMOAT など:グルタチオン包合物、抗癌剤を細胞外に排出する  
LRP:抗癌剤の細胞内局在を変化させるらしい。Vault の構成成分

抗癌剤の直接の標的分子

DNA topoisomerase I:CPT-11 の標的:発現量の低下、CPT 抵抗性変異で耐性化  
DNA topoisomerase II:VP-16 の標的:発現量の低下、VP-16 抵抗性変異で耐性化  
dihydrofolate reductase (DHFR) :MTX の標的:耐性細胞で発現上昇、遺伝子増幅  
thymidylate synthase (TS) :5-FU の代謝産物 FdUMP の標的  
 $\beta$ -tubulin:タキソール耐性に関与

抗癌剤の活性化機構

DT-diaphorase:MMC を活性化する:発現が低いと MMC に耐性

抗癌剤の不活化機構

glutathione:Adriamycin などが産生するフリーラジカルの除去  
 $\gamma$ -glutamylcysteine synthetase ( $\gamma$ -GCS) :glutathione 産生の律速酵素  
glutathione S-transferase (GST) :CDDP などのグルタチオン包合  
dihydropyridine dehydrogenase:5-FU の不活化酵素  
bleomycin hydrolase:BLM の加水分解、不活化酵素

DNA 損傷後におこる修復

nucleotide excision repair (NER):CDDP による DNA 傷害の修復

抗癌剤の毒性の解除

O<sup>6</sup>-methylguanine DNA methyltransferase:メチル化された DNA の修復  
metallothionein:CDDP の毒性の緩和

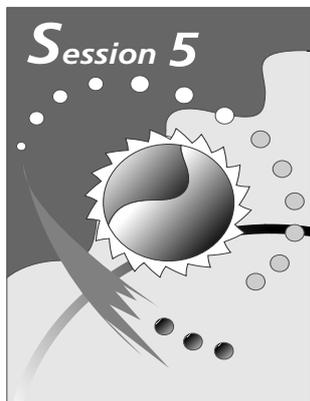
抗癌剤の感受性を規定する間接因子

上記蛋白のあるいは他の遺伝子の転写に関わるもの

apoptosis に関わるもの

癌の進展、悪性化に関わるもの

YB-1、p53、ras、fos および jun、raf-1、bcl-2、MDM2、CROP



## 癌遺伝子産物・シグナル伝達系・細胞周期

モデレーター 上原 至雅 (国立感染症研究所・生物活性物質部)  
吉田 稔 (東大院・農学生命科学研究)

感染症が原因のがんにどのようなものがあるか、代表的なものをリストアップした(図1)。がん全体の15-20%はこれらの感染症が原因といわれている。おそらくこの数字には驚く人が多いのではないか。これは遺伝性のがんの5%よりはるかに多い。このなかで最近、HIV感染者に多発するカポジ肉腫の原因ウイルスが明らかにされた。カポジ肉腫は手足に多く病変が現れる皮膚多発性血管肉腫(写真略)である。1994年に、カポジ肉腫ウイルスの遺伝子がこれら病変部に見つかり、ヘルペスウイルス(HHV-8)と同定された、いわゆる新興感染症のひとつである。1996年に全塩基配列が発表された。ホモロジー検索の結果、驚いたことにこのウイルスは、シグナル伝達、細胞周期、サイトカインなどいくつものがん関連遺伝子を持つことがわかった(図2)。このウイルスが感染した血管内皮細胞あるいは紡錘細胞ががん化する過程で、

これらの遺伝子産物のがん化に寄与すると考えられ、米国を中心に活発に研究されている。その中で、まだ仮説の段階であるが、細胞周期に関連する遺伝子産物による発がんの機構が提唱されている(図3)。細胞周期の進行を制御するRBの経路とアポトーシスにつながるp53の経路それぞれにこれら遺伝子産物が影響を与え、細胞をがん化させるらしい。

このがんウイルスは、感染細胞にこれら遺伝子を同時に持ち込むことでカポジ肉腫を引き起こすと考えられ、言い換えれば、発がんにおける複数の遺伝子変化、すなわち多段階発がんをたったひとつのウイルスの感染でひき起こしたということもでき、新しいタイプのがんウイルスといえる。今後、このセッションでとりあげる標的分子の発がんの研究や予防、治療の基礎研究の格好のモデルになるのではないかと考えたので紹介した。

Infectious agent	Cancer
HTLV-1	ATL
hepatitis virus	liver cancer
papilloma virus	cervical cancer
Epstein-Barr virus	lymphoma
"	nasopharyngeal cancer
"	stomach cancer
herpes virus	Kaposi'sarcoma
helicobacter pylori	stomach cancer
schistosomiasis	bladder cancer

図1 感染症とがん

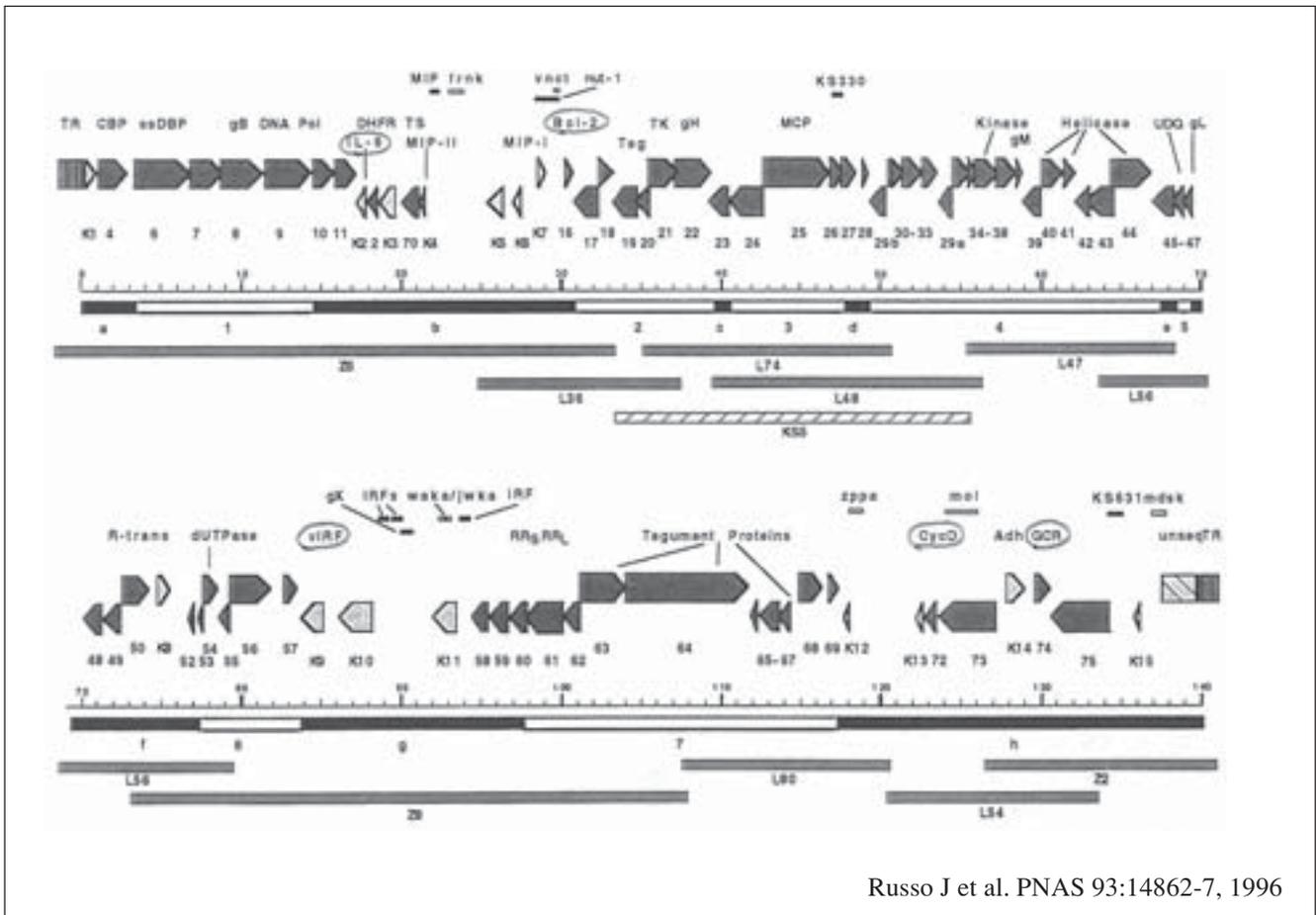


図2 Nucleotide Sequence of the Kaposi Sarcoma-associated Herpesvirus (HHV-8/KSHV)

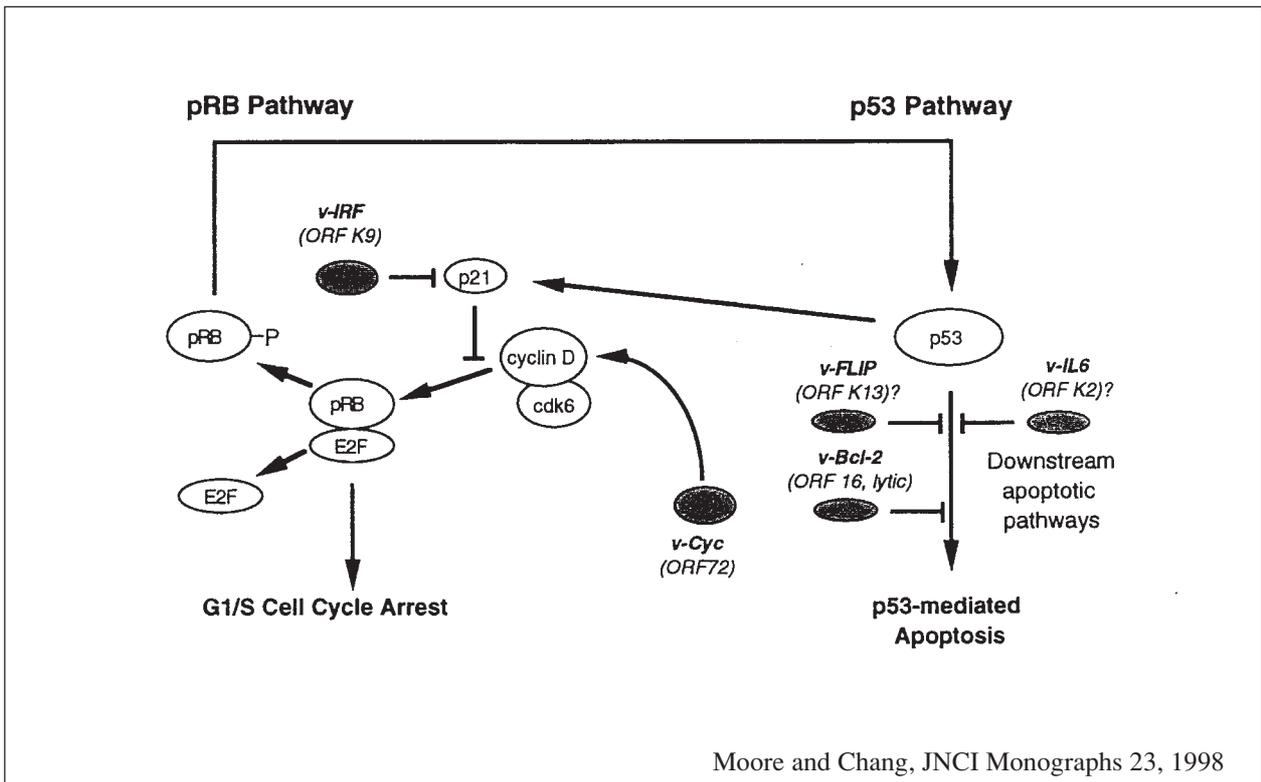


図3 Possible Interaction with Two Tumor Suppressor Pathways

Drug type	Action	Target cancer
Antibody	block ErbB2	breast
	block EGFR	kiney, prostate, breast
		head and neck
PTK inhibitor	inhibit PDGFR	glioma
	inhibit EGFR	various tumors
FTase inhibitor	inhibit Ras	various tumors
CDK inhibitor	block cell cycle	various tumors
bcl-2 antisense	restore apoptosis	lymphoma, various tumors
Modified adenovirus	kill p53 lacking cells	head and neck, gastrointestinal pancreatic, ovarian

図4 臨床試験中の薬剤の例

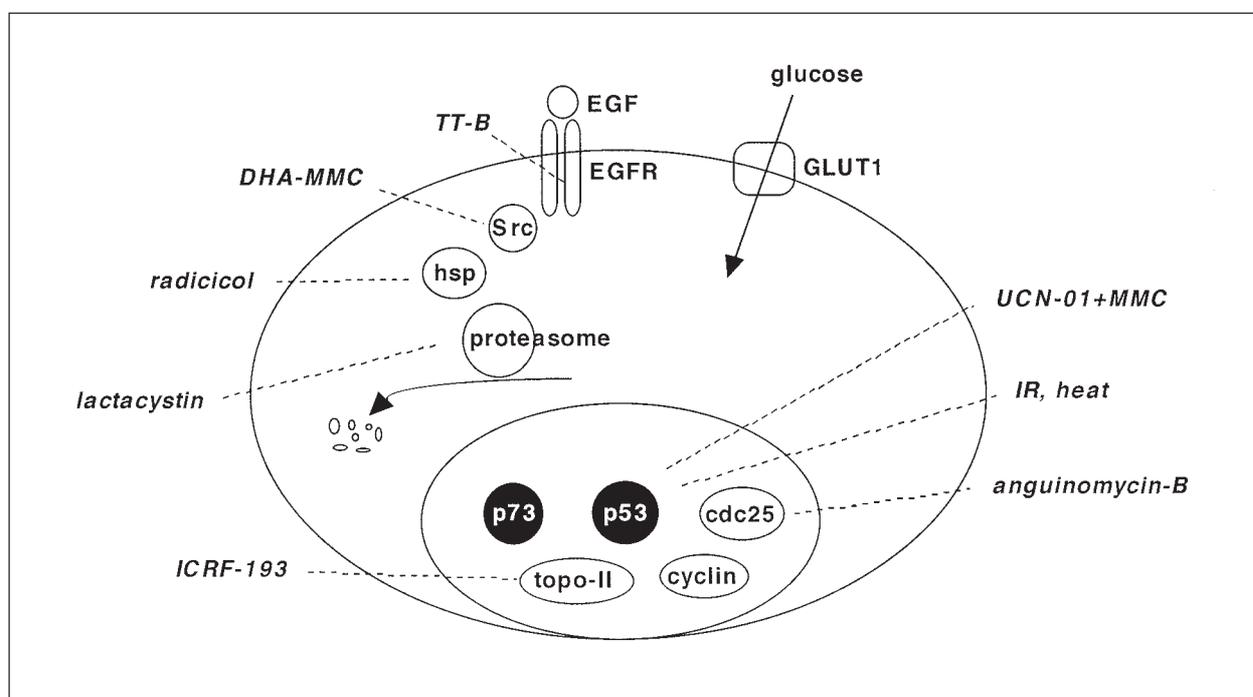


図5 標的分子と阻害剤

このセッションで取り上げる分子標的の阻害剤が抗がん剤になるのか、そろそろ答えがほしい。欧米を中心に臨床試験が進行中の薬剤のタイプをリストアップした(図4)。

乳がんのErbBに対する抗体、チロシンキナーゼ阻害剤、FTase inhibitor、cdk inhibitorなど、今後の

展開次第であるが可能性は大いにあるのではない。今後の結果に期待したい。最後に今日発表の分子標的と薬剤をまとめた(図5)。UCN-01など臨床試験中の薬剤も含まれる。分子標的は多岐にわたっているが、いずれも作用としてはcytostaticに働くものである。活発な議論をお願いしたい。

## がん分子標的治療研究会設立趣意書

がんの治癒へ向けて新しい抗がん剤への期待は極めて大きなものがあります。しかしながら、抗がん剤をベースとするがん化学療法の治癒率への貢献度は、未だに満足すべき状況に達しておらず、現在の抗がん剤では十分な治療効果が得られないがんもまだ多くあります。こうした中で、がん化学療法に「分子標的治療」という新しい概念が芽生えてきました。すなわち、がんの特徴的な分子（これを分子標的と呼ぶ）の機能を解明し、基礎的研究成果をもとにある分子標的に対し特異的な治療法（分子標的治療）を考えようというものであります。

文部省がん重点領域研究では、「癌化学療法の分子標的」と題したワークショップを過去3回開催し、各方面の研究者に理解を求めると共にこの新しい分野への参加を呼びかけてまいりました。その結果、多くの反響と賛同が得られ、過去3回の会を成功裡に行えましたことはご存知の通りであります。今回この会を独立した研究会とし、さらに発展させよう構想が生まれました。

「がん分子標的治療研究会」設立の趣旨は、分子標的治療によるがんの治癒をめざし、有望な分子標的として何を選択し、いかに治療へ応用するかについて、基礎および臨床の第一線の研究者が情報交換と討論をする場を提供すること、そして胎動期にある分子標的治療を大きく発展させることであります。分子標的研究の対象は、がん遺伝子産物・シグナル伝達系・増殖因子/サイトカイン・転写因子・DNA複製/修復・細胞周期・細胞形態形成・薬剤感受性/耐性因子・膜酵素・転移・免疫・分化・アポトーシスなど多岐にわたり、さらに遺伝子治療も分子標的研究の延長上にあるといえます。分子標的治療を志向する上で、広範な基礎研究の活性化、先端的研究成果の確認と整理、臨床応用上の問題点の検討などが必須であり、それには基礎および臨床研究者、さらには企業において直接研究開発に携わっている研究者の緊密な連携が不可欠であります。種々の領域の研究者が「がんの分子標的治療を発展させる」というコンセンサスのもとに、一つの土俵上で率直に議論を重ね、国際的に評価されるような研究成果をまとめる努力をすることは、がん化学療法に新しい道を開くことになりその将来にとって極めて意義深いことと存じます。

以上、がん分子標的治療研究会設立の趣旨にご賛同いただき、各方面のご理解とご協力をお願い申し上げます。

平成8年7月吉日

### 「がん分子標的治療研究会」設立発起人

石 塚 雅 章	杉 本 芳 一
今 井 浩 三	曾 根 三 郎
上 田 龍 三	鶴 尾 隆
上 原 至 雅	内 藤 幹 彦
梅 沢 一 夫	松 田 彰
桑 野 信 彦	矢 守 隆 夫
西 條 長 宏	吉 田 輝 彦

# がん分子標的治療研究会 役員

## 顧問

加藤 隆一 (慶応大医)	高久 史磨 (自治医大)	橋本 嘉幸 (佐々木研)
北川 知行 (癌研)	高橋 利忠 (愛知がんセンター)	浜岡 利之 (阪大医)
菅野 晴夫 (癌研)	竹内 富雄 (微化研)	
杉村 隆 (国立がんセンター)	寺田 雅昭 (国立がんセンター)	

## 幹事

石塚 雅章 (微化研)	金丸龍之介 (東北大加齢研)	中村 祐輔 (東大医科研)
井上 謙吾 (協和発酵工業)	桑野 信彦 (九大医)	新津洋司郎 (札幌医大)
今井 浩三 (札幌医大)	西條 長宏 (国立がんセンター)	松田 彰 (北大薬)
上田 龍三 (名市大医)	杉本 芳一 (癌研)	山田 雄次 (大鵬薬品)
上原 至雅 (国立感染症研)	曾根 三郎 (徳島大医)	矢守 隆夫 (癌研)
梅沢 一夫 (慶応大理工)	鶴尾 隆 (東大分生研)	吉田 輝彦 (国立がんセンター)
長田 裕之 (理研)	内藤 幹彦 (東大分生研)	吉松賢太郎 (エーザイ)

## 世話人

秋山 伸一 (鹿児島大医)	崎山 樹 (千葉がんセンター)	西山 正彦 (広島大原医研)
秋山 徹 (阪大微研)	佐々木琢磨 (金沢大がん研)	野田 哲生 (癌研)
浅野 茂隆 (東大医科研)	佐藤 昇志 (札幌医大)	橋本 祐一 (東大分生研)
安藤 俊夫 (創価大)	佐藤 靖史 (東北大加齢研)	花岡 文雄 (阪大細生工セ)
石川 冬木 (東工大生命理工)	珠玖 洋 (三重大医)	浜田 洋文 (癌研)
井出 利憲 (広島大医)	渋谷 正史 (東大医科研)	早川 洋一 (東大分生研)
井本 正哉 (慶応大理工)	島田 隆 (日本医大)	平井 久丸 (東大医)
入村 達郎 (東大薬)	清水 信義 (慶応大医)	伏谷 伸宏 (東大農)
植田 和光 (京大農)	首藤 紘一 (東大薬)	本間 良夫 (埼玉がんセンター)
及川 勉 (都臨床研)	杉山 雄一 (東大薬)	前田 浩 (熊本大医)
大泉 康 (東北大薬)	清木 元治 (東大医科研)	前原 喜彦 (九大医)
大野 典也 (慈恵医大)	瀬戸 治男 (東大分生研)	松島 綱治 (東大医)
岡田 全司 (九大生医研)	瀬戸 加大 (愛知がんセンター)	宮坂 昌之 (阪大医バイオセ)
小沢 敬也 (自治医大)	高井 義美 (阪大医)	宮崎 香 (横浜市大木原研)
小俣 政男 (東大医)	田中 啓二 (都臨床研)	宮島 篤 (東大分生研)
河野 公俊 (九大医)	谷口 維紹 (東大医)	宮園 浩平 (癌研)
河野 通明 (長崎大薬)	谷口 克 (千葉大医)	八木田秀雄 (順天堂大医)
小林 淳一 (北大薬)	田沼 靖一 (東京理科大薬)	山添 康 (東北大薬)
小宮山寛機 (北里研)	辻本 賀英 (阪大医バイオセ)	山本 雅 (東大医科研)
濟木 育夫 (富山医薬大)	戸井 雅和 (都立駒込病院)	吉田 純 (名大医)
齊藤 泉 (東大医科研)	中村 敏一 (阪大医バイオセ)	吉田 稔 (東大院農)
酒井 敏行 (京都府立医大)	長田 重一 (大阪バイオ研)	米原 伸 (京大ウイルス研)
阪口 薫雄 (熊本大医)	永沼 章 (東北大薬)	綿矢 有佑 (岡山大薬)

# がん分子標的治療研究会会則

## 第1条 (名称)

本会は、「がん分子標的治療研究会」と称する。  
英文名は、「The Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer」とする。

## 第2条 (事務局)

本会の事務局は、東京都豊島区上池袋 1-37-1 財団法人癌研究会癌化学療法センター  
(TEL: 03-3918-0111 内線4311, FAX: 03-3917-7564) 内に設置する。

## 第3条 (目的)

本会は、がん分子標的治療によるがんの治癒をめざし、分子標的に関する基礎研究を推進し、その臨床応用を図ることを目的とする。

## 第4条 (事業)

本会は、学術研究会を年に1回をめぐりに開催する。学術研究会では、がん分子標的治療に関する研究内容の発表および討議、臨床応用への可能性の検討を行なう。そのほか、本会の目的達成に必要な事業を行なう。

## 第5条 (会員構成)

本会の会員は本会の目的、事業に賛同し、所定の手続きを行った個人（学生を含む）または法人（法人格のない団体を含む）をもって構成し、その名を会員名簿に記載する。

## 第6条 (法人会員)

1. 法人会員は、代表者1名を決め事務局に届け出なければならない。
2. 法人会員である法人に所属する者は、代表者を含め10人まで本会の事業に参加できる。この場合の個人は年会費を納めなくて良い。

## 第7条 (役員)

1. 本会には、次の役員を置く。  
会長 1名  
次期会長 1名  
顧問 数名  
幹事 若干名  
世話人 100名前後
2. 会長は、本会を総括し、幹事会ならびに総会では議長となる。次期会長は、会長不在の場合等その必要のある場合には、会長の職務を代行する。
3. 顧問は、本会の基本的な運営方針に意見を述べ、もしくは助言を行なう。
4. 幹事は、幹事会を構成し、学術研究会をはじめとする本会の事業の運営方針を立案し、これを推進する。会の効率よい運営のため、総務幹事1名および本部幹事1～2名を置くこととする。
5. 世話人は、幹事会の活動を補佐する。
6. 上記役員のほか、本会の事業推進に必要な役職分担者若干名を置く。

第8条 (役員を選任および任期)

会長および次期会長は、幹事の互選により選出されるものとし、その任期は1年とする。顧問、幹事および世話人は、幹事会の推薦により選任されるものとし、その任期は3年とするが、再任は妨げない。

第9条 (会費)

会員は細則に定める会費(年会費、学術研究会参加費等)を納める。会費は、主として本会の運営に充当されるものとする。なお、会費は、幹事会で議決し、総会の承認により決定する。

第10条 (総会)

本会の総会は学術研究会の期間中に開催し、事業、会計、会則の改正等を定例議事とし、その他、会務の立案、執行に関する重要事項を審議する。

第11条 (会計年度)

本会の会計年度は1月1日より12月31日までの1カ年とする。

第12条 (会則の改正)

1. 本会の会則の改正は、幹事会の議決とその後開催される総会の承認に基づいて行われる。
2. 細則は幹事会の議決により立案し、もしくは修正することができる。

第13条 (会の存続)

本会の存続は、幹事会が3年ごとに討議する。幹事会が、必要と認めれば本会は存続するものとする。本会の終了は、幹事会がこれを議決し、その後開催される総会で出席会員総数の2/3以上の賛成を受けて決定する。

細 則

第1条 本会の運営に必要な事項は、この細則に定める。

第2条 細則の立案および修正は、会則第12条第2項により、幹事会が行なう。

第3条 会則第9条に定める年会費、学術研究会参加費は次の通りとする。

1. 年会費 個人 5,000円、ただし、学生会員は2,000円とする。  
法人 一口 200,000円とする。
- 2 学術集会参加費 会 員 5,000円、ただし、学生会員は3,000円とする。  
非会員 10,000円とする。

第4条 会則第7条に定める役員は別記の通りとする。

# がん分子標的治療研究会研究奨励賞募集要項

## 規定（抜粋）

### I. 総則

1. がん分子標的治療研究会に研究奨励賞をもうける。
2. 本賞は優れた研究業績を発表した本研究会会員若干名に対して、選考の上、本研究会総会において授与する。
3. 本賞は賞状ならびに賞金（奨励研究費）をもってこれにあて、一度限りの受賞とする。

### II. 選考

4. 受賞候補業績の範囲は、原則として本研究会において発表された業績として、本会会員により応募されたものとする。
5. 受賞候補業績は、将来の発展が期待される若手研究者（応募年度の4月1日現在40歳を超えないこと）によるものとする。
6. 受賞候補業績の推薦者は、本研究会の幹事、または、世話人とする。
7. 受賞者は、がん分子標的治療研究会研究奨励賞選考委員会（以下単に選考委員会という）において選考され、幹事会において受賞者が決定される。
8. 選考委員会は、会長、次期会長、総務幹事、および幹事の互選により選任される委員3名、総計6名をもって構成され、委員長は会長があたる。
9. 研究奨励賞受賞者は単年度2名程度を原則とする。
10. 研究奨励賞の賞金（奨励研究費）は1件20万円とする。
11. 選考委員が直接管轄するもの（例えば、大学にあっては同一の講座を意味する）が受賞候補者となった場合は、当該選考委員はその受賞候補者の選考には参加できない。

### III. 付則

12. 本申し合わせは平成10年6月4日より実施する。本申し合わせの改訂には幹事会の議を経るものとする。

## 応募形式

1. 黒インクの印字または楷書で必ず枠内におさめてご記入下さい。
2. 活字は鮮明に印字して下さい。
3. 申請書のコピー7部（A4サイズ）を同封して下さい。
4. \*欄には記入しないで下さい。
5. 応募締切：平成11年2月末日（当日消印有効）  
郵送形式：申請書2枚と連絡票を折らずに同封し、簡易書留で郵送して下さい。
6. 郵送先：  
〒170-8455 東京都豊島区上池袋1-37-1  
（財）癌研究会癌化学療法センター内  
がん分子標的治療研究会事務局
7. 申請書類送付後1ヶ月を過ぎて受領書が届かない場合は事務局までご連絡下さい。
8. 選考結果は連絡票のハガキにて各自に連絡いたします。
9. 総会において受賞者を発表、授賞式を行います。

# がん分子標的治療研究会

## 個人会員・学生会員 入会申込書

申込年月日： 年 月 日

ご入会手続 (本書式をコピーしてお使いいただいても結構です)

同封の振込用紙で年会費（個人会員5,000円、学生会員2,000円）をお納め下さい。

本書式に年会費振込用紙控えのコピーを添付してFAXまたは郵送でお送り下さい。

払込先：郵便振替00150-4-170819 「がん分子標的治療研究会」

送り先：FAX：03-3917-7564

郵送：〒170-8455 東京都豊島区上池袋1-37-1

(財) 癌研究会癌化学療法センター内

「がん分子標的治療研究会」事務局 (TEL：03-3918-0111 内線4311) 宛

私は、「がん分子標的治療研究会」に  個人会員  学生会員 として参加致します。(いずれかに○)

	姓	名	学位
氏名			
英文	Family Name	First Name	専門分野
所属機関			TEL
			FAX
所属機関住所	〒		E-mail

振込用紙控えのコピー添付欄

# がん分子標的治療研究会

## 法人会員 入会申込書

申込年月日： 年 月 日

ご入会手続 (本書式をコピーしてお使いいただいても結構です)

同封の振込用紙で年会費(200,000円)をお納め下さい。

本書式に年会費振込用紙控えのコピーを添付してFAXまたは郵送でお送り下さい。

払込先：郵便振替00150-4-170819 「がん分子標的治療研究会」

送り先：FAX：03-3917-7564

郵送：〒170-8455 東京都豊島区上池袋1-37-1

(財)癌研究会癌化学療法センター内

「がん分子標的治療研究会」事務局 (TEL：03-3918-0111 内線4311) 宛

当社は、「がん分子標的治療研究会」に法人会員として参加致します。

貴社名

部課名

代表者氏名	姓	名	学位	専門分野
	Family Name	First Name	TEL	
英文			FAX	
			E-mail	

住所 〒

代表者を含めて10名の方のお名前をお届けください。

	姓	名	Family Name	First Name	学位	専門分野
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

代表者以外の方のお名前は後日お届けいただいても結構です。

振込用紙控えのコピー添付欄



## 目次

がん分子標的治療研究会Information-----	1
第3回がん分子標的治療研究会総会 開催のお知らせ-----	2
ホームページ開設のお知らせ-----	4
第2回がん分子標的治療研究会総会を終えて-----	5
第2回総会報告	
発表演題名一覧-----	6
サマリー	
Symposium 1 肺がんの化学療法と標的-----	10
Symposium 2 前立腺癌の化学療法と標的-----	12
Workshop 1 抗転移物質-----	17
Workshop 2 選択性に優れた生理活性物質-----	20
Session 1 アポトーシス・細胞骨格-----	23
Session 2 分化誘導・腫瘍免疫・遺伝子治療・ミサイル療法-----	27
Session 3 転写因子・DNA複製・修復・テロメラーゼ活性-----	29
Session 4 耐性・感受性因子-----	33
Session 5 癌遺伝子産物・シグナル伝達系・細胞周期-----	35
がん分子標的治療研究会設立趣意書-----	38
がん分子標的治療研究会 役員-----	39
がん分子標的治療研究会 会則-----	40
研究奨励賞募集要項-----	42
入会申込書（個人会員・学生会員）-----	43
入会申込書（法人会員）-----	43

### 年会費請求・振込のお願い

がん分子標的治療研究会会員各位

謹啓 会員各位におかれましては益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。  
さて、平成11年度（平成11年1月1日から平成11年12月31日まで）の年会費を下記の通りご案内申し上げます。本研究会の諸事業は会員各位の会費によって運営されております。なにとぞ事情ご賢察のうえ、会費をご納入下さいますようお願い致します。末筆ながら、会員各位のご活躍をお祈りいたします。 敬具

#### 記

##### 年会費

個人会員	5,000円
学生会員	2,000円
法人会員	200,000円

振替用紙を同封いたしますので平成10年12月25日までにお納め下さいますようお願い申し上げます。

昨年度分未納の方は速やかに2年分をお納め下さい。  
2年連続滞納されますと退会扱いとなりますので御注意下さい。

