

がん分子標的治療研究会 Information

1. 第5回研究会総会は東京で

2001年6月の研究会総会は、西條長宏先生のご尽力によって、全共連ビル(千代田区麴町)を会場として開催されます。今回は特別に日本臨床腫瘍研究会と合同のシンポジウムが実現しました。基礎と臨床の両サイドからの活発な問題提起と討論が期待されます。(3頁参照)

2. 2001年度研究奨励賞を募集します

分子標的治療の研究分野において、優れた成果を挙げつつある若手研究者を対象とする研究奨励賞を募集します。下記の募集要項(46頁)をご参照下さい。応募書類は11月に発送いたします。

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(2000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：11月に第5回研究会総会演題募集要項と共に発送

応募締切：2001年2月28日

3. 名簿掲載用事項をご確認下さい

本ニュースレターの送付状が、会員名簿の掲載原稿になっております。変更がある場合は訂正箇所を記入してFAXでお送り下さい。会員名簿は11月に発行されます。

4. ホームページをご利用下さい。

当研究会のホームページはまだ情報満載というわけではありませんが、今後の予定、過去の研究会での演題一覧などご覧いただけます。これから充実を計る予定ですのでご意見等お寄せ下さい。

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

5. 会費納入にご協力を

当研究会は、1月～12月を1年度とし、会員みなさまに納入いただく会費のみで運営しております。

下記の通り会費納入のお願いを致しますので、事務処理上なるべく12月中にご送金いただけるようご協力をお願い申し上げます。

6. 次回の発送は11月予定です

第5回研究会総会募集要項、奨励賞募集要項、会員名簿2001年度版などをお送りいたします。

会員状況 (2000年8月31日現在)

顧問：11名
個人会員：565名
学生会員：95名
法人会員：20社(登録会員189名)
合計 860名

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、2001年度(2001年1月1日から2001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2000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。

第5回がん分子標的治療研究会総会開催のお知らせ

テーマ：「分子標的治療の新しいパラダイムシフト」

第5回がん分子標的治療研究会総会

会長 西 條 長 宏

国立がんセンター中央病院

分子標的治療は英語では target-based therapy と言われている。文部省の重点研究班のワークショップとして3回行われた後、研究会へと発展したがん治療研究会は次回で第5回を迎える。8年前まさにバーチャルリアリティの世界で始まった分子標的治療であるが既に臨床で治療薬として承認され用いられているものもあることを考えれば長足の進歩をとげたと思われる。分子標的治療はその作用機序から考え "Cytostatic" であるから従来の cytotoxic drug とは異なる評価をする必要があると言う意見がもっともらしく提唱されている。しかし分子標的治療は薬剤のスクリーニングを分子標的を狙って行うものであって得られた化合物が cytotoxic か cytostatic かは抗悪性腫瘍効果の強さによって決定される。いずれにせよ腫瘍量は細胞分裂とアポトーシスのバランスによって決まる。すなわち、cytotoxic drug-cytostatic drug は同じカテゴリーに属する薬剤と考えられる。EGFR の tyrosine kinase 阻害剤がシスプラチンやパクリタキセルと同様の強力な腫瘍縮小効果をもたらすとは想像できなかった。今回の分子標的治療研究会では、より強力な抗悪性腫瘍薬は分子標的治療薬としての "Cytotoxic drug" から生まれるという観点からプログラムを作成する。"Cytostatic drug" は、抗腫瘍効果を認めないため time to progression や QOL などのソフトなエンドポイントで評価すべきとする主張は最初から得られた化合物の抗腫瘍活性が乏しいことを認めているとともにこのような study は臨床の現実を考えてみれば不可能に近い。今後基礎研究者にはもっと良く効く化合物、もっと臨床評価のしやすい化合物を狙って開発することになると思われる。今や分子標的治療の概念のパラダイムシフトをする時期と思われる。より強力な抗腫瘍活性を持つ化合物に関する発表が行われることを期待したい。また、多くの臨床家にとって分子標的治療に関する知見は理解するのが難しいと感じている。一方で臨床で評価するにあたり、分子標的薬の理解が必要であると感じている。分子標的治療の研究が進展するにつれ、臨床医とのギャップが大きくなるのは避けなければならない。本研究会では、臨床医の理解を深める意味で、「臨床医にもわかる分子標的」をテーマにしたワークショップを企画する予定である。

連絡先

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1 国立がんセンター中央病院 西條長宏
TEL 03-3542-2511 FAX 03-3542-6220

第5回がん分子標的治療研究会総会 開催要項

会 期： 2001年6月21日(木)9:00～22日(金)18:00 予定
会 場： 全共連ビル
〒102-0093 東京都千代田区麹町 2-7-9
TEL: 03-3265-3111
演題募集：詳細は11月に発送される演題募集要項をご覧ください。
演題締切：2001年2月28日

2000年度研究奨励賞授与される

2000年度研究奨励賞選考にあたって

九州大学大学院医学研究院医化学分野

2000年度研究奨励賞選考委員長 桑野信彦

第3回がん分子標的治療研究会総会において、本研究会の主旨に沿った優れた研究業績を挙げている若い研究者を対象に奨励賞を設けることが決定した。2000年度受賞者の選考は研究会長桑野が選考委員長、総務幹事鶴尾教授、ほかに幹事の中から互選によって選ばれた新津先生、長田先生、西條先生、上田先生を加えた6人の選考委員で構成された選考委員会によって行われた。本年2000年度の研究奨励賞受賞者には9名の応募があり、選考委員による慎重かつ厳正な選考の結果、川崎広明君（通産省工業技術院）ならびに工藤信明君（東大・農学生命）の受賞が決定した。

研究奨励賞受賞者は40歳未満で、本研究会の主旨に沿ったすぐれた研究成果を挙げていることが条件である。特に、本がん分子標的治療研究会総会において発表した成果が分子標的に基づいたがん治療、すなわちテーラーメイド療法やトランスレーショナルリサーチへの新たな展開へ貢献することが重要である。

今回の受賞者の工藤君は、放線菌由来で細胞周期の阻害を示す抗腫瘍抗生物質レプトマイシンの分子標的としてCRM1を同定し、CRM1が媒介する蛋白質の核外移行を阻害するという発見を行った。一方、川崎君は、リボザイムを用いてがん細胞増殖と関連する転写因子やクロマチン構造の働きに関する新しい知見を発見し、そのリボザイム発現システムを癌治療へ応用しようとする仕事を展開させようとしている。以上の両君の基礎研究は、がんの診断や治療に関するトランスレーショナルリサーチへ貢献が期待できる。是非、実現してほしいと願っております。

さらに、今回がん分子標的治療研究会の奨励賞の選考に残念ながら、もれた研究者の方々も素晴らしい業績をあげられており、今後の益々のご活躍を切に祈念する次第であります。



がん分子標的治療研究会研究奨励賞受賞

抗腫瘍抗生物質レプトマイシンの標的分子CRM1蛋白質の同定とその機能に関する研究

東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻

工藤 信明

がん分子標的治療研究会2000年度研究奨励賞の受賞にあたりまして、関係諸先生方に感謝申し上げます。受賞の対象となりました研究は、私の所属する研究室の別府輝彦先生らによって約20年前に発見されたレプトマイシンを出発点とし、その標的分子の同定と機能解析を行ったものであります。

レプトマイシンB (LMB)は、分裂酵母に対する形態異常を指標とした抗真菌剤のスクリーニングによって発見された放線菌由来の新規骨格化合物であり、nMオーダーの低濃度で正常線維芽細胞に対し細胞周期G1, G2期停止を誘導する一方、Rbの機能を失ったがん細胞に対しては細胞死を誘導するとともに、実験動物固形がんに対し抗腫瘍活性を示す興味深い化合物であることが明らかにされてきました。そこで、LMBは細胞増殖を制御する重要な蛋白質の機能を阻害しているであろうと推定し、細胞周期研究のモデル生物としての役割を果たしてきた分裂酵母を用いた遺伝学的解析からCRM1蛋白質が同定されました。しかしCRM1の分子機能に関しては何の手がかりも得られず、長い間不明でした。そこでまず、高等動物におけるLMBの分子標的が分裂酵母CRM1のホモログであることを確かめるとともにその機能を明らかにする目的で、ヒトCRM1ホモログのcDNAを単離し、ヒトCRM1とLMBが生化学的に結合することを明らかにしました。また、ヒトCRM1の局在を調べたところ主として核膜に局在したことから、CRM1と核膜機能の関連が示唆されました。その頃、エイズウイルス(HIV-1)のRNA核外輸送蛋白質Revの核外移行阻害を指標とした抗エイズ薬のスクリーニングからLMBが再発見されたことが報告されました。当時、能動的に核外に輸送される蛋白質に共通してみられるシグナル配列(NES)は明らかにされていたものの、それに結合し核膜孔を輸送する蛋白質は同定されていませんでした。そこで、CRM1がNES受容体であると予想し、動物培養細胞と分裂酵母の核輸送実験系でLMBの効果とCRM1の関与を検討した結果、CRM1は真核細胞全般に保存されたNESの受容体であること、LMBはCRM1とNESの結合を阻害することによって蛋白質核外移行を阻害することが証明できました。以上の解析から、LMBの一次阻害点と標的分子の分子機能が明らかになりましたが、次にLMBの阻害の特異性と何故nMオーダーという低濃度で作用するのかについて疑問を持ち、LMBとCRM1の結合の分子機構を解析しました。分裂酵母LMB高度耐性変異株を取得し、その株の解析などからLMBがCRM1のある一つのシステイン残基に共有結合することが明らかになりました。さらに動物細胞中でビオチン化LMBと共有結合する蛋白質はCRM1だけであることが判明し、その高い結合特異性が明らかになりました。

LMBの蛋白質核外輸送の特異的阻害剤としての有効性が明らかにされると同時に、世界中の研究者からリクエストが頻繁に訪れるようになり、我々だけでも700人以上の研究者に参与してきました。その結果、LMBを用いることによりサイクリンB、Cdc25、p53、IκBなど細胞周期や発がんに関わる多くの制御蛋白質の機能が核外移行によって調節されるという発見につながりました。これらの知見も併せて考えますと、蛋白質の核輸送をがん化学療法の新たな分子標的として付け加えることが出来たのではないかと考えております。

最後に、本研究は東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻醗酵学研究室において私の博士課程の期間に行ってきたものであり、ご指導を賜りました堀之内末治教授、吉田稔助教授に深謝いたします。また、多くの共同研究者の方々にもこの場を借りまして御礼申し上げます。



がん分子標的治療研究会研究奨励賞受賞

癌分子標的治療や細胞内機能解析に応用できる リボザイム技術の開発

通産省 工業技術院 産業技術融合領域研究所

川崎 広明

はじめに本年度のがん分子標的治療研究会研究奨励賞を受賞するにあたり関係諸先生方に深く感謝申し上げます。私は、大学院の博士後期課程から現在まで細胞内で応用できるリボザイム技術の開発、またそれを用いた癌抑制関連遺伝子であるコアクチベーターp300の機能解析をおこなってきました。リボザイムは、特異的に標的RNAを切断する活性を有するため、リボザイムの基質認識部位を標的遺伝子と相補的な配列に設計した場合、理論上全ての標的遺伝子の発現の抑制が可能であると期待されます。そのため癌遺伝子をリボザイムの標的とすれば、癌細胞の増殖抑制やアポトーシス誘導を促す可能性が考えられます。

しかしながら、細胞内で効果があるリボザイムを構築することは、なかなか容易ではありません。細胞内では、リボザイムの発現量や安定性、細胞内局在などがその活性に影響を与えます。その中でも、リボザイムをいかに高発現させるかが細胞内で効果を発揮させる鍵と考えられています。そこで我々は、リボザイムをtRNAなどの発現に関わるPol IIIの系で発現させることを試みました。Pol IIIの発現系は、mRNAの発現に関わるPol IIの発現系と比べて2、3桁発現量が高く、短い遺伝子の転写に適しています。実際このリボザイムの発現系を用いて、p300の発現を抑制したところ効率よく抑制することができました。またp300が、細胞の分化、アポトーシス、G1休止に深く関与することを見出すことができました。このためp300が癌分子標的治療の新しいターゲットになると考えています。

今後は、奨励賞を受賞したことを深く心に受けとめ、微力ながら将来の癌分子標的治療に貢献できるよう努力していきたいと思えます。具体的には、基質認識部位をランダム化したリボザイムライブラリーを用いて、新しい癌分子標的の遺伝子を同定しようと考えています。また同定した遺伝子を含めた癌遺伝子を標的として、種々の付加機能を有するリボザイムを構築し、癌分子標的治療としての可能性を検討していきたいと思えます。

最後に本研究は、理化学研究所 横山和尚 先生ならびに東京大学大学院 工学研究科 多比良和誠 先生の御指導のもとに行われたものでありここに深く感謝いたします。また奨励賞に推薦して頂いたエーザイ(株) 筑波研究所・吉松賢太郎先生に感謝の意を表します。

(参考文献)

- (1) H. Kawasaki et al. (1998) Distinct roles of the co-activators p300 and CBP in retinoic acid- induced F9 cell differentiation. Nature 393, 284-289.
- (2) H. Kawasaki et al. (2000) ATF-2 has intrinsic histone acetyltransferase activity that is controlled by phosphorylation. Nature 405, 195-200.

第4回がん分子標的治療研究会総会を終えて

第4回がん分子標的治療研究会総会

会長 上田 龍三

名古屋市立大学 医学部
第二内科学講座

第4回がん分子標的治療研究会総会を平成12年6月15、16、17の3日間、名古屋国際会議場にて開催致しました。今回は、一日半を従来どおりの「がん分子標的治療研究会」としての一般演題をモデレーターの進行のもと進めて行き、後半の一日半は本邦での臨床治療研究の確立を目指している日本臨床腫瘍研究会の第13回総会(会長 札幌医科大学第4内科学講座 新津洋司郎 教授)との合同開催としてパネルディスカッションとシンポジウムが持たれた。その結果、がんの分子標的治療に関心の深い基礎研究者から、臨床家に至る約500名が一同に会して、分子標的の検索・開発の基礎研究から臨床導入迄の一貫した問題点に関して共通の認識を得ることができた総会であった。

パネルディスカッションとしては、「本邦における新規分子標的治療の臨床導入」(司会上田龍三、新津洋司郎)と題し基礎研究者、臨床研究者、企業開発担当者に加えて、厚生省からの参加いただき、本邦における問題点の分析に止まることなく、今後の方向性を示唆する本音のディスカッションがなされた。またシンポジウムとして「がん薬物療法におけるEBMの確立—癌化学療法のEvidence作りの現状と問題点—」(司会 有吉寛、大橋靖雄)ではシンポジストにより、代表的疾患のEBMが整理された。更に3日目のシンポジウム「分子標的療法の開発」(司会 桑野信彦、中島元夫)、「分子標的療法の臨床」(司会 西條長宏、珠玖洋)では、基礎研究の立場から田矢洋一先生、治療研究の臨床評価の立場から福田治彦先生の基調講演をいただき、各シンポジストの興味深い内容のシンポジウムが持たれた。

本「分子標的研究会」は1994年文部省のがん重点研究の支援のもとに始まった「癌化学療法の分子標的」を前身としているが、その際鶴尾隆先生らにより始めて用いられた「分子標的治療」と言う表現が分子生物学や治療研究の進歩と相俟って、全く違和感もなく、現実の治療法として確立されつつあることを実感することができた総会であった。今回のこのように基礎と臨床のブリッジングの機会としての成果をあげることができた最大の理由は、がん分子標的治療研究会および日本臨床腫瘍研究会の会員、幹事の皆様のご理解の賜物と感謝致しております。また、この場をお借りして、がん分子標的治療研究会の事務局、シャローム印刷、教室の医局員のご支援に深謝させていただきます。

来年は西條長宏会長のもと、また一段と成長した第5回がん分子標的治療研究会が開催されることを楽しみに致しております。

第4回がん分子標的治療研究会総会報告

発表演題名一覧

パネルディスカッション 本邦における新規分子標的治療の臨床導入

司会

上田 龍三 (名市大)
新津洋司郎 (札幌医大)

パネリスト

企業開発
井上 謙吾 (協和醗酵)
基礎医学
鶴尾 隆 (東京大)
臨床医学
福岡 正博 (近畿大)
大野 竜三 (浜松医大)
厚生省
藤原 康弘 (厚生省、審査センター)

EBM シンポジウム

がん薬物療法における EBM の確立 — 癌化学療法のエvidence作りの現状と問題点 —

司会

有吉 寛 (愛知病院)
大橋 靖雄 (東大)

- EBM-1 — 悪性リンパ腫 —
堀田 知光 (東海大)
- EBM-2 — 消化器癌 —
白尾 国昭 (国立がんセ)
- EBM-3 — 肺 癌 —
山本 信之 (近畿大)
- EBM-4 — 乳 癌 —
高島 成光 (四国がんセ)
- EBM-5 — 卵巣癌 —
杉山 徹 (久留米大)
- EBM-6 肝動注化学療法
荒井 保明 (愛知がんセ)

第4回がん分子標的治療研究会プログラム

第1日		8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
		30	15	25	55		30	40			10	30	
6月15日(木)	口演会場 レセプション ホール	セッション1 癌遺伝子産物、 シグナル伝達		セッション2 増殖因子・ ホルモンレセプター、 転写因子			総 会	セッション3 テロメア・テロ メラゼ、細胞 周期、細胞骨格	セッション4 転移・浸潤、 サイトカイン、 分化抗原・分化誘導	セッション5 耐性因子・ 感受性因子 I	セッション6 耐性因子・ 感受性因子 II		
	ポスター会場 141・142 会議場		掲 示	ポスター閲覧 開 覧 開 始				ポスター閲覧					

第2日		8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
			15	45	05				30		30		
6月16日(金)	口演会場 レセプション ホール	セッション7 アポトーシス		セッション8 遺伝子治療、 腫瘍免疫				パネル ディスカッション	EBMシンポジウム				展望レストラ ン
	ポスター会場 141・142 会議場		開 覧 開 始	ポスター閲覧			ポスター ディスカッ ション	パネルディスカッション EBMシンポジウムのテレビ中継					懇 親 会

第3日		8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
6月17日(土)	口演会場 レセプション ホール	シンポジウム1 分子標的治療の開発					シンポジウム2 分子標的治療の臨床						
	ポスター会場 141・142 会議場	シンポジウムのテレビ中継					シンポジウムのテレビ中継						

シンポジウム 1 分子標的療法の開発

司 会

桑野 信彦 (九大)

中島 元夫 (ノバルティス)

RB経路とp53経路をターゲットとした癌治療法の開発

○田矢 洋一 (国立がんセ)

ヒストンジアセチラーゼ阻害剤 (FK228)

○中島 秀典 (藤沢薬品)

Recombinant Methioninase の抗腫瘍作用

○吉岡 貴幸 (塩野義)

HGF 阻害剤 (NK4)の抗腫瘍効果

松本 邦夫 (大阪大)

不活性型 TGF-β 結合蛋白(LTBP-1)に対する抗体

後 信 (九州大)

VEGF/VPF を標的とした癌性胸水の治療

○矢野聖二 (徳島大)

ガングリオシドGM2, GD2およびVEGF受容体に対する抗体

○花井 陳雄 (協和醗酵)

シンポジウム 2 分子標的治療の臨床

司 会

西條 長宏 (国立がんセ)

珠玖 洋 (三重大)

分子標的治療薬臨床評価の問題点

○福田 治彦 (国立がんセ)

細胞周期阻害剤 (E7070)

○吉松 賢太郎 (エーザイ)

PKC, CDK 阻害剤 (UCN-01)

○田村 友秀 (国立がんセ)

チロシンキナーゼ阻害剤 (ZD1839)

○中川 和彦 (近畿大)

Non-clinical & Clinical research of anti-EGFr antibodies

○M. Mueser, A. Harstrick (Merck KGaA, Darmstadt, Germany)

ヒト化抗 HER2 モノクローナル抗体 (トラスツズマブ)

○仁平 新一 (日本ロシユ)

抗 CD20 抗体

○森島 泰雄 (愛知がんセ)

カリキアマイシン結合 CD33 抗体

○竹下 明裕 (浜松医大)

セッション 1 癌遺伝子産物、シグナル伝達

モデレーター

秋永 士朗 (協和醗酵)

上原 至雅 (国立感染研)

第4回がん分子標的治療研究会総会ポスター

がん治療の分子標的研究と臨床導入

第4回がん分子標的治療研究会総会
第13回臨床腫瘍研究会総会
合同シンポジウム

2000年
6月15日(木)-17日(土)

名古屋国際会議場
名古屋市中区熱田区熱田西町1-1
電話 052-683-7711

JAMTTC

<p>一般口演セッション</p> <p>Moderator 秋永 士朗 (協和醗酵) 上原 至雅 (国立感染研)</p> <p>増殖因子・ホルモンレセプター・転写因子 梅澤 一夫 (慶應大) 酒井 敏行 (京都府医大)</p> <p>テロメア・テロメラーゼ・細胞周期・細胞骨格 矢守 隆夫 (癌研) 吉田 稔 (東大)</p> <p>転移・浸潤・サイトカイン・分化抗原・分化誘導 石塚 雅章 (癌化研) 本間 良夫 (埼玉がんセ)</p> <p>耐性因子・感受性因子 I 西山 正彦 (広島大) 松田 彰 (北大)</p> <p>耐性因子・感受性因子 II 秋山 伸一 (慶応義大) 梅田 和光 (京大)</p> <p>アポトーシス 長田 裕之 (癌研) 内藤 啓彦 (東大)</p> <p>遺伝子治療、腫瘍免疫 石田 祐夫 (札幌医大) 菅根 三郎 (徳島大)</p>	<p>パネルディスカッション</p> <p>本邦における新規分子標的治療の臨床導入 Moderator 上田 龍三 (名古屋市) 新津 洋一郎 (札幌医大)</p> <p>EBMシンポジウム</p> <p>がん薬物療法におけるEBMの確立 一がん化学療法のエvidence作りの現状と課題点一 Moderator 有吉 貴 (愛知病院) 大橋 晴雄 (東大)</p> <p>シンポジウム</p> <p>分子標的シンポジウム I: 分子標的療法の開発 Moderator 桑野 信彦 (九大) 中島 元夫 (ノバルティス)</p> <p>分子標的シンポジウム II: 分子標的治療の臨床 西條 長宏 (国立がんセ) 珠玖 洋 (三重大)</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

問い合わせ 第4回がん分子標的治療研究会総会 会長 上田 龍三 名古屋立大 医学部第二内科 担当: 杉浦芳樹
〒467-8601 名古屋市中区瑞穂区瑞穂町1番1号 電話 052-853-8216 FAX052-852-0849

低分子量 GTP 結合蛋白質による癌化およびアポトーシス抑制についての検討

○寺本 英巳、清水 英治 (鳥取大学医学部第三内科)

ヒト肺癌培養細胞における Ras を標的としたプレニル化阻害剤の影響

○飯塚 雅由、持田 純子、井上 勝一 (北海道大学大学院地球科学研究科環境情報医学)

Cyclooxygenase 2 阻害剤による非小細胞肺癌の増殖抑制効果についての検討

○樋田 豊明¹、小崎 健一²、村松 秀樹¹、伊藤 秀美¹、増田 彰³、杉浦 孝彦¹、高橋 隆^{2,3}

(¹愛知県がんセンター病院呼吸器科、²愛知県がんセンター研究所病態学、³超微形態学部)

HSP90 機能阻害剤の分子標的としての *erbB2* および BCR-ABL 癌遺伝子産物

○秋永 士朗¹、塩津 行正¹、曾我 史朗¹、清水 牧子¹、生稲 洋二¹、村形 力¹、玉沖 達也¹、

Sreenath V. Sharma² (¹協和醗酵・医薬総合研究所、²東京研究所)

新規 HSP 誘導発現阻害物質、Stresgenin B の HSP 転写制御の特異性についての cDNA マクロアレイによる検討

○中村 貴、洪 泰浩、芥川 茂、小泉 史明、福

本 久郎、巽 康彰、清水 美貴子、宮澤 文彦、西條 長宏、西尾 和人 (国立がんセンター研究所薬効試験部)

分子シャペロンによる新たな癌治療戦略

○大西 武雄 (奈良県立医科大学生物)

神経芽腫サブセット間における生物学的特性の差の検証と予後関連因子の探索

○大平 美紀¹、宍倉 朋胤¹、河本 竹正¹、諸橋 愛子¹、高安 肇¹、影山 肇¹、古田 繁行¹、高橋 将人¹、鈴木 穰²、菅野 純夫²、隈 秀和³、野沢 巖³、中川原 章¹ (¹千葉県がんセンター生化学研究部、²東京大学医学研究所癌ウイルス、³久光製薬・中央研究所)

セッション2 増殖因子、ホルモンレセプター、転写因子

モデレーター

梅澤 一夫 (慶応大)

酒井 敏行 (京都府医大)

VEGFによる破骨細胞前駆細胞の細胞運動能の制御
○松本 嘉寛、田仲 和宏、坂井 宏旭、中谷 文彦、松田 秀一、岩本 幸英 (九州大学医学部整形外科)

VEGF 受容体を標的とした血管新生の作用機構

○糸川 高史¹、小野 眞弓¹、山田 雄次²、桑野 信彦¹ (¹九州大学大学院医学系研究科分子常態医学専攻生化学、²大鵬薬品工業株式会社創薬センター)

チロシンキナーゼ受容体阻害剤の経口投与による血管新生抑制効果—眼内血管新生モデルによる検討

○尾崎 弘明、梅田 尚靖 (福岡大学医学部眼科)

HGF の分子内断片/NK4 のHGF アンタゴニスト活性と血管新生阻害活性

○久場 敬司^{1,2}、松本 邦夫¹、志村 英生³、田中 雅夫²、中村 敏一¹ (¹大阪大学医学部バイオメディカル教育研究センター腫瘍生化学、²九州大学医学部第一外科、³福岡大学医学部第一外科)

Sp1 と NF- κ B を介した Vitamin D₃ による p27 プロモーターの活性化

○酒井 敏行 (京都府立医科大学公衆衛生学)

新規 epoxydone 化合物 DHM2EQ の合成と NF- κ B 作用の抑制

○有我 亜紀子¹、松本 直樹²、縣 直樹³、井上 純一郎⁴、梅澤 一夫¹ (¹慶應義塾大学理工学部、²微化研、³メルシャン株式会社中央研究所、⁴東京大学医学研究所)

DNA 塩基配列を正確に認識しアルキル化するピロロールイミダゾールポリアミドによる遺伝子発現の制御とその抗がん活性

○杉山 弘 (東京医科歯科大学生体材料工学研究所)

アンチセンス核酸を用いた p300/CBP コアアクチベータネットワークの解析

○横山 和尚¹、川崎 広明^{1,2}、筒井 初美¹ (理化学研究所ライフサイエンス筑波研究センター、²工技院生命研)

Tsc2 遺伝子発現制御因子の同定

○本田 聡、小林 敏之、樋野 興夫 ((財) 癌研究会癌研究所実験病理部)

セッション3

テロメア・テロメラーゼ、細胞周期、細胞骨格

モデレーター

矢守 隆夫 (癌研)

吉田 稔 (東大)

新規テロメラーゼ阻害物質 GM95 に関する研究

○新家 一男¹、松尾 憲一²、Konstanty Wierziba²、藤田 英憲²、山本 泰司²、大谷 敏夫³、山田 雄次²、早川 洋一¹、瀬戸 治男¹ (¹東京大学分子細胞生物学研究所、²大鵬薬品工業株式会社創薬センター、第一がん研究所、³大鵬薬品工業株式会社化学研究所)

癌細胞における細胞骨格異常感知機構と細胞死との関わり

○渡邊 一石、細川 禎久、野田 晋司、星野 理香、河野 通明 (長崎大学薬学部細胞制御学) 新規微小管作用薬 TZT-1027 によるサイトカイン遺伝子導入細胞を用いた *in vivo* での増殖抑制効果の検討

○洪 泰浩¹、夏目 紹隆²、福本 久郎¹、中村 貴¹、清水 美貴子¹、巽 康彰¹、芥川 茂¹、高橋 史行¹、宮澤 文彦¹、西條 長宏¹、小林 基博²、西尾 和人¹ (¹国立がんセンター研究所薬効試験部、²帝国臓器製薬株式会社薬理研究部)

抗腫瘍活性物質ハーボキシジエンによる細胞周期阻害の作用機構

奇 世媛¹、○吉田 達彦¹、酒井 康²、吉田 哲郎²、水上 民夫²、吉田 稔¹、堀之内 末治¹ (¹東京大学大学院農学生命科学研究科、²協和発酵医薬総合研究所)

ERK-MAP キナーゼ系の特異的遮断によるヒト癌細胞の G1 期集積の分子機構

○星野 理香、渡邊 一石、河野 通明 (長崎大学薬学部細胞制御学)

制癌剤標的としての G2 あるいは S 期チェックポイント UCN-01 による阻害作用—

○杉山 和代¹、清水 牧子¹、秋山 忠和¹、玉沖 達也¹、二見 仁康²、山口 建²、秋永 士朗¹ (¹協和発酵医薬総合研究所、²国立がんセンター研究所細胞増殖因子)

抗がん剤感受性を制御する要因-チェックポイントおよびアポトーシス

○石田 良司、西田 敬子、瀬戸 加大 (愛知県がんセンター研究所化学療法部)

セッション4 転移・浸潤、サイトカイン、分化抗原・分化誘導

モデレーター

石塚 雅章 (微化研)
本間 良夫 (埼玉がんセ)

PP2A 特異的阻害物質 Cytostatin による NK 細胞の活性化と癌転移の抑制

○川田 学、増田 徹、河津 昌司、雨宮 昌秀、石塚 雅章、竹内 富雄 ((財)微生物化学研究会化学療法研究所)

インテグリン $\alpha v \beta 3$ を標的とした血管新生抑制剤 Thiolutin

○南口 和久、熊谷 博行、増田 徹、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)

TAC-101 の AP-1 抑制効果と肺癌縦隔リンパ節転移抑制効果

○村上 孝司^{1,2}、大家 真治¹、東岡 俊之¹、済木 育夫²、山田 雄次¹ (大鵬薬品工業株式会社創薬センター第一がん研究所、²富山医科薬科大学和漢薬研究所病態生化学)

転写因子 AP-1 抑制による低酸素環境下 VEGF 産生の制御—AP-1 decoy system および dexamethasone の効果—

○石橋 浩晃、白土 徹、鬼丸 満穂、白砂 兼光 (九州大学歯学部口腔顎顔面外科)

癌悪液質発症機構における PTHrP の役割

○井口 東郎^{1,4}、小沼 悦郎²、佐藤 功²、斉藤 英美²、恒成 利明²、佐藤 幹二³、尾形 悦郎⁴ (国立病院九州がんセンター臨床研究部、²中外、³東女医内分科、⁴(財)癌研究会 附属病院)

DMDCの急性前骨髄性白血病細胞に対する分化誘導効果

○新津 望¹、本間 良夫²、松田 彰³ (東邦大学第一内科、²埼玉県立がんセンター研究所、³北海道大学薬学部)

分化誘導における腺癌特異的遺伝子 GalNAc-T3 発現

○太田 竜、和泉 弘人、野本 実、柴尾 和徳、河野 公俊 (産業医科大学分子生物学)

植物生長制御因子 cotylenin A による白血病細胞の単球系への分化誘導

○山口 ゆり、角 純子、粕壁 隆、本間 良夫 (埼玉県立がんセンター研究所)

セッション5 耐性因子・感受性因子I

モデレーター

西山 正彦 (広島大)
松田 彰 (北大)

抗腫瘍性ヌクレオシドの耐性化に伴う dCyd kinase の遺伝子異常

○小幡 徹¹、遠藤 良夫¹、田中 基裕¹、佐々木 琢磨¹、松田 彰² (金沢大学がん研究所化学療法部、²北海道大学薬学部)

慢性骨髄性白血病由来細胞株における抗癌剤耐性機構の解明

○浜本 隆二、長田 裕之 (理化学研究所抗生物質研究室)

プロテアソーム阻害剤によるカンプトテシンの効果増強とその機序

○富田 章弘¹、鶴尾 隆^{1,2} (¹東京大学分子細胞生物学研究所、²(財)癌研究会癌化学療法センター)

V-ATPase 発現とシスプラチン耐性:新しいシスプラチン耐性機序

○村上 忠誌、伊勢 知子、永谷 群司、和泉 弘人、河野 公俊 (産業医科大学医学部分子生物学)

HMG1 と p53 の分子会合とその意義

○今村 寿宏^{1,2}、和泉 弘人¹、永谷 群司¹、伊勢 知子¹、野本 実¹、岩本 幸英²、河野 公俊¹ (¹産業医科大学医学部分子生物学、²九州大学医学部整形外科)

アルキル化抗癌剤に対する感受性を制御する遺伝子 MGMT

○作見 邦彦 (九州大学生体防御医学研究所)

O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) は Topoisomerase I (Topo I) 阻害剤 CPT-11 の耐性因子である

○岡本 亮¹、岡村 達憲²、朴 智善¹、高野 裕士¹、西山 正彦¹ (¹広島大学原爆放射能医学研究所分子情報、²広島大学脳神経外科)

セッション6 耐性因子・感受性因子II

モデレーター

秋山 伸一 (鹿児島大)
植田 和光 (京大)

抗癌剤排出ポンプ MRP1, P糖タンパク質の作用機構の解明

○植田 和光、木岡 紀幸、天知 輝夫 (京都大学大学院農学研究科応用生命科学)

MRP3 の発現調節機構の解析

○高田 龍平、鈴木 洋史、杉山 雄一 (東京大学大学院薬学系研究科製剤設計学)

ABC トランスポーター 遺伝子ヒト MRP3 の基質特異性と腫瘍での発現

○内海 健、和田 守正、桑野 信彦 (九州大学大学院医科学研究科医化学)

baculovirus 発現系を用いた human 及び rat MRP3/mrp3 の機能解析

○秋田 英万、鈴木 洋史、杉山 雄一 (東京大学大学院薬学系研究科製剤設計学)

P-gp および MRP に対する新規耐性克服物質 Agosterol A の作用

○青木 俊二¹、東山 喜三彦¹、小林 資正¹、陳 哲生²、秋山 伸一² (¹大阪大学大学院薬学研究科、²鹿児島大学医学部附属腫瘍研究施設)

MRP2 による基質輸送における膜貫通ドメイン構成アミノ酸の役割

○鈴木 洋史、杉山 雄一(東京大学大学院薬学系研究科)

SN-38 耐性と Breast Cancer Resistance Protein (BCRP/MXR/ABCP)

○岡 三喜男、川畑 茂、塩澤 健、中富 克己、塚元 和弘、河野 茂(長崎大学医学部第二内科)新規ピラゾロアクリドン系化合物、KW-2170 の cDNA マクロアレイによる遺伝子発現プロファイルリングの検討

○巽 康彰¹、中村 貴¹、芹澤 忠²、岡部 正美²、水上 民夫²、井上 謙吾²、洪 泰浩¹、芥川 茂¹、小泉 史明¹、福本 久郎¹、清水 美貴子¹、宮澤 文彦¹、西條 長宏¹、西尾 和人¹(¹国立がんセンター研究所薬効試験部、²協和発酵工業株式会社医薬総合研究所)

セッション7 アポトーシス

モデレーター

長田 裕之(理研)

内藤 幹彦(東大)

ゲルダナマイシンによる微小管作用薬誘導性アポトーシスの抑制

○清水 史郎、長田 裕之(理化学研究所抗生物質研究室)

As₂O₃ による急性前骨髄球性白血病のアポトーシス誘導機構

○南 陽介¹、山本 一仁¹、斎藤 英彦¹、北村 邦朗²、清井 仁²、直江 知樹²(¹名古屋大学医学部第一内科、²名古屋大学難治感染症部)

β1-インテグリンを標的とした急性骨髄性白血病(AML)の化学療法効果増強に関する検討

○松永 卓也、坂牧 純夫、小沼 祐一、秋山 剛英、日下部 俊郎、黒田 裕行、平山 泰生、新津 洋司郎(札幌医科大学医学部内科学第四講座)

p53 類似遺伝子(p73,p51) 導入によるアポトーシス誘導

○佐々木 泰史^{1,2}、今井 浩三²、時野 隆至¹(¹札幌医科大学医学部・がん研分子生物、²札幌医科大学医学部内科学第一講座)

イノスタマイシンで誘導されるアポトーシスにおけるセラミド生成と PKC による阻害

○川谷 誠、井本 正哉(慶應義塾大学理工学部応用化学)

ハイブリッド型リポソームによる担がんマウスの治療効果

○上岡 龍一、松本 陽子、金納 明宏、津崎 健二、市原 英明(熊本工業大学)

活性酸素生成を介する Furanonaphthoquinone 誘導体によるミトコンドリア障害

○平井 圭一¹、島村 英理子¹、島田 ひろき¹、小山 淳子²(¹金沢医科大学解剖学第1、²神戸薬科大学分析化学)

Tetrocarcin A による Bcl-2 のアポトーシス抑制機能の阻害

○原 光信¹、中嶋 孝行¹、三浦 正幸²(¹協和

発酵医薬総合研究所、²大阪大学医学部神経機能解剖)

3'-Ethylnylcytidine(ECyd) が誘導する細胞死の分子機構の解析

○横川 達史¹、小川 大介¹、田中 順子¹、武中 輝世子¹、綿矢 有佑¹、松田 彰²、佐々木 琢磨³、福島 正和⁴、中西 雅之⁵、北出 幸夫⁵(¹岡山大学薬学部、²北海道大学薬学部、³金沢大学がん研究所、⁴大鵬薬品工業株式会社創薬センター第二がん研究所、⁵岐阜大学工学部)

セッション8 遺伝子治療、腫瘍免疫

モデレーター

石田 禎夫(札幌医大)

曾根 三郎(徳島大)

抗CEA scFv抗体発現リコンビナントレトロウイルスによる癌特異的な iNOS 遺伝子療法

○黒木 政秀(福岡大学医学部生化学第一)嫌気性菌 vector を用いた腫瘍ターゲティングと導入遺伝子の腫瘍特異的発現

○中村 俊幸、藤森 実、佐々木 貴之、矢澤 和虎、天野 純、谷口 俊一郎(信州大学医学部第二外科、信州大学医学部加齢適応研究センター環境適応部)

Fas(CD95) または Fas リガンド遺伝子導入腫瘍の変異腫瘍の出現と抗腫瘍効果

○清水 本武¹、武田 泰隆²、松沢 昭雄³(¹財)東京都臨床医学総合研究所分子腫瘍研究部門、²東京大学医科学研究所外科、³東京大学医科学研究所実動)

アポトーシス誘導関連遺伝子導入による遺伝子化学療法 (gene-chemotherapy) の検討

○金 隆史、井上 秀樹、峠 哲哉(広島大学原爆放射能医学研究所腫瘍外科)

IL-6 関連遺伝子導入と癌拒絶抗原ペプチド・癌拒絶抗原遺伝子導入によるヒト肺癌治療モデルの研究

○岡田 全司¹、山中 秀樹²、大倉 英司²、松村 晃秀^{1,2}(¹国立療養所近畿中央病院臨床研究部、²国立療養所近畿中央病院外科)

IL-12 遺伝子導入ヒト末梢血単球由来樹状細胞による T 細胞活性化 ~遠心法によるアデノウイルスベクターの遺伝子導入効率増強

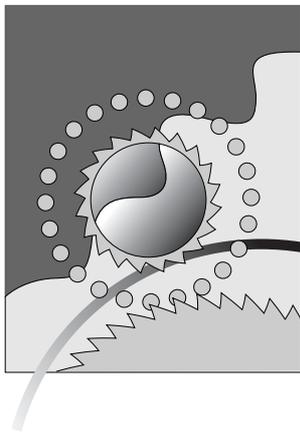
○西村 直樹、西岡 安彦、曾根 三郎(徳島大学医学部第三内科)

慢性骨髄性白血病に対する樹状細胞を用いた免疫療法

○高橋 強志¹、平井 久丸²(¹東京大学医学部付属病院輸血部、²東京大学医学部付属病院無菌治療部)

白血病細胞で高発現している WT1 を標的とした DNA ワクチン療法

○坪井 昭博¹、岡 芳弘¹、小川 啓恭¹、宇高 恵子²、杉山 治夫³(¹大阪大学医学部分子病態内科学、²京都大学理生物物理、³大阪大学医学部生体病態情報



パネルディスカッション

「本邦における新規分子標的治療の臨床導入」の総括：

第4回がん分子標的治療研究会総会 会長 上田 龍三
第13回日本臨床腫瘍研究会総会 会長 新津洋司郎

今回の第4回がん分子標的治療研究会総会／第13回日本臨床腫瘍研究会総会合同パネルディスカッションは、両研究会が合同で行われる事の意義を十分に生かすという意図で行われた。すなわち、分子探索から始まり臨床開発に至るまでの本邦における一連の抗腫瘍製剤開発の流れを、それぞれの分野を最も代表するディスカッサントに短時間の基調講演を頂き、その上で会場の皆様からの質議をまじえ今後の新規分子標的治療の臨床開発へ向けての展望と問題点が討論された。

第一の演者である鶴尾隆博士には、基礎の立場からまず分子標的治療とはどのようなものであるか、そして現在までにどのような分子標的治療がなされてきたかという歴史、次に分子標的製剤を開発していくのに必要なスクリーニング法について、そして最後にはその問題点についてまとめて頂いた。つまり分子標的治療とは、まずはじめに標的ありき、それから治療効果を調べていくという方法がとられ、ランダムスクリーニング法による抗癌剤開発とは本質的に異なることを明確にされた。その分子標的になりうるものとしては、大きく分けて癌遺伝子、癌抑制遺伝子、あるいはシグナル伝達物質を障害、または活性化するものと、もう一つ、多剤耐性因子を抑制するものがあることが述べられた。それから分子標的の作用起点から考えて、薬剤は主に cytostatic な内容を示し、従来の抗癌剤のような cytotoxic なものではないということも付け加えられた。従って分子標的治療の今後の在り方としては何らかの cytotoxic drug との併用療法が必要であろうとの示された。実際に分子標的を開発していく時にどのようなスクリー

ニングをするかという事も極めて重要な点であり、NCI では Disease Oriented Screening (DOS) の compare program が用いられていることが指摘された。それに対応するものとして、日本の癌研ではヒトがん細胞パネルを用いようとしていることが明らかにされた。問題点としては、標的の癌特異性がまず大切で、分子標的が正常細胞でどのくらい機能しているかという事を明らかにしておく必要性があると強調された。また、薬剤を実際に用いていく場合にいわゆるハイリスク群を予め診断しておく事の必要性が指摘された。つまり、むやみやたらに薬剤を投与するのではなく、いわゆるテーラーメイド医療を目指すというのが分子標的薬剤の今後の方向であることが指摘された。

次に産・官・学を構成員とする公開委員会をきちんと作り、その上で臨床研究を進める必要がある、科学性、合理性、倫理性に基づいて判断を加えていくことの重要性も指摘された。

次の演者の福岡正博博士は、臨床医学でも特に固形癌治療の立場から新規分子標的治療の臨床導入の現況につき具体的な例をあげて言及された。

現時点での臨床第I/II相研究は欧米で開発されたものは無論の事、本邦にて開発された薬剤でもその殆どが海外にて施行されており、本邦で行われているものが極めて少ない現状を強調された。先生を中心に進めておられる本邦の臨床研究では、VEGF の人型遺伝子組み換えモノクローナル抗体の肺非小細胞癌に対する臨床第II相研究の中間報告、UCN-01 の第I相試験は本邦にて開発され、例外的に欧米とほぼ同時に進行している研究であること、胃癌に対するマリマスタットがプラセボよ

り有為に有効性がでつつあることなどを報告された。また、EGF-RのインヒビターであるZD1839の研究結果からは、このようなシグナル伝達阻止の薬剤でも従来の予想に反して明確な腫瘍増殖抑制効果が観察された事が示された。即ち、分子標的治療剤はcytostaticであり、cytotoxicではないと言う短絡的な考え方に警鐘を鳴らすとともに、これら薬剤による新たな副作用に十分注意を払う必要性を説いた。

更に、新しい分子標的薬剤の中には、臨床研究の在り方として、第I相研究から第II相研究を飛ばし、通常の抗癌剤との併用効果を観察する第I/II相研究へ進める道を開いておく必要性を提唱された。

さらに第三の演者である大野竜三博士は、やはり臨床医学の立場で主に御自身の専門とされている血液疾患を対象にした発表をされた。つまり、白血病治療においては化学療法、骨髄移植療法がスタンダード治療として定着しつつあるが、完全寛解には導入できても、完治の得られない数十%の症例があることに限界を感じるという事をまず述べられ、それに比して最近導入されたATRA、つまり分化誘導療法は全く従来の方法と違う、いわば分子標的療法の最も典型的なものであるが、その導入によって驚くべき有効性が得られた事を指摘された。しかし、ATRA単独ではやはり限界があることも事実で、分子標的薬剤は鶴尾博士同様に併用が基本であるということを述べられた。

次にbcr/ablを選択的に阻害するST1571についてCML(慢性骨髄性白血病)に極めて有効性が高いということをphase I studyの結果から示された。最後に、今後も癌の責任遺伝子を次々と明らかにした上で、それを標的とした治療を開発していくべきであるということを強調し、そのためには一歩踏み込んだ工夫と創意が必要で、例えばComputer-Aided Molecular Modality (CAMM)といったようなものを日本でも積極的に取り入れていくべきであろうと指摘された。

次の演者の井上謙吾博士は、企業人として今後どのように分子標的治療を開発していくかという

ことを論点とされた。

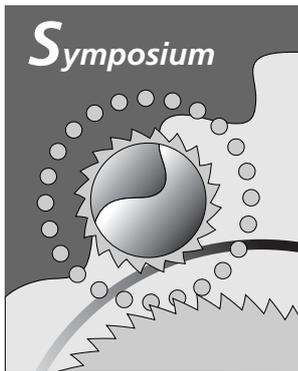
まず、開発上の問題点としては、大野先生が指摘したのと同様に画期的な抗癌剤の標的分子を次々と発見していく必要があるという事、その上でスクリーニング法を早く開発して実際の創薬に結びつけるべきだということを論じた。

次に標的分子のvalidation、つまり標的分子が実際にヒトの癌で臨床的にどの程度有用なターゲットであるかということをも明らかにする必要があること、また多くの分子標的製剤はcytostaticな作用を示すことが多いので、従来の抗癌剤試験とは違った形での臨床試験を実施する必要があり、そのためには十分な非臨床試験を予めしておくことが必要であることを述べられた。また毒性についても従来のcytotoxicな抗癌剤とは異なる副作用が見られることが多いので、毒性評価を注意深く慎重に実施する必要がある、種差、標的分子の薬理作用がどのようなものであるかということも十分に解明しておく必要があると強調された。さらに最初から大規模な臨床試験ではなく、やや探索的な臨床試験も重要であろうという指摘もなされた。

最後に、厚生省の審査センターに所属される藤原 康弘博士から、本邦での治療研究を認可・承認する立場から発表頂いた。まず指摘されたことは、臨床医はいわゆる non cytotoxic drug を含む第I相試験をいくらかでも開始してよしいということであった。ともすれば日本では第I相試験の実施が欧米に比べ難しいとされているが、厚生省としてはそれを積極的に後押しするという態度を示された。但しその際には前臨床試験成績に関する必要条件というものを充分に知っておくべきであるということも付け加えられた。それから製薬企業は前臨床試験に関わるICHガイドラインのうち日本と欧米でハーモナイズされていない領域を正確に把握し、事前に日本の規制条件に合った成績を揃える準備をするべきであると述べられた。一番強調されたのは、学会、各医師、製薬企業は規制当局、つまり厚生省からの指導を待って臨床試験を開発するのではなく、科学的データに基づいて積

極的に様々な提言をして頂きたいということ、特に学術雑誌を通じて世界に発信するべきであるということで、我々にとっては極めて心強い発表であった。

それぞれの方の発表が終わってからディスカッションに移り、その中で何故日本で抗癌剤の臨床試験が滞りがちなのか、あるいは日本で開発した薬がむしろ欧米で臨床試験がなされるといった現実に向かって企業の方はどのように考えるのかということがディスカッションされ、企業の立場として井上氏をはじめ幾人かの方から、決して日本の医師、学会等を蔑ろにするものではなく、今後条件さえ整えばどんどん日本で開発したいというポジティブな意見が出されたことが印象的であった。また、本邦から世界に発せられる様なスリットを見極め、その方向に向けて知恵とエネルギーを結集し、新しい化学療法の基礎研究から臨床研究の流れの仕組みの充実が望まれていることが痛感されたパネルディスカッションであった。



EBMシンポジウム

癌薬物療法におけるEBMの確立 癌化学療法のEvidence作りの現状と問題点

県立愛知病院 有吉 寛
東京大学 大橋 靖雄

癌の治療薬物の開発は殺細胞効果に依存する抗癌剤が主要な地位を占めていたが、近年の分子生物学の進展により癌細胞の分子標的をターゲットとする分子標的薬剤の開発が時代の主流となる可能性を示し始めている。それは癌治療の戦略的観点からすれば、腫瘍縮小を目的とした癌細胞破壊の治療戦略から、アポトーシスと癌細胞増殖のバランスを重要視し、癌と担癌生体との共存をも考慮する戦略への転換を意味する。そうした現状の中で分子標的研究会と日本臨床腫瘍研究会が合同でシンポジウムを開催することはタイムリーな企画だったと考える。

臨床においては Evidence-Based Medicine (EBM) が近年指向されており、癌薬物療法も例外ではない。EBMに基づいた癌薬物療法を行うには、質の高い臨床試験で評価されたEvidenceを吟味した上で採用することが不可欠であり、その意味で臨床試験はEBMにおける Evidence 作りということが出来る。本シンポジウムの目的はそうした Evidence 作りの日本における現状を基礎医学者に示すことにあり、さらに、臨床研究者も臓器別の薬物療法評価の現状を相互に理解することである。そのため、各シンポジストには「癌化学療法の Evidence 作りの現状と問題点」として、具体的には (1)現在の "state of the art" を考慮して、今後どのような治療戦略のevidenceを必要と考えるか (2)そうした目的に向かって現時点でどのような具体的テーマを計画し、どのような規模で、いつまでに結論を出そうとしているか (3)各臨床研究グループの過去の実績はどうか (4)各臨床グループの現状の問題点と今後のあるべき姿をどう考えるか (資

金、研究費配分、監査、CRC、データ管理と統計、患者リクルートなど)などの内容につき論じ合うことを求めた。

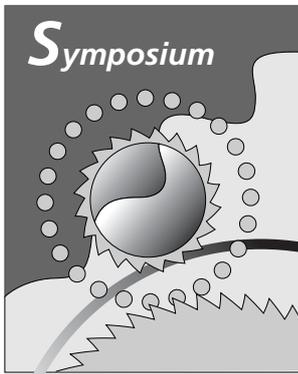
悪性リンパ腫については堀田(東海大学)がJapan Clinical Oncology Group (JCOG)の臨床試験成績を中心に悪性リンパ腫化学療法の現状を示した。JCOGは厚生省がん研究助成金により悪性腫瘍の臨床試験を行うグループの名称であり、悪性リンパ腫のグループはその中の一研究組織である。日本における悪性リンパ腫化学療法の臨床試験は造血器腫瘍の化学療法を研究する全国の各大学の血液内科が個別に行っているが、それらはいずれも小規模試験とならざるを得ず、したがって、日本で世界に通用する悪性リンパ腫の大規模臨床試験を行い得るのはJCOGの本組織が唯一の組織といっても過言ではない。しかし、日本で唯一の公的研究費による研究グループであるJCOGはデータセンター、IRB、モニタリング制度などは整備されていても、研究費の不足や日本の医療の健康保険制度と臨床試験実施の矛盾などの多くの問題を抱えており、本報告ではその問題解決を訴えた。臨床試験成績では成人T細胞性白血病・リンパ腫の成績は外国にはは無く、重要性が注目された。消化器癌については白尾(国立がんセ)が報告した。白尾の報告もJCOGの消化器癌グループの成績が中心であり、JCOGの組織の問題点は堀田と同じであるが、消化器癌臨床試験の現状が、日本では症例不足や内科腫瘍医不足により内科主導では不可能ということが注目された。事実、消化器癌は頻度から見れば日本では症例数が多い腫瘍と考えられるが、JCOGの本グループ以外には全国組織

は癌集学的治療財団のグループがあるだけであり、世界的に評価された転移性大腸癌の5-FU/ロイコボリン/イリノテカンの化学療法も日本では全く追試されていない。白尾の報告は日本の消化器癌臨床試験の問題点を浮き彫りにした。

肺癌の日本における臨床試験の現状は山本(近畿大学)が総括した。山本の報告は西日本肺癌治療共同研究グループ(West Japan Thoracic Oncology Group, WJTOG)の活動が中心であり、WJTOGの従来の実績が世界的にも注目されていることを示したが、研究資金が各参加施設の会費で賄われている現状は日本の臨床研究の貧困さを示すものであった。乳癌は佐伯(国立がんセンター東病院)がJCOGの臨床試験を報告したが、ここでも内科主導の研究が円滑に進まず、乳癌治療の標準化もなされていない現状の問題点が提起された。

婦人科癌は杉山(久留米大)が日本の本領域の臨床試験を総括したが、全国的なグループによる大規模臨床試験が行われ難い現状を憂い、その現状打破の方向を提起した。局所化学療法の代表として肝動注療法を荒井(愛知県がんセンター)が報告し、この治療方法には技術的問題があったが、その格差は次第に是正されてきており、この分野の研究者が化学療法の知識を習得する必要性を述べた。

このシンポジウムは、日本の臨床試験の現状が、インフォームドコンセントが問題であった数年前と比較すれば、遅々としながら確実に前に歩んでいることを示したが、質の高い分子標的薬剤の臨床試験実施は一部の領域を除いて未だ困難であると総括する。



シンポジウム I&II 分子標的療法の開発 分子標的治療の臨床

国立がんセンター 西條 長宏

分子生物学は Epidemiology, Behavior, Detection, Diagnosis などの分野の研究の進歩に重要な役割を果たしてきた。最近分子生物学の研究成果は急速に Molecular target-based intervention の分野 (Prevention, Treatment) に応用され始めている。治療の分野では従来の抗悪性腫瘍薬が DNA を中心とした細胞の構成成分に対する直接損傷による癌細胞の抹消を目標としたのに対し、分子標的治療は癌化または癌の増殖・進展に関する癌特異的な細胞内分子を標的とし、癌特異的増殖・進展の阻害により癌患者の延命をはかることを目標としている。この考え方は極めて合理的であるが故に基礎研究者を始め、臨床医の合意を得やすく、現在抗悪性腫瘍薬開発メーカーの activity の 50% 以上が分子標的治療薬の開発に向けられている。今回のシンポジウムでは前半を非臨床段階にある分子標的治療、後半は既に臨床試験が開始されている化合物をとりあげ、その問題点と可能性を論じた。

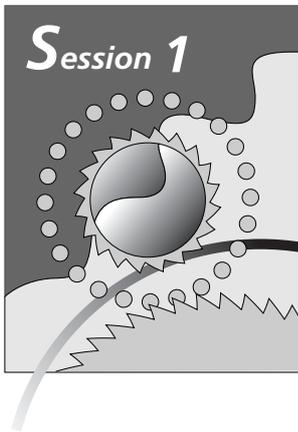
非臨床段階の分子標的治療薬のセッションでは桑野信彦先生 (九州大)、中島元夫先生 (ノバルティス) をモデレーターとし基調講演 1 題とシンポジスト 6 名によるシンポジウムを行った。基調講演は国立がんセンター研究所生物部の田矢洋一先生により「RB 経路と p53 経路を標的とした癌治療法の開発」のタイトルの下に行われた。細胞癌化・進展に関与する癌遺伝子と、それを抑制する能力を有する癌抑制遺伝子はいずれも数十種類に及ぶものが単離されてきた。癌の発生は多段階で起きる事が知られているが、一見複雑かつ無秩序にみえる癌遺伝子、癌抑制遺伝子の変化が細胞周期と深く関係する RB 経路と、p53 経路に集約さ

れることを解説しこの周辺で治療の標的となる分子に言及するというエキサイティングな基調講演であったシンポジウムではヒストンデアセチラーゼ阻害剤 (FK228) : 中島秀典先生 (藤沢薬品工)、メチオニネース : 吉岡貴幸先生 (塩野義製薬)、NK4/malignostatin (HGF アンタゴニスト / 血管新生阻害分子) : 松本邦夫先生 (大阪大学)、不活性型 TGF- β 結合タンパク (LTBP-1) に対する抗体 : 後信先生 (九州大学)、VEGF を標的とした治療 : 矢野聖二先生 (徳島大学)、抗ガングリオシド抗体および VEGF 受容体抗体 : 花井陳雄先生 (協発発酵工業株式会社) について作用機序や *in vitro*・*in vivo* 効果、などについての研究の動向が発表された。分子標的治療は① ある分子の機能が選択的に抑制される事、② *In vivo*, *in vitro* 効果を示す事、③ ② の現象が①によってもたらされる事の条件を満たす必要がある。分子標的治療薬は特定の分子の機能を阻害する化合物のスクリーニングにより得られるが、実際 *in vivo*, *in vitro* で目的とする特定の pathway に対する作用が抗腫瘍効果をもたらしたかを証明する事は容易ではない。この研究は、まさに translational study というカテゴリーに属すると思われるが今後研究の飛躍的發展が必要である。

分子標的治療の臨床のセッションは珠玖洋先生 (三重大) と西條がモデレーターを行った。基調講演 1 題と現在臨床試験中の化合物についての発表が 7 名の演者により行われた。基調講演は JCOG データセンターの福田先生により「分子標的治療の臨床評価の問題点」というタイトルで行われた。分子標的治療の臨床導入が急速に進む過程において当初細胞毒性をもたないと思われた化合物の臨

床評価法については多少の混乱がみられる。福田先生は第I相試験における「探索的有効性評価」の比率の重要性を強調するとともに有効性のエンドポイントについて重要な示唆を行った。すなわち、延命効果、再発抑制効果、QOL?をエンドポイントとしたランダム化比較試験という第III相試験が最終的に要求されるstudyであるが、それに至る現在行われている計55の第II相試験においてはアジュバント試験の2試験を除き全て腫瘍縮小がエンドポイントに含まれていると指摘し、当面第II相試験の方法論のパラダイムシフトは不要であると結論した。分子標的治療で現在注目されている抗体療法や、小分子を用いたチロシンキナーゼ阻害剤ではいずれも直接腫瘍縮小効果が報告されている。

シンポジウムではG1期を標的とする新規スルホニアミド系抗癌剤(E7070)：吉松賢太郎先生(エーザイ株式会社)、細胞周期阻害剤(UCN-01)：田村友秀先生(国立がんセンター中央病院)、EGFR tyrosine kinase 阻害剤(ZD1839)：中川和彦先生(近畿大四内)、抗EGFR抗体(C-225)：Dr. Mueser(メルク)、ヒト化HER2モノクローナル抗体(トラスツプマブ)：仁平新一先生(日本ロシュ)、抗CD20抗体：森島泰雄先生(愛知県がんセンター)、カリキアマイシン結合ヒト化抗CD33抗体(CMA-676)：竹下明裕先生(浜松医大)が発表された。いずれも興味ある化合物であるが低分子製剤と抗体の話題が主体となっている。分子標的治療を方法論的にみるとこれ以外にペプチド抗原+DC細胞、遺伝子治療、ウイルス治療などがあるものの作用点の面で未だブラックボックスが多すぎる事、臨床で用いる場合のリアリティに乏しい事などが問題点として指摘される。基礎研究、臨床試験のいずれにおいてもこれらの治療薬のサロゲートマーカーをいかに現実化するかが重要な研究課題であると痛感された。



がん遺伝子産物・シグナル伝達

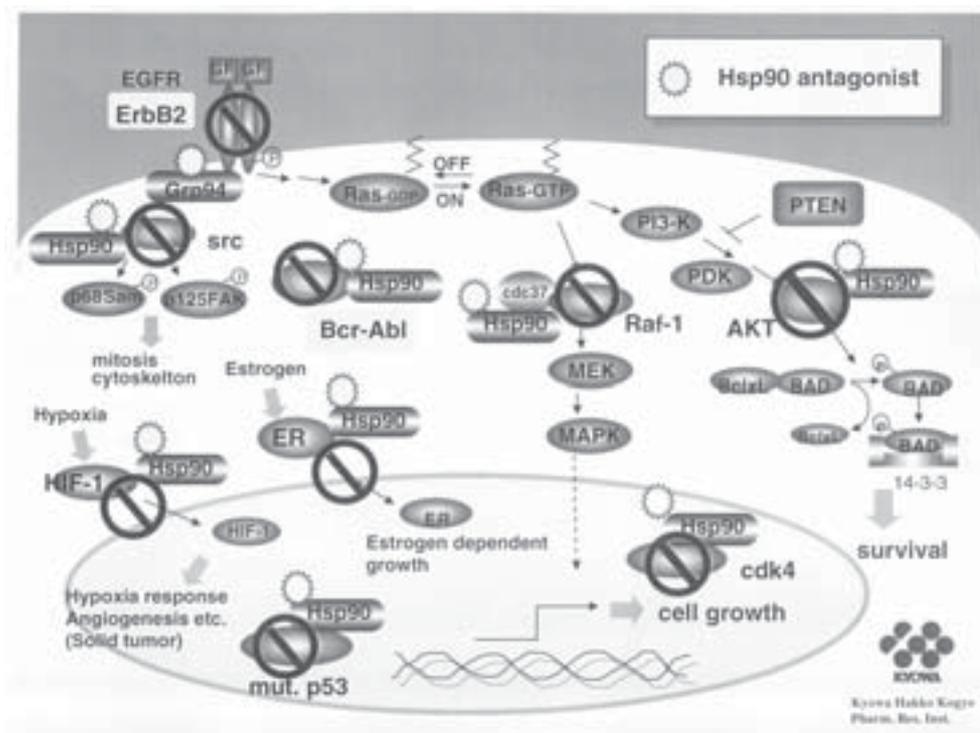
モデレーター 秋永 士朗 (協和発酵・医薬総合研)
上原 至雅 (国立感染研)

イントロダクション

がん遺伝子産物・シグナル伝達のセッションでは、Oral 7題、ポスター7題合計14題の演題があり、大まかに分類すると、Rasを含む低分子量G蛋白関連3題(S1-1、S1-2、PS1-5)、その下流のMAPK経路関連2題(PS1-6、PS1-7)、分子シャペロン関連5題(S1-4、S1-5、S1-6、PS1-1、PS1-2)、Cox-2関連1題(S1-3)、TGF-β関連1題(PS1-4)、AKT関連1題(PS1-3)および標的探索の観点からのMicroarray解析1題(S1-7)の発表があった。大変幅広い内容であるが、各々共通部分もあり、また新たながん治療の分子標的を考える上で多くのヒントが含まれていた。以下にいくつかの演題について解説する。

サマリー

樋田(愛知県がんセンター)らはプロスタグランジン生合成を司るCyclooxygenase 2(COX-2)の過剰発現が肺腺癌の~70%に検出されることおよびしばしば浸潤部位やリンパ節転移巣に強く発現されていることに着目し、COX-2阻害剤Nimesulideの非小細胞肺癌株での抗癌評価を実施した。COX-2阻害剤NimesulideはCOX-2を発現する非小細胞肺癌株に対し増殖抑制およびapoptosis誘導作用を示したが、COX-2を発現していない正常細胞に対しては作用を示さず、癌細胞選択的であることが確認された。また、NimesulideはSM-5887およびSN-38との併用で相乗効果を、Taxotereとの併用で弱



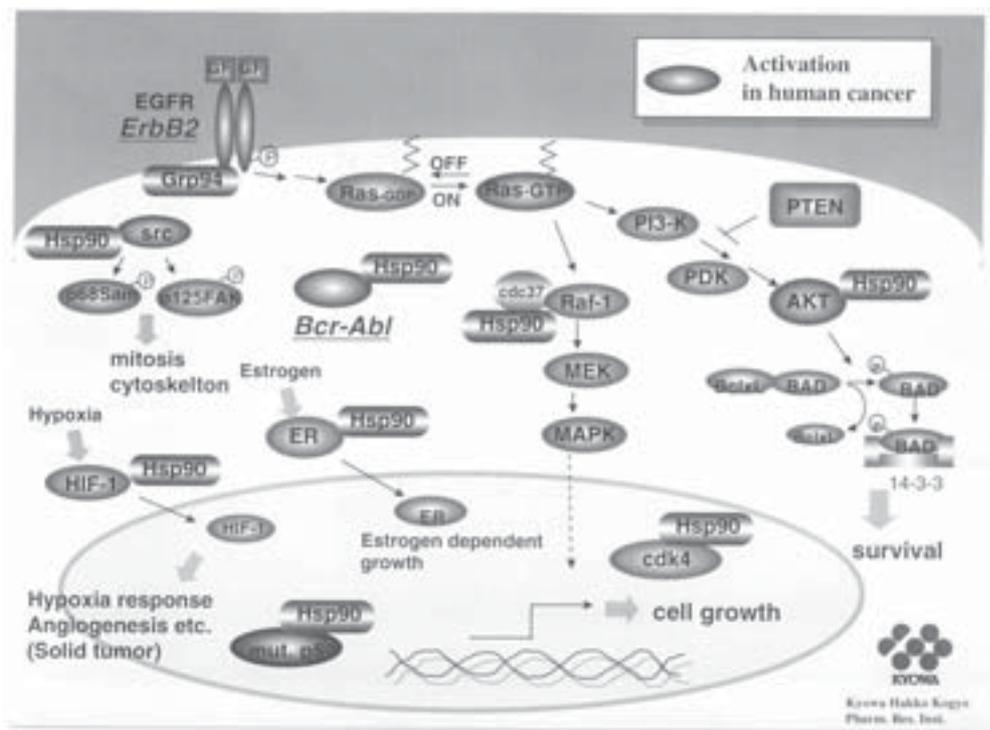
い相乗効果を、VP-16およびCDDPとの併用で相加効果を示した。以上より、COX-2が非小細胞肺癌のがん分子標的である可能性を示した。但し、作用濃度がやや高い点が懸念される部分であり、今後 *in vivo*での検証が重要である。

大西(奈良医大)はグリセロールが変異型 p53 (Ala143あるいはTrp248)によって賦与される放射線抵抗性を解除可能であることを培養細胞レベルで検証。更に同様な事象は温熱療法でも確認されている。実際の作用メカニズムは不明であるが、昨年の Scienceに出された Pfizerの化合物 (Science 286:2507 1999)の様に、変異型 p53のConformationを変換する可能性を示した。作用点は不明だが、HSP90の様な変異型 p53に特異的な分子シャペロンへの作用を考えている(証拠はないが)。また、Wortmannin 処理でグリセロールの作用が阻止されることから、p53のSer15のリン酸化の下流で起こる事象であるとの考えを示した。分子シャペロンのがん分子標的としての新たな可能性を示す点で注目された。

赤倉・吉田ら(東大・農学部)は温度感受性変異型 p53 (Val135)を遺伝子移入された細胞株を用いて、

許容温度(32℃)では野生型のConformationを取る p53分子は核内に局在するが、制限温度(37℃)では変異型の Conformation を取る p53分子が細胞質に局在することを見出し、そのメカニズムを解析した。制限温度で細胞質に留まる p53にはHSP90およびHSP70が結合していたが、これをLeptomycin Bで処理し核外移行を阻止した場合には、HSP90のみが結合した変異型 p53が核内に徐々に蓄積した。許容温度では野生型p53が核内に留まるが、その場合HSP90あるいはHSP70の結合は低いものであった。以上より、1) 変異型 p53はHSP90と結合した状態で核と細胞質をシャトルするが、細胞質ではHSP70にトラップされていること、2)野生型 p53はFreeの状態核と細胞質をシャトルする可能性が考えられた。がん分子標的として重要な位置を占める変異型 p53の細胞質と核との間のシャトルに分子シャペロンが重要な働きを示すとの新知見であり注目される。

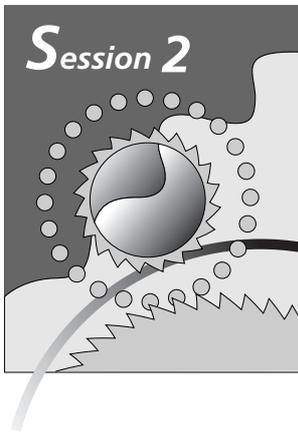
秋永ら(協和発酵・医薬総合研)はHSP90アンタゴニストの臨床標的腫瘍を明らかにする目的で、新規HSP90アンタゴニストであるRadicicol誘導体KF58333をProbeとして、HSP90 client proteinであ



るBCR-ABLチロシンキナーゼ(慢性骨髄性白血病の原因遺伝子産物)あるいはErbB-2チロシンキナーゼ(乳癌の予後不良因子)を高発現する細胞株を用いた解析を実施した。KF58333はヒト慢性骨髄性白血病K562細胞に対して*in vitro*でBCR-ABL蛋白の不安定化、分化誘導作用およびアポトーシス誘導作用を示し、更に同細胞を移植されたスキッドマウスにおいて明らかな延命効果を示した。ErbB-2を過剰発現するKPL-4乳癌細胞に対しては*in vitro*および*in vivo*でErbB-2蛋白の不安定化、AKTの不安定化およびアポトーシス誘導を示し、同時に強い抗癌活性が確認された。以上の結果より、HSP90アンタゴニストはこれらの癌腫に対して臨床的に有用である可能性を示唆した。

まとめ

今回発表された演題の中で、Radicicol誘導体の研究はRadicicolという化合物の発見とその後の研究の経緯を踏まえて考察すると興味深いものがある。すなわち、Radicicolは1953年に抗親真菌活性が報告された化合物であり、1990年代になって東大農学部の吉田稔らによってv-src tyrosine kinase阻害剤として再発見された経緯がある。親化合物自体はこのように古い化合物であるが、HSP90という新たな分子標的を見出した結果、誘導体合成により毒性が軽減されかつ*in vivo*での抗癌活性が飛躍的に向上した化合物(KF25706あるいはKF58333)が創製され、新たな抗癌剤の可能性を提示した。こうした経緯は新たな分子標的抗癌剤の開発の一つのプロトタイプとして、今後の研究の一つの参考になるものと思われる。



増殖因子、ホルモンレセプター、転写因子

モデレーター 梅澤 一夫 (慶應大)
酒井 敏行 (京都府医大)

1 増殖因子、ホルモンレセプター

増殖因子およびペプチド性ホルモンの細胞内シグナル伝達は癌遺伝子産物の作用と密接に関連している。そこで増殖因子、ホルモン下流のシグナル伝達因子のいくつかは格好の新しい抗癌剤分子標的と考えられている。

図1に主な増殖因子、ペプチド性ホルモン等のシグナル伝達経路を示した。PDGF、EGF、VEGF、HGFなど多くの増殖因子はチロシンキナーゼ活性を持つレセプターを刺激し、自己リン酸化の後、SH2 蛋白を介していくつかの経路を活性化する。Ras-MAPK 経路は増殖活性化の経路であり、標的として最も注目されている。PI3K-Akt 経路は特に、Aktがアポトーシス阻害蛋白であり、癌細胞に

多くみられるアポトーシス耐性に関与することが考えられ、今後、標的として期待される。癌抑制遺伝子 PTEN はこの経路を減弱させる。逆にインスリンに関してはPI3K-Akt経路が糖取り込みの活性に重要であり、増強は抗糖尿病剤につながる。最近、二次的に活性化される Src もアポトーシス耐性に働くことが報告された。視床下部、脳下垂体後葉、前葉から放出されるホルモンの多くは7回膜貫通レセプターと三量体G蛋白をシグナル伝達に使っている。エフェクターとしてはPLCβやアデニレートシクラーゼが多い。この経路は抗癌剤標的としてあまり注目されていないがPKCが活性化されることや、20年前報告されたように、cyclic AMPが癌化に抑制的に働くことから、有用

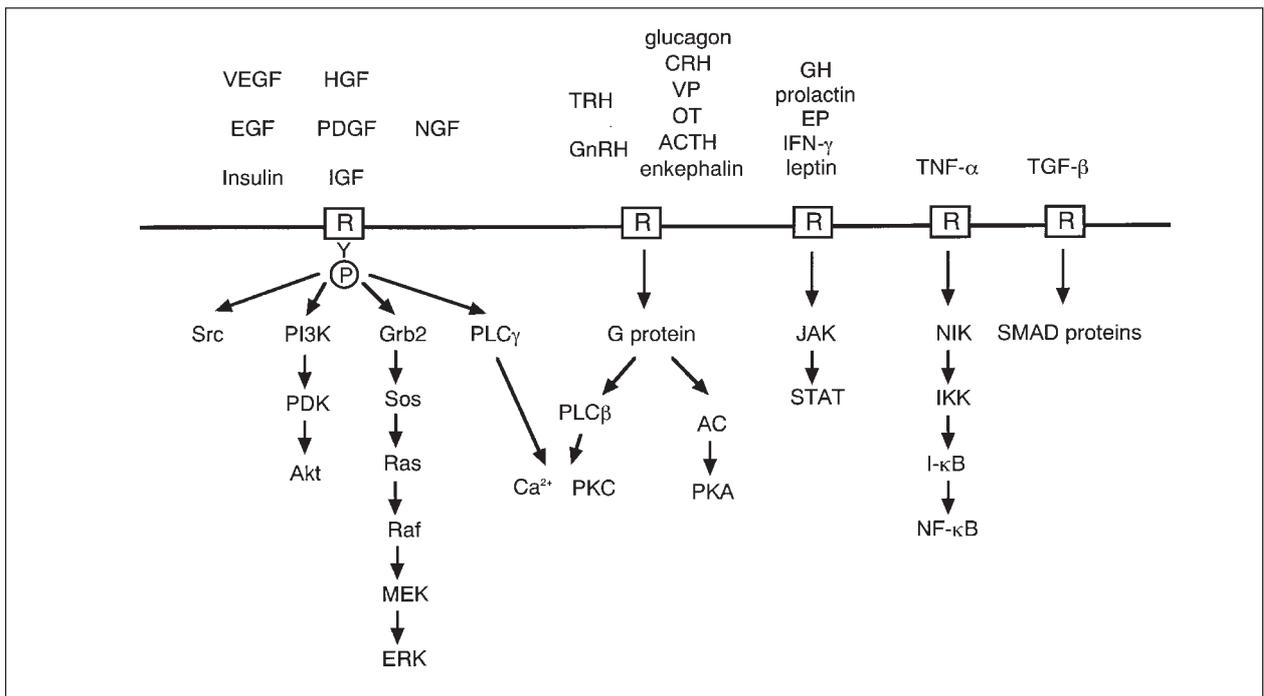


図1 増殖因子とホルモンの細胞内シグナル伝達

な可能性もある。生長ホルモン、プロラクチンや肥満防止のレプチンのレセプターはチロシンキナーゼを持っていないが、JAKのチロシンキナーゼを活性化する。このJAK-STAT系は一部の白血病(ALL)で活性化されていて、JAK2チロシンキナーゼの特異的阻害剤は*in vivo*モデルで抗癌活性がある。TNF- α はcaspase 8経路のアポトーシス誘導、JNK活性化、NF- κ Bの活性化を誘導する。図1に示したNF- κ Bの活性化経路はアポトーシス耐性を誘導することがある。AktはIKKを活性化することからPI3K-Akt系ともつながっている。このようにNF- κ Bは抗炎症剤のほか抗癌剤の標的としても可能性がある。TGF- β は転写因子SMAD蛋白群を活性化して働き、線維化を誘導したり、癌細胞にアポトーシスを誘導する作用がある。そこでTGF- β 作用の阻害剤、活性化剤のどちらも新しい型の抗癌剤として考えられる。

以上のように、増殖因子、ホルモンのシグナル伝達の中に、新しい抗癌剤の標的として、未開拓の因子が多く含まれている。

今回の発表で松本らはVEGFが破骨前駆細胞の運動能を亢進させることを示した。VEGFは骨髓球系細胞株Rawの運動能を活性化し、その時、PI3KとFAKの結合とFAKのリン酸化を誘導した。

wortmanninはVEGFの作用を阻害した。*in vivo*骨破壊モデルにおける阻害剤の効果が興味深い。糸川らはFlt-1を高発現させたNIH3T3細胞を用いて、チロシンキナーゼ阻害剤SU5416とSU6668の血管新生阻害効果を調べた。その結果、これらの薬剤は*in vivo*で腫瘍血管新生とマクロファージの遊走を抑制した。尾崎らは受容体型チロシンキナーゼの新しい阻害剤を用いて、経口投与による眼内血管新生モデルにおける効果を調べた。その結果、阻害剤はマウスの網膜血管新生を抑制し、一方、成熟血管に対する影響はみられなかった。糖尿病合併症などにも有用な研究であり、抗癌剤開発としてもユニークなルートであろう。松本らはHGFの分子内断片がHGFレセプターアゴニストとして働くことを見出した。断片はHGFによる癌細胞の遊走、浸潤を阻害し、さらにVEGFやbFGFによる血管新生モデルも阻害した。マウスに移植した肺癌、乳癌に対しても増殖、転移抑制効果を示した。有我らはアポトーシス感受性向上を目的として新しいNF- κ B活性化阻害剤をデザイン、合成した。合成したエポキシド化合物はTNF- α によるNF- κ Bの活性化を阻害し、*in vivo*で抗炎症効果を示した。さらにヒト白血球細胞のTNF- α に対する細胞死感受性を向上させた。

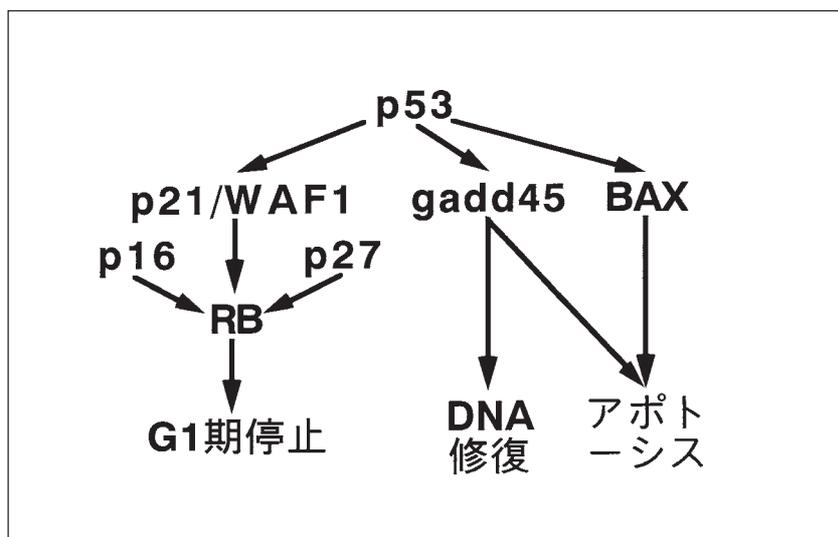


図2 P53による発癌抑制機構

2 転写因子

悪性腫瘍における転写異常の重要性発癌機構は分子レベルで最近になり急速に明らかにされてきた感があるが、その中でも1986年のThaddeus P. Dryjaらによる網膜芽細胞腫遺伝子(RB)が最初の癌抑制遺伝子として発見されてから、発癌機構の理解が飛躍的に進んだ。また、もう一つの重要な癌抑制遺伝子であるp53遺伝子の発癌抑制機構の解析により、ヒト発癌の全体像がかなり理解しやすくなってきた。これらのことから明らかとなってきたこととして、発癌は転写異常をその最も重要な原因の一つとして考えるべきであるという事実である。その理由を以下に述べる。

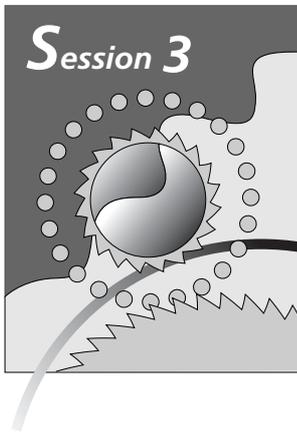
p53は転写因子として発癌を抑制することが知られている。その経路の主なものとして、図2に示すようにp21/WAF1、gadd45、bax遺伝子などを活性化することにより、それぞれ細胞周期におけるG1期停止、遺伝子修復、及びアポトーシスを誘導する経路が知られている。このp21/WAF1はサイクリン依存性キナーゼ(cdk)阻害因子であることから、癌抑制遺伝子である網膜芽細胞腫遺伝子(RB)産物を脱リン酸化型にする。この脱リン酸化型RBタンパクは活性化型であり、転写因子であるE2Fに結合することによりE2Fの転写活性化能を失活させる。このE2FはDNA合成を促進させる種々の遺伝子プロモーターを活性化させる転写因子であることが知られている。したがって、p53遺伝子が失活すると最終的にRBタンパクが失活することにより転写因子E2Fをフリーの活性化型にして、細胞周期をG1後期で停止させることができなくなり発癌に至ることになる。

ここで、p21/WAF1以外のcdk阻害因子としてp16やp27が知られている。p16はp53と同様に約50%の悪性腫瘍において失活が見られる最も重要な癌抑制遺伝子である。p27は多くの臓器の悪性腫瘍において、失活しているほど予後が悪いことが知られている遺伝子である。この他rasやmycなどの癌遺伝子も最終的にはRBをタンパクレベルで失活させると考えられている。これらのことから、RBはほとんどの悪性腫瘍においてタンパクレ

ベルでは失活していると最近では考えられている。上に述べたように、RBは発癌促進に働く転写因子であるE2Fを失活させることから、ほとんどの悪性腫瘍において、E2Fが活性化されていることが発癌において極めて重要な要因であると考えられている。もっともこれは重要なながらも転写調節の一側面であり、今回の発表では、発癌制御に関与する転写調節に関する多彩な内容の研究が紹介された。

今回の発表においては、酒井らが癌の治療剤や化学予防剤として、レチノイン酸同様に期待されながら、高カルシウム血症の副作用のために臨床応用が遅れていた活性型ビタミンD₃(VD₃)が、p27プロモーターにおいてはビタミンD受容体部位(VDRE)を介さずに、Sp1とNF- κ Bを介して活性化することによりp27を活性化する経路を見いだした。VD₃による高カルシウム血症はVDREを介することから、この経路を用いた薬剤開発により高カルシウム血症を除いたVD₃類自体の開発が可能になるかも知れない。杉山らはDNA塩基配列を正確に認識することによりアルキル化する薬剤としてピロロールイミダゾールポリアミドに注目して研究を行った。この研究は今後、任意の塩基配列を認識することにより遺伝子発現調節を行い、癌治療に応用しうる方向性を示している。横山らは、予定を変更して最近Natureに掲載されたデータに関する発表を行った。ヒストンのアセチル化と発癌機構或いは制癌作用に関して国際的にも注目されているが、転写因子であるATF-2がヒストンアセチル化活性を持っていることと、それがATF-2のリン酸化により影響を受けることを報告した。本田らはEckerラットの遺伝性腎癌の原因遺伝子であるTsc2遺伝子のプロモーター解析を行った結果、2カ所のEts結合配列が基本転写活性に重要であることを明らかにした。

以上から、転写調節研究を基礎的に進めていくことは重要であることはいうまでもないが、それらを癌治療の立場から吟味し直し、より臨床に応用しうる研究を積み重ねていくことが極めて肝要であるという印象を持った。



テロメア、テロメラーゼ、細胞周期、細胞骨格

モデレーター 矢守 隆夫 (癌研)
吉田 稔 (東大)

イントロダクション

増殖因子やホルモンなど細胞外の増殖刺激はシグナル伝達を通じて核へ伝達され、最終的に細胞周期や細胞骨格のダイナミックな変化へとつながる。がんの発生や進展に関わるシグナル伝達の異常は、最終的に細胞周期制御の異常という結果をもたらす。その最も重要なターゲットはRB(レチノブラストーマがん抑制蛋白質)であると考えられており、がん化における細胞周期の異常は、RB自身の異常のほか、サイクリンDの過剰発現、CDK阻害蛋白質 p16 の欠損などRB経路に多く見られる。一方、DNA損傷や微小管異常などの細胞内の情報は、いわゆるチェックポイントという監視機構によって認識され、最終的に細胞周期に負の信号として伝達される。こちらの経路でがん化における重要性がもっともよくわかっているのは、いうまでもなく p53 であろう。p53 は DNA 損傷やストレスに応答して細胞周期を停止させる一方、アポトーシスの誘導にも関与し、がん化を未然に防ぐ機能を持つ。多くのがんでRB経路とp53経路の双方が異常になっていることは、これら双方ががん化の重要な標的となっていることを示している。また、たとえば従来のノックアウトマウスの研究からがん化への関与が疑問視されてきた CDK 阻害蛋白質 p27 が、最近になって重要ながん抑制機能を果たすことが示されるなど、細胞周期制御に関与する様々な蛋白質が潜在的ながん化の標的になっている可能性も高く、新たな治療法を考える上でも重要である。

このセッションでは、広い意味で細胞周期や細胞骨格と関連した種々の分子が新しいがんの分子

標的となる可能性と新しい抗がん剤の候補について様々な角度から検討された。

サマリー

新家ら(東大・分生研)は新規テロメラーゼ阻害剤 GM95 の発見、構造決定、生物活性について報告した。テロメラーゼによるがん細胞のテロメア長の調節は、近年もっとも期待されているがんの分子標的である。限りある分裂能しか持たない正常な体細胞は、テロメラーゼ活性を発現しないため、分裂のたびにテロメア長が短縮し、最終的に細胞老化に至る。がん細胞はこれを克服して不死化するため、テロメラーゼを発現するように変化する。このようにテロメラーゼは、がんと正常とを識別し、選択毒性を発揮するための標的として理想的である。そのためその阻害剤の開発は世界的な競争となっているが、新家らが見いだした GM95 はその骨格構造が他に類を見ないものであったばかりでなく(図1参照)、その阻害活性が nM レベルという驚異的な強さであった。また、RNAを鋳型にする点で類似しているレトロウィルスの逆転写酵素と比較すると数千倍もの選択性が認められ、これまでに知られるテロメラーゼ阻害剤の中で最も強力かつ選択的なものであった。本化合物は実際にある種のがん細胞のテロメアを縮小させる効果を示した。今後詳細な作用機構解析と細胞レベルでの解析からテロメア、テロメラーゼの基礎生物学的な機能解明にも役立つと期待される。

渡邊ら(長崎大・薬)は低濃度の微小管作用薬が引き起こすG1期停止、細胞死とp27の関係を解析

し、p27の発現量の低いがん細胞ではチューブリン重合阻害に対する感受性が高く、逆にp27の発現量の高い細胞ではある程度抵抗性を示すことを見いだした。

洪ら(国立がんセ・研・薬効)はこれまで微小管作用薬が腫瘍血管透過性を増加させることを見いだしてきたが、今回、微小管作用薬TZT-1027の腫瘍血管への作用を各種サイトカイン遺伝子を導入した移植Lewis肺癌を用いて検討した。IL-6、TNF- α を導入した群では腫瘍血管の増殖亢進が見られたが、これらに対してTZT-1027は強い腫瘍血管破壊作用を示した。さらに腫瘍組織におけるTZT-1027投与前後のmRNA発現変化をマウスcDNAアレイを用いた解析も行い、いくつかの重要な変化が認められた。

吉田ら(東大・院・農)は抗腫瘍活性物質ハーボキシジエンの作用機構を細胞周期の観点から解析した。ハーボキシジエンは細胞に導入した様々な遺伝子のプロモーターを活性化するとともにがん細胞の細胞周期をG1, G2期で停止させる作用機構不明の抗腫瘍活性物質である。G1, G2期で停止する原因は、細胞周期のエンジンに当たるCDK2(G1期)、CDC2(G2期)という2つのプロテインキナーゼの活性化を阻害するためであり、そのメ

カニズムは、CDK阻害蛋白質p27の過剰な蓄積にあると考えられた。また、興味深いことに本物質で処理した細胞中には、C-末端の一部が欠失した約22 kDのp27分子も蓄積する。この欠失分子はプロテアソームによる分解に必要な領域を欠き、CDK阻害に必要なCDK結合領域を保持することから、安定にCDKを阻害する蛋白質として機能することが推定された。従ってハーボキシジエンによる細胞周期停止は、従来にない新しいメカニズムであると考えられ、本物質の標的分子を解明することは、新たながんの分子標的の同定に重要であると考えられる。

星野ら(長崎大・薬)はERK-MAPキナーゼ系と細胞内p27量の関係について明らかにした。以前よりERK-MAPキナーゼ系を遮断するPD98059処理によってG1期停止が認められることを報告してきたが、今回このG1期停止にp27の細胞内蓄積が関係していることを見いだした。ERK-MAPキナーゼ系が恒常的に活性化されているがん細胞では、PD98059処理で顕著にp27が増加する。また、ERK-MAPキナーゼ系を脱リン酸化酵素MKP-3で抑制することでもp27が誘導された。ERK-MAPキナーゼ系の遮断によるp27の増加は、分解抑制である可能性が示された。

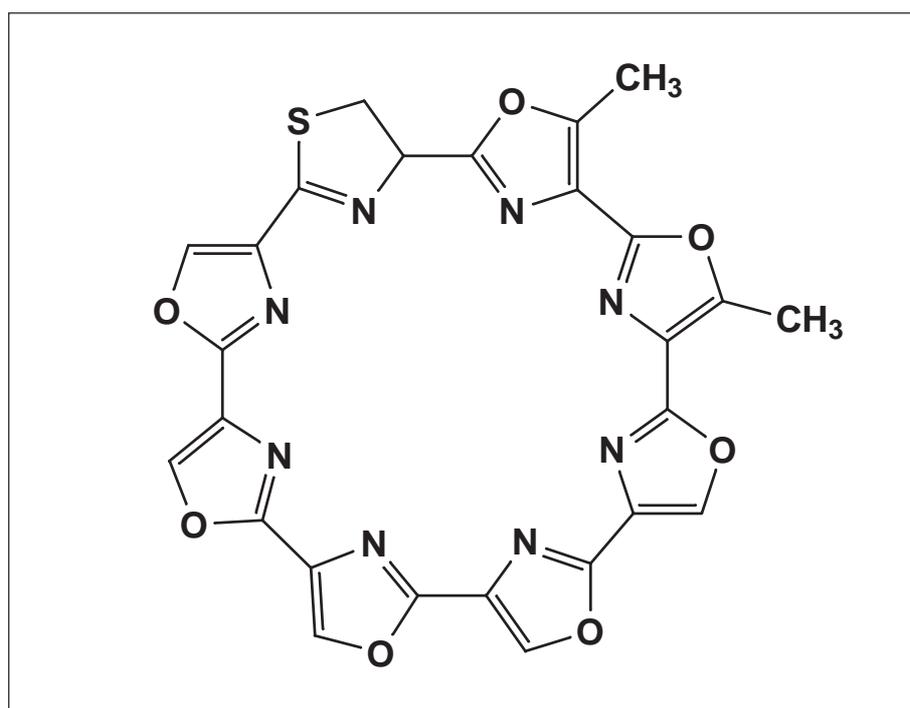


図1 新規テロメラーゼ阻害剤 GM95

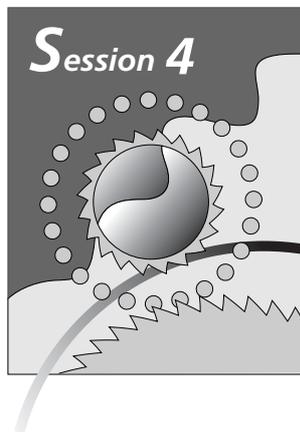
杉山ら(協和発酵)はインドロカルバゾールアルカロイドの一種であるUCN-01がDNA損傷薬と併用することにより強い殺細胞効果を示すことについて、細胞周期チェックポイント観点から解析した。UCN-01はp53機能欠損細胞においてCDDPなどのDNA損傷を引き起こす抗がん剤で誘発されるS期、G2期集積を解除し、細胞周期を進行させることで致死効果を生む。この効果が動物実験での抗腫瘍活性に関与することを確認するため、移植がん組織での細胞周期分布を解析したところ、CDDPによる細胞周期停止を解除し、そのことでCDDPの抗がん活性を増強していることが確かめられた。以上の結果からUCN-01はCDDPとの併用が臨床的に有用であると考えられる。UCN-01によって解除されるDNA損傷チェックポイントには、UCN-01感受性のプロテインキナーゼの存在が示唆される。

石田ら(愛知がんセ・研・化学療法)はトポII阻害剤ICRF-193による染色体不分離に対するチェックポイント(+)および(-)のBalb/3T3細胞を分離した。チェックポイント(-)の細胞は、(+)細胞に比べてICRF-193に耐性であった。やはりチェックポイントに関与するCDK阻害蛋白質p21の(+)および(-)のHCT116細胞を用いて同様の実験を行うと、逆に(-)細胞がICRF-193感受性となった。これはBalb/3T3細胞がICRF-193処理によってsenescenceが誘導されるのに対し、HCT116細胞ではアポトーシスが誘導されることと関連している可能性が考えられた。

まとめ

この領域で新たな分子標的治療薬を開発していくためにはいくつかの戦略が考えられる。(1)すでに抗がん剤の標的として明らかな分子に対してより有効な阻害剤、より有効な投与条件を得る(応用研究)、(2)基礎研究から提案された分子標的に対して新たな阻害剤を得る(基礎→応用)、(3)細胞レベルのスクリーニングで得られた作用機構不明の活性物質の標的を同定することによって新たな分子標的を提案する(応用→基礎)。(1)

では微小管作用薬やS期阻害剤などで試みられており、(2)の例としては、テロメラーゼ阻害剤、MMP阻害剤などが挙げられる。(3)では、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤やHsp90阻害剤がその例であろう。おそらくどの戦略が正しいということではなく、これらの方向はいずれもバランスよく進めていく必要があると思われる。今回のセッションにおいても、いずれの方向からの研究も積極的に進められていた。なかでもテロメラーゼ阻害剤の強力で選択的なものが発見されたことは特筆すべきであり、今後の進展が期待される。



転移・浸潤、サイトカイン、分化抗原・分化誘導

モデレーター 石塚 雅章 (微生物研)
本間 良夫 (埼玉がんセ)

イントロダクション

癌の転移・浸潤に関わる分子標的は、最近の血管新生の研究からも理解されるように、従来考えられていたよりも多岐に亘って想定できることが明らかにされてきた。それゆえに、このセッションに示される研究からは、治療に関わる標的が明らかにされる可能性があるといえる。今回の総会では、口演およびポスター発表を含めて、癌細胞の接着あるいは血管内皮細胞の接着、さらには転写因子とその標的も多様である。いずれの標的が想定されるにせよ、臨床のヒト癌の転移メカニズムを反映し、さらにはそのモデルを開発し検証することが今後特に大切な課題であると考えられる。本研究会から真の標的が提示され、創薬へと繋がっていくことを期待したい。

分化誘導療法で現在臨床的に有効なのは、レチノイン酸による急性前骨髄球性白血病(APL)の治療だけである。しかし他の白血病にも応用可能であると期待されている。白血病を、がん遺伝子により血液細胞の増殖・分化の調節機構が乱され分化のプログラム進行が阻止されて未熟な細胞が異常に増殖している状態と解釈することが出来る。分化誘導剤が、白血病の原因となっている"がん遺伝子"の発現または機能を抑制し本来血液細胞が持っている分化のプログラムを正常に進行させたとみなせる。それにより白血病患者は白血病の状態から回避できるというのが分化誘導療法である。

結果として分化誘導現象を観察しているがその本質は"がん遺伝子"の制御にある。白血病細胞が正常のプログラムに沿って分化したか否かは本質

的な問題ではなくなる。"がん遺伝子"の発現を制御し細胞内の増殖・分化の調節機構を正常化し"脱がん"に導く新しい療法に対し、Warrellらは最近、分化誘導療法をより包括的に捉え、"targeted transcription therapy"という考えを提唱している。現在、転写調節機構の分子レベルでの解明が急速に進んでいるのでこれらの基礎的な知見から新たな分化誘導剤を開発する戦術が次々と考案されてくると期待される。このような観点からも、既知および新規の分化誘導物質の作用メカニズムを検討することも必要であろう。

サマリー

川田(微化研・化療研)らは、PP2Aタイプのセリン/スレオニンフォスファターゼ特異的阻害物質 Cytostatin による癌転移抑制機構について報告した。Cytostatinは癌細胞の接着も阻害するが、それに加えてCytostatinがNK細胞を活性化することでマウスB16メラノーマの肺転移を抑制することを明らかにし、そのNK活性化にPP2Aの阻害が深く関与する可能性を示唆した。南口(微化研・化療研)らは、血管新生の標的としてインテグリン α V β 3に着目し、血管内皮細胞の細胞外基質ビトロネクチンへの接着を阻害する物質の探索を行い、微生物代謝産物からAureothricin、Thiolutin、ThioaurinなどのPyrrothine群物質に活性を見出した。その中でThiolutinはマウス背部皮下法(DAS)でS180癌細胞による血管新生を抑制し、さらに作用機構の解析からThiolutinはインテグリンのシグナル伝達に関わるタンパク質パキシリンを特異的に減少させることを明らかにした(図1)。本研究が

ら血管新生に関与する接着阻害物質として低分子物質の開発が可能であることが示唆された。村上(大鵬薬品)らは、新規安息香酸誘導体TAC-101が転写因子AP-1の作用を阻害することを見出した。AP-1を構成するc-junの増加が肺癌のリンパ節転移と相関することから、マウス肺癌Lewis lung carcinomaの肺移植による縦隔リンパ節転移モデルを開発し、TAC-101がリンパ節転移を抑制し、さらにCDDPとの併用で抗腫瘍効果を増強することを明らかにした。石橋(九州大)らは、低酸素環境下でVEGF産生が転写因子AP-1を介することに着目し、AP-1結合部位を含む合成二本鎖DNAをHVJ-リポソーム法により核内に導入しVEGF産生を抑制できることを報告した。

井口(九州がんセ)らは、ヒト肺癌細胞が副甲状腺ホルモン関連ペプチド(PTHrP)を産生し、これが悪液質の発症に深く関与していることを明らかにした。このPTHrPの産生制御が癌治療に結びつく可能性を示した。固形癌細胞の分化誘導の研究が白血病細胞の場合に比べ少ないのは、その原因の一つは固形癌細胞の分化の良いマーカーが無いことによる。産業医大のグループはGal NAc転移酵素3が腺癌細胞の分化の良いマーカーになりうることを示した。太田ら(産業医大)は、MCF-7乳癌細胞が分化にともないこの酵素の発現を著しく誘

導することを明らかにした。乳癌だけでなく腺癌一般にわたり分化のマーカーになりうること、さらには予後因子としての有用性も胃癌(鬼塚ら、産業医大)および大腸癌(柴尾ら、産業医大)において示した。今後のこの研究の進展に期待したい。分化誘導療法が臨床的に確立しているのは、前述したようにAPLだけである。レチノイン酸だけの治療では再発が認められることから、抗癌剤との併用chemo-differentiation therapyが定着しつつある。この場合、どの抗癌剤と併用するのがもっとも良い組み合わせであるかは明らかになっていない。急性骨髄性白血病の治療剤の中心的立場にあるAraCはAPLに対しては有効でないが、そのdeaminase耐性の誘導体(特にDMDC)はAPL細胞にも有効であった(新津ら、埼玉がんセ)。この誘導体がAPLに対するchemo-differentiation therapyの有効な抗癌剤としての可能性を示した。山口ら(埼玉がんセ)は、細胞の分化増殖抑制の調節機構には生物種をはるかに越え共通のメカニズムも有ると考え、植物の分化増殖を制御する物質のヒト白血病細胞の分化への効果を検討した。植物生長制御物質として単離されたcotylenin Aが骨髄性白血病細胞を単球マクロファージに効果的に分化誘導することを報告した。

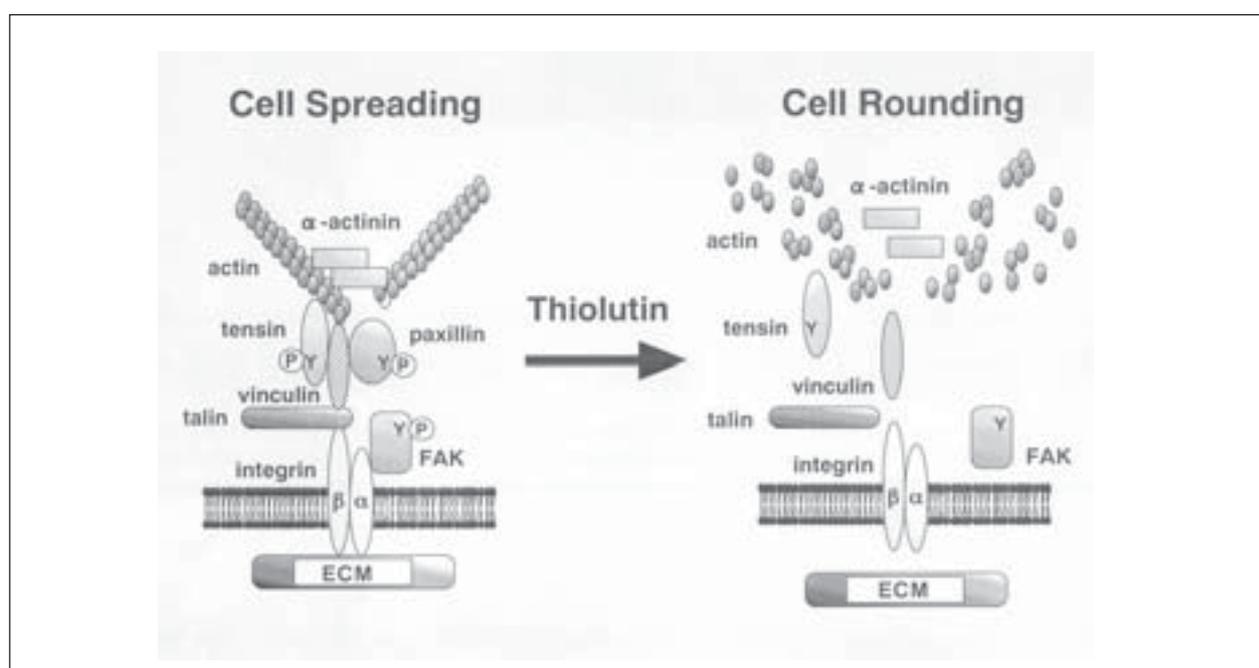
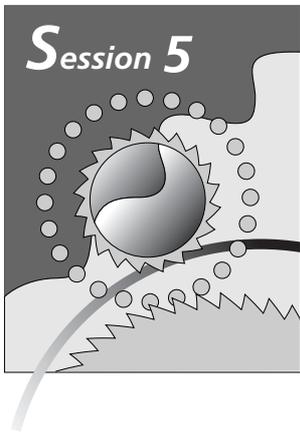


図1



耐性因子・感受性因子 I

モデレーター 西山 正彦 (広島大・原医研)
松田 彰 (北大・薬)

イントロダクション

抗癌剤耐性は、抗癌剤という外的ストレスに対して、多因子、あるいはそれらが連関して機能する腫瘍細胞の複雑な自己防御反応である。したがって、抗癌剤耐性・感受性規定因子は、薬剤標的、活性・不活性化酵素、薬剤膜輸送蛋白などの薬理学的因子にとどまらず、広く細胞の生死に関わる因子すべてを策定対象に含むことになる。その範囲は年々深く広く拡大している。本セッションの発表も各々の研究機関・施設が最も得意とする分野での新知見で、内容はきわめて多岐にわたった。O⁶-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ (MGMT)に関する2題をのぞき、全て

異なる因子についての報告であり、対象抗癌剤や新たな因子の同定と既知因子の詳細な機能解析という研究目的の相違を考慮すればいずれの演題も完全に独立した発表であった(図1)。

サマリー

2'-デオキシシチジン (2'-dCyd)誘導体の耐性規定因子としてdCyd キナーゼとシチジンデアミナーゼが広く知られている。小幡ら(金大・がん研、北大・薬)は、2'-dCyd誘導体CNDAC、DMDC、Ara-Cの獲得耐性細胞でdCydキナーゼ活性が著減していることから、dCydキナーゼの遺伝子異常の詳細な検討を行い、exon 5の欠損が共通して存在する

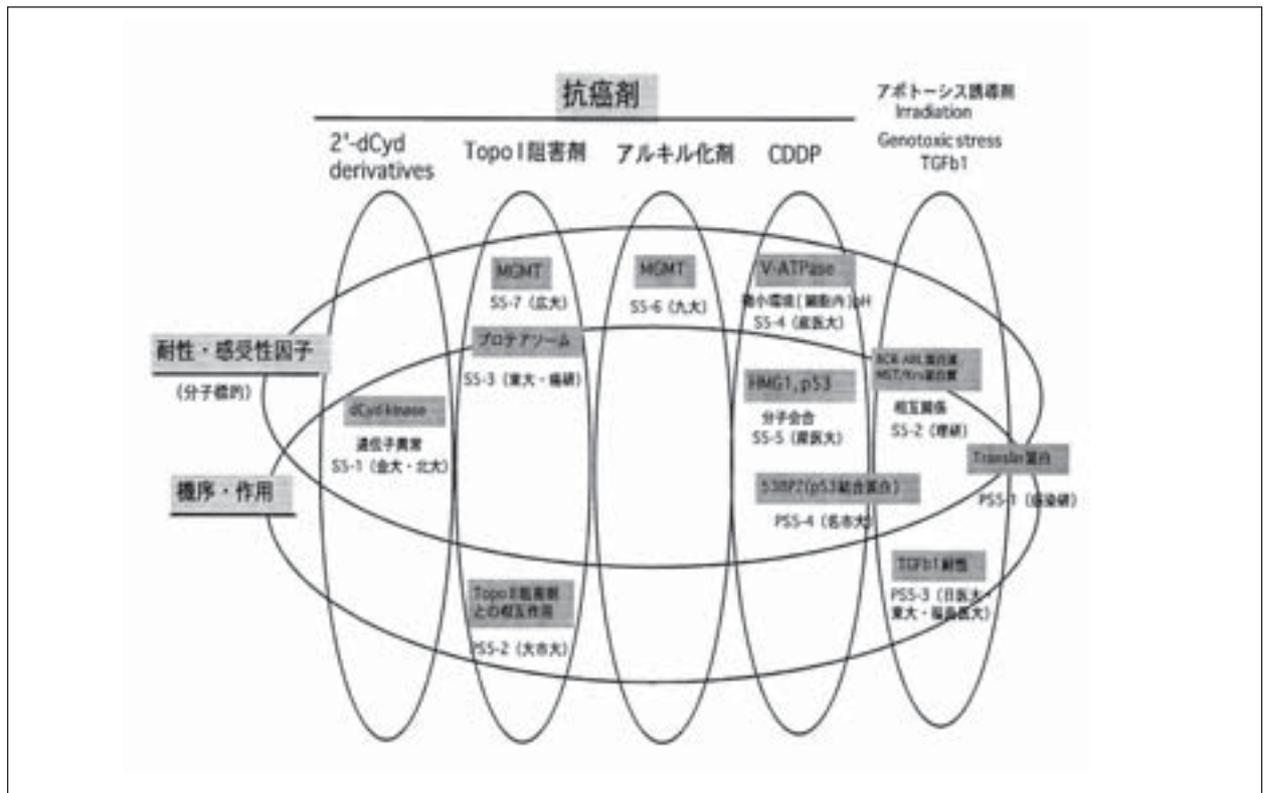


図1

ことを明らかにした。しかしながら、ヒトメラノーマ細胞のDMDC、Ara-C耐性細胞では exon 5 の欠損はなく、新たに各々 exon 4、3 の欠損が確認された。dCyd キナーゼの遺伝子異常が 2'-dCyd 誘導体の耐性獲得に極めて重要な役割を担っていることは明らかであり、今後、それら遺伝子異常と同酵素活性との直接的関係の証明研究や、耐性に関わる背景因子が異なる細胞での検討へと展開していくものと思われた。

抗癌剤とアポトーシスの両者を切り離して議論することは困難である。浜本ら(理研・抗生物質)は、抗癌剤耐性規定因子のひとつと考えられている *bcr-abl* 融合遺伝子の詳細なメカニズムについて、アポトーシス誘導物質 cytotrienin A などを用いた検討結果を報告した。K562細胞におけるアンチセンスオリゴヌクレオチドによる BCR-ABL 発現の抑制実験は、BCR-ABL が MST/Krs を介して抗癌剤耐性に関与している可能性を示し、慢性骨髄性白血病の化学療法にあらたな示唆を与える結果と思われた。MST/Krs の活性化阻害の詳細な機構、さらにはそれ以外の機能などアポトーシス誘導に関わる BCR-ABL の役割が今後さらに明らかにされていくものと思われる。

トポイソメラーゼI(トポI)阻害剤は大腸癌など多くの固形腫瘍の化学療法で中心的役割を果たしている。富田ら(東大・分生研、癌研・癌化療セ)は、トポI阻害剤であるカンプトテシン(CPT)の効果減弱に関して、トポIのプロテアソーム依存的な分解が重要な意味をもつことを示した。さらに、プロテアソーム阻害剤によりCPTによるトポIの発現低下が抑制され、効果が増強されることも明らかにした。プロテアソーム阻害剤はトポII阻害剤の効果をも増強することが報告されている。トポイソメラーゼ阻害剤の効果増強のための分子標的としてのプロテアソームの詳細な検討は、臨床に大きく貢献しうるものと期待される。

シスプラチン(CDDP)の臨床における重要性についてはあえて述べるまでもない。村上ら(産業医大・分生)は、新たにCDDP耐性に細胞内の微小環境 pH、その調節因子としての vacuolar type H⁺-

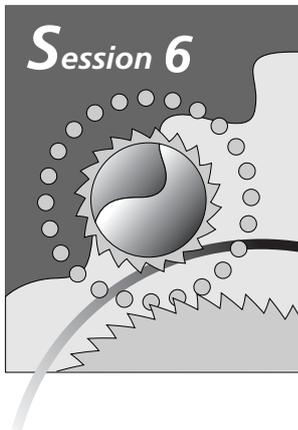
ATPase (V-ATPase)が深く関わることを報告した。従来の報告と全く異なる新しい耐性規定因子を示すものと高く評価される。なぜ細胞内のアルカリ化によってCDDPのDNA架橋形成が抑制されるのか、今後の詳細な検討が注目される。V-ATPaseのみではなく、同教室では非常に幅広いCDDP耐性機構の解明研究が行われている。今村らは、CDDP耐性細胞で高発現する HMG1 について、CDDPにより修飾された DNA との結合に関する詳細な検討を報告した。HMG1がCDDP修飾DNAを認識して結合し Target DNA の構造変化を引き起こして p53 の DNA 結合を促進するのではなく、p53 が HMG1 の DNA 結合能を増強させることが免疫沈降法、Pull down assay などを通じて明らかにされた。

また、抗癌剤耐性・感受性を規定する要素のひとつにDNA損傷の修復がある。MGMTはDNA分子中のグアニン塩基のO⁶位のアルキル化による障害を修復する酵素であり、ニトロソウレア系抗癌剤を中心としたアルキル化剤の耐性規定因子として知られている。作見(九大・生医研・生化)は、MGMT 遺伝子欠損マウスにダカルバジン、ACNU、サイクロフォスファミドを投与すると前二者の効果が増強されることを示した。アルキル化剤の投与前の効果・有害事象の予測にMGMTが有用なマーカーとなることを示唆する結果と評価された。一方、岡本ら(広島大・原医研)は、新たにこのMGMTがトポI阻害剤である塩酸イリノテカン(CPT-11)や新規開発CPT誘導体DX-8951fの耐性にも深く関わっていることを示した。機序の詳細はいまだ不明であるが、MGMT活性阻害がそれらトポI阻害剤の効果に有意な増強をもたらすことも明らかにした。CPT誘導体の応用の幅を大きく広げうる知見であり、今後の研究の進展が期待される。

まとめ

抗癌剤耐性研究は、新たな耐性因子の同定、詳細な機序の解明と確実に進化している。本セッションでも、様々な機構、関与因子が明らかにさ

れ、新たな分子標的の候補が報告された。抗癌剤耐性・感受性研究の底の深さを実感させる内容であったが、こうした研究成果を活かすには、その重要性の序列化、あるいはその起点の解析が必要であると思われる。多くの名優が参加する演劇であっても主役、脇役、そして場面場面での役割分担は明確である。さらにはこれを束ねるプロデューサーがおり、幹となる原作・脚本が存在する。そうした意識を持った解析・研究も重要な意味を持つ。次年度も今年度にまして新しい知見が報告されることと思うが、さらなる研究の進展を期待している。



耐性因子・感受性因子 II

モデレーター 秋山 伸一 (鹿児島大)
植田 和光 (京大)

細胞が生存するためには、調節された選択的な分子の膜通過が要求される。膜輸送は特定の膜輸送蛋白質によって行われ、これらの膜輸送蛋白質は限られた数のファミリーに分類することができる。ATP binding cassette (ABC)トランスポータースーパーファミリーはこれらの中で最も大きく多様なファミリーである。ABCトランスポーターは、重要な生理的機能に関係しているだけでなく、P-糖蛋白質、MRPなどは多剤耐性などの臨床的な問題と関係していることから注目されている。

P-糖蛋白質は、4つのドメインから成っている。このうち2つは疎水性が高く、各々に6ヶ所の膜貫通部位を持つ膜貫通ドメインである。この膜貫通ドメインは輸送基質が膜を通過する通路を形成し、

多くのトランスポーターの基質特異性を決定する部位と考えられている。他の2つのドメインは細胞膜の細胞質側に位置し、ATPと結合し、ATP加水分解を輸送過程に結びつけるATP結合ドメインである。ATP結合ドメインには、ヌクレオチド結合蛋白質にみられる2つの短い基本的配列(Walker Motifs)がある。MRP1はさらにもう1つの膜貫通ドメインをN-末側に持っている(図1)。MRPにはその他に6種類のisoformsの存在が明らかにされている。そのため、MRPをMRP1とし、isoformsをそれぞれMRP2、MRP3、MRP4、MRP5、MRP6、MRP7と呼ぶことが提唱されている。MRP1、MRP2、MRP3とMRP5、が抗癌剤耐性に関与していることが報告されているが、MRP4、

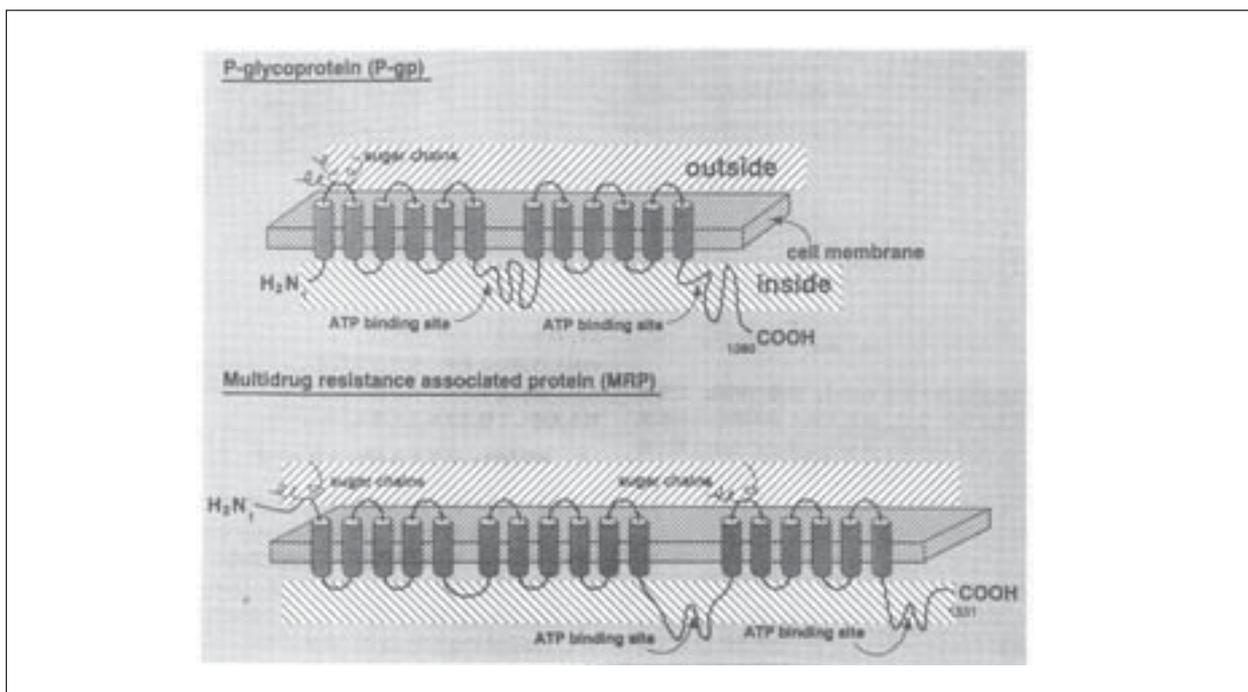


図1 P-糖蛋白質とMRP1の推定二次構造

MRP6MRP7については不明である。最近、mitoxantrone や doxorubicin/verapamil に耐性な細胞に BCRP/MXR/ABCP と名付けられたハーフサイズの (6ヶ所の膜貫通部位と1つのATP結合部位をもつ) ABCトランスポーターが発現していることが見出された。現在までに抗癌剤耐性に関与すると報告されたABCトランスポーターは6種類存在する (表1)。

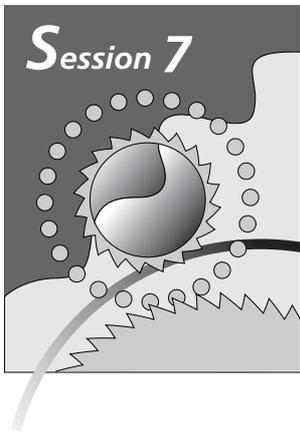
青木らは海洋生物由来のステロール(agosterol A)が、P-糖蛋白質、MRP1に直接作用してその機能を阻害し耐性克服作用を示すこと、さらに、agosterol Aには細胞内グルタチオン濃度を低下させる作用のあることを明かにした。植田らはMRP1の2つのATP結合部位(NBF)の機能を調べ、加水分解がほとんどNBF2だけでおこっていることを明らかにし、P-糖蛋白質に関しても2つのNBFの役割の再検討を行っていることを報告した。鈴木、杉山は、ラットMRP2の部位突然変異体を作成し、MRP2の膜貫通領域6および11に存在するカチオン性アミノ酸が基質認識、輸送に重要な役割を果たすことを示した。MRP3については最近抗癌剤耐性との関連性が明かにされたが、3つの演題が発表された。高田らはMRP3が胆汁うっ滞時に肝臓で発現

が亢進することなどから、MRP3の発現調節機構を解析し、転写開始点の上流-127から-23ntがMRP3の発現に重要であること、Sp1が5'-上流域へ結合しMRP3の転写調節に重要な役割を有することを示唆した。秋田らはヒトおよびラットのMRP3の種差を検討し、基質特異性は類似しているが、顕著な種差が胆汁酸においてみられること、ヒトおよびラットの胆汁酸の組成は異なっており、MRP3の基質特異性の種差が生理的状态に即していることを示した。内海らは、ヒトMRP3の基質特異性と腫瘍での発現を調べ、極性細胞LLC-PK1に発現させるとエトポシドに耐性になること、大腸癌、肝癌患者では、正常組織でMRP3の高発現が認められ、腫瘍部位では発現のレベルが正常部より少し低下していることを示した。岡らは、SN-38で選択したBCRP発現肺癌細胞を用い、BCRPがSN-38を細胞外へ排出し癌細胞のSN-38耐性に関与していることを示唆した。西尾らは、薬剤を作用させた薬剤感受性、耐性細胞の遺伝子発現プロファイリングをcDNAマイクロアレイで検討することにより薬剤の作用点や耐性に関わる遺伝子が選択できる可能性を、新規ピラゾロアクリドン系化合物を用いて示した。

表1 薬剤耐性細胞に発現しているABCトランスポーター

トランスポーター	耐性への関与	輸送基質
P-糖蛋白質	多剤耐性	疎水性薬剤 (植物アルカロイド、抗癌抗生物質)
MRP 1 (Multidrug Resistance-associated Protein)	多剤耐性	有機アニオン (グルタチオン抱合体、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体など)
cMOAT (canalicular Multispecific Organic Anion Transporter) = MRP2	VCR, Cisplatin, SN-38	有機アニオン (グルタチオン抱合体、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体など)
MRP3	エトポシド、テニポシド、MTX	有機アニオン (グルクロン酸抱合体、グルタチオン抱合体)
MRP5	6MP, Thioguanine, PMEA	有機アニオン(グルタチオン抱合体), ヌクレオチド誘導體
BCRP (Breast Cancer Resistance Protein)	ミトキサントロン、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、トポテカン、SN-38	

今後、抗癌剤耐性を担うトランスポーターはさらに数が増えると考えられる。それらのトランスポーターの輸送機構の分子レベルでの解析、生理機能の解明、輸送阻害による耐性の克服、機能的遺伝子多型など、多くの興味ある課題が残されている。



アポトーシス

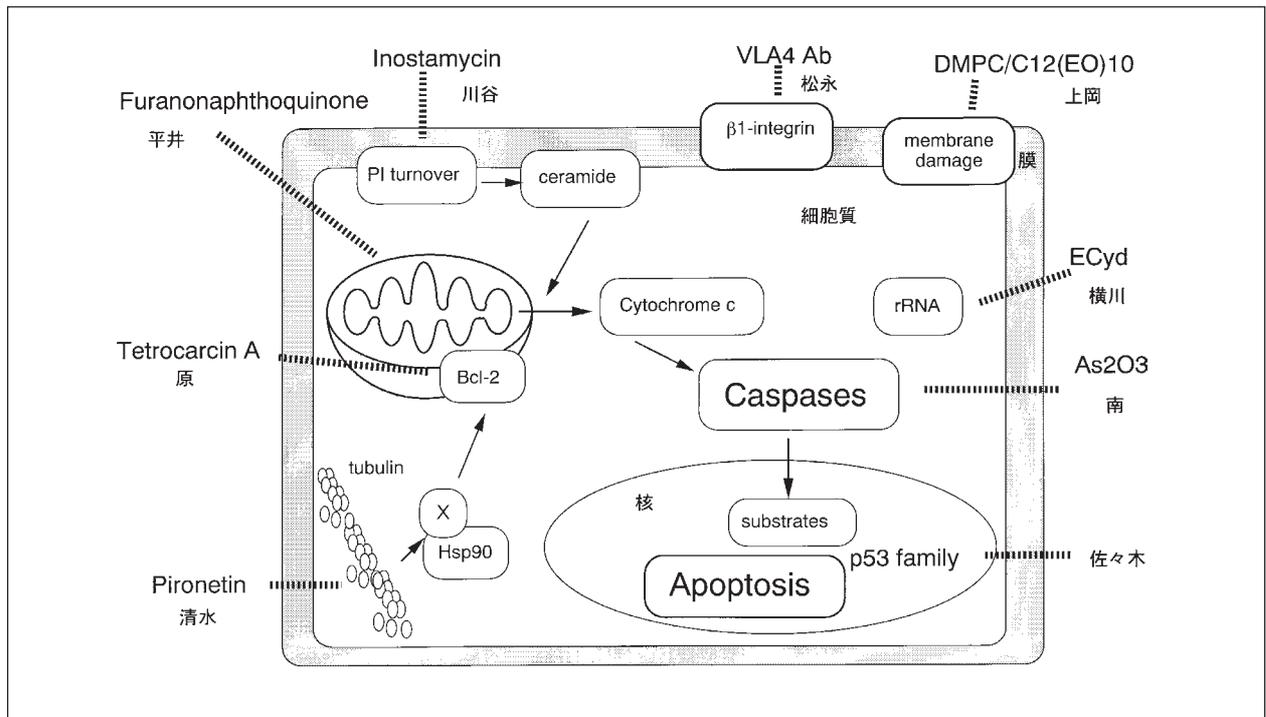
モデレーター 長田 裕之 (理研)
内藤 幹彦 (東大・分生研)

イントロダクション

がん細胞は、微小環境を逸脱して増殖すること、さらに遠隔地へ転移することが問題である。したがって、悪性細胞の分化誘導、がん細胞の増殖阻止およびアポトーシス誘導、転移抑制などが抗がん剤の分子機構として有望であると考えられる。今年のアポトーシスのセッションは、まとめの図からも分かるように、新規化合物を含む様々なアポトーシス誘導剤の誘導機構に関する報告が多かった。アポトーシスに至るには様々な経路が存在するが、ある薬剤のアポトーシス誘導機構を解明することで、どのような癌にその薬剤が使用できるかを予測できることはがん化学療法にとって重要なポイントとなる。

発表のサマリー

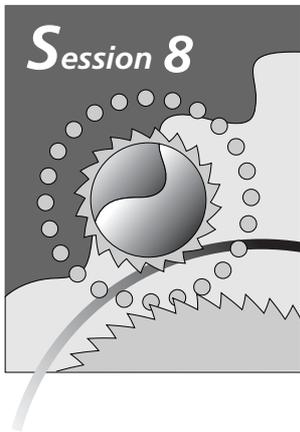
微小管重合に異常が生じると、その異常を認識してアポトーシスが誘導されるが、清水ら(理研)は、その監視タンパク質が、熱ショックタンパク質Hsp90と結合していることを示唆するデータを発表した。川谷ら(慶大)は、リン脂質代謝阻害剤Inostamycinを用いて、PKCにより制御されているセラミド合成を介してアポトーシスが誘導されるという新しいアポトーシス誘導のメカニズムを明らかにした。また、濾胞性リンパ腫をはじめ、幾つかの癌細胞でBcl-2の過剰発現が報告されているが、原ら(協和発酵)は、Tetrocarcin AがBcl-2の機能を阻害することでアポトーシスを誘導する可能性を報告した。最近急性前骨髄性白血病



(APL) に対し As₂O₃ (ヒ素) が治療に使用され有効な治療効果を示しているが、南ら(名大)はヒ素がCaspase8を活性化しAPL細胞にアポトーシスを誘導することを発表した。松永ら(札医大)は、急性骨髄性白血病(AML)細胞はVLA4を介して骨髄stroma細胞と接着する事により生存シグナルを受け取っており、これが化学療法後の微少残存腫瘍の原因となっている可能性を示した。佐々木ら(札医大)は各種大腸癌細胞にp53類似遺伝子を導入し、アポトーシスが誘導される細胞、G1arrestが誘導される細胞に分類されることを報告した。上岡ら(熊本工大)はポリオキシエチレンアルキルエーテルを含むハイブリッド型リポソームが担瘤マウスの治療実験において延命効果を示すことを報告した。平井ら(金沢医大)らは、Furanonaphthoquinone誘導体のFNQ3が活性酸素を生成する事により、腫瘍細胞に選択的にミトコンドリア変性を誘導し細胞死を引き起こすことを報告した。横川ら(岡山大)は、3'-EthynylcytidineがrRNAの断片化を伴いアポトーシスを誘導すること、このrRNAの断片化にはRNaseLが関与することを示した。

まとめ

この研究会の特徴のひとつは、アポトーシスのメカニズムそのものに関する研究発表よりも、アポトーシスを誘導する化合物の作用機序とその分子標的に関する研究に重点が置かれていることであろう。その意味からも今年さまざまなアポトーシス誘導剤の分子標的と作用機序に関する発表が行われ、興味深い研究が多かった。今後はこれらの研究成果を土台に、アポトーシスの制御を癌の治療にいかに関与していくかを考えていく必要がある。



遺伝子治療、腫瘍免疫

モデレーター 石田 禎夫 (札幌医大・1内科)
曾根 三郎 (徳島大・3内)

イントロダクション

近年の遺伝子導入法の進歩により、米国を中心に遺伝子治療の臨床研究が広く実施されるようになった。癌に対する遺伝子治療の効果をより確実なものにするためには、どのような遺伝子をどのような方法で投与するかということが重要であり、現在もさまざまな遺伝子を色々な方法で投与する試みがなされている。一方この10年ほどの間に、癌を免疫学的な手法で治療できる可能性が注目され、T細胞が認識するペプチドや細胞障害性T細胞(CTL)を効果的に誘導する樹状細胞に関する研究が盛んに行われるようになった。

このセッションでは癌に対する新しい治療法として、新たなベクターを用いた遺伝子治療や、抗原ペプチドを利用した免疫療法が報告された。

サマリー

黒木ら(福岡大・生化第一)は、抗CEA scFv抗体遺伝子を導入し、ヒト細胞ではCEA産生細胞にしか感染できないパッケージ細胞を作製した。このパッケージ細胞に inducible NO synthase (iNOS) gene を組み込んだリコンビナントウイルスは(図1)、CEA産生細胞だけに感染しCEA産生細胞だけを障害した。癌の遺伝子治療における特異性向上

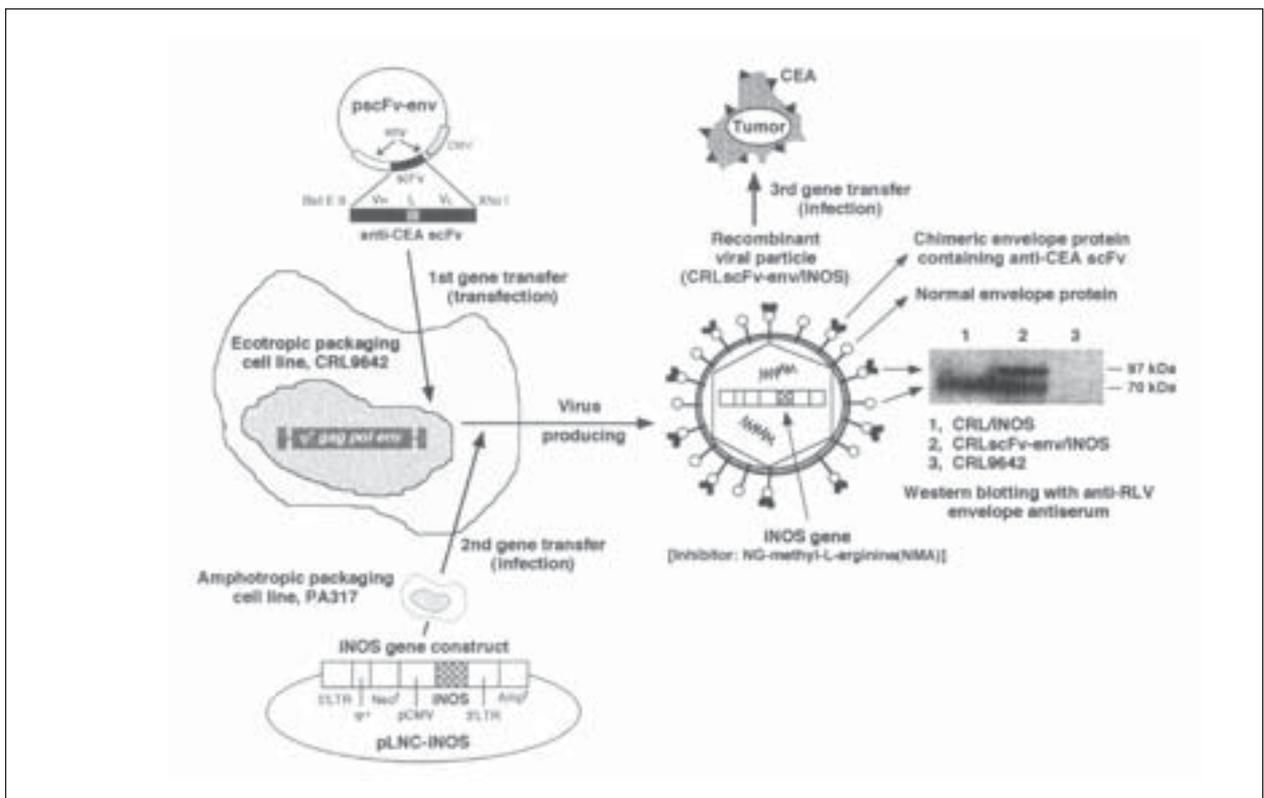


図1 Kuroki, M. et al.

の方法として有用と考えられた。

中村ら(信州大・二外)は腫瘍内が嫌気的環境であることに着目し、嫌気性菌である *Bifidobacterium longum* をベクターに用いた。*B. longum* を静脈内投与したところ、168時間後には腫瘍組織でのみ菌の発育が認められ、嫌気的腫瘍への選択的な導入遺伝子の発現が可能であった。

清水ら(都臨床研)は、マウス肝癌細胞 MH134 に Fas を導入した MH134+Fas 細胞をマウスに移植後抗 Fas 抗体を投与したところ、再増殖した細胞は Fas 抗原が消失していた。さらに FasL 導入マウス神経芽腫細胞 Neuro2a+FasL をヌードマウスに移植し、3週後に増殖した細胞は FasL は発現していなかった。これらの遺伝子導入細胞は Fas や FasL を発現しなくなることにより、宿主の攻撃を逃れ、再増殖することが示唆された。

金ら(広島大・原医研腫瘍外科)は、胃癌細胞にアポトーシス関連遺伝子 *gadd153* および *bax* の遺伝子を導入することにより、TXT, CDDP, VP-16 に感受性が増加することを示した。*Bcl-Xs* 遺伝子の

導入は TXT, VP-16 に感受性の増加を示し、アポトーシス誘導関連遺伝子導入による癌化学療法の効果増強が示された。

岡田ら(国立療養所近畿中央病院・臨床研究部)は、HLA-A26 に結合する MAGE-3 のペプチド(ナノマー)を、ヒトの生体内抗腫瘍免疫応答機構を解析しうる SCID-PBL/hu に投与し、さらに IL-6-遺伝子+IL-6レセプター遺伝子+gp130-遺伝子を投与した。このマウスの脾臓、リンパ節に MAGE-3 ペプチドに特異的なヒト・キラー T 細胞の誘導が認められ、新しい治療開発に役立てることが可能であることを示した。

西村ら(徳島大・三内)は、*ex vivo* でのアデノウイルスベクターを使ったヒト DC への遺伝子導入に際し、遠心力を併用することにより、10MOI で約8割の DC に遺伝子導入することに成功した(図2)。この方法で IL-12 遺伝子を導入された DC は、従来法で遺伝子導入された DC と比べて高いレベルで IL-12 蛋白を産生し、Allo および Auto の T リンパ球に対して、強力な増殖刺激効果を示した。

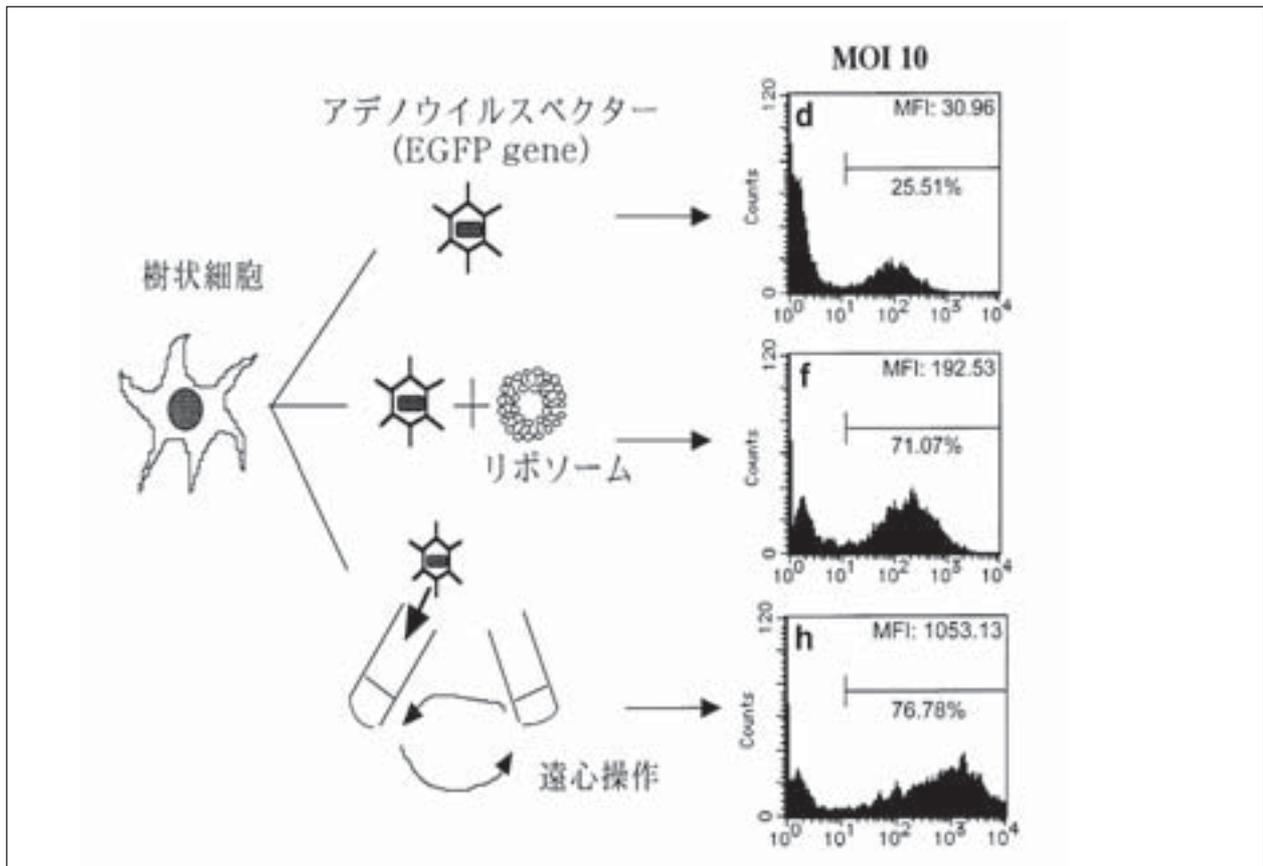


図2 遠心操作によるアデノウイルスを用いた樹状細胞への遺伝子導入効率の増強

高橋ら(東大・輸血部)は、慢性骨髄性性白血病(CML)はbcr/ablキメラ遺伝子が形成され、転座点がb3a2であるbcr/ablペプチドを用いることにより、一定のHLAを持つものにCTLが得られることを報告した。またCML患者の樹状細胞にbcr/ablペプチドを添加し患者に投与したところ、FISHでbcr/ablの転座を持つ細胞が一時減少した症例が存在した。

坪井ら(阪大・分子病態内科)は、白血病細胞で高発現しているWT1のペプチドでCTLを誘導できることを報告してきた。今回マウスのWT1の全長を発現ベクターに組み込みC57BL/6マウスに筋注して免疫したところ、MHC class I拘束性にWT1を認識するCTLを誘導でき、WT1高発現白血病細胞を移植した時の有為な生存率の上昇が観察され、WT1DNAワクチン療法の臨床応用の可能性が示唆された。

まとめ

CEAを発現している細胞にだけ感染するリコンビナントウイルスが作製され、遺伝子導入の癌特異性向上が期待される。腫瘍が嫌気的環境であることを利用した遺伝子ターゲティング、Fas・FasLの発現消失による免疫監視機構の回避、アポトーシス誘導関連遺伝子の導入と抗癌剤の併用効果について報告された。SCID-PBL/huを用いたヒトHLA class IIに結合するペプチドの治療効果の検討、強いCTL誘導能をもつ可能性のあるIL-12遺伝子導入樹状細胞の作製、CML特異的キメラ蛋白の免疫治療への応用、白血病細胞が発現しているWT1遺伝子を用いたDNAワクチン療法など新たな試みが報告された。

がん分子標的治療研究会設立趣意書

がんの治療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を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療をめざし、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)	豊島 聡 (医薬品医療機器審査センター)
北川 知行 (癌研)	高橋 利忠 (愛知がんセンター)	橋本 嘉幸 (佐々木研)
菅野 晴夫 (癌研)	竹内 富雄 (微化研)	浜岡 利之 (阪大医)
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

秋山 伸一 (鹿児島大医)	桑野 信彦 (九大医)	畠 清彦 (癌研)
石塚 雅章 (微化研)	西條 長宏 (国立がんセンター)	平岡 真寛 (京大医)
井上 謙吾 (協和発酵工業)	島田 安博 (医薬品医療機器審査センター)	藤原 康弘 (医薬品医療機器審査センター)
今井 浩三 (札幌医大)	杉本 芳一 (癌研)	松田 彰 (北大薬)
上田 龍三 (名市大医)	曾根 三郎 (徳島大医)	山田 雄次 (大鵬薬品)
上原 至雅 (国立感染症研)	鶴尾 隆 (東大分生研)	矢守 隆夫 (癌研)
梅澤 一夫 (慶応大理工)	内藤 幹彦 (東大分生研)	吉田 輝彦 (国立がんセンター)
長田 裕之 (理研)	中村 祐輔 (東大医科研)	吉松賢太郎 (エーザイ)
金丸龍之介 (東北大加齢研)	新津洋司郎 (札幌医大)	

世話人

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 (札幌医大)
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 (医薬品医療機器審査センター)	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)
済木 育夫 (富山医薬大)	戸井 雅和 (都立駒込病院)	吉田 純 (名大医)
斉藤 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)
崎山 樹 (千葉がんセンター)	西山 正彦 (広島大原医研)	

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20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。
3. 学生会員資格は1年限りとし、継続はできない。ただし、再入会は妨げない。
4. 年会費を継続して2年滞納した会員（学生会員を除く）は、自動的に退会とする。

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。
推薦者は候補者を1名だけ推薦できる。
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1999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。

応募概要

1. 応募締切：2001年2月28日（当日消印有効）
2. 研究会総会において受賞者を発表、授賞式を行います。
3. 問合せ先：

〒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

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

FAX

英文

E-mail

住所 〒

代表者を含めて20名の方のお名前をお届けください。(11名以上の場合はこの用紙をコピーして使用して下さい。)

	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5回がん分子標的治療研究会総会 開催のお知らせ	3
2000年度分子標的研究奨励賞授与される	4
第4回がん分子標的治療研究会総会を終えて	7
第4回総会報告	
発表演題名一覧	8
サマリー	
Panel discussion 「本邦における新規分子標的治療の臨床導入」	
の総括	13
EBM Symposium がん薬物療法におけるEBMの確立	16
Symposium 1&2 分子標的療法の開発・分子標的治療の臨床	18
Session 1 がん遺伝子産物・シグナル伝達	20
Session 2 増殖因子、ホルモンレセプター、転写因子	23
Session 3 テロメア、テロメラーゼ、細胞周期、細胞骨格	26
Session 4 転移・浸潤、サイトカイン、分化抗原・分化誘導	29
Session 5 耐性因子・感受性因子I	31
Session 6 耐性因子・感受性因子II	34
Session 7 アポトーシス	37
Session 8 遺伝子治療、腫瘍免疫	39
がん分子標的治療研究会設立趣意書	42
がん分子標的治療研究会 役員	43
がん分子標的治療研究会 会則	44
研究奨励賞募集要項	46
入会申込書（個人会員・学生会員）	47
入会申込書（法人会員）	48