

がん分子標的治療研究会 Information

1. 第9回研究会総会は京都で

2005年6月の研究会総会は、平岡真寛先生のご尽力によって、京都市・国立京都国際会館を会場として開催されます(3頁参照)。

2. 2005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(および52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(2004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9回研究会総会演題募集要項と共に発送

応募締切：2005年2月28日

3. 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>

4. 次回の発送は11月予定です

第9回研究会総会募集要項、奨励賞募集要項などをお送りいたします。

会員状況 (2004年6月30日現在)

顧問： 15名
個人会員： 782名
学生会員： 105名
法人会員： 19社
準法人会員： 263名
海外個人会員： 3名
合計 1187名

● 事務局

(財) 癌研究会癌化学療法センター内

〒170-8455 東京都豊島区上池袋1-37-1

TEL:03-3918-0111 (内線:4311) FAX:03-3917-7564

E-mail:jamttc-meet@umin.ac.jp

● 入会申込みと年会費送付のお問い合わせ

(財) 日本学会事務センター

〒113-8622 東京都文京区本駒込5-16-9

TEL:03-5814-5800 FAX:03-5814-5823

E-mail:jamttc@bcasj.or.jp

第9回がん分子標的治療研究会総会開催のお知らせ

第9回がん分子標的治療研究会総会

会長 平岡 眞寛

京都大学大学院医学研究科腫瘍放射線科学

第9回がん分子標的治療研究会を京都の地で初めて御世話させていただくことになりました。大変光栄に存じております。京都に居られる諸先生方のお力添えをいただきまして実りの多い研究会を開催したいと思っておりますので宜しくお願い申し上げます。会期は、2005年6月30日(木)、7月1日(金)の2日間であり、場所は京都国際会館で開催いたします。奮って演題にご応募下さる様、また研究会にご臨席を賜りますよう心から御願ひ申し上げます。

がん分子標的治療研究会は、がんの基礎研究の発展によって得られた成果を新たながん分子標的薬剤の開発に繋げることに大きな使命があると思っております。シグナル伝達系、増殖因子、DNA損傷・修復、細胞周期、薬剤耐性、血管新生、細胞浸潤・転移、細胞分化、腫瘍免疫などがんの本態に関する機構解明が分子レベルで急速に解明される中で、がん治療の標的になりうる分子がこの数年数多く見出されています。これらの創薬を進め、最終的に実地臨床において有効性を示す分子標的薬剤として認知されるには多くの高いハードルがあります。基礎と臨床の研究者、薬学者との連携、更には企業との産学連携がこのハードルを越える大きな力であり、本研究会はその連携を提供する場として大きな役割を担っていると考えます。この研究の流れは、トランスレーショナルリサーチ(TR)そのものであり、この研究会が中心となってがんTRプロジェクトが実現したことは象徴的な出来事です。

一方、既に臨床に用いられ、広く有用性が認められている分子標的薬剤があります。その中で予想以上の有害事象が認められ、その機序を明らかにすること、有害事象、更には効果を予測する手法の開発については臨床サイドから基礎研究者への大きな期待があります。

従来の薬剤にない新たな作用機構を有することにより、効果をどのように評価するか、従来の抗がん剤、あるいは放射線治療とどのように組み合わせていくか、標的となる分子をサロゲートにした個別化治療が可能かなど分子標的薬剤の臨床導入に伴う課題は少なくありません。

京都の会議におきましては、分子標的薬剤の現状、課題、今後の展望について、基礎と臨床の対話を活発に行なえる場になることを強く希望しており、そのような企画を実現したいと考えております。

梅雨の時期での開催となりましたが、木々の緑が映える美しい時期でもあります。週末を京都散策で楽しんでいただければ幸いです。活発で有意義な研究会にするため、多くの皆様のご来洛を心からお待ち申し上げます。

第9回がん分子標的治療研究会総会 開催要項

会 期： 2005年6月30日(木)9:30～7月1日(金)17:00 予定
会 場： 国立京都国際会館
〒606-0001 京都市左京区宝ヶ池
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：2005年2月28日

2004年度研究奨励賞授与される

奨励賞選考にあたって

国立感染症研究所生物活性物質部

2004年度研究奨励賞選考委員長 上原 至雅

本会の奨励賞は、会員のうちがん分子標的治療研究の進歩に大きく寄与する研究を発表し、なお将来の発展を期待しうる若手の研究者に対して授与される。受賞人数は2名程度を原則とするが、選考にあたっての内規として、基礎系と臨床系からそれぞれ一人ずつの受賞が望ましいとされている。本年度は6名の応募があり、選考委員(秋山、今井、桑野、鶴尾、平岡の各先生と小生)による厳正な選考の結果、基礎系から臼井健郎博士(理研)、臨床系から中谷文彦博士(九大院医)が選ばれ、バランスのとれた受賞となったことは幸いであった。なお、他の応募者の業績内容も今後の発展が大いに期待される優れたものであったことを申し添え、さらなる奮起を期待したい。

臼井博士の受賞課題は、「微小管チェックポイントを活性化する抗がん剤の開発」である。微小管チェックポイントは正常細胞においてM期での染色体分離に関わる紡錘体に何らかの異常がおきたときにその異常が修復されるまで細胞周期進行をM期で停止させる機構である。しかし、がん細胞でこのチェックポイントが活性化されるとアポトーシスへと進行し、がん細胞特異的な細胞死へと導くことができる。臼井らは、微生物が生産する低分子化合物の探索から微小管チェックポイントを活性化し、細胞周期をM期に停止させる物質をいくつか見出し、それらの作用機構を解析した。詳細は受賞者本人の文章にゆずるが、独自の探索から見出した物質の解析から新しい分子標的の存在と抗がん剤のリード化合物としての可能性を示したことが大きく評価され、これからの創薬開発が期待された。

中谷博士の受賞課題は、「融合蛋白質EWS-Fli1の標的遺伝子としてのp21の同定－Ewing肉腫の発がん機構の解明と分子標的治療の可能性」である。Ewing肉腫は若年層に好発する悪性度の高い骨軟部腫瘍で、染色体転座の結果形成される融合蛋白質EWS-Fli1が異常な転写因子として働き、強力な発がん作用を持つことが知られていた。中谷らは、この融合蛋白質の発がん機構の解析から、p300のHAT活性抑制を介してp21の発現を抑制することがEwing肉腫の発がんに寄与していることを示した。EWS-Fli1の直接的な標的遺伝子を解明し、臨床治験中であるHDAC阻害剤による分子標的治療の可能性を示したことで、臨床的にも意義のある研究と評価された。

受賞されたお二人のますますのご発展を祈念するとともに、多くの若手の研究者がそれぞれオリジナリティーのある発見をめざして一層の研鑽を積み重ねることを期待したい。



微小管チェックポイントを活性化する抗がん剤の開発

独立行政法人理化学研究所 抗生物質研究室

臼井 健郎

微小管チェックポイントは正常細胞において、M期での染色体分離に関わる紡錘体に何らかの異常が起きたときにその異常が修復されるまで細胞周期進行をM期で停止させる機構である。しかしほとんどの腫瘍細胞においてこのチェックポイントが活性化されると、アポトーシスへと進行し、腫瘍細胞特異的な細胞死へと導くことが出来る。したがってM期における微小管チェックポイントの活性化は抗がん剤の良い標的の一つであると思われる。我々は微生物が生産する低分子化合物から、微小管チェックポイントを活性化して細胞周期をM期に停止させる物質を見出し、作用機構解析を通じて新たな抗がん剤のリード化合物としての可能性を検討している。

Tryprostatin A (TPS-A) は細胞周期進行をM期で停止させる活性で見出された化合物であり、微小管ネットワークを破壊する。微小管重合に対する作用を検討したところ、既存の微小管作用薬とは異なり、チューブリン上の微小管結合蛋白質相互作用部位に作用することによりTau, MAP2などによって誘導される重合を阻害することを明らかにした。

PironetinもTPS-A同様、微小管ネットワークを破壊し、細胞周期進行をM期にて停止させることにより腫瘍細胞のアポトーシスを誘導する。Pironetinはチューブリン直接に作用し、重合を阻害することが明らかとなった。そこでビオチン化体を作成し、細胞内たんぱく質との結合を検討したところ、チューブリンと特異的に共有結合すること、また結合部位は α -チューブリンのLys352であることを明らかにした。これまで結合部位が知られている微小管作用薬のほとんどが β -チューブリンに結合するのに対し、本薬剤は α -チューブリンに結合することが証明された初めての薬剤である。またこの結合部位は重合の際に β -チューブリンのGTPaseドメインに直接相互作用する部位であることから、ビンカアルカロイド同様、GTPaseドメインに作用することにより微小管重合を阻害していると考えられる。

Terpendole E (TerE) は細胞周期進行をM期で停止させるが、TPS-A, pironetinと異なり微小管には影響を与えない。TerE処理によりM期停止した細胞の形態を観察したところ、中心体不分離のmonospindleが観察された。この形態はM期で機能する微小管モーター蛋白質Eg5を阻害した場合に見られる形態に酷似しており、実際に*in vitro*においてTerEが他のキネシンのモーター活性は阻害せず、Eg5のモーター活性を特異的、可逆的に阻害することを明らかにした。

微小管作用薬はがん化学療法の上でよく使われる薬剤のグループであるが、そのほとんどがチューブリンを直接の標的としたものであり、その結合部位も β -チューブリン上の3つの部位(コルヒシン、ビンカアルカロイド、タキソール結合部位)に限局されていた。しかしながら本研究により、チューブリン分子上に薬剤の標的となりうる部位がこの3ヶ所以外にも存在すること、またチューブリン分子と作用するモーター蛋白質を含めた微小管結合蛋白質もM期阻害剤の標的として有効であることが示された。特にEg5のようにM期で活性化し、M期の進行に必要な蛋白質を標的とすることは、M期以外にも様々な機能を果たしているチューブリンを標的とするよりも、より毒性の低い抗がん剤の開発につながると考えられる。

本研究を行うにあたり、終始ご指導、ご鞭撻頂いた長田裕之先生、多数の共同研究者の皆様にお礼申し上げます。



がん分子標的治療研究会研究奨励賞受賞

融合蛋白質 EWS-Fli1 の標的遺伝子としての p21 遺伝子の同定 — Ewing 肉腫の発がん機構の解明と分子標的治療の可能性—

九州大学大学院医学研究院整形外科学分野

中谷 文彦

がん分子標的治療研究会奨励賞の受賞にあたりまして、関係諸先生方に厚く御礼申し上げます。受賞の対象となりました研究は、悪性骨軟部腫瘍の中で若年者に好発し最も生命予後不良な腫瘍でありますEwing肉腫の、がん化過程とそれに基づいた分子標的治療の解析です。染色体転座によって形成される融合遺伝子は、白血病や悪性リンパ腫などの造血器腫瘍と共に、骨軟部腫瘍においても多数存在し、腫瘍化に重要な役割を果たすと考えられています。Ewing肉腫においても、その約90%に11番染色体と22番染色体の転座が見られ、転座切断点に存在するEWS遺伝子とFli1遺伝子が融合し、融合遺伝子EWS-Fli1が生じます。EWS-Fli1遺伝子を導入した線維芽細胞はがん化することから、EWS-Fli1は異常な転写因子として働き、強力ながん化作用を持っていると考えられていました。しかしながら、そのがん化機構の詳細、すなわちEWS-Fli1の標的遺伝子についてはその全貌の解明に至っていませんでした。我々は以前より、Ewing肉腫に対する分子標的治療の開発を目的に、EWS-Fli1融合蛋白によるがん化機構について研究を行っており、EWS-Fli1が細胞周期のG1期からS期への移行を調節する細胞周期制御因子の発現を変化させることを見だしていました。今回、各種プロモーターアッセイ、及びゲルシフトアッセイを用いてCyclin dependent kinase inhibitorのひとつであるp21のプロモーター領域に、異常な転写因子であるEWS-Fli1が作用し、その発現を強力に抑制していることを明らかにしました。さらに、この抑制メカニズムを詳細に検討する中で、EWS-Fli1融合蛋白がヒストンアセチル化酵素(HAT)活性を持つ転写の共因子p300/CBPと複合体を形成し、そのヒストンアセチル化活性を阻害、結果としてp21転写開始領域のヒストンのアセチル化を抑制することを見だしました。すなわち、EWS-Fli1はp300のHAT活性阻害を介してp21発現を抑制、その結果G1期からS期への細胞周期移行の調節機構が破綻し、無秩序な細胞増殖をおこすのではないかと考えられました。そこで新規抗がん剤として研究が進められており、標的遺伝子のヒストンアセチル化促進を介してp21蛋白の発現を増強する、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(HDACI)がEwing肉腫の分子標的治療に有望なのではないかという仮説を立て、更に研究を進めました。その結果Ewing肉腫細胞に各種HDACIを投与すると著しい殺細胞効果を認め、このとき濃度依存的にヒストン脱アセチル化を阻害することによって、Ewing肉腫細胞内のヒストンアセチル化活性が回復し、p21の発現が著明に増加しました。さらに、現在新規抗がん剤として臨床治験中であるHDACIをEwing肉腫細胞の皮下Xenograftマウスに投与すると、低濃度で腫瘍増殖抑制効果が認め、このとき腫瘍細胞はアポトーシスを起こしていました。以上の結果から、融合蛋白質EWS-Fli1がp21を抑制することがEwing肉腫のがん化機構の一つであると考えられ、ヒストンアセチル化を促進し、p21の発現を増強するHDACIが分子標的治療薬となることが強く期待されます。

これらの研究成果は九州大学大学院医学研究院整形外科 岩本幸英教授、田仲宏先生のご指導のもと、多くの共同研究者の方々の協力の上に行われたものであり、紙面をお借りしまして深く御礼申し上げます。

第8回がん分子標的治療研究会総会を終えて

第8回がん分子標的治療研究会総会

会長 秋山伸一

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・分子腫瘍学

例年より2週間程早く5月13、14日の両日、研究会総会を開催させていただきました。理由は、鹿児島の梅雨時の豪雨で交通が寸断されると参加される先生方に大変御迷惑をおかけするのではないかとということと、せっかく鹿児島までおいでいただくので、研究会の前後に鹿児島の自然を楽しんでいただきたいと考えたためです。初日はあいにくの雨でしたが、2日目は、快晴とまではいきませんでした。錦江湾と櫻島の景観が会場からも望める天気となりほっとしました。

どうすれば、九州の南端にある地方都市まで足を運んでいただけるのか、隔週スタッフが集まり知恵を絞りました。プログラムを充実し魅力的な研究会にするしかないということで、どういう研究に焦点を当て、どのような研究者に講演をお願いするのか喧々囂々議論し今回のプログラムとなりました。

特別講演は、モデレーターの桑野信彦先生のウイットあふれる御紹介の後、宮園浩平先生にTGF- β についてお話いただきました。TGF- β シグナルは、進行した癌ではむしろprooncogenicに働くこと、今後TGF- β の阻害剤が進行した癌などで応用される可能性があることなど、大変興味深いものでした。今回は、シンポジウムを2つ組みました。それぞれのテーマの最先端で御活躍の国内の先生方に講演をお願いすると共に、海外から2名の企業の研究者に講演をお願いしました。ランチョンセミナーも2題、各々大鵬薬品工業とノバルティス ファーマ株式会社をお願いして開催させていただきました。トロント大学のRobert S. Kerbel 教授には最近注目を集めている oral low dose metronomic chemotherapy についてお話いただきました。ノバルティスの Alex Matter 教授には、最近注目されている分子標的薬剤、中でもスタウロスポリン誘導体PKC412, EGF-R, ErbB2, KDR-R を標的とするAEE788などについてお話し頂きました。すばらしい講演者を御招待して頂きました両社の関係者の方々に厚く御礼申し上げます。最近注目されているAurora kinase, HSP90, Raf-kinaseなどの阻害剤についてワークショップを組む案もでしたが、主として海外で活発に開発が行われていること、タイトなスケジュールなどから断念しなければならなかったのは心残りです。

お蔭様で数多くの興味深い演題が集まり、口演、ポスター両会場での活発な討論などで大変充実した研究会総会にさせていただきましたことを深謝いたしますとともに、本研究会の今後の発展と会員の皆様方の益々の御活躍を祈念しております。社会に貢献できるような研究成果をあげて、本研究会が一層発展することを願っております。

第8回がん分子標的治療研究会総会報告

発表演題名一覧

特別講演

モデレーター

桑野 信彦 (久留米大学)

TGF-β シグナルによる癌の制御

○宮園 浩平

東京大学大学院医学系研究科分子病理学

シンポジウム I

薬剤感受性に関する因子群と分子標的薬剤

モデレーター

植田 和光 (京都大学大学院農学研究科)

鶴尾 隆 (東京大学分子細胞生物学研究所)

オーダーメイド医療実現に向けての抗がん剤感受性予測システムの開発

○片桐 豊雅、中村 祐輔

東大医科研 ヒトゲノム解析セ

細胞周期プロファイリング技術による抗がん剤感受性試験の可能性

○石原 英幹¹、吉田 智一¹、松嶋 朋子¹、山崎正稔¹、鳥越 泰光¹、中山 智¹、川崎 由子¹、片山 あや¹、小林 弘典¹、須藤 保²、上野 直人²

¹シスメックス株式会社 中央研究所

²MD アンダーソンがんセンター

抗癌剤トランスポーター遺伝子の機能性 SNPs

○杉本 芳一^{1,2}

¹癌研 癌化療セ 分子生物治療

²共立薬大 化学療法

The XIAP Antisense Compound, AEG35156/GEM640, Exhibits Profound Antitumor Activity in Multiple Human Cancer Xenograft Models.

○Gillard John W.¹、McManus Dan¹、Cherton-Horvat Gabriele¹、Wang Hui²、Kandimalla Ekambar R.³、Zhang Ruiwen²、Agrawal Sudhir³、Batist Gerald⁴、Kandouz Mustapha⁴、Vanderhyden Barbara⁵、Shaw Tanya⁵、LaCasse Eric¹、Durkin Jon¹

¹Aegera Oncology Inc. and Aegera Therapeutics Inc.

²Department of Pharmacology and Toxicology, University of Alabama

³Hybridon, Inc.

⁴Lady Davis Institute

⁵Ottawa Regional Cancer Centre and the University of Ottawa

シンポジウム II

癌治療の新たな道—血管新生の制御

モデレーター

渋谷 正史 (東京大学医科学研究所)

平岡 真寛 (京都大学大学院医学研究科)

VEGF を中心とした血管新生制御機構

○渋谷 正史

東京大学医科学研究所

新規血管新生調節分子の単離・同定と機能の解析

○佐藤 靖史

東北大学加齢医学研究所

第8回がん分子標的治療研究会プログラム

第1日 5月13日(木)			
セッション	テーマ	モデレーター	演題番号
	Opening Remarks		
9:30	セッション1 耐性因子・感受性因子	畠 清彦 西尾 和人	S11~S17
10:30	セッション2 耐性因子・感受性因子、その他	河野 公俊 橋原 洋之	S21~S28
11:00	特別講演 宮園浩平(東大)	桑野 信彦	
12:30	ランチョン1 Robert S. Kerbel(Univ. of Toronto) (幹事会並行開催)	高橋 豊	LS1
13:00	総会、授賞式		
14:20	セッション3 シグナル伝達系	安達 正晃 上原 至雅	S31~S37
15:20	セッション4 増殖因子・レセプター、転写因子	梅沢 一夫 前原 喜彦	S41~S48
16:00	シンポジウムI 薬剤感受性に関する因子群と分子標的薬剤	植田 和光 鶴尾 隆	SY11~SY14
17:00	セッション5 腫瘍免疫	珠玖 洋 曾根 三郎	S51~S57
18:30	セッション6 癌遺伝子、遺伝子治療	谷口俊一郎 中川原 章	S61~S66
19:00			

第2日 5月14日(金)				
セッション	テーマ	モデレーター	演題番号	
9:30	セッション7 DNA複製・修復、テロメア、細胞周期	吉田 稔 新津洋司郎	S71~S78	
10:15	セッション8 血管新生、転移・浸潤	矢守 隆夫 長田 裕之	S81~S88	
11:00	ポスター シグナル伝達系、増殖因子・レセプター、転写因子 耐性因子・感受性因子 血管新生、転移・浸潤、細胞骨格、その他 サイトカイン、腫瘍免疫、DNA複製・修復、その他 アポトーシス	中野 修二 丸田 浩 秋山 伸一 和田 守正 小林 真弓 小野 淳一 山崎 孝章 赤池 孝章 友田 博夫 岡 三喜男	P-101~P-110 P-201~P-210 P-301~P-310 P-401~P-408 P-501~P-508	
12:00		ランチョン2 Alex Matter (Novartis Inst. for Tropical Diseases)	鶴尾 隆	LS2
13:20		セッション9 分化抗原・分化誘導・アポトーシス	本間 良夫 中川 昌之	S91~S95
14:00		セッション10 アポトーシス	内藤 幹彦 上田 龍三	S101~S106
15:00	シンポジウムII 癌治療の新たな道—血管新生の制御	渋谷 正史 平岡 真寛	SY21~SY24	
16:30	Closing remarks			

チミジンホスホリラーゼの血管新生活性機構
 ○原口 みさ子、五反田 丈徳、中島 融一、古川 龍彦、秋山 伸一
 鹿児島大学 医歯学総合研究科 分子腫瘍
THALIDOMIDE: A NOVEL TEMPLATE FOR ANTICANCER DRUGS
 ○David I. Stirling
 Celgene Corporation

セッション1 耐性因子・感受性因子

モデレーター
 畠 清彦 (財)癌研究会癌化学療法センター)
 西尾 和人 (国立がんセンター)

アポトーシス抑制タンパクc-IAP1をベスタチンは減少させアポトーシスを増強する
 ○関根 啓子^{1,2}、藤井 秀二¹、山田 正敏¹、安部 史紀¹、西川 清広¹、鶴尾 隆²、内藤 幹彦²
¹日本化薬(株) 医薬事業本部 創薬本部
²東京大学 分子細胞生物学研究所
 11q22 増幅標的遺伝子 cIAP1 発現の子宮頸部扁平上皮癌の放射線感受性におよぼす意義
 ○井本 逸勢¹、津田 均²、広橋 説雄³、稲澤 譲治²
¹東京医歯大・難治研・分子細胞遺伝
²防衛医大 第2病理
³国立がんセ研究所 病理部

第8回がん分子標的治療研究会総会ポスター

ヒトがん細胞株パネルを用いた抗がん剤感受性規定遺伝子のスクリーニング
 ○旦 慎吾¹、向井 由美子¹、山崎 佳波¹、吉田 陽子¹、中村 祐輔²、矢守 隆夫¹
¹癌研・癌治療セ
²東大・医科研・ヒトゲノム解析セ
 小胞体ストレスを介した膀胱癌シスプラチン耐性獲得の分子機構
 ○角田 俊之、猪口 淳一、平田 晃、増田 克明、横溝 晃、江藤 正俊、古賀 寛史、内藤 誠二
 九州大学 医学部 泌尿器科
 グルコース飢餓ストレス下でのシスプラチンの高感受性化の機序解析
 ○奥村 純¹、富田 章弘¹、鶴尾 隆^{1,2}
¹東大・分生研
²癌研・癌治療セ
5-FU 代謝関連酵素遺伝子発現調節機構の解明
 ○谷本 圭司¹、下國 達志^{1,2}、右近 圭^{1,3}、野口 琢矢¹、檜山 桂子¹、西山 正彦¹
¹広島大学・原医研・遺伝子診断治療開発
²北海道大学・大学院医学研究科・外科治療学
³広島大学・原医研・腫瘍外科
 進行期子宮頸癌の温熱放射線治療抵抗性に関する遺伝子発現
 ○播磨 洋子、澤田 敏
 関西医科大学

セッション2 耐性因子・感受性因子、その他

モデレーター
 河野 公俊 (産業医科大学医学部)
 楠原 洋之 (東京大学大学院薬学系研究科)

進行期非小細胞肺癌のゲフィチニブに対する感受性予測
 ○柿内 聡司¹、醍醐 弥太郎²、矢野 聖二¹、福岡 正博⁴、鶴尾 隆³、曾根 三郎¹、中村 祐輔²
¹徳島大学 医学部 分子制御内科
²東大医科研 ヒトゲノム解析センター
³東京大学分子細胞生物学研究所
⁴近畿大学 医学部 腫瘍内科
ゲフィチニブ耐性遺伝子の検索
 ○端山 直樹¹、福本 久郎¹、荒尾 徳三¹、塩見 和¹、Sonne Korfee¹、下山 達¹、小泉 史明¹、西條 長宏¹、西尾 和人¹、鈴木 俊宏²、兎川 忠靖²、田邊 信三²
¹国立がんセンター中央病院 特別支援施設
²明治薬科大学 分析化学教室
BCRP は gefitinib(iressa)の耐性因子である
 ○塚原 里美、柳瀬 香恵、今井 康雄、杉本 芳一
 癌研 癌治療セ 分子生物治療
薬物トランスポーター BCRP は Estrogen 関連化合物を輸送する
 ○今井 康雄¹、杉本 芳一^{1,2}
¹癌研究会 癌化学療法センター
²共立薬科大学 化学療法

肺胞II型細胞と急性骨髄性白血病由来の細胞株で高発現する ABCA3 の機能解析

○植田 和光、木岡 紀幸

京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻
腎刷子縁膜トランスポーター (MRP4, BCRP) の基質選択性の比較

○楠原 洋之、竹内 健二、近藤 千尋、杉山 雄一

東京大学 大学院薬学系研究科

癌細胞に発現するトランスポーター LST-2 は乳癌の新たな独立予後規定因子である

○小野川 徹^{1,2}、鈴木 貴⁵、阿部 高明^{3,4}、井伊 貴幸¹、大塩 博¹、深瀬 耕二¹、片寄 友¹、力山 敏樹¹、及川 昌也¹、山本 久仁治¹、海野 倫明¹

¹ 東北大学大学院 消化器外科学分野

² 日本学術振興会

³ 東北大学大学院 分子血管病態学分野

⁴ 科学技術振興事業団 さきがけ研究 21

⁵ 東北大学大学院 病理診断学分野

アミノ酸トランスポーター抑制による抗腫瘍効果の検討

○金井 好克、遠藤 仁

杏林大学医学部薬理学教室

セッション3 シグナル伝達系

モデレーター

安達 正晃 (札幌医科大学第一内科)

上原 至雅 (国立感染症研究所)

NSAIDs と Bortezomib 併用による大腸癌に対する新たな治療

○南 貴恵、安達 正晃、今井 浩三

札幌医科大学大学院医学研究科第一内科

大腸癌における分泌型 Frizzled 関連蛋白遺伝子のメチル化と Wnt シグナル経路制御の解析

○鈴木 拓¹、豊田 実¹、時野 隆至²、今井 浩三¹

¹ 札幌医科大学第1内科

² 札幌医科大学がん研分子生物

第3世代ビスフォスフォネート製剤の抗白血病効果

○木村 晋也、湯浅 健、前川 平

京都大学 医学部附属病院 輸血細胞治療部
抗腫瘍活性物質 FR901464 による小胞体ストレス誘導機構

○田代 悦^{1,2,3}、中島 秀典⁴、井本 正哉³、吉田 稔^{1,2}

¹ 理化学研究所 化学遺伝学研究室

² 科学技術振興機構 CREST

³ 慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科

⁴ 藤沢薬品工業 (株) 探索研究所

FK228 による「神経線維腫症」(NF) の「シグナル療法」

○丸田 浩¹、広川 弓子¹、中島 秀典²

¹ ルードビッヒ国際癌研究所 メルボルン支部

² 藤沢薬品探索研

婦人科癌における Ras/Estrogen Receptor/MDM2 経路を標的にした癌治療法開発の試み

○須賀 新、加藤 聖子、和気 徳夫

九州大学 生医研 ゲノム創薬治療学分野
MEK阻害剤とチューブリン重合阻害剤の併用による腫瘍縮小効果

○川畑 拓誠、渡邊 一石、谷村 進、河野 通明
長崎大院医歯薬 生命薬科学 細胞制御

セッション4 増殖因子・レセプター、転写因子

モデレーター

梅沢 一夫 (慶應義塾大学理工学部)

前原 喜彦 (九州大学大学院医学研究院)

Pan-erbB receptor をターゲットとした食道癌の分子標的治療

○阿古 英次、山下 好人、大平 雅一、久保 尚士、山崎 政直、井上 透、西原 承浩、山田靖哉、八代 正和、石川 哲郎、平川 弘聖

大阪市立大学大学院 腫瘍外科 (第一外科)

FGF receptor2 阻害剤によるスキルス胃癌の分子標的治療の可能性

○中村 和憲¹、八代 正和¹、天道 正成¹、三輪 篤史¹、澤田 鉄二¹、平川 弘聖¹

¹ 大阪市立大学医学部 腫瘍外科

² キリンビール医薬探索研究所

非小細胞肺癌における ZD1839 (Iressa) の薬剤感受性と Herceptin 併用に関する増強効果

○中村 寿¹、藤井 輝彦¹、高森 信三²、福永 真理²、白水 和雄²、桑野 信彦¹

¹ 久留米大学医学部先端癌治療研究センター

² 久留米大学医学部外科

EGFR 阻害剤 ZD1839 のアポトーシス誘導および Src および Ras の機能

○有山 寛、柴田 義宏、馬場 英司、三ツ木 健二、原田 実根、中野 修治

九州大学大学院医学研究院病態修復内科学

ヒストン修飾による分化制御

○横山 和尚

理化学研究所、バイオリソースセンター

トポイソメラーゼII 阻害剤 TAS-103 による転写因子 Sp1 のリン酸化とアセチル化

○和泉 弘人、鳥越 貴行、吉田 毅、若杉 哲郎、新名 一郎、五十嵐 友紀、河野 公俊

産業医科大学医学部分子生物学

多発性骨髄腫 (MM) に対する新規 NF-κB 阻害剤 DHMEQ による分子標的療法の基礎的検討

○堀江 良一^{1,4}、渡邊 真理子¹、Zahidunnabi Dewan²、岡村 隆光³、溝口 秀昭³、東原 正明¹、渡辺 俊樹⁴、山本 直樹²、梅澤 一夫⁵

¹ 北里大学医学部 内科学 IV

² 東京医科歯科大ウイルス制御学

³ 東京女子医大 血液内科

⁴ 東京大学医科学研究所 人癌病因遺伝子分野

⁵ 慶應義塾大学理工学部応用化学科生物化学

新規NF- κ B阻害剤DHMEQを用いたATLの治療と発症予防の可能性

- 渡邊 俊樹¹、渡辺 真理子²、正田 桃子¹、相澤 繁美¹、石田 尚臣¹、宇都宮 興³、山口 一成⁴、梅沢 一夫⁵、堀江 良一^{1,2}
¹ 東京大学・医科研・人癌病因遺伝子分野
² 北里大学・医・内科学第4
³ 今村病院分院
⁴ 熊本大学・医・輸血部
⁵ 慶応大学・理工・応化

セッション5 腫瘍免疫

モデレーター

珠玖 洋 (三重大学医学部)
曾根 三郎 (徳島大学医学部)

低Fコース型抗体によるADCC活性および抗腫瘍活性の増強

- 設楽 研也¹、丹羽 倫平¹、秋永 士朗²
¹ 協和発酵工業 東京研究所
² 協和発酵工業 医薬研究本部

肺癌に対する癌特異的抗体療法を目指した標的分子の検索

- 水上 真紀子、竹之山 光広、福山 隆、永田 好香、宗 哲哉、市来 嘉伸、安田 学、菅谷 将一、花桐 武志、杉尾 賢二、安元 公正
産業医科大学 第二外科

survivin 2B ペプチドワクチン療法における自然免疫リガンドとしての熱ショックタンパク質の有用性とそのメカニズム

- 田村 保明、黒滝 武洋、井手之上 里美、山本 雅明、鶴間 哲弘、鳥越 俊彦、平田 公一、佐藤 昇志
札幌医科大学 医学部 病理学第1講座

第一相臨床試験: サバイビン2Bペプチドによる癌ペプチドワクチン療法

- 鶴間 哲弘¹、秦 史壮¹、大村 東生¹、黒滝 武洋¹、山本 雅明¹、前田 豪樹¹、下澤 久美子³、鳥越 俊彦²、佐藤 昇志²、平田 公一¹
¹ 札幌医科大学医学部第一外科
² 札幌医科大学医学部第一病理
³ 科学技術振興事業団研究成果活用プラザ

抗体治療における補体依存性細胞障害耐性へのCD55分子の役割

- 照井 康仁¹、畠 清彦¹、伊藤 良則¹、高橋 俊二¹、横山 雅大¹、三嶋 裕子¹、桜井 琢磨¹、三嶋 雄二²
¹ 癌研究会 癌化学療法センター 臨床部
² 森永乳業株式会社 生物科学研究所

CCR4を分子標的とした難治性T細胞性腫瘍に対する新規抗体療法の開発

- 石田 高司¹、宇都宮 興²、上田 龍三¹
¹ 名古屋市立大学 医学部 臨床分子内科学
² 今村病院分院 血液内科

同種造血幹細胞移植後 ATL 症例における HTLV-I 特異的 CTL 応答

- 原嶋 奈々江¹、栗原 清¹、宇都宮 興²、田野崎 隆二³、増田 昌人⁴、大橋 貴¹、岡村 純⁵、神奈木 真理¹
¹ 東京医歯大・院医歯学総合・免疫治療学
² 今村病院分院・血液内科
³ 国立がんセンター・中央病院
⁴ 琉球大学・医学部・第二内科
⁵ 国立九州がんセンター・臨床研究部

セッション6 癌遺伝子、遺伝子治療

モデレーター

谷口 俊一郎 (信州大学大学院医学研究科)
中川原 章 (千葉県がんセンター)

可逆的アセチル化による p53 の細胞内局在の制御

- 伊藤 昭博、吉田 稔
理化学研究所 化学遺伝学研究室

I κ B リン酸化酵素IKKによるがん抑制蛋白質p73の新たな制御機構

- 尾崎 俊文、古屋 一茂、花本 尊之、中川原 章
千葉県がんセンター 生化学研究部

PLK-1 siRNA による膀胱癌治療をめざして・*in vitro*における癌細胞増殖抑制効果とアポトーシス誘導

- 湯浅 健、木村 晋也、前川 平
京都大学 医学部附属病院 輸血細胞治療部

卵巣癌腹膜播種に対するアクチン結合蛋白質カルポニンに着目した遺伝子治療の基礎的検討

- 小林 裕明¹、小倉 寛則¹、加藤 聖子²、橋本 繁成²、和氣 徳夫²、谷口 俊一郎³
¹ 九州大学 医学研究院 生殖病態生理学
² 九州大学 生医研 ゲノム創薬・治療学
³ 信州大学 大学院 医学研究科 分子腫瘍学

hTERT プロモーターを用いた制限増殖型アデノウイルスによる肺癌治療の試み

- 内野 順治¹、高山 浩一¹、原田 聡子¹、原田 大志^{1,2}、デビッド ティー キューリエル²、中西 洋一¹
¹ 九州大学 医学部 呼吸器科
² アラバマ大学バーミンハム校

低酸素応答性アデノウイルスベクターを用いた腎癌遺伝子治療の基礎的検討

- 小倉 昌和、柴田 徹、劉 軍葉、平岡 眞寛
京都大学大学院医学研究科腫瘍放射線科学

セッション7 DNA複製・修復、テロメア、細胞周期

モデレーター

吉田 稔 (理化学研究所)
新津 洋司郎 (札幌医科大学第四内科)

胚中心B細胞関連RNAプライマーゼGANPの発現異常による悪性腫瘍

○藤村 睦^{1,2}、桑原 一彦^{1,2}、阪口 薫雄^{1,2}
¹熊本大学大学院医学薬学研究部免疫学分野
²科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業

C型肝炎におけるフリーラジカル依存性DNA損傷を標的とした除鉄治療と肝発癌制御

○岡本 哲郎、加藤 淳二、新津 洋司郎
札幌医科大学 医学部 第四内科

ヒトがん細胞の不死化に関わる遺伝子の探索

○楡山 桂子、野口 琢矢、谷本 圭司、西山 正彦
広島大学 原医研 遺伝子診断・治療開発
テロメラーゼ阻害剤 telomestatin の新規作用機序

○田原 栄俊¹、新家 一男²、井出 利憲¹
¹広島大学大学院医歯薬学総合研究科
²東京大学

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤によるp15INK4bを介した細胞増殖停止

○人見 敏明、松崎 洋一郎、横田 知哉、酒井 敏行
京都府立医科大学 大学院医学研究科

核外移行阻害剤によるサイクリン D1 発現阻害機構の解析

○土屋 綾子、田代 悦、井本 正哉
慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科

M期チェックポイント遺伝子CHFRの異常メチル化と微小管阻害剤感受性

○豊田 実¹、鈴木 拓¹、時野 隆至²、今井 浩三¹
¹札幌医科大学 医学部 第一内科
²札幌医科大学がん研究所 分子生物学部門

微小管重合阻害剤 Pironetin の結合部位の決定

○白井 健郎、長田 裕之
独立行政法人理化学研究所 抗生物質研究室

セッション8 血管新生、転移・浸潤

モデレーター

矢守 隆夫 ((財)癌研究会癌化学療法センター)
長田 裕之 (理化学研究所)

造腫瘍性ヒト前立腺癌LNCaPにおけるAngiogeninの過剰発現

○川田 学、山崎 洋子、増田 徹、池田 大四郎
微生物化学研究セ 沼津創薬医科学研究所
肺腺癌脳転移モデルにおける血管新生因子発現の
ダウンレギュレーション

○板坂 聡^{1,2}、Komaki Ritsuko²、磯部 威²、澁谷 景子^{1,2}、新谷 智章²、Wu Wenjuan²、Bucana Corazon D.²、Fidler Isaiah J.²、Herbst Roy S.²、平岡 真寛¹、O'Reilly Michael S.²

¹京大医学研究科 放射線医学講座

²M.D. Anderson 癌センター

不活性型ヘパラーゼ発現がん細胞における浸潤能の低下

○清水 史郎¹、ヴィエジバミハル コンスタンティ^{1,2}、石田 啓介¹、長田 裕之^{1,2}

¹理化学研究所 中央研究所 抗生物質研究室

²埼玉大学大学院 理工学研究科

抗がん剤を指向した新規ヘパラーゼ硫酸ミミック化合物 KI-105 の作用機構解析

○石田 啓介^{1,2}、ヴィエジバミハル コンスタンティ¹、照屋 貴之¹、清水 史郎¹、長田 裕之¹

¹理化学研究所 中央研究所 抗生物質研究室

²大鵬薬品工業株式会社 創薬センター

新規 GGPP 合成酵素阻害剤 methyl-gerfelin による癌細胞の浸潤抑制

○銭谷 聖子、井本 正哉

慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科

NDRG-1/CAP43遺伝子の腫瘍における発現機能と臨床的意義

○丸山 祐一郎^{1,2}、大家 真治³、小野 真弓³、桑野 信彦¹、木下 壽文²

¹久留米大学 先端癌治療研究センター

²久留米大学医学部 外科学講座

³九州大学 医学研究院 医化学

Reveromycin A の骨吸収阻害効果の検討

○川谷 誠¹、新木 敏正²、叶 直樹¹、長田 裕之¹

¹理化学研究所 抗生物質研究室

²昭和大学 歯学部 口腔生化学教室

転写抑制因子Snailによる細胞間接着装置抑制のメカニズム

大久保 儀

鹿児島大学医歯学総合研究科

セッション9 分化抗原・分化機構、アポトーシス

モデレーター

本間 良夫 (埼玉県立がんセンター)

中川 昌之 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科)

2本鎖DNAを分子標的とするテーラーメイド抗がん剤の創製

○杉山 弘、板東 俊和
京都大学大学院 理学研究科

テーラーメイド化合物によるATRA耐性急性前骨髄球性白血病の分化誘導

○増田 奈津子¹、木崎 昌弘²、梅澤 一夫¹

¹慶應義塾大学 理工学部 応用化学科

²慶應義塾大学 医学部 血液内科

胃癌の血小板由来増殖因子系に対する分子標的治療

- 金 隆史、恵美 学、田邊 和照、峠 哲哉
広島大学原爆放射線医科学研究所腫瘍外科
急性骨髄性白血病(AML)細胞の分化誘導に伴う
MmTRA1b/リン脂質 scramblase 1 の発現誘導とその臨床的意義
- 粕壁 隆、石井 由起、本間 良夫
埼玉県立がんセンター 研究室
植物ホルモン・サイトカイニンによるヒト白血病細胞の分化における S100P 発現誘導
- 石井 由起、粕壁 隆、本間 良夫
埼玉県立がんセンター

セッション10 アポトーシス

モデレーター

- 内藤 幹彦 (東京大学分子細胞生物学研究所)
- 上田 龍三 (名古屋市立大学医学部)

トポイソメラーゼII α 阻害タンパク質(ITIH α)発現抑制によるアポトーシス誘導機構のプロテオーム解析

- 中西 啓¹、福田 宏之²、大海 忍²、三木 義男¹
 - ¹ 癌研・研・遺伝子診断
 - ² 東大・医科研・遺伝子動態
- ハイブリッド型リポソームによる大腸がん細胞のアポトーシス誘導
- 古水 雄志、松本 陽子、上岡 龍一
崇城大学 工学部 応用生命科学専攻
- p53 変異型肺癌細胞株に対する siRNA を用いた survivin 阻害と adriamycin 感受性について
- 米阪 仁雄、田村 研治、寺嶋 応顕、池田 昌人、津谷 あす香、金田 裕靖、宮崎 昌樹、佐藤 太郎、倉田 宝保、野上 壽二、中川 和彦、福岡 正博
近畿大学 医学部 腫瘍内科
- 抗癌剤によるアポトーシスと PKC δ による p63 のリン酸化
- 沖 英次¹、徳永 えり子¹、後 信¹、渡邊 雅之¹、掛地 吉弘¹、馬場 秀夫¹、前原 喜彦¹
 - ¹ 九州大学大学院 消化器・総合外科
 - ² 九州大学医学部附属病院先端医工学診療部
- mtTFA, p53 の分子会合とアポトーシス
- 吉田 毅、和泉 弘人、吉田 陽一郎、新名 一郎、若杉 哲郎、五十嵐 友紀、河野 公俊
産業医科大学 医学部 分子生物学
- アポトーシス誘導能が高い p53 ミスセンス変異体の単離
- 角道 祐一、柴田 浩行、大塚 和令、加藤 俊介、石岡 千加史
東北大学加齢医学研究所

ランチョンセミナー1

モデレーター

- 高橋 豊 (金沢大学がん研究所腫瘍外科)
- Oral Low Dose Metronomic Chemotherapy as an Effective Antiangiogenic Treatment Strategy.
- Robert S. Kerbel
Sunnybrook & Women's College Health Sciences Centre and the University of Toronto

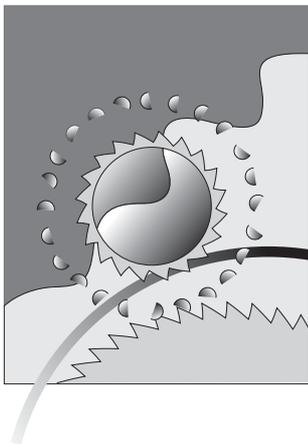
ランチョンセミナー2

モデレーター

- 鶴尾 隆 (東京大学分子細胞生物学研究所)

Targeted Anti-cancer Drugs "Dream or Reality" ?

- Alex Matter
Novartis Institute for Tropical Diseases (NITD) in Singapore.



特別講演 TGF- β シグナルによる癌の制御

東京大学大学院医学系研究科分子病理学 宮園 浩平
モデレーター 桑野 信彦 (久留米大・先端癌セ)

1960年代にDulbecco博士やHolley博士らは、培養系でのがん細胞学の特徴的な生物学的性状の一つが増殖の血清非依存性であることを報告した。この血清非依存性の増殖ががん細胞から生産される増殖因子によることを明らかにしたのは、1970年はじめの、オートクライン/パラクラインのがん増殖制御を発表したHuebner博士やTodaro博士らである。当時のがん研究者にとって魅力的で画期的な発見であった。増殖因子として提示されたのが、がん細胞自身や周囲正常細胞から生成されるTGF α /EGF、PDGFやTGF β である(図1)。その

後がん増殖のオートクライン/パラクライン制御のシグナルメカニズムについて飛躍的に多くの研究が進んできている。現在、これらの増殖因子と受容体との応答とそのシグナルは分子標的薬剤開発のための重要な標的と考えられている。

宮園浩平博士の発表はTGF β によるがんの制御についての分子機構についてであった。TGF β はがん増殖のみならず分化・発生をはじめとしてその作用は多岐にわたっており、複雑なシグナル伝達のネットワークを形成している。がんに対しては一般的に正の効果を示すTGF α /EGFとは対象的

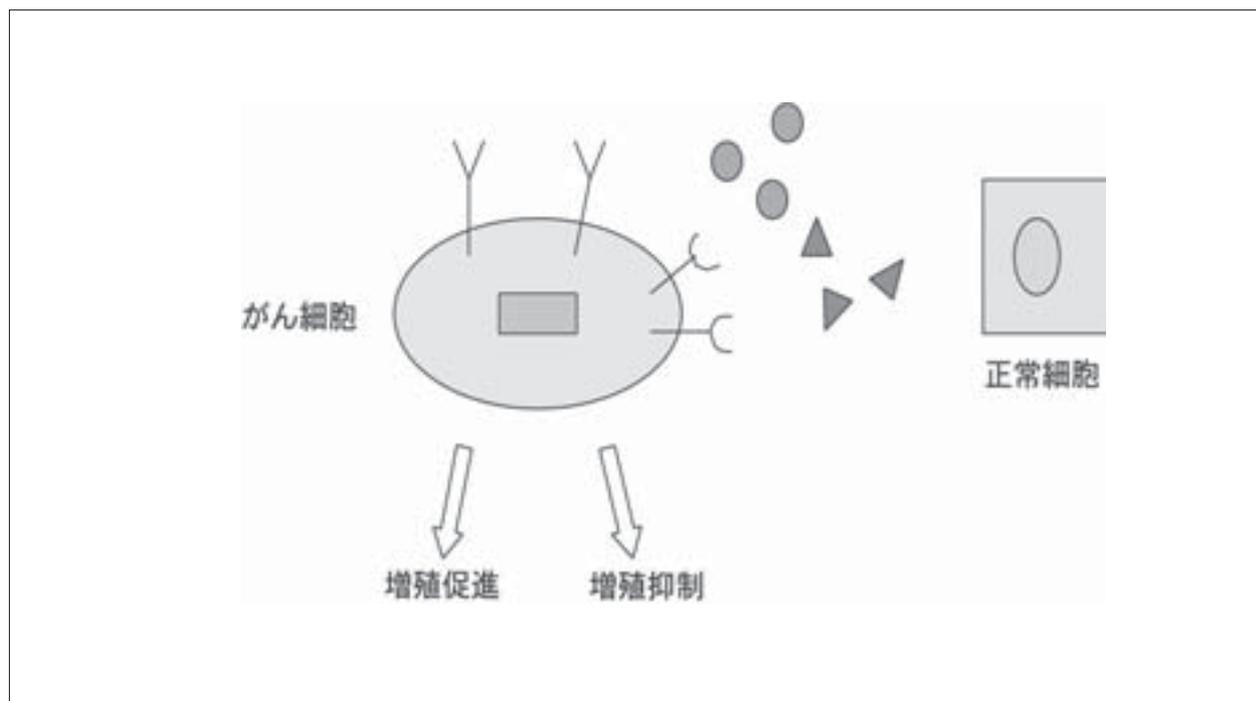
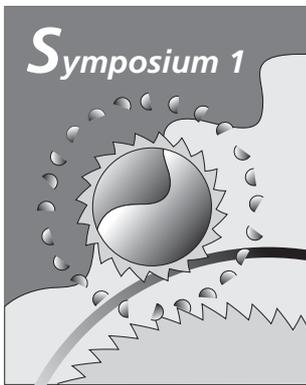


図1. がん増殖のオートクライン・パラクライン制御

がん細胞や正常細胞また、がんの間質を構成する細胞はTGF β やTGF α その他増殖因子やサイトカインを生産して正と負のシグナルをがんに与えている。その結果腫瘍の増大や血管新生や浸潤などの間質応答にも影響を与えながら、各々のがんに特異的な生物学的特徴を提供していることが示唆される。

に、TGFβ は負の効果を示す制御がよく知られている。スウェーデンの Heldin 博士のもとで PDGF についての構造や作用ならびにそのシグナルについて研究をスタートさせた同博士は、TGFβ についての研究に現在精力的に取り組んでおられる。TGFβ 受容体や Smad の異常が膵臓がんや大腸がん で知られている。がんに対して抑制と促進を誘導する TGFβ シグナルについての発表が行われた。特に腫瘍を形成するがん細胞そのものの増殖と血管新生をはじめとした間質応答における TGFβ シグナルの正と負の制御に関する “がんの TGFβ 学” の複雑さと魅力を提示していただいた。がん細胞社会を構成するがん細胞自身とそれ以外の多様な細胞群との応答における TGFβ のダイナミックな働きに大きな魅力を感じた。



シンポジウム I

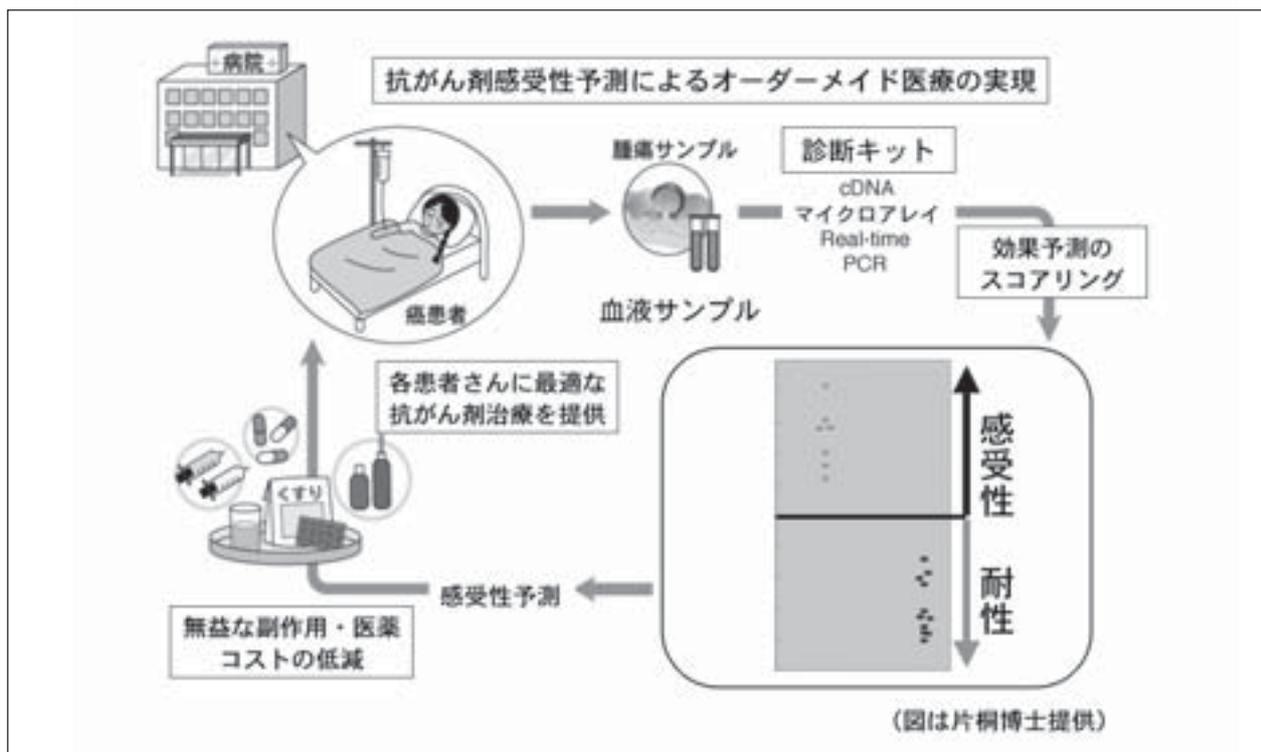
薬剤感受性に関与する因子群と分子標的薬剤

モデレーター 鶴尾 隆 (東大・分生研)
植田 和光 (京大・院・農)

抗癌剤に対する感受性の低下と副作用は化学療法の大きな障壁である。本シンポジウムでは、抗癌剤感受性予測に有効な遺伝子を cDNA マイクロアレイから抽出、あるいは癌細胞の細胞周期の特性を臨床サンプルから予測し、個々人の癌の感受性を予測する試みが発表された。また、薬物排出トランスポーターの活性に影響する SNP の頻度は予想以上に高く、抗癌剤の副作用予測、耐性克服薬剤の開発にとって SNP 解析が重要であること、さらに抗 XIAP オリゴヌクレオチドの抗癌剤感受性増強効果が紹介された。

まず、片桐豊雅博士(東大医科研・ヒトゲノム解析センター)より「オーダーメイド医療実現に向けての抗癌剤感受性予測システムの開発」について

の発表がなされた。片桐博士らは、cDNA マイクロアレイを用いた体系的な遺伝子発現解析により、慢性骨髄性白血病 (CML) における分子標的治療薬イマチニブ感受性予測に有効な 15 遺伝子を同定し、感受性予測システムを開発した。CML 追加未治療 43 症例を用いてシステムの検証を行なったところ、非常に高い精度でイマチニブの効果を予測できることがわかった。さらに浸潤性膀胱癌の化学療法感受性予測に有効な 14 遺伝子が同定され、それらの発現情報に基づいた感受性予測システムが開発された。抗癌剤投与前に抗癌剤感受性予測システムによって効果を予測できれば、不必要な副作用・医薬コストを軽減するオーダーメイド医療が実現できると期待される。

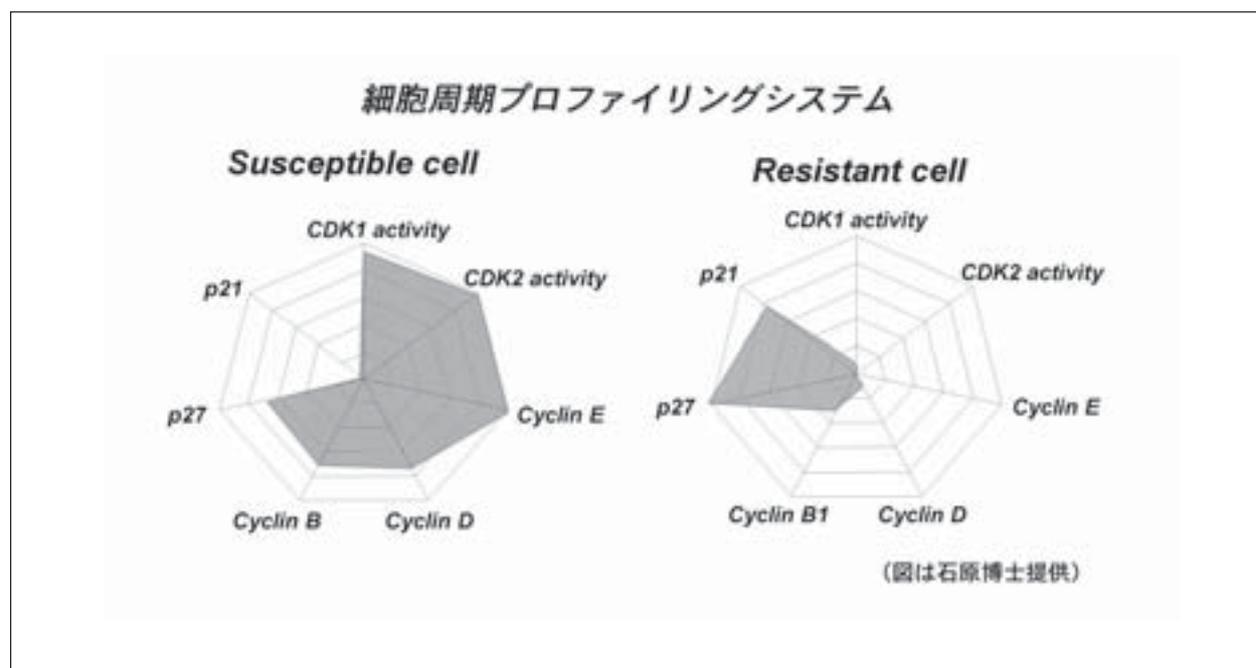


次に、石原英幹博士(シスメックス株式会社・中央研究所)より、新たに開発された細胞周期プロファイリング技術の抗癌剤感受性試験への応用について紹介があった。本システムは、12種の細胞周期関連タンパク質の発現量と4種のサイクリン依存性キナーゼの活性をRIを用いずに迅速に解析するものであり、5種の異なる乳癌細胞株の解析によって抗癌剤感受性診断に極めて有効であることが示された。現在、米国においてパクリタキセル感受性診断の実現を目指した臨床研究が行われており、タンパク質の発現/活性の同時多項目解析というユニークなコンセプトの癌化学療法への応用が期待される。

3番目として、杉本芳一博士(癌研究会、共立薬科大学)より、抗癌剤耐性に関する ABCG2 (BCRP) と P-糖蛋白質 (ABCB1、MDR1) の発現に影響を与える遺伝子多型 (SNP) について発表があった。日本人の ABCG2 遺伝子の3種の SNPのうち、C376Tは終止コドンができる stop SNPであり、C421A (Q141K) では蛋白質発現が野生型の5分の1に低下することが示された。日本人健康人では C376T の SNP の頻度は1.2%、C421A の SNP の頻度は27%であり、その結果として日本人では ABCG2 蛋白質の発現が通常5分の1以下の人が約7%いることになる。実際に C421A のホモの患者のひとはイリノテカン投与時に重い副作用を

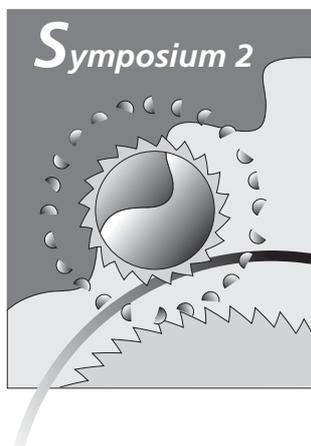
示した。また欧米の臨床試験において、C421Aの SNPを持つ患者で経口イリノテカン誘導体の血中濃度が有意に高くなる報告がある。P-糖蛋白質においても、蛋白質の発現が低下する SNPが頻度は低いが存在することが紹介された。こうした薬物排出トランスポーターの発現を低下させる SNPは、抗癌剤の正常細胞に対する毒性を高めるとともに、経口吸収や体内動態を変化させると考えられる。こうした機能性 SNP の同定は、新規抗癌剤の開発、既存の抗癌剤の副作用予測、阻害剤(耐性克服薬剤)の開発、薬物相互作用など、いろいろな局面で重要であると思われる。

最後に John W. Gillard 博士 (Aegera Oncology Inc) より、X染色体連鎖アポトーシス阻害蛋白質 (XIAP) に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドの化学療法における有効性について発表があった。XIAPはアポトーシスに関する蛋白質分解酵素を直接抑制する蛋白質であり、NCI60ヒト癌細胞パネルの多くの細胞において過剰発現し、アポトーシスが抑制されている。XIAPの過剰発現は抗癌剤感受性低下の主要因のひとつと考えられる。AEG35156/GEM640は第2世代のアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、DNAの両末端にO-methyl RNAが結合している。移植癌モデルを用いた実験より、前立腺癌、肺癌モデルにおいて、AEG35156/GEM640は抗腫瘍作用を示した。さら



に、AEG35156/GEM640 は抗癌剤に対する感受性を増大させ、低濃度のパクリタキセルやシスプラチンなどの抗癌剤との併用によって、顕著な抗腫瘍効果を発揮した。今後、臨床への応用が期待される。

以上、これらの研究は将来臨床において、患者の抗癌剤感受性、副作用についての診断と治療応用に道を拓くものであり、今後の進展が期待される。



シンポジウムII

癌治療の新たな道—血管新生の制御

モデレーター 渋谷 正史 (東大・医科研)
平岡 真寛 (京大・院・医)

抗血管新生療法として、血管新生に関与するさまざまな分子標的に対して薬剤が開発され、多くの臨床試験が行われてきたが、満足のいく結果が得られずにいた。ところが、昨年 ASCO で大腸がんに対する抗 VEGF 抗体 bevacizumab (Avastin) と化学療法の併用療法の phase III clinical trial で初めての生存期間の延長が報告されてから、再び注目が強まっている。本シンポジウムでは、4 人のスピーカーより血管新生のメカニズムの基礎的解析から臨床試験まで最新の情報が報告された。

渋谷 (東大医科研) からは VEGF、及びそのレセプターのシグナル伝達や生理的機能について報告があった。VEGF レセプターのうちの VEGFR-2 は、血管新生に対して重要な役割を果たすことが知られているが、この VEGF 結合からの細胞増殖に関するシグナル伝達には、レセプターの複数のリン酸化されるアミノ残基のうちたった 1 箇所、Tyr1175 が極めて重要であること、すなわち Tyr1175 のリン酸化を阻害するだけでポジティブなシグナルが下流に伝達されず血管新生が阻害されること、また、別の VEGF レセプター、VEGFR-1 のシグナル伝達をブロックするとマウスモデルにて肺転移の頻度が低下するという興味深いデータが紹介された。腫瘍内の MMP9 の発現低下と、マクロファージの腫瘍内浸潤の減少が見られ、転移抑制との関連が推測された。

佐藤 (東北大加齢研) は、血管新生に関与する遺伝子の *in vitro* での網羅的解析を行なった。ES 細胞から血管内皮細胞への分化の過程で発現する遺伝子群の中から同定された、Puromycin insensitive leucyl-specific aminopeptidase (PILSAP) は VEGF 刺

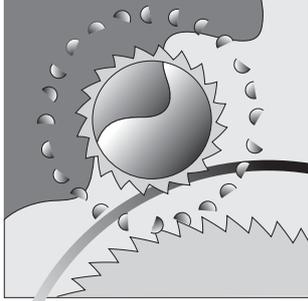
激の血管新生に重要な役割をはたし、PILSAP の変異やアンチセンスは VEGF 誘導の血管新生を抑制した。また、VEGF 刺激によって血管内皮細胞に発現誘導される遺伝子を cDNA array を用い検討、Vasohibin が同定された。Vasohibin は血管内皮細胞の遊走を阻害し、matrigel assay で血管新生を抑制した。Vasohibin は VEGF、bFGF や HGF で誘導されるが、低酸素や炎症では誘導されないという特徴をもち、過剰発現にて動物モデルでの肺転移を抑制した。

原口 (鹿児島大・分子腫瘍) は、チミジンホスホリラーゼの血管新生に果たす役割について報告した。チミジンホスホリラーゼ (TP) はチミジンをチミンと 2-デオキシ-D-リボース-1リン酸 (2dDR) に可逆的に分解する酵素であり、DNA 合成のサルベージ経路で働いている。腫瘍の血管密度と TP 発現は相関性が認められており、2dDR は血管内皮細胞の遊走をインテグリンを介して亢進することにより血管新生を促進した。2dDR の光学異性体の 2dLR は HUVEC の focal adhesion の形成、活性化を阻害し、新たな分子標的薬剤としての可能性も期待される。

Stirling (Celgene Corp.) は、サリドマイド及びその類似体の臨床応用について報告した。サリドマイドは erythema nodosum leprosum (ENL) に対して FDA の承認がおりており、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群などの血液腫瘍や腎癌、前立腺癌などの固形腫瘍に対しても臨床効果の検証中である。副作用を抑えてより強い抗腫瘍効果をもつサリドマイド類似体が合成され、immunomodulatory drugs (ImiD) と名付けられた。ImiD は TNF- α 阻害、T 細

胞刺激、抗増殖作用 (G1 arrest, apoptosis)、COX2 転写抑制、抗血管新生などのさまざまな生物学的作用を持つことが明らかにされている。そのなかの Revlimid は臨床試験にまで開発がすすんでおり、単独あるいは他剤との併用で多発性骨髄腫や骨髄異形成症候群に対してサリドマイドより優れた効果をより少ない副作用で示している。

血管新生の詳細な生物学的メカニズムは依然、解明されていない部分が多くあり、これまでの抗血管新生療法の実験と臨床での効果の解離につながっていると考えられる。血管新生の生物学的メカニズムのさらなる解明は最適な分子標的の選択や組み合わせ、新しい標的に対する分子標的薬などの可能性につながるものと期待される。



耐性因子・感受性因子

モデレーター 畠 清彦 (癌研・癌化療セ)
西尾 和人 (国立がんセ)

イントロダクション

本セッションでは7演題の口頭発表があった。両因子に関わる因子は、多岐にわたってきているが、本セッションではアポトーシス、抗がん剤感受性関連遺伝子、ストレス応答などに関わるメカニズムの解析がなされた。テクニカルにも遺伝子発現解析による感受性・耐性因子の検索が半数の演題でとりあげられ、活発な質疑応答がなされた。

サマリー

<アポトーシス：IAP>

アポトーシス抑制蛋白質 IAP について2題の発表があった。井本(東京医歯大)らはIAPは 同IAPが食道癌における11q22増幅の標的であり、IAPの高い発現が抗がん剤耐性に関わることを報告してきた。発表では、11q22増幅のみとめられる子宮頸部癌における発現状況と放射線感受性との関連性について報告された。

関根(日本化薬)らは、IAPの量的な制御によるアポトーシス感受性調節をめざしたアプローチとして、アミノペプチダーゼ阻害作用を有するペスタチンがIAPを減少させアポトーシスを増強すること、またそのメカニズムについて報告した。この2つの演題をつうじて、IAPの治療の標的および診断、治療効果の予測マーカーとしての意義が示された。

<遺伝子発現解析による抗がん剤感受性・耐性の解析>

且(癌研)らはヒト培養がん細胞株パネルによる抗がん剤の感受性と遺伝子発現解析との相関を解析し、さらにNCIでおこなわれた同解析結果を比較検討した。

播磨(関西医大)らは温熱放射線療法を施行した子宮頸部癌症例の生検組織の遺伝子発現解析を実施し、予後と関連する遺伝子をpermutation test、クラスター解析などで選択した。温熱療法あるいは放射線療法単独とは異なる遺伝子群が選択された。

谷本(広大)らは60細胞株を用いて5-FU代謝酵素関連遺伝子の遺伝子発現と感受性の相関解析と、DYPD 遺伝子の AP-1 結合領域を介した cis-acting elementの活性化解析により、TYMS、UMPS、RPM1等が関連することを示した。

<シスプラチン耐性>

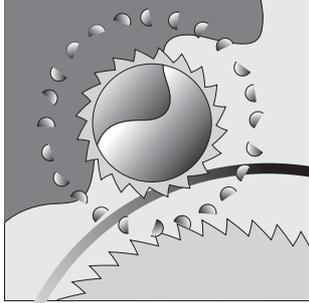
猪口(九大)らは膀胱癌におけるシスプラチン耐性獲得機序の解析を遺伝子発現解析を用いて解析し、シスプラチンの作用機序として、小胞体ストレスにより IP3R1 の発現、細胞質 Ca 濃度の上昇、eIF-2がリン酸化、蛋白質合成阻害、アポトーシス誘導という機序を提唱し、シスプラチン耐性細胞株ではIP3R1発現誘導に抵抗性であると報告した。

奥村(東大)らは、グルコース飢餓ストレス下でのがん細胞の抗がん剤に対する感受性の変化のメカニズムを解析している。グルコース飢餓ストレス下ではシスプラチンに対しては高感受性化する。その作用メカニズムとして、GRP78、GRP94などの小胞体分子シャペロン発現誘導抑制と DNA 修復関連遺伝子の発現抑制が強制的に細胞死に導くと示した。

まとめ

多くの抗がん剤感受性・耐性因子が本セッションで取り上げられ、その機能解析も進んでいる。

特にアポトーシス抑制因子IAPの役割は、本セッションでも注目された。



耐性因子・感受性因子、その他

モデレーター 河野 公俊(産業医大・医)
楠原 洋之(東大・院・薬)

イントロダクション

ある薬剤に対する Responder/non-Responder を決定する要因を明らかにし、医療の現場への応用を図ることで、効率的な薬剤療法を達成することは非常に重要な課題である。薬剤感受性の個人差を決定している要因は、薬効そのものに関わる酵素・受容体やその後の情報伝達機構など薬力学的要因と、血中濃度の時間推移を決定する結合蛋白、代謝酵素やトランスポーターなど薬物動態的要因に大別される。本セッションでは、非小細胞肺癌に対して抗腫瘍効果を示す選択的なEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤、ゲフィチニブの感受性を決定する遺伝子解析、ならびに抗癌剤の細胞膜透過を制御し、抗癌剤の細胞内暴露量あるいは、トランスポーターそのものが抗腫瘍効果を示す標的となりえることが報告された。以下の、本セッションで発表された研究発表を紹介する。

サマリー

臨床では、ゲフィチニブの奏効率は20~30%と言われており、EGF受容体の遺伝子多型によりゲフィチニブの感受性が異なることが既に報告されている。本演題(S-21)では、更にResponderとnon-responder/ゲフィチニブ感受性細胞と耐性細胞との間で、遺伝子の発現量比較を行い、感受性を規定する遺伝子の探索が行われた。ゲフィチニブ単剤投与された進行性非小細胞肺癌患者からバイオプシーで採取された組織について、遺伝子発現プロファイルの解析を行い、ゲフィチニブ投与に対してResponderとnon-responderで発現量が異なる51個の遺伝子が見出された。このうち12遺伝子の発

現量に注目することで、もっとも精度が高くゲフィチニブに対する感受性を予測できることが明らかになった。この12遺伝子については、遺伝子発現系においてもゲフィチニブに対する感受性を調節していることが確認されているということであり、それぞれがどのような役割を果たしているのか今後の研究が期待される。また、ゲフィチニブ耐性細胞(PC-9/ZD)を樹立し、サブトラクション法により発現量が異なる遺伝子の探索が進められた。単離された遺伝子の一つであるPIRP1/2はSH3ドメインを有し、Sosと相互作用していることが明らかとされた。また、PC-9/ZD細胞ではEGF受容体とHER2のヘテロ2量体が増加していることも見出され、今回単離されたPIRP1/2との関連については今後の検討課題とのことである。受容体の多型のほか、遺伝子の発現量による個体差も薬効強度を決定しているようである。上記メカニズムとは異なるが、乳がんなどで抗がん剤(mitoxantrone、SN-38、topotecan)などを細胞内から汲み出すことで、癌細胞に耐性を付与するABCトランスポーター、Breast cancer resistant protein(BCRP)の発現がゲフィチニブ耐性を与えることが明らかとなった。ゲフィチニブがBCRPの機能を阻害すること、ならびに、BCRPの強制発現細胞では、ゲフィチニブの効果が減弱していることから、おそらくBCRPがゲフィチニブ自身を細胞内から汲み出す結果、細胞内実効濃度が低く抑えられ、発現細胞に耐性を与えるものと考えられる。このBCRPは、幅広い基質選択性を示すことが紹介された(S-24、S-26)。BCRPを極性細胞に発現させると、基底膜から頂側膜方向へのエストロ

ゲン (estrone、estradiol) の経細胞輸送が増加するが、詳細な解析の結果、未変化体ではなく、その硫酸抱合体がBCRPの基質となることが明らかとなった。Genisteinのみは未変化体で輸送されることである。S-26では更に細胞膜ベシクルを調製し、ATP依存的な輸送活性を測定すると、BCRPはmethotrexate (MTX) をはじめとする尿中に排泄される有機アニオンを基質とすることが報告された。また、BCRPとともに腎刷子縁膜に発現するABCトランスポーターのうち、BCRPと比較すると、MTXはmultidrug resistance associated protein 4 (MRP4)に対して特に高い親和性を示し、非ステロイド性抗炎症治療薬 (NSAIDs) のうちあるものは臨床濃度でMRP4を阻害し得ることから、MTXとNSAIDsとの薬物間相互作用の標的の一つであることが示唆されていた。

ABCトランスポーターであるABCA3は、急性骨髄性白血病 (AML) 患者から樹立された前駆細胞で高発現していることが報告された。正常細胞ではABCA3は、肺サーファクタントを産生・分泌する肺胞II型細胞中のlamellar body構造体の限界膜特異的に発現しており、出生前後での肺サーファクタントの分泌時期と発現時期が重なるようである。HEK293細胞に発現させると、細胞膜ではなく細胞内ベシクルに局在する。このベシクルには、コレステロール、リン脂質(phosphatidylcholine)も局在する。更に、vanadate-trap法により、ATPの加水分解活性を測定すると、ATPの加水分解活性はコレステロール依存性を示すことから、コレステロールを始めとする脂質成分が基質になることが示唆された。

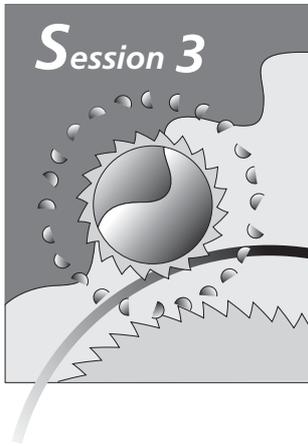
LST-2は肝特異的に発現するトランスポーターであり、広範な化合物を基質として輸送する。臨床検体の乳がんが約半分に、消化器癌では1/3にその発現が見られる。LST-2を発現している癌患者では、非発現の癌患者に比較して予後が良いことが報告された。LST-2はMTXを基質とし、その細胞内への取り込みに働くことから、LST-2を発現した癌の予後が良いことについてはMTXの治療効果が高いことに由来すると予想された。しかし、MTX投与群・非投与群との間に有意差がみられな

いことから、MTXの治療効果とは直接の関係はないようである。しかし、予後を予測するための遺伝子としては大変興味深い。今後、その関連のメカニズム解析が進むことが期待される。

中性アミノ酸トランスポーター (LAT1) に対する阻害剤が、癌細胞の増殖抑制を示すこと報告された (S-28)。LAT1は癌細胞で高発現し、その発現量は悪性度に正の相関があるようである。ヌードマウスに接種された癌細胞で比較すると、LAT1阻害剤(BCH)、発現を抑制するためのアンチセンスDNAの投与群では、非投与群に比較して著名な抗腫瘍効果を示す。BCHは阻害活性が低く高投与量が必要とされることから、LAT1に対して選択的かつ高親和性の阻害剤が合成された。本阻害剤により *in vivo* で癌細胞の抗腫瘍効果が得られており、新たな標的として期待される。

まとめ

トランスポーター研究も大きく進み、癌の耐性因子としての役割のほか、肝腎など正常組織での異物排泄にも関与し、医薬品の体内動態の支配要因となることが明らかにされつつある。また、新たにLST-2やLAT1のように、トランスポーターが癌の診断(予後)あるいは癌治療の標的としての応用も可能であることが提案された。ゲフィチニブの発表に見られるように、網羅的な解析を通じてResponder/non-Responderを判定する遺伝子診断も大きく進んだ感がある。細胞内・体内動態の支配要因であるトランスポーターについても遺伝子発現・機能の個人差の解析もすすめられている。科学的な根拠に基づいて、合理的に医薬品の選択、投与量の設定など、個々の患者に最適化された治療の実現に近づいていることが感じられた。



シグナル伝達系

モデレーター 安達 正晃 (札幌医大)
上原 至雅 (国立感染研)

イントロダクション

シグナル伝達に関わる研究成果を取り上げたセッションであり、バラエティに富んだレベルの高い発表が多かった。特に活性酸素やWntシグナルを利用する大腸癌の治療、小胞体ストレスを惹起する新規の抗腫瘍物質の解析やMEK阻害剤を利用した既存の抗癌剤の増強作用など一つ一つが大きな研究テーマとなるほどの重要なものであり、分子標的となる複雑なシグナル伝達の中で重要な領域が凝集された充実した内容となった。

サマリー

南ら(札幌医大 他)は、抗炎症剤であるsulindacが細胞内活性酸素を増加させることを見出し、これが他の抗癌剤の作用を高めることを報告した。今回はプロテアソーム阻害剤が活性酸素を増加させるという新知見に着目し、その併用効果を示した。癌細胞は酸化ストレスに対し感受性が高いことからこれを利用した癌治療は今後急速に発展する分野と期待されており、興味深い内容であった。報告によると両者とも実際に臨床で使用されており、常用量で達する濃度範囲で有効な作用が認められることを*in vitro*の系で証明しており、今後*in vivo*における結果の報告が待たれる。

鈴木ら(札幌医大 他)は、大腸癌において分泌型Frizzled関連蛋白(SFRPs)遺伝子発現がメチル化によって抑制されており、その結果wntシグナルが増強されていることを見出した(図を参照)。そのために、APCあるいは β -cateninに変異のある場合、 β -cateninによる転写活性が亢進し、大腸癌発生早期の癌化に寄与している可能性が示された。

このことは、wntシグナルの分子標的が大腸癌予防になりうることを示唆しており今後の発展が期待される。

木村ら(京大 他)は、第3世代ビスフォスフォネート製剤(zoledronate)が抗白血病効果を持つことを見出しており、今回はその作用がp53非依存的事であることと、Bcr-Ablの阻害剤であるGlivecとの併用が有効であることを示した。この両者ともヒトに使用し得る薬剤であり、早期の実用化が望まれる。

田代ら(理研 他)は、新規の抗癌剤候補FR901464が小胞体ストレスを誘導することをBipプロモーター活性とJNKの活性化などから証明した。興味深いことにこの化合物は小胞体膜貫通チオレドキシシン様蛋白TMXと特異的に結合し、その作用を発揮するらしい。小胞体ストレスを与えると正常細胞はどうなるのかなど今後の課題は多いとは思われるが、新しい抗癌剤の方向性を示しており、さらなる発展が期待される。

丸田ら(ルードビッヒ国際癌研 他)は、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤がゲルゾリンの発現誘導を促し、PI-3キナーゼ阻害作用からPAK1が抑制される経路を見出した。以前よりp21誘導による増殖抑制作用は知られていたが新たな作用機序が明らかとなった。ゲルゾリンは癌抑制遺伝子として知られており、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の抗癌剤としての新たな側面が判明した意義は大きい。

須賀ら(九大 他)と川畑ら(長崎大 他)は、MEK阻害剤との併用療法としての薬物について興味深い報告を行った。前者は、抗エストロゲン剤

であり、MDM2の発現低下が婦人科癌細胞の増殖抑制、細胞老化を促すことを示した。後者は、チューブリン重合阻害剤 (TZT-1027) との併用であり、大腸癌HT-29細胞の腫瘍縮小効果が明らかにされた。MEK 阻害剤PD184352は単独では十分な抗腫瘍効果が得られないが、既存の抗癌剤の作用を亢進させることは重要な知見といえる。今後、分子メカニズムの解明が望まれる。近年、発表された抗エストロゲン剤やチューブリン重合阻害剤の他にも、次々と劇的な併用効果を示す結果が報告されており、今後MEK阻害剤が抗癌剤のベースに使用される可能性があり、多いにその発展が期待される。

まとめ

本セッションでは、基礎的な情報伝達の解析から、すぐにでも実用化が可能ではないかと思わせるような内容まで網羅されており、中身の濃い素晴らしい発表ばかりであった。このような研究成果は、短時間の発表に留まらず十分に時間をかけて討論し、問題点をクローズアップさせ、できるだけ速やかにそれを解決し、臨床応用への実用化を行うべきであると思われた。こうした観点から、さらに一層の産学官連携、研究者間のネットワーク作りの機会が本研究会を通じて得られるよう工夫して行くことが望まれる。そのためにも、ゆとりのある発表形式、時間配分が望まれた。最後に、各先生方のさらなる研究の進展を願って本報告を終えたい。

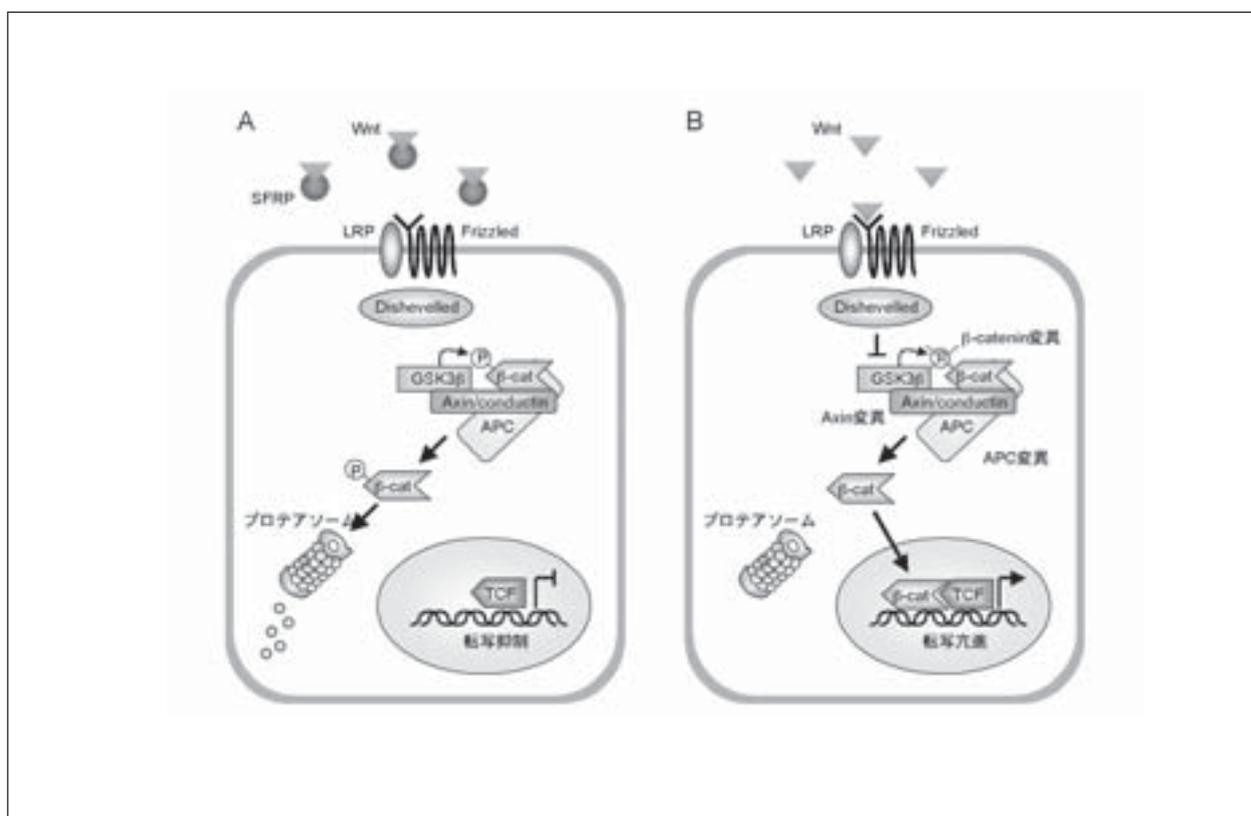
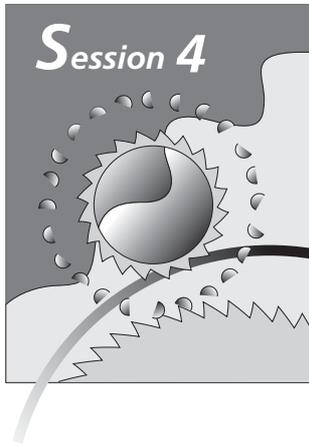


図 1. Wnt シグナル経路の模式図

A: 正常細胞において、増殖の必要がないときにはWntシグナルはSFRPによって抑えられている。β-cateninはAPC/Axin/GSK3b複合体によってリン酸化され、ユビキチン化を受ける。そのためβ-cateninの核への移行は起きず、TCF転写活性は抑制されている。

B: 大腸癌細胞においては、APCの変異や欠失、β-catenin自体のリン酸化を妨げる変異、あるいはAxinの変異などによってβ-catenin蛋白が蓄積して核へ移行し、β-catenin-TCF転写活性が高まる。さらに今回の研究から、SFRPの不活化による上流のWntシグナルの増強が下流の活性化を高めていることが示唆された。



増殖因子・レセプター、転写因子

モデレーター 梅澤 一夫 (慶應大・理工)
前原 喜彦 (九大・院・医)

イントロダクション

慢性骨髄性白血病に対して Bcr-Abr チロシンキナーゼの阻害剤グリベックが経口投与可能な治療薬として使われるようになった。all-trans retinoic acid (ATRA) も PML-RAR の転写因子活性を向上させ、分化とアポトーシスを誘導する画期的な抗癌剤として急性前骨髄球性白血病に広く使われている。このように分子標的に作用する抗癌剤は少しずつ成功例が見られるようになった。

このセッションでは開発中の、肺癌における EGFR チロシンキナーゼ阻害剤イレッサにおける感受性や作用機構の研究、それにその他の腫瘍を対象とした新しいチロシンキナーゼ阻害剤が紹介された。さらにヒストンのアセチル化を制御して腫瘍細胞を分化させようとする試み、トポイソメラーゼ阻害剤の新しい作用、最後の2つは動物実験で毒性を示さず強力な抗癌活性を示す NF- κ B 阻害剤が紹介された。

癌分子標的治療の研究は新しい分子標的を探索し、開発することも重要であるが、だんだん実際に分子標的に作用して治療できる方法や薬剤が求められるようになってきた。このような背景において、ここでは優れた抗癌活性を示すいくつかの低分子薬剤が紹介された。以下に各演題の内容を簡単に示す。

サマリー

上皮増殖因子受容体やその family である HER2 (c-erb2)、HER3、HER4 は多くの癌において過剰発現し、癌の増殖や浸潤・転移に関与することが明らかにされている。阿古らは erbB および関連す

る分子 (Pan-erbB) の tyrosine kinase を阻害する CI-1033 を用いて食道癌に対する分子標的治療の有用性について検討を行なった。その結果、HER1 および HER2 は 4 種の食道癌細胞株全てにその発現をみとめ、*in vivo* 実験系において CI-1033 は濃度依存性に食道癌細胞の増殖を有意に抑制した。どの erbB 関連タンパクに作用しているのか興味深い。

スキルス胃癌の分子生物学的特徴としてしばしば K-sam 遺伝子の異常がみられ、K-sam は、チロシンキナーゼ型増殖因子レセプターである fibroblast growth factor receptor (FGF-R) と同源性を有している。そのなかでも FGF-R2 はスキルス胃癌の増殖に重要とされ、中村和憲らは新しく開発された FGF-R2 の活性を抑制する Ki23057 によるスキルス胃癌の分子標的治療の可能性について検討した。その結果 Ki23057 は FGF-R2 を発現している OCUM-2MD3 に選択的に *in vitro* 増殖抑制作用を示し、またヌードマウス皮下移植腫瘍に対し、抗腫瘍作用が認められた。またヌードマウス腹膜播種転移モデルに対しても生存率の延長が認められた。優れた抗腫瘍作用を示しており、詳細な毒性の検討が望まれる。

中村寿らはイレッサの感受性を制御する分子的背景について検討するとともに、herceptin との併用効果に関する検討を行なった。その結果 4 種の肺癌細胞株において EGFR ファミリーの発現レベルと ZD1839 の感受性との間には明らかな相関は認められなかった。1細胞株において ZD1839 処理により G1 arrest 誘導を介した細胞増殖阻害作用を示した。イレッサと herceptin との併用はイレッサ単独より細胞増殖阻害作用の増強を認めている。

有山らはイレッサの耐性誘導機序におけるシグナル伝達を明らかにするために、EGFRの下流にあり、各種の癌腫で活性化されている活性型SrcとRasを導入したHAG/src,HAG/rasを使用してイレッサの作用を解析した。その結果、Ras、Src導入細胞では50-100倍の耐性が誘導され、親株では見られるG1 arrest、p27発現亢進、Bax蛋白の蓄積も見られなかった。EGFR阻害剤の抵抗性には下流のSrcやRasなどの活性が重要なかもしれない。

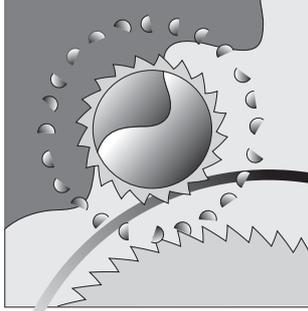
横山らはヒストンアセチル化による分化制御の試みを紹介した。ヒストン脱アセチル化酵素であるHDAC3と複合体を形成するJDP2は、レチノイン酸によって置換され、結果的にAP-1の活性化に繋がる。このJDP2は同時にヒストンと結合するヒストンシャペロン活性を有していた。今後はJDP2を利用した遺伝子治療への展開が期待される。

TAS-103はTopoisomerase(Topo)-IおよびTopo-IIに対するinhibitorである。和泉らは、TAS-103がトポイソメラーゼに対する阻害作用だけでなく、転写因子SP1をリン酸化およびアセチル化することで、遺伝子の転写を活性化することを示した。実際どのような遺伝子の発現の変化に影響を及ぼしているかが興味深い。

NF- κ B阻害剤は強力な抗癌作用があることが知られている。堀江らは多発性骨髄腫(MM)におけるNF- κ B阻害剤(DHMEQ)の作用について検討した。DHMEQはMM細胞のNF- κ B活性化を著明に抑制し、ゲルシフト法などによりこれがp65の核移行の阻害効果によるものであることを示した。渡邊らはDHMEQがATL細胞においてもNF- κ Bの活性をほぼ完全に抑制してアポトーシスを誘導すること、またマウスモデルでDHMEQ治療による著明な救命効果を認めることも示した。さらにHTLV-1キャリアーの末梢血単核球でのHTLV-1感染細胞の減少という効果も示し、発症予防薬としての可能性も示した。早い段階の臨床応用が待たれる。

まとめ

以上のように各演者から増殖因子やシグナル伝達分子による分子標的治療への道筋が示されたように思う。今後は、より実践的な方向に向かって研究が展開していくことを期待している。



腫瘍免疫

モデレーター 珠玖 洋 (三重大・医)
松口 徹也 (鹿児島大・院・医歯)

イントロダクション

腫瘍特異抗原を標的としてがんを治そうという試みは随分と行われてきたが、1) 個々の腫瘍によって有効な免疫標的分子が異なること、2) 癌免疫エスケープ機構 (MHC分子発現の抑制、免疫抑制性サイトカインの産生、補体阻害因子の発現など) 等の理由によって、腫瘍免疫療法で劇的な効果を認めることは容易でない。これらのことから、効果的な腫瘍免疫の開発には、1) 各種腫瘍における有効な免疫標的分子の同定と、2) より高効率な免疫反応の誘導方法の開発、の2点が肝要であり、今セクションの演題のテーマも全てこれらに沿ったものであった。

発表内容サマリー

S-51で協和発酵の設楽らは、抗体を介した抗腫瘍メカニズムの一つである ADCC(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)を増強する方法について検討し、ヒトIgG1抗体の糖鎖よりフコースを除去することで、NK細胞上のFcγRIIIaへの結合性が高められ、マウス白血病モデルにおいてより強い抗腫瘍効果を与えられたことを報告した。より効果的な抗癌作用をもった抗体の開発に大きな貢献をすることが期待される。また、S-52で産業医科大学の水上らは、肺癌腫瘍内浸潤B細胞によって産生される抗体が認識する抗原を数種類同定し、その中に膜貫通領域を持ち肺癌組織に高い発現を示すものがあることを報告した。新たな肺癌特異抗原の発見に繋がるものと期待される。次のS-53およびS-54の2題は、IAP(inhibitor of apoptosis)メンバー蛋白であり、種々の腫瘍組織に強く発現さ

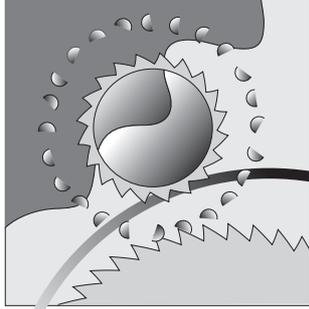
れることで注目されている survivin についてであった。以前同グループよりそのsplicing variantである survivin2B由来の9merのペプチドがHLA-A24拘束性の腫瘍抗原として報告されていたが、今回、札幌医科大学の田村らは、このペプチドを熱ショック蛋白の一つであるHSP90と組み合わせて投与することにより、高い細胞障害活性を示すCTLを誘導できることを示した。また、同じく鶴間らはこの survivin2B ペプチドを用いた第一相臨床試験の結果について報告し、HLA-A24陽性で survivin 発現が確認された進行・再発乳癌および大腸癌患者への survivin ペプチド単独投与によって、大腸癌で17例中5例に、乳癌で13症例中1例に腫瘍マーカーの低下を認めたことを示した。しかし逆に腫瘍マーカーの上昇を認めたものもあり、アジュバントを併用したさらに効果的なペプチド法の開発についても検討中とのことであった。

S-55で癌研究会の照井らは、腫瘍細胞のエスケープ機構としての補体阻害因子 CD55 分子の役割について報告した。ヒトB細胞腫瘍細胞株であるDaudi細胞は細胞密度依存性に強いCD55の表面発現を示し、それと同時に抗CD20抗体による補体依存性細胞障害(CDC)に対する抵抗性が上昇した。また、CDCに対する感受性は抗CD55阻止抗体の併用によって回復したことより、CD55に対する分子標的薬剤の開発が、抗体療法抵抗性腫瘍の克服に重要である可能性が指摘された。次のS-56とS-57は成人T細胞白血病リンパ腫(ATLL)に関する報告であり、まず名古屋市立大の石田らは、ATLLの免疫標的分子としてCCR4に注目した。CCR4の発現はATLL症例の88.3%に認めら

れ、有意な予後不良因子でもある。マウスーヒトキメラ型抗CCR4低フコース抗体 (KM2760) は患者由来 ATLL 細胞への強い ADCC 活性を誘導し、ATLL 以外の CCR4 発現 T 細胞性リンパ腫に対しても同様の効果を示したことから、分子標的治療薬として有望と考えられた。最後に東京医歯大の原嶋らは、ATL 患者への同種造血幹細胞移植による GVL 反応について報告し、移植後寛解に至った患者の末梢血単核球を移植前の ATL 細胞で刺激すると非常に強い HTLV-1 特異的 CTL 増殖反応を認めること、また HLA/Tax テトラマーによる染色で、移植後 1 年後の患者の末梢血単核球でも 0.4% 程の陽性細胞を認めたことを示した。よってこれらの HTLV-1 特異的 CTL は造血幹細胞移植後における ATL 症例の寛解維持に重要な働きをしていることが考えられる。

まとめ

本セッションでは、以上の 7 題についてフロアからも多くの質問があり、活発な意見交換が行われた。比較的地道な発表が多かった印象であるが、前述のように効率的な腫瘍免疫の誘導には多くの問題点があり、様々な方向から地道な改善を積み重ねることによって、実地臨床での使用に耐える効率的な治療法が確立されていくものと確信している。



癌遺伝子、遺伝子治療

モデレーター 谷口俊一郎 (信州大・院・医)
中川原 章 (千葉がんセ)

イントロダクション

がんの分子標的治療の目的は、癌細胞あるいは癌組織の特異性を分子レベルで明らかにし、副作用がなく、強い抗腫瘍効果をもたらす治療法を開発することと理解される。

本セッションでは、(1) p53やp73などの癌抑制遺伝子の機能解析、局在制御から癌の特異性を探ろうとするアプローチ;(2) シスプラチン処理された細胞における核内IKK- α を介したp73の活性化によるp53非依存性細胞死の提示;(3) PLK-1という細胞の分裂増殖制御に関わる重要なリン酸化酵素を制御して、癌細胞の増殖抑制を行おうという試み;(4) アクチン細胞骨格調節分子カルポニンを一例として、同一遺伝子が癌抑制と宿主の癌浸潤からの防御という2面的効果を持ちうるという新規治療概念の提示;(5) テロメラーゼに着目して、癌細胞特異的に増殖を抑制しようという試み;(6) HIF1- α の制御因子であるVHLが変異・欠損している癌細胞においてHIF1- α の結合部位TREをプロモータにもつ治療遺伝子を用いる方法が発表された。

サマリー

(1) 理化学研究所の伊藤と吉田は、p53の細胞内局在におけるアセチル化の役割に関して報告した。p53の脱アセチル化酵素として知られるHDAC1およびSIRT1のそれぞれの阻害剤であるTSA、ニコチンアミドで細胞を同時処理したところ、p53は著しくアセチル化され、細胞質への局在が誘導された。この現象は、ニコチンアミドを除去した時にのみ可逆性であったことから、SIRT1がp53の

細胞質局在に関与することが示唆された。p53の細胞内局在を制御する分子機構は、DNA損傷時のみならず、p53の細胞生物学的機能を知るうえでも重要であり、興味ある報告であった。

(2) 千葉県がんセンターの尾崎らは、シスプラチン誘導性細胞死におけるp53非依存性経路の分子機構を解析し、ATMによる核内IKK- α の活性化を介して、p73が特異的にリン酸化による安定化を受け、細胞のアポトーシスを誘導することを明らかにした。この核内IKK- α を介したp73の安定化は、ユビキチン-プロテアゾーム系によるp73分解機構の抑制によるものであり、IKK- α のリン酸化能が必須であった。p53遺伝子変異を有する多くのがん細胞においてもこの機構が働いているものと思われ、そのような細胞のシスプラチン感受性を増強させるための手掛かりを与える可能性をもつ報告であった。

(3) 京都大学の湯浅らは、細胞分裂や増殖の制御に重要な役割を果たしていることが分かってきた(PLK-1, polo-like kinase-1)のsiRNAを作製し、ヒト膀胱がん細胞株を用いてその効果を調べた。その結果、PLK-1 siRNAは正常な紡錘体形成を阻害し、G2/M期での細胞周期停止とアポトーシスを誘導した。討論においても、PLK-1は多くのがんにおいて正常部に比べがん部で高発現しており、今後PLK-1をターゲットとしたがんの分子標的治療が有望である可能性が議論された。

(4) 九州大学の小林らは、卵巣癌細胞由来の液性因子によって腹膜中皮細胞のカルポニンh1発現が低下し、アクチン細胞骨格が脆弱化することを認めた。そのことによって、中皮細胞間の接着が脆

弱になり、癌細胞の浸潤が亢進すると考えた。中皮細胞にカルボニンh1を発現させたところ、中皮細胞間の開裂が抑制され、癌細胞の浸潤が低下した。一方、彼らは、卵巣癌細胞にカルボニンh1を強制発現させると、その運動性、増殖が抑制されることを認めた。そして、カルボニンアデノウイルス発現ベクターの腹腔内投与によって、副作用もなく卵巣癌の腹膜播種を抑制することができることを示した。このような試みは同一遺伝子が癌抑制と宿主防御に働くという二面的効果を有する新規治療概念となる可能性を示唆している。

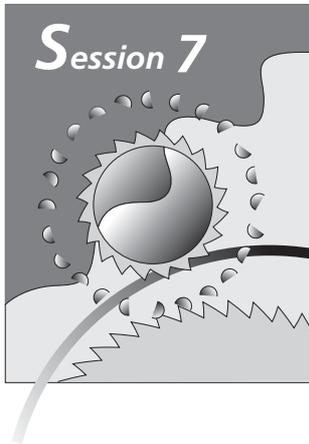
(5)九州大学の内野らは、制限増殖型アデノウイルスを用い、そのE1A遺伝子プロモーターをhTERT(テロメラーゼ)プロモーターで置換し、癌細胞に感染させた。その結果、受容細胞のテロメラーゼ活性に依存して、細胞死が誘導された。種々の培養ヒト肺癌細胞株のみならず、免疫不全マウスに移植した癌腫瘍に対しても、ベクターを腫瘍内に投与し、癌増殖を抑制した。

(6)低酸素応答性HIF1- α の結合配列HREを用いたアデノウイルスベクターによる遺伝子治療の試みが京都大学グループから報告された。一般に癌組織は酸素分圧が低く、組織特異性として着目に値する。低酸素状態で発現が誘導されるHIF1- α は酸素存在下ではVHL遺伝子産物の結合によって速やかにユビキチン化されて機能が発現できない。癌細胞、特に腎癌ではVHL遺伝子に欠損・変異が頻度高くみられることに着目し、そのような癌細胞に対して酸素分圧非依存性にTREアデノウイルスtk感染とガンシクロビル作用は抗腫瘍性をもたらすことを示した。

まとめ

このセッションの前半はp53, IKK- α , p73, PLK-1に関する興味ある新しい知見が続き、がん治療法開発における今後の分子標的を探索するうえで、重要な報告が行われた。セッションの後半では、報告された何れの内容も、妥当性がある戦略として思わせられる。しかし、腹腔内局所投与の戦略として明示した小林の報告は別として、従来の薬

物療法と同様分子標的あるいは遺伝子治療においても、全身投与の系で行うことが基本であり、従来化学療法で問題となってきた特異性の限界によって生じる副作用の面で、今後、真に従来の化学療法を凌駕できるか否かが問題となるであろう。



DNA複製・修復、テロメア、細胞周期

モデレーター 吉田 稔 (理研)
新津洋司郎 (札幌医大)

イントロダクション

本セッションでは、増殖因子、受容体、シグナル伝達、転写因子などの異常によって引き起こされる表現型として、特に複製・分裂などの細胞周期や不死化、チェックポイントなどの異常の中からがん治療の標的となる分子を抽出し、新たな制がん法を開発しようとする意欲的な研究が発表された。

サマリー

GAMP は germinal center (胚中心) で発現が上昇する核内因子として同定された新規 RNA プライマーである。藤村ら(熊本大・院・医)は昨年引き続き GAMP の機能とマウスリンパ腫発症との関連を解析した。GAMP は必須の複製因子 MCM3 と結合すること、過剰発現により B 細胞株の DNA 合成を促進することから B 細胞の増殖制御に関連すると考えられていた。今回、GAMP を B 細胞において過剰発現させたトランスジェニックマウスを作製したところ、ヒトの Hodgkin リンパ腫とほぼ同等のリンパ腫を発症することを示した。この結果は、B 細胞リンパ腫の発症機構の解明につながる重要な発見であると考えられる。

C 型肝炎ウイルスによる肝がんの発症には、持続的な炎症反応が関与することが示唆されている。この炎症には、肝に貯留した鉄イオンによるフリーラジカル産生が関与すると考えられる。そこで岡本ら(札幌医大・医)はこれを抑えるため、慢性 C 型肝炎患者に対し、長期にわたり瀉血療法と低鉄食指導を行った結果、肝臓内鉄イオンの低下と細胞障害性の抑制に伴い、肝発現率が有意に低

下することを見出した。また、将来の方向性として有効な鉄キレーターの開発の必要性を示した。C 型肝炎ウイルスによる発がんを予防するという観点から、実現性が高く、臨床的にきわめて重要な研究である。

テロメラーゼはがん全体の約 80% で高発現しており、がん治療の有力な分子標的と考えられている。しかし、非がん細胞に hTERT の導入のみでは必ずしも不死化しないことなどから、テロメラーゼ以外の不死化因子の存在が示唆されている。そこで檜山ら(広島大・原医研)は各種ヒトがん細胞株と非がん細胞、テロメラーゼ発現レベルの異なるがん組織、hTERT, SV40 遺伝子を導入した正常線維芽細胞などを用いてオリゴアレイ解析を行った。その結果、アポトーシス関連遺伝子の発現変化や不死化過程で特異的に発現が変化する遺伝子がいくつか同定された。今後これらの遺伝子のがん細胞における不死化過程に関与するかどうか、また、分子標的となるかどうかに興味を持たれる。

一方、新家ら(東大・分生研)は強力なテロメラーゼ阻害剤として telomestatin を報告してきた。Telomestatin によるテロメラーゼ活性の阻害により、テロメア長が短縮し、細胞死が起こることが推測された。しかし、telomestatin の細胞増殖阻害に必要な処理時間と実際の細胞内のテロメア長との間に有意な相関が見られなかった。今回、田原ら(広島大・院・医)は新家と共同で telomestatin がテロメアの G-quadruplex 構造に入り込むと、テロメアに結合していたテロメア結合タンパク質 TRF2 がテロメアから遊離し、その結果染色体が不安定化して細胞死が起こることを示唆した。この

結果はテロメラーゼ阻害剤の新しい細胞増殖阻害機構の存在を示すものである。

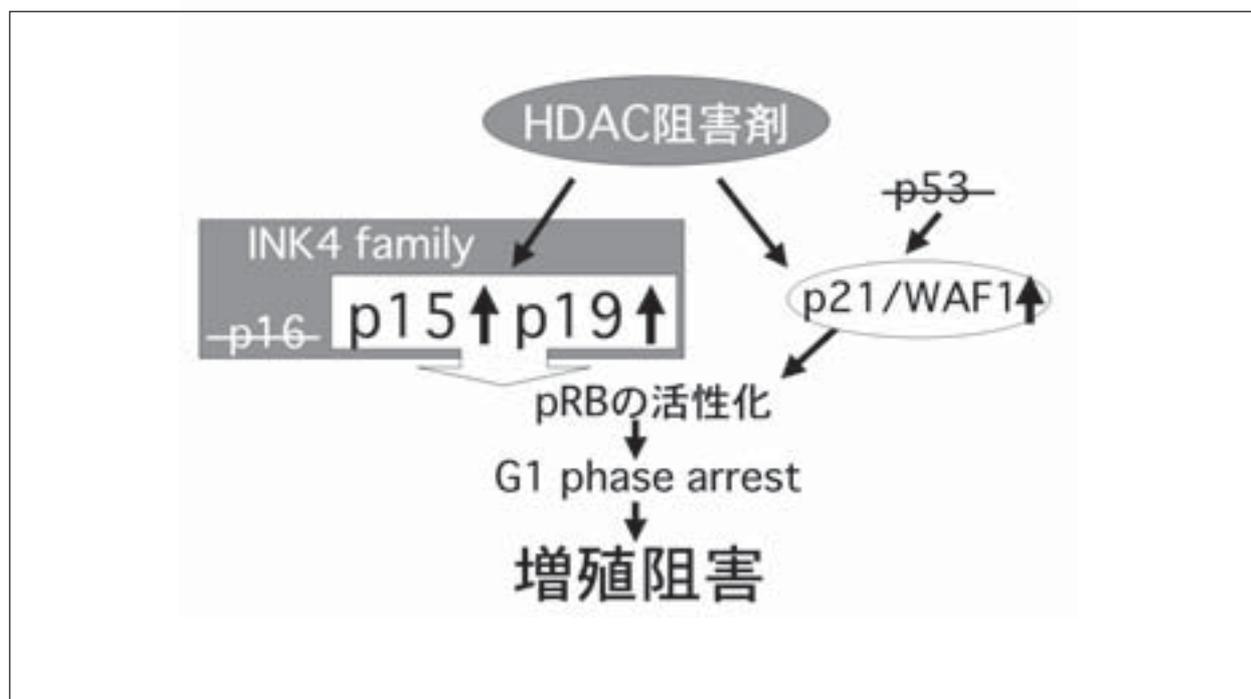
ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤は、新たながん化学療法剤として世界的に注目されている。しかし、その制がん活性の機構には不明な点も多い。人見ら (京都府立医大・院・医) はヒトケラチノサイト細胞株を用いて HDAC 阻害剤によって p15^{INK4b} が発現誘導されることを見出した。p53 を機能的に失った細胞において HDAC 阻害剤が p21^{Waf1} を誘導すること、p16^{INK4a} を失ったがん細胞でも p19^{INK4d} が誘導されるという結果とあわせると、HDAC 阻害剤が広くがん細胞の増殖を G1 期で停止させるメカニズムが明らかになったと言える (図)。

Leptomycin B (LMB) や Anguinomycin B は核外移行シグナル (NES) 依存的な核外輸送の特異的阻害剤であり、同時に正常細胞には G1 期停止、RB 欠損細胞に強くアポトーシスを誘導し、動物レベルでも抗腫瘍活性を示す。しかし、その増殖阻害機構は不明である。土屋ら (慶応大・理工) は LMB がサイクリン D1 の発現を転写レベルで阻害する

こと、サイクリン D1 プロモーター内の LMB によって阻害される血清刺激応答領域を決定した。さらに 2次元電気泳動を用いたプロテオーム解析により、核内に蓄積するタンパク質の網羅的解析を行った。このような解析からサイクリン D1 の発現に関与する新たな因子の同定が期待される。

M 期チェックポイントは正常な紡錘体形成と染色体の分配をモニターする機構であり、これが異常になると染色体の不安定化を引き起こしてがん化に関与すると考えられる。豊田ら (札幌医大・医) は大腸がん、胃がんなどで M 期チェックポイント遺伝子である CHFR が DNA メチル化により、発現抑制されていることを示した。CHFR は M 期の前期に関与するユビキチンリガーゼであると考えられ、DNA メチル化によってこれが欠失したがん細胞では、チェックポイントが異常になって微小管阻害剤に高感受性となった。したがって CHFR は微小管阻害薬の効果を高めるための分子標的として重要であることが示唆された。

ビンカルカロイドや paclitaxel など微小管阻害薬は依然として重要な抗がん剤である。従来の微

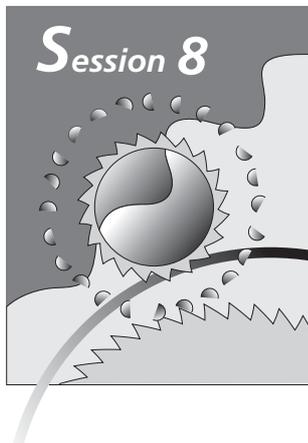


HDAC 阻害剤による細胞増殖阻害の分子機構。がん細胞に広く見られる p53 欠損、p16 欠損のいずれの細胞に対しても、CDK 阻害タンパク質の発現誘導を引き起こすことにより、増殖阻害を誘導すると考えられる。

小管阻害薬はいずれも β -チューブリンに結合することが知られている。ところが白井ら(理研)は新規微小管阻害剤 pironetin の標的分子を解明したところ、 α -チューブリンであることを見出した。pironetin は Lys352 にマイケル反応で結合する。この位置は β -チューブリンに隣接し、既存の微小管阻害薬と同様、GTPase 活性に影響を与えるものと考えられた。

まとめ

昨年同様、本セッションには細胞増殖機構における様々な分子が標的として提唱された。これらの研究は、その位置づけも分子標的発見の試みから臨床応用まで多岐にわたっており、ひとまとめにすることは難しいが、いずれもユニークな分子に着目していた。特に今回、臨床応用につながるものとして注目されたのは、C型肝炎ウイルスによる肝がん予防法としての鉄イオンコントロールとHDAC阻害剤の作用機構であろう。前者は実際に臨床での効果が得られており、新しい鉄キレーターの開発は一層大きな成果が期待できよう。また、ランチョンセミナーで講演したDr. Matter(ノバルティスファーマ)がフロアからの質問に対して述べたようにHDAC阻害剤には期待が集まっており、今後のさらなる研究の展開が望まれる。



血管新生、転移・浸潤

モデレーター 長田 裕之 (理研)
矢守 隆夫 (癌研・癌治療セ)

イントロダクション

がん転移の分子メカニズムの解析はかなり進んだといえる。しかしながら、その阻害剤の開発が平行して進んだかという現状はそうとはいえない。転移という現象は、宿主とがん細胞の相互作用の上によって現れるだけに、その制御が一筋縄ではいかないのはむしろ当然ともいえる。がん-間質相互作用、微小環境の影響など解明すべき古くて新しい問題も残されている。今回は、そうした難問への取り組みや、様々な視点からの転移抑制への取り組みが見られた。

サマリー

がん-間質の相互作用はがん転移において重要な意味を持つとされるが、その分子基盤はよくわかっていない。川田ら(微化研)は、ヒト前立腺がん LNCap 細胞と線維芽細胞を共培養すると、IL-1beta、IL-6が産生され、LNCap細胞はアポトーシスを起こすことに注目し、IL-1beta、IL-6に対する耐性株をLNCap親株から樹立したところ、この耐性細胞の造腫瘍性は上昇することを示した。そのメカニズムの一つとして、IL-6による血管新生因子 angiogenin 産生の亢進があると報告した。悪性化の要因としてどこまで一般化できるかに興味を持たれる。

板坂ら(京都大)は、肺腺がんの脳転移を研究するため肺腺がんPC14PE6細胞をマウスの右内頸動脈に注入同側脳へ転移巣を形成させ、これを3回繰り返して、脳転移株PC14Br3を樹立した。PC14Br3を肺に同所移植した場合と脳転移を作らせた場合の血管新生について比較した。その結果、両者と

も血管密度は高いがbFGF、VEGF、IL-8、MMP9の発現は脳転移にて低下していることがわかり、微小環境により血管新生の制御が異なるらしいと報告した。その制御の分子機構解析が期待される。

清水ら(理研、埼玉大)は、酵素活性を欠損させたヘパラーゼ遺伝子の過剰発現が、がん細胞の浸潤能へ及ぼす影響を調べた。もともとヘパラーゼを発現している細胞にヘパラーゼ遺伝子の不活性型変異体を遺伝子導入した場合には、浸潤能の低下とともに足場非依存性増殖の抑制や接触阻害の誘導がみられた。清水らは、これは変異体がドミナントネガティブに作用した結果であろうと考察した。転移におけるヘパラーゼの重要性はわかるが、ここで示唆されたドミナントネガティブ作用が生理的にどんな意味合いを持つのか今後の解析に期待する。

石田ら(理研、大鵬薬品)は、新規ヘパラン硫酸ミミック化合物のライブラリーの中から、がん細胞の遊走・浸潤阻害物質KI-105を見出した。そして、KI-105が弱いながらヘパラーゼ阻害活性を持つことを明らかにした。KI-105は、この活性に基づき細胞表面のヘパラン硫酸グリコサミノグリカン量の低下を防ぎ接着性を亢進することで遊走・浸潤を阻害するのだらうと報告した。In vivo 転移モデルでの有効性、使うタイミングなどの検討が今後の課題とみられる。

がん転移に関与する RhoA などの低分子量 G タンパク質はゲラニルゲラニル化されて活性化する・銭谷ら(慶応大)は、このゲラニルゲラニル基(GGPP)合成酵素阻害剤であるmethyl-gerfelinが細胞毒性を発揮しない濃度範囲で、マウスメラノー

マB16細胞の *in vitro* 浸潤を抑制したことを報告した。今後は *in vivo* における解析が期待される。

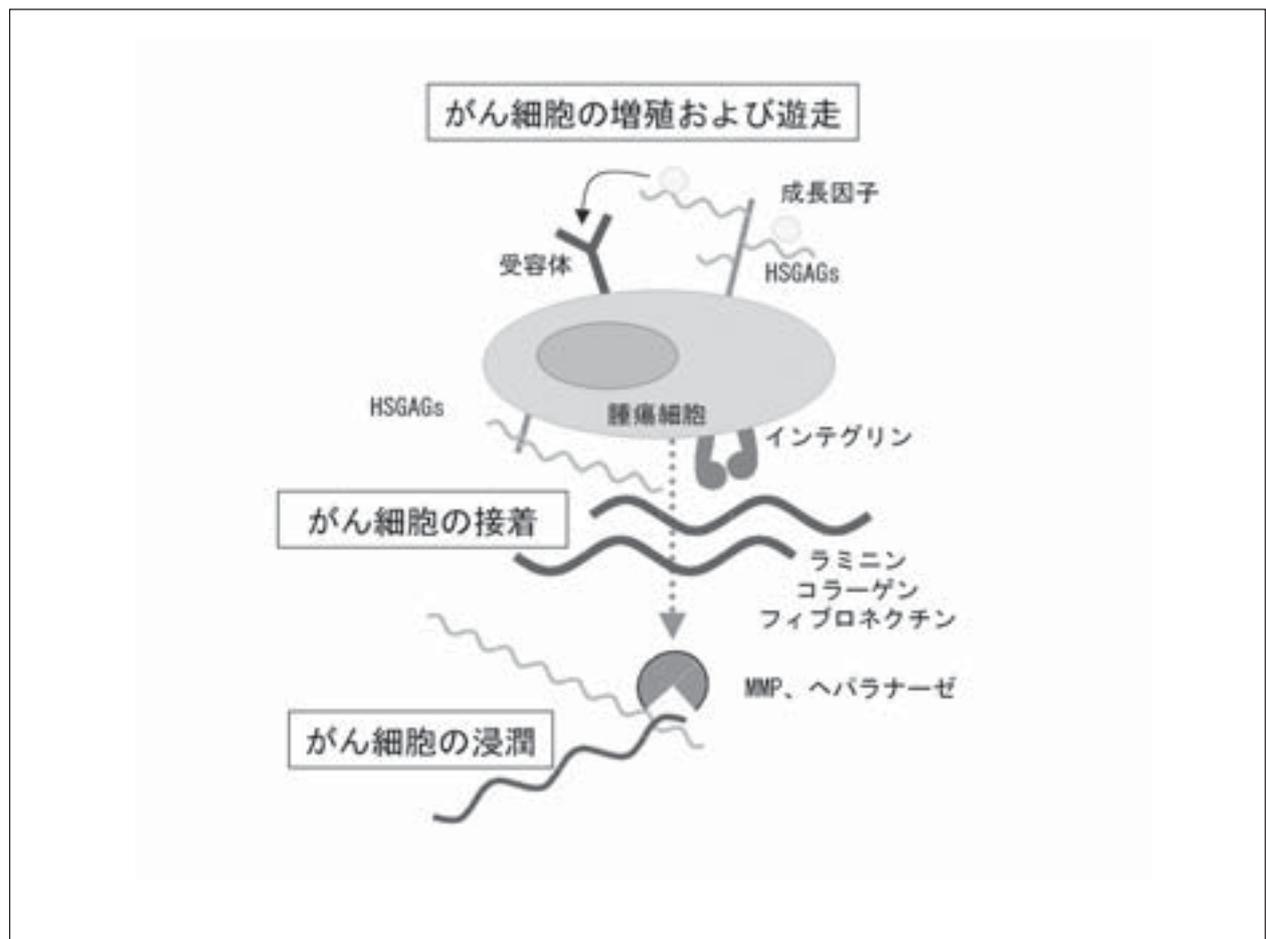
丸山ら (久留米大、九州大) は NDRG-1/CAP43 (N-myc downstream regulated gene/ 43 protein free intracellular Ca) の発現が N-myc の発現と逆相関しており、強陽性患者と弱陽性患者では、後者のほうが著しく術後生存率が低かったことを報告した。さらに、*in vitro* の解析では、NDRG-1/CAP43 の過剰発現でがん細胞の浸潤能が低下していた。NDRG-1/CAP43 の機能は不明であることから今後の解析が望まれる。

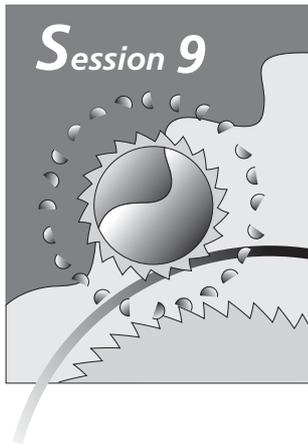
川谷ら (理研、昭和大) は抗腫瘍活性を持つ reveromycin A (RM-A) が破骨細胞に対して選択的に低濃度で細胞死を誘導することを見出していたが、今回、*in vivo* においても破骨細胞による骨吸収を抑制することを示した。がんの骨転移は、破骨細胞の骨吸収による激しい骨性疼痛、病的骨折や高Ca血症などの合併症を伴い、それが間接的に生存に影響を及ぼしていることから、今後の解析が切望される。

大久保 (鹿児島大) は転写抑制因子である Snail がギャップジャンクションの構成分子である occludin や claudin-1、そして ZO-1 の発現低下を誘導することを見出した。Snail による上皮-間葉転換は様々な接着分子の発現を低下させることなどから、Snail を標的とした薬剤により、がん転移を抑制できる可能性が示された。

まとめ

今回の発表では、転移の *in vitro*、*in vivo* のモデル作成とその解析 (がん-間質相互作用、肺腺がん脳転移)、低分子による浸潤・転移阻害 (KI-105、methyl-gefitinib, reveromycin A) および遺伝子発現制御による転移制御の可能性 (ヘパラーゼ変異体、NDRG-1、Snail) についての報告があった。いずれも残された課題を克服して、「転移を制するのはがんを制する」につながるような発展を期待する。





分化抗原・分化誘導、アポトーシス

モデレーター 中川 昌之 (鹿児島大・院・医歯)
本間 良夫 (埼玉がんセ)

イントロダクション

本セッションでは、がん治療の標的として2本鎖DNA, PML-RAR α , PDGF receptorが報告され、さらに白血病細胞の分化誘導に関与すると考えられるMmTRA1(phospholipids scramblase 1), calcium-binding protein S100Pの診断・治療における有用性およびその意義が示唆された。まず、このセッションに登場する分子とその背景を紹介する。

DNAに作用して殺細胞効果を発揮する抗癌剤は現在でも広く用いられているが、その欠点として正常細胞にも作用するため深刻なる副作用を引き起こすことがあげられる。もし“がん”に特異的な塩基配列を認識して作用する薬剤が有れば副作用軽減に有用であると期待される。急性前骨髄球性白血病(APL)の原因遺伝子としてPML-RAR α が考えられている。all-trans retinoic acid(ATRA)の結合により、この融合遺伝子産物の分解は促進され分化誘導能が回復して白血病細胞は分化が誘導される。この作用により、APL患者は完全寛解になる。しかしATRAに耐性である細胞の出現が頻繁に生じる。この耐性になった細胞に特異的に効くレチノイドが開発されればAPLの治療率もさらに向上することが期待される。腫瘍細胞は、自分で産生した増殖因子や周囲の細胞から供給される増殖因子により自分自身の増殖や血管新生を促進することが知られている。そのシグナル伝達経路を遮断できれば、がん治療に有効であると期待できる。Protein kinaseが重要な役割を担っていることが多いので、そのkinaseに特異的に作用する阻害剤の効果は大変興味深い。急性骨髄性白血病(AML)は増殖調節機構の破綻とともに分化調節機構の破綻

も深く関わっていると考えられている。従って分化誘導に関与している分子の発現は白血病細胞の命運を左右すると考えられる。それらの分子は予後を予測できる可能性が有るだけでなく、その発現を誘導することにより白血病の治療を有利に導ける可能性が有る。

サマリー

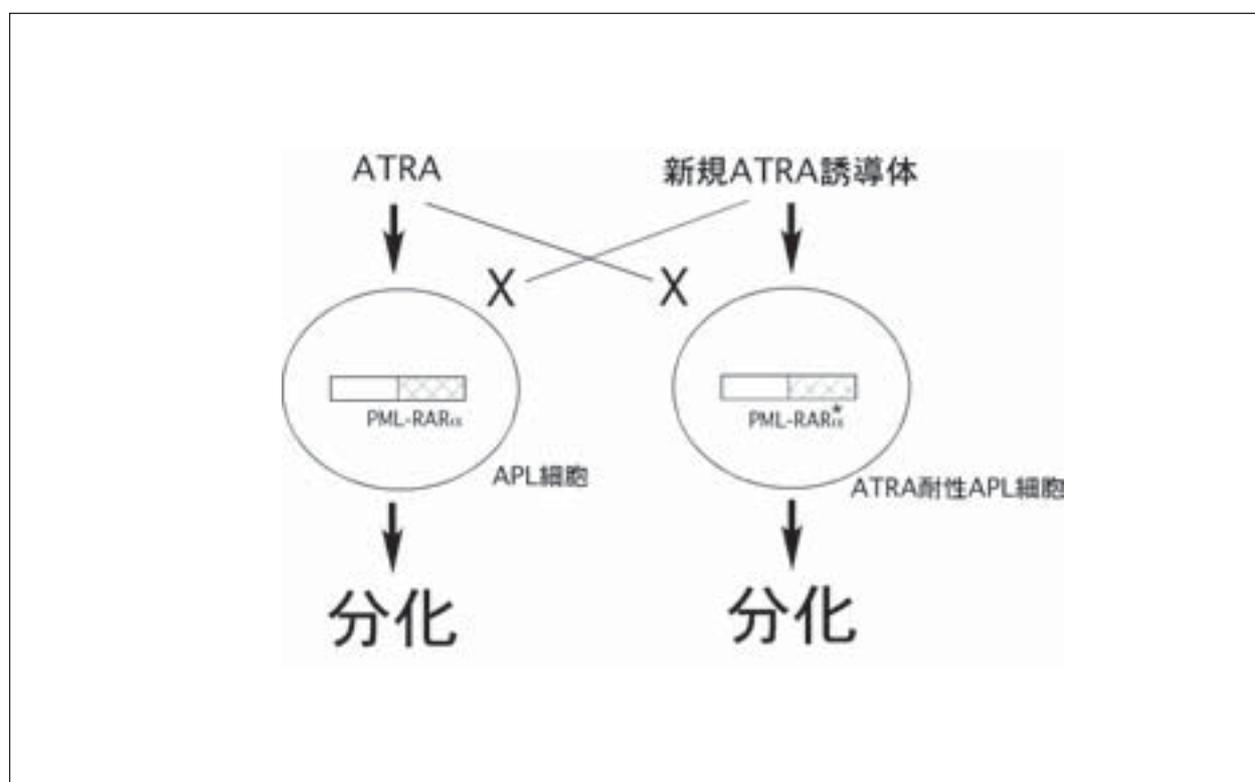
杉山ら(京都大)は昨年度に続きDNA塩基配列に特異的なアルキル化剤の開発を報告した。ピロロールイミダゾールポリアミドの配列認識特異性を明瞭に示し、将来への期待をふくらませた。増田ら(慶応大)は、PML-RAR α のリガンド結合部位にpoint mutationを生じたためATRAに耐性になったAPL由来の白血病細胞に有効なATRA誘導体を探索した。CH/ π 相互作用の計算から有効な誘導体を見出した。この誘導体は、このタイプの耐性細胞には有効であったが、ATRA感受性APL細胞であるNB4細胞には無効であった(図1)。分子標的の変異に対応するよう分子デザインした化合物が実際に有効であったことは注目し得る。Glivecはabl kinase以外にも血小板由来増殖因子受容体(PDGFR) kinaseの活性を阻害する。金ら(広島大)は、消化器癌、乳癌においてPDGF/PDGFRシグナル伝達系が活発化していることに着目し、glivecの抗腫瘍効果を検討した。Glivecを5-FUやdocetaxelと併用することによりin vivoにおいても抗腫瘍効果の増強が観察されたことから臨床応用の可能性が示唆された。粕壁ら(埼玉がんセ)は、マウスの白血病細胞においてtruncated formになると白血病の原因となる遺伝子MmTRA1を見出し、

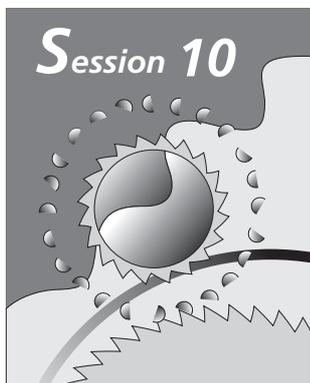
そのヒト homolog のヒト白血病細胞における分化増殖との関連を検討した。その結果この遺伝子発現は ATRA による APL 細胞の分化誘導に密接に関与することが判明しただけでなく、急性骨髄性白血病(AML)の予後因子となることを示した。石井ら(埼玉がんセ)は、各種分化誘導剤による白血病細胞の分化誘導に伴う遺伝子発現を cDNA microarray により解析した結果、isopentenyladenine により S100P が早期にしかも著しく発現誘導されることを認めた。この効果は ATRA やその他の分化誘導剤に比べ顕著であった。Antisense oligomer 処理により S100P の誘導を抑えると分化も阻害されたことから、S100P の誘導は分化に密接に関与していることが示唆された。S100P の発現は AML においては低く、正常末梢好中球においては強く発現し

ていることや、AML の良好な予後因子となることから AML の診断や治療に有益な分子であると期待できる。

まとめ

本セッションではアルキル化剤の配列認識能や反応性を高める試みや分子デザインによる耐性克服剤の検索、Glivec と抗癌剤との併用による効果増強や APL のみならず AML 患者においても MmTRA1b や新規の S100P 遺伝子が予後予測因子あるいは治療標的分子となりうることなど数多くの魅力ある新知見が報告された。耐性がん細胞を含めてがん増殖を自由に制御できる日が一日も早く現実となるようにこれらの研究のさらなる発展を願うものである。





アポトーシス

モデレーター 上田 龍三 (名市大・医)
内藤 幹彦 (東大・分生研)

イントロダクション

がん細胞に選択的にアポトーシスを誘導することはがん治療効果に直接結びつく重要な現象と考えられる。今年の発表ではがん細胞に細胞死を誘導するメカニズムや、がん細胞に特徴的に見られる細胞死制御機構を標的とする研究が紹介された。

サマリー

中西 (癌研) らは、トポイソメラーゼ II α 阻害タンパク質 (IT II α) のアンチセンスオリゴヌクレオチド処理により、同調培養したがん細胞では premature chromosome condensation がおこりアポトーシスが誘導されるが、正常細胞では G1arrest はおこるがアポトーシスは起こらないことを昨年の本会で報告した。今年の発表ではアポトーシス誘導メカニズムを解析するためにアンチセンス処理した細胞のプロテオーム解析を行い、IT II α のアンチセンス処理により vimentin、HSP90、vinculin などのタンパク質が減少し、TCP-1 motif タンパク質などが増加することを見いだした。17-AAG が HSP90 を標的としてすぐれた抗腫瘍効果を示すことが報告されているが、IT II α のアンチセンス処理による HSP90 の減少がアポトーシス誘導に深く関与することが推測される。

古水 (崇城大) らは、DMPC とポリオキシエチレンアルキルエーテルのハイブリッドリポソームががん細胞にアポトーシスを誘導するが、その活性はミセル分子 C12(EO) n ($n=4-25$) の親水鎖長に依存していることを示した。ハイブリッドリポソームの直径、安定性、膜の流動性もミセル分子 C12(EO) n ($n=4-25$) の親水鎖長を変えると変化し、アポト

シス誘導活性は膜の流動性と相関することを示した。

米坂 (近畿大) らは、多くのがん細胞で発現が認められるアポトーシス阻害タンパク質 survivin の発現量が p53 によって制御されている可能性を示した。多くのがん細胞で survivin の発現と p53 の遺伝子型を調べた結果、野生型の p53 を発現している細胞では survivin の発現が低い傾向があり、アドリマイシン処理により p53 が増加すると survivin が減少すること、さらに siRNA により p53 をノックダウンすると survivin が増加することを示した。変異型 p53 を持つ PC9 細胞で survivin を低下させると、アドリマイシンによる細胞増殖阻害やアポトーシス誘導が増強され、survivin が p53 変異したがん細胞の標的となる可能性を示唆した。

沖 (九州大) らは、がん細胞を抗癌剤などを処理してアポトーシスを誘導すると、PKC δ が Caspase により切断されて活性化すること、活性化した PKC δ は p63 と結合し DNA 結合部位にある T154、S211、T329 をリン酸化することを明らかにした。リン酸化された p63 は p21 や MDM2 の転写活性化能が増加したが、リン酸化部位に変異を導入した p63 は転写活性化が起こらず PKC δ が誘導するアポトーシスに抵抗性を示した。これらの結果から、PKC δ による p63 のリン酸化がアポトーシスを増幅している可能性が考えられる。

吉田 (産業医大) らは、5-FU 処理により p53 がミトコンドリアに移行し、HMG-box を有する転写因子 mitochondrial transcription factor A (mtTFA) とミトコンドリア内で結合することを示した。この結合に必要な部位は p53 のカルボキシ末端の塩基性

領域、及びmtTFAのHMGbox1, 2であった。mtTFAはシスプラチン架橋DNAや酸化損傷DNAとよく結合するが、p53と会合する事によりシスプラチン架橋DNAとの結合は増強され、酸化DNAへの結合は逆に抑制された。これらの結果から、p53はアポトーシスの際にミトコンドリアに移行してmtTFAと会合してその機能を阻害する事を示唆した。

角道(東北大)らは、2314種類のp53ミスセンス変異体を網羅的に作製し p21waf1, MDM2, BAX, 14-3-3 sigma等の転写活性化能を酵母を用いて解析し、その転写活性化能の階層的クラスター解析を行った。その結果野生型よりも高いアポトーシス誘導能をもつS121F変異体(super p53)と同じクラスターに入った変異体185種類について発現ベクターを作製し、p53欠失ヒト骨肉腫細胞株Saos2に導入してアポトーシス誘導活性を測定し、6種の変異体がS121F変異体と同等以上のアポトーシス誘導活性を示す事を明らかにした。さらにこれらの変異体の下流遺伝子群に対する転写活性化能を測定した結果、アポトーシス誘導活性と転写活性化能とは必ずしも相関しないことを示した。これらの結果は、p53には転写活性化能に依存しないアポトーシス誘導機構があることを示唆しており、大変興味深い。アポトーシス誘導活性の高いp53の構造などを詳細に検討することにより、治療への応用展開が期待される。

まとめ

興味深い演題が多く、新規薬剤開発のための標的となる萌芽が新たに見い出されている。今回の発表から新たな分子標的薬剤が開発されることを期待したい。



ポスターセッション 1

シグナル伝達系、増殖因子、レセプター、転写因子

モデレーター

中野 修治 (九大・院・医)

丸田 浩 (ルードビッヒ癌研)

本セッションではおもにシグナル伝達の制御による癌治療戦略の試みが発表された。大西ら(奈良医大)はX線と温熱によるアポトーシス誘導の機序をPI-3K/AktとMAPキナーゼ阻害剤を使用して解析し、PI-3K/Akt阻害はX線および温熱の両者を、MAPキナーゼ阻害は温熱のみの増感効果がみられた。温熱によるHSP蛋白の誘導が阻害されるのが増感作用の一つであることを示した。荒尾ら(がんセンター中央)はEGFRのsiRNAによる特異的阻害を試み、下流のシグナルへの影響を検討した。Anti-EGFR siRNAはAktを抑制したが、予想に反してMAPKは逆に亢進させ、MAPKの下流の転写遺伝子群の増加が見られた。ZD1839と違って、Anti-EGFR siRNAがMAPKを亢進させる機序は明らかではなく今後の解析が期待される。植松ら(東海大学医)は悪性中皮腫で高発現しているWntシグナル中のDvl蛋白が非小細胞癌でも高頻度に発現していることを認め、さらにAnti-Dvl-3 siRNAによりDvl発現を抑制すると細胞の増殖も低下したため、Dvl発現抑制によるWntシグナルの遮断が分子標的となりうる可能性を示した。櫻井ら(富山医薬大)はZD1839による肝癌細胞の肝内転移を抑制機序の一つとしてZD1839がTNF- α によるMAPK活性抑制だけでなく、TNF- α によるファイブロネクチンを介した細胞接着やMMP-9の産生を阻害し、このため肝内転移を抑制する可能性を示した。藤井らおよび横山ら(久留米医大)は、甲状腺乳頭癌および乳癌培養細胞株の増殖はPKC δ の強制発現によってERKおよびRb蛋白の磷酸化抑制を伴いG1 arrestを誘導した。PKC δ はこれらの癌腫の抗癌蛋白としての可能性

が示唆された。横内ら(鹿児島大)は、骨肉腫細胞を用いて、SrcによるEGFRをdown-regulateする機能を持つCbl蛋白の分解促進を確認した。従って、骨肉腫においても、SrcはCblの分解を促進することによって、EGFRのシグナルを増強して悪性度に寄与している可能性を示した。佐々木ら(防衛医大)は、上皮性卵巣癌および婦人科癌株を用いて、ErbB2の過剰発現は化学療法剤(タキソールやADR)に対する抵抗性を誘導し、および薬剤との接触によりErbB2の過剰発現が誘導されることを報告した。最後に、大塚らおよび加藤ら(東北大)は抗癌蛋白p53の変異株を介した4量体形成と転写活性能との関係を報告した。4量体形成と転写活性能を失った変異株H178Yが、オリゴマー形成ドメイン変異G245Sにより、両機能が回復すること、および変異株G245Sが分子内抑制因子として作用していることを発見した。更に、C末端に存在する4量体形成領域に種々のミスセンス変異を導入することによって、転写活性能を調べたところ4体量体を形成するものだけがその機能を保持していた。従って、4量体形成領域は新たな分子標的となりうることを示した。以上、このセッションは多彩であったが、いずれも将来性のある研究発表であった。



ポスターセッション2

耐性因子・感受性因子

モデレーター

秋山 伸一 (鹿児島大・院・医歯)

和田 守正 (九大・院・医)

ポスターセッション2では9題の発表があった。前半はABCトランスポーターの輸送機構、耐性への関与、克服薬について、および取り込みトランスポーターについての演題であった。古川らは、MRP1のsignature sequenceの役割について、部位特異的変異導入と光標識実験により解析した。G771D変異はNBD1の標識を亢進させ、バナデート存在下では、NBD2の標識を完全に阻害したのに対し、G1433D変異はその逆であったことから、signature sequenceはATPの結合その物よりは加水分解に関与すること、一方のATP結合部位における加水分解には、他方のATP結合部位のsignature sequenceが必要であること、を示した。立和田らは、*in vitro*で亜硫酸耐性培養細胞株を樹立したところ、シスプラチンに対しても交差耐性を示し、また、マイクロアレイ解析により、ABCB6の発現亢進を認めた。次に、親細胞株に強制発現させたところ、亜硫酸に4倍、シスプラチンに7倍耐性を示した。平久らは、マレーシア植物より単離したC330とC264が1.56mg/mlの濃度でP388/VCRとKB/VJ-300のビンクリスチン耐性克服作用を、また、ビンクリスチンとC330またはC264の併用(10mg/kg/day)でマウスの50%延命効果を示すことを報告した。アジドピンによるフォトラベルとRh123の細胞内蓄積の阻害効果から、作用点はP-gpであると予測した。小松らは、二つの有機アニオン取り込み輸送体OATP1B1とOATP1B3を共発現させ両者の相互作用解析を試みた結果、BSP輸送が二層性を示し、それぞれのKmと同等の値を示した。鈴木らは、MRP5過剰発現細胞を樹立しMRP5が担う薬剤耐性について調べた。6-MP、カ

ドミウムに対し耐性になることを示した。アドリアマイシン、パクリタキセルに対しても弱い耐性を認めた。

後半は、包括的発現解析による新規感受性因子の探索、ヌクレオシドおよびタキソールに対する感受性決定機構、分子標的薬剤と既存の化学療法との併用効果についての結果が報告された。吉田らは、抗癌剤感受性を予測あるいは規定する遺伝子群をヒト肝癌細胞を用いcDNAアレイ法で調べた。抗癌剤感受性と正または負の相関を示す遺伝子が多数抽出された。その中でカテプシンD(CTSD)がマイトマイシンC感受性関連遺伝子と推測された。MMCの活性化にはDT-diaphoraseなどの還元系の関与が既に知られているが、カテプシンDがそこにつながるのかどうか興味あるところである。小幡らは、ヒトcytidine deaminase(CDA)の発現と抗腫瘍性シトシンヌクレオシドに対する薬剤感受性の関係を調べ、腫瘍細胞におけるCDA活性はAraC, dFdC, CNDACに対する感受性規定因子であることを明らかにした。増子らは、臨床の場で現れるタキサン系抗癌剤に対する耐性腫瘍の耐性機構を調べるため、新たに耐性株を樹立した。これらの耐性株でチューブリンβアイソタイプ遺伝子産物(β tubulin class3)の発現上昇がみられた。下山らは、EGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤であるgefitinib(Iressa)とCPT-11またはその活性体であるSN38の併用効果試験を行った。gefitinib高感受性肺癌細胞株PC-9と耐性細胞株PC-9/ZDは、同時投与で相乗効果は認めなかったがSN-38, CPT-11をgefitinibに先行して投与した時に相乗効果が観察された。動物実験でもCPT-11先行投与により強い抗腫瘍効果を認めた。

以上、このセッションでは、新規感受性因子の同定、既知の因子の感受性決定における役割の確認とメカニズム解析、耐性克服薬や併用療法に向けての基礎研究という、この領域に必須の研究項目がバランス良く発表された。今後、臨床レベルでの寄与率についての解析や、メカニズム解析から新しい分子標的が同定されることを、ますます期待したい。



ポスターセッション3

血管新生、転移・浸潤、細胞骨格、その他

モデレーター

小野 真弓 (九大・院・医)

小林 淳一 (北大・院・薬)

趙らは、海綿由来プロモチロシン誘導体bastadin 6が、マウス角膜法を用いた*in vivo*試験において、血管新生を完全に抑制することを報告した。

中島らは、2-deoxy-L-ribose (L-dRib)の投与により、チミジンホスホリラーゼ (TP)が高発現しているKB/TPのマウス肝臓への転移抑制、転移腫瘍内の新生血管数の減少、KB/TP移植L-dRib投与群の生存期間の延長、浸潤関連因子の発現の抑制を見出した。

五反田らは、膀胱癌の臨床検体を用いて、細胞外マトリックス酵素を中心とした発現強度の定量化を行った結果、膀胱癌の浸潤には、MMP2、MMP9、uPA、TS、VEGF、TIMP2などの複数の因子が関与していることを示した。

竹本らは、*Aspergillus* sp. f7720より単離した新規癌細胞遊走阻害物質 meverastin が、ファルネシルトランスフェラーゼ (Ftase) を阻害することにより、ヒト食道癌ECM細胞の遊走、浸潤を阻害する可能性を示唆した。

矢野らは、MMP 阻害薬 ONO-4817 による治療 (1% 混餌食の連日投与) で骨転移形成が有意に抑制されることを報告した。

森田らは、北方系植物シラネアオイから単離したクマリン誘導体glaupalolに、チューブリン重合促進活性および脱重合阻害活性、KB細胞におけるタキソールの細胞毒性増強作用を見出した。

藤原らは、アカネ科植物由来環状ペプチドRA-VIIが、F-アクチンに結合することによりその構造を変化させ、アクチンフィラメントを安定化させることで、細胞分裂を阻害し、細胞周期をG₂期で停止させることを示唆した。

風見らは、渦鞭毛藻より単離した強力な細胞毒性ならびに抗腫瘍活性を示すマクロリド化合物 Amphidinolide Hについて、その標的分子を検討した結果、アクチンが直接の細胞内標的分子であることを見出した。

さらに、近藤らは、Amphidinolide Hが細胞内でアクチンのsubdomain 4と1:1で共有結合し、アクチンファイバーの安定化を促進していることを示唆した。

大谷らは、高分化大腸癌株 HT29 の *in vivo* 治療モデルにおいて、ヒト recombinantTIMP-1 (rTIMP-1) 投与による腫瘍細胞増殖抑制効果を検討した結果、rTIMP-1は、投与タイミングによって良好な腫瘍増殖抑制作用を示すことを見出した。

本セッションで取り上げた標的分子に作用する薬物あるいは天然物は、がんの予防や治療に有効な物質の選別やリード化合物の開発に寄与し得るものと考えられる。



ポスターセッション4

血管新生、転移・浸潤、細胞骨格、その他

モデレーター

小宮山寛機 (北里研)

赤池 孝章 (熊本大・院・医)

がん細胞の多様性を考えると、がんの集学的治療が必要であろう。がん分子標的治療として増殖因子以外に免疫治療あるいは、がんの予後を左右する悪液質を標的とした治療も必要である。このセッションでは新しいサイトカインのシグナル伝達分子の作用、悪液質改善、がん免疫療法への応用研究、DNA合成に関与する酵素の阻害物質、あるいは低酸素細胞特異的作用を有する物質など興味ある内容が発表された。

波呂らは Jak キナーゼと Rack-1(Receptor for activated C kinase)に関して解析をおこなった。Jakは Src等のチロシンキナーゼと同様に、Scaffold蛋白と考えられている Rack-1と会合、リン酸化し、細胞内情報を伝達する。Rack-1は細胞増殖等のサイトカインシグナルを制御する分子として分子標的となる可能性が示唆された。

林らはがん細胞のIL-6過剰産生による悪液質改善のために、生薬センソより IL-6 活性阻害物質 ERBF を単離した。この物質の各種誘導体を合成し、*in vitro* およびマウスの悪液質モデルで活性をしらべたところ、優れた選択性を示す誘導体 (acetate 体) が得られた。

永田らはがん特異的ワクチン療法を目的にして、肺大細胞癌症例 (A904L)より CTL clone (F2b, F2a) を樹立し、それぞれの認識する HLA-A24 拘束性、HLA-Cw7 拘束性 2 種類の新規腫瘍抗原を同定した。腫瘍組織での高発現が認められれば癌特異的ワクチン療法に応用出来ると考えられる。

樽木らは樹状細胞 (DC) を腫瘍内に集積させることを目的として、DC 遊走活性を有する MIP-1 α にスチレンマレイン酸コポリマー (SMA) を結合さ

せた高分子薬剤を創製した。本薬剤は、DCの血中動因効果に優れEPR効果による腫瘍内へターゲティングにより DC の腫瘍内蓄積もみられた。

津田らは海洋生物より DNA ポリメラーゼ α に対する阻害活性物質を探索し、数種類の化合物を単離した。その結果、Manzamenone A, Plakoridine A などに阻害活性が認められた。これらは新たな薬剤開発のプロープとして利用できよう。

林田らは Pyrazoloindole および Indoloindazol 誘導体 13 種類について癌細胞に対する阻害活性と作用機序を検討した。それらの中で、2化合物にトポII に対して強い阻害活性とヒト白血病細胞に対して VP-16 と同程度の増殖抑制を示した。2化合物はいずれも触媒型の阻害活性と考えられた。

近藤らは低酸素がん細胞を標的とした抗がん剤を指向して、低酸素細胞特異的に安定化する ODD ドメイン、全身組織にデリバーするための PTD ドメイン、低酸素細胞特異的に細胞死を誘導する Procaspase-3 の 3 つが融合したタンパク質である TOP3 を開発した。TOP3 はヒト移植腫瘍に対して顕著な増殖抑制を示した。低酸素腫瘍細胞に対する効果が期待されよう。

岡田らは多剤耐性骨肉腫細胞株を樹立し、HDAC 阻害剤 FR228 の効果を検討した。その結果、耐性株には効果を示さなかったことから、FK228 は P-glycoprotein efflux pump の基質となっていることが考えられた。

このセッションでは内容が多岐にわたっており関連性を 1 つの図であらわすことは難しいので要約する。新しい作用を示す物質の探索には新しいターゲットの研究が必要であり、それを用いて天然より活性物質を発見し、新規薬剤のためのプロープとして提供する。一方、従来から知られている化合物をより優れた活性物質に変換する合成研究も重要である。さらには宿主の本来有している腫瘍に対する抵抗性を増強させる研究もがん治療を補完する意味で重要である。このセッションで示された内容はすでに 動物実験で証明されている研究もあり、今後のさらなる発展を期待したい。



ポスターセッション5

アポトーシス

モデレーター

友田 燁夫 (東京医科大)

岡 三喜男 (川崎医科大)

本セッションでは、各種抗癌剤による癌細胞増殖抑制とアポトーシス誘導との関係について分子レベルで解明を行う研究報告がなされた。

友田(東京医大)は、水溶性フェノキサジンPhx-1のバーキットリンパ腫細胞株に対する抗腫瘍効果をアポトーシスに関連づけて検討した。Phx-1はこれらの細胞に壊死とアポトーシスの両方を誘導して、濃度依存性に抗腫瘍活性を示した。この結果からPhx-1のリンパ腫における臨床応用の可能性を示唆した。

高木ら(岡山大)は、インターフェロン($\alpha 2$ と $\alpha 8$)と5-FUの併用による肝細胞癌のアポトーシス誘導について検討した。Hep3B細胞ではインターフェロン単独とインターフェロン+5-FUにおいて、 $\alpha 8$ により強いアポトーシス誘導が観察された。 $\alpha 8$ と5-FU併用でカスパーゼ活性が高く、対象とした細胞種によって異なることが報告した。

百瀬ら(微生物化学研究センター)は、新規プロテアソーム阻害物質チロペプシンをみいだし類縁体TP-110を合成した。今回は、前立腺癌細胞に対するこのTP-110のアポトーシス誘導を介した抗腫瘍活性を報告した。

打保ら(癌研究会)は、ユビキチン類似のモディファイヤー分子であるSUMO (small ubiquitin-related modifier)の各種抗癌剤に対する局在について検討した。SUMO化蛋白は遺伝子の転写や蛋白分解に関連するとされる注目の分子である。その局在はGFP-SUMO-1を強制発現させたK562細胞を用いている。少なくともADR処理とTPA処理では細胞内SUMO化蛋白の局在が異なっており、アポトーシスを含めた抗癌剤による反応経路に違いが

あることが示唆される。

土井ら(長崎大)はヒストンデアセチラーゼ阻害薬(FR901228)による小細胞肺癌株の細胞増殖抑制を調べ、アポトーシス誘導の経路について明らかにした。その結果、FR901228は濃度依存性に細胞増殖抑制を示し、カスパーゼ3、9を活性化することによりアポトーシスが誘導されることが明らかとなった。

また、谷村ら(長崎大)はHSp70/Hsc70阻害タンパク質であるHspBP1が、種々の抗癌剤で処理されたヒト肺癌細胞株(SBC5細胞)において過剰発現されることを示した。HspBP1はJNK経路の活性化によってその発現量が増加するが、それはHspBP1の分解が細胞内で抑制されている結果であることが示唆された。

Jeug-Hei-Cheulら(鹿児島大)はチミジンホスホリラーゼ(TP)を強制発現させたJurkat細胞はnocodazoleなどの微小管阻害剤によるアポトーシス誘導に対して耐性を示すことを明らかにした。そして、TPがBcl-2のリン酸化とFasLの発現を修飾し、アポトーシスが抑制されることを示した。

犬童ら(鹿児島大)はMnSOD(マンガンスーパーオキシドジスムターゼ)遺伝子をトランスフェクトした肝細胞癌培養細胞に放射線を照射するとアポトーシス誘導が抑制されることを見出した。細胞の放射線感受性はミトコンドリア由来の活性酸素によって制御されていることを明らかにした。

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

石塚 雅章 (微化研)	菅野 晴夫 (癌研)	寺田 雅昭 (国立がんセンター)
尾形 悦郎 (癌研)	杉村 隆 (国立がんセンター)	豊島 聰 (国立衛研)
加藤 隆一 (慶応大医)	高久 史磨 (自治医大)	橋本 嘉幸 (共立薬大)
金丸龍之介 (舟田病院)	高橋 利忠 (愛知がんセンター)	浜岡 利之 (四天王寺国際仏教大)
北川 知行 (癌研)	竹内 富雄 (微化研)	村松 正実 (埼玉医大)

幹事

秋永 士朗 (協和発酵工業)	小宮山寛機 (北里研)	新津洋司郎 (札幌医大)
秋山 伸一 (鹿児島大医)	西條 長宏 (国立がんセンター)	西尾 和人 (国立がんセンター)
浅田 誠 (エーザイ)	佐々木康綱 (埼玉医大)	畠 清彦 (癌研)
石岡千加史 (東北大加齢研)	島田 安博 (国立がんセンター)	平岡 真寛 (京大院医)
今井 浩三 (札幌医大)	杉本 芳一 (共立薬科大)	福岡 正博 (近畿大医)
上田 龍三 (名市大医)	曾根 三郎 (徳島大医)	藤原 康弘 (国立がんセンター)
上原 至雅 (国立感染症研)	田村 友秀 (国立がんセンター)	松尾 憲一 (大鵬薬品)
梅澤 一夫 (慶応大理工)	鶴尾 隆 (東大分生研)	松田 彰 (北大院薬)
長田 裕之 (理研)	戸井 雅和 (都立駒込病院)	宮園 浩平 (東大院医)
川田 学 (微化研)	内藤 幹彦 (東大分生研)	山口 俊晴 (癌研)
桑野 信彦 (久留米大)	中川 和彦 (近畿大医)	矢守 隆夫 (癌研)
河野 公俊 (産業医大)	中村 祐輔 (東大医科研)	吉田 輝彦 (国立がんセンター)

世話人

秋山 徹 (東大分生研)	崎山 樹 (千葉がんセンター)	永沼 章 (東北大院薬)
浅野 茂隆 (東大医科研)	佐々木琢磨 (金沢大がん研)	西山 正彦 (広島大原医研)
安藤 俊夫 (創価大)	佐藤 昇志 (札幌医大)	橋本 祐一 (東大分生研)
石川 冬木 (京大院)	佐藤 靖史 (東北大加齢研)	花岡 文雄 (阪大細生工セ)
井出 利憲 (広島大医)	珠玖 洋 (三重大医)	浜田 洋文 (札幌医大)
井本 正哉 (慶応大理工)	渋谷 正史 (東大医科研)	早川 洋一 (東大分生研)
入村 達郎 (東大院薬)	島田 隆 (日本医大)	伏谷 伸宏 (東大院農)
植田 和光 (京大院農)	清水 信義 (慶応大医)	本間 良夫 (埼玉がんセンター)
及川 勉 (都臨床研)	首藤 紘一 (乙卯研)	前田 浩 (熊本大医)
大泉 康 (東北大院薬)	杉山 雄一 (東大院薬)	前原 喜彦 (九大院医)
大野 典也 (慈恵医大)	清木 元治 (東大医科研)	松島 綱治 (東大医)
岡田 全司 (近畿中央病院)	瀬戸 治男 (東農大)	宮坂 昌之 (阪大院医)
小沢 敬也 (自治医大)	瀬戸 加大 (愛知がんセンター)	宮崎 香 (横浜市大木原研)
小俣 政男 (東大医)	高井 義美 (阪大院医)	八木田秀雄 (順天堂大医)
河野 通明 (長崎大薬)	田中 啓二 (都臨床研)	山添 康 (東北大院薬)
小林 淳一 (北大院薬)	谷口 維紹 (東大院医)	山本 雅 (東大医科研)
済木 育夫 (富山医薬大)	谷口 克 (理研)	吉田 純 (名大院医)
斎藤 泉 (東大医科研)	田沼 靖一 (東京理科大薬)	吉田 稔 (理研)
酒井 敏行 (京都府立医大)	辻本 賀英 (阪大医)	米原 伸 (京大ウイルス研)
阪口 薫雄 (熊本大医)	中村 敏一 (阪大医)	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。

第5条 会則第5条の個人(学生を含む)の入会に際しては、個人会員は当研究役員(顧問、幹事、世話人)1名の推薦、学生会員は指導教官の推薦を必要とする。最終的な入会は幹事会の承認により決定する。

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、原則として本会会員が日本国内で行った研究を、応募時点ですでに本研究会において発表したものとする。
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：2005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

入会申込み要領

1. この申込書に必要事項をご記入及び該当する事項に○を付け、下記あて郵便もしくはFAXにてお送り下さい。
記入漏れのある場合は再提出していただくこともございます。
2. 個人会員は当研究会役員(顧問、幹事、世話人)1名の、学生会員は指導教官の推薦文、署名、捺印が必要です。
3. 入会申込書受領後2週間前後で会費請求書を発行しますので、最寄りの郵便局または銀行よりお振込下さい。
4. 会費は個人会員5,000円、学生会員2,000円です。(本会の会計年度は1月～12月です。)

(入会申込書送付先) 〒113-8622 東京都文京区本駒込5-16-9

財団法人 日本学会事務センター がん分子標的治療研究会担当

TEL:03-5814-5800 FAX:03-5814-5823

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

*連絡先(書類送付先)として所属機関と異なる住所を希望する場合には以下に記入して下さい。

住所	〒		
TEL	FAX	E-mail	

*会員名簿作成時に所属機関と異なる住所の掲載を、 承諾する 承諾しない (いずれかに○)。

推薦人	自署
推薦文	

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

入会申込み要領

1. この申込書に必要事項をご記入いただき、下記あて郵便もしくはFAXにてお送り下さい。
2. 入会申込書受領後2週間前後で会費請求書を発行しますので、最寄りの郵便局または銀行よりお振込下さい。
3. 会費は200,000円です。（本会の会計年度は1月～12月です。）

（入会申込書送付先） 〒113-8622 東京都文京区本駒込5-16-9
財団法人 日本学会事務センター
がん分子標的治療研究会担当
TEL:03-5814-5800 FAX:03-5814-5823

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			
住 所	〒		TEL
			FAX
			E-mail
代 表 者 氏 名	姓	名	学位
英文表記	Family Name	First Name	専門分野

代表者を含めて20名の方のお名前をお届けください。（別紙）

住所、電話などが代表者と異なる場合には、別紙にリストを作成してください。

	姓 Family Name	名 First Name	学位 E-mail Address	専門分野
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				

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。

目次

がん分子標的治療研究会Information	1
第9回がん分子標的治療研究会総会 開催のお知らせ	3
2004年度分子標的研究奨励賞授与される	4
第8回がん分子標的治療研究会総会を終えて	7
第8回総会報告	
発表演題名一覧	8
サマリー	
特別講演「TGF- β シグナルによる癌の制御」	14
Symposium 1 薬剤感受性に関与する因子群と分子標的薬剤	16
Symposium 2 癌治療の新たな道ー血管新生の制御	19
Session 1 耐性因子、感受性因子	21
Session 2 耐性因子、感受性因子、その他	23
Session 3 シグナル伝達系	25
Session 4 増殖因子・レセプター、転写因子	27
Session 5 腫瘍免疫	29
Session 6 癌遺伝子、遺伝子治療	31
Session 7 DNA複製・修復、テロメア、細胞周期	33
Session 8 血管新生、転移・浸潤	36
Session 9 分化抗原・分化誘導、アポトーシス	38
Session 10 アポトーシス	40
Poster Session 1~5	42
がん分子標的治療研究会設立趣意書	48
がん分子標的治療研究会 役員	49
がん分子標的治療研究会 会則	50
研究奨励賞募集要項	52
入会申込書（個人会員・学生会員）	53
入会申込書（法人会員）	54