

がん分子標的治療研究会 *information*

1. 第12回研究会総会は東京で

第12回研究会総会は、2008年6月に梅澤一夫先生のご尽力によって、東京都・学術総合センターを会場として開催されます（3頁参照）。

2. 2008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56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（2008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12回研究会総会演題募集要項と共に発送

応募締切：2008年2月29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://jamttc.umin.jp/index.html>

4. 次回の発送は11月予定です

第12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（2007年8月17日現在）

顧問： 15名

個人会員： 710名

学生会員： 133名

法人会員： 23社

準法人会員： 358名

海外個人会員： 2名

合計 1,241名

● 事務局

● 入会申込と年会費送付のお問い合わせ

（財）癌研究会癌化学療法センター内

〒135-8550 東京都江東区有明3-10-6

TEL:03-3520-0111（内線：5417） FAX:03-3570-0484

E-mail:jamttc@jfc.or.jp

第12回がん分子標的治療研究会総会開催のお知らせ

第12回がん分子標的治療研究会総会

会長 梅澤 一夫

慶應義塾大学理工学部応用化学科

2008年の第12回がん分子標的治療研究会総会は6月26（木）、27（金）日、東京の学術総合センターで開催します。

がん分子標的研究会には第1回から毎回参加しています。この研究会総会にはいくつかユニークな特徴があるように思います。「分子標的」は今では業界の言葉として珍しくありませんが、当初は、単によいものを選んで使ってみるのではなく、理論的にがんを追求して、その基礎を重視して治療につなげて行こうという新規性がありました。この精神は現在につながっていると思います。また、講演は一会場です。さらに、一般講演は今でも比較的短時間ですが、始まったころはもっと短く、一演題が3分なことがありました。私は、そのときの最初のセッションのモデレーターをやり、冒頭に「時間との戦い、お願いだから時間を守って下さい」と言って、結果は、さすが、演者の方は優秀で、わかり易く、時間内で発表され、そんなにおくれることもなく進められました。このように、この研究会は、すべてが聞けるように、また、少しでも口頭発表を増やそうという努力がされてきました。以上のような、いくつかのユニークな特徴は第12回研究会にも生かしたいと思います。

「がん分子標的治療に関して、化学から生物へ、生物から臨床へ」のようなテーマを考えています。chemical biology（化学生物学）は流行り言葉ですが、米国で、免疫抑制剤FK506の標的分子を一流のchemistryを用いて解明したことが免疫学の機構研究の大きな進歩につながり、そのきっかけになりました。最近是有用物質を要領よくみつけるための、化合物のライブラリー作りがchemical biologyとして、よくとりあげられるようです。いずれにしても、分子生物学中心の生物学に化学が取り入れられるのは素晴らしいことで、特に、新しいがん治療の発展には不可欠です。第12回研究会では、がん治療につながるようなchemistryを広く取り入れられたらと思っています。一方、期待される化合物や治療法が出て来て、その後、phase 1臨床治験に入るまでの段階はなかなかイメージできないところです。「生物から臨床へ」の段階では、生物学として例えば化合物の動物実験を含む多くの結果が出され、その生物活性が、新しい治療を目指す臨床系に評価され、興味を持たれることが最も重要であると思います。薬剤のパワーがあればあるほど、より強く興味を示され、開発の成功率は高くなるでしょう。このようなことも含め、研究会への臨床系の参加はきわめて重要なことであります。

第12回研究会は、若手の先生方に発表、参加し易く、興味を持っていただけるように、また、企業の先生方の発表が多くなるように願っています。第10回、第11回とも研究会は充実して活発になっており、多くの方のご指導、ご支援があってできることですが、この右肩上がり続けられるように努力したいと思っています。

第12回がん分子標的治療研究会総会 開催要項

テ — マ： がん分子標的治療に関して、化学から生物へ、生物から臨床へ
会 期： 2008年6月26日（木）・27日（金）
会 場： 学術総合センター
〒101-8430 東京都千代田区一ツ橋2-1-2
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： 2008年2月29日

2007年度研究奨励賞授与される

奨励賞を選考して

財団法人癌研究会癌化学療法センター分子薬理部

2007年度研究奨励賞選考委員長 矢守 隆夫

がん分子標的治療研究会の研究奨励賞は、がん分子標的治療研究の将来を担う若手研究者をエンカレッジするために設けられたものです。

本年度は6名の応募があり、選考委員6名による厳正な審査の結果、以下のお二人が本奨励賞の受賞者に選ばれました。おめでとうございます。

中村浩之博士（学習院大学理学部）、研究課題名：「ホウ素を基軸とした創薬アプローチ」、化学者である中村博士は、ホウ素に注目し種々の有機ホウ素化合物を合成し、ユニークなチロシンキナーゼ阻害剤やチューブリン阻害剤を開発しました。また、新たなDDSとしてリポソーム脂質をホウ素から合成したホウ素ナノカプセルの開発にも成功しました。これらの業績が高く評価され、化学者からは初の受賞となりました。

馬島哲夫博士（財団法人癌研究会癌化学療法センター）、研究課題名：「がんのアポトソーム経路制御因子とこれを標的としたがん選択的細胞死誘導法の確立」、馬島博士は、がんにおけるアポトーシス誘導の研究を積み重ね、アシルCoA合成酵素の阻害剤がp53変異がんの増殖を抑えることを見出し、アシルCoA合成酵素を介する脂質代謝経路が、がんの生存に重要な役割を持つことを明らかにしました。本研究は、アシルCoA合成酵素が有望な分子標的であることを示した点が高く評価されました。

受賞したお二人にはよりいっそう精進されますよう、また、受賞を逃した方々には、これを機にますます研鑽を積み重ね再チャレンジされることを期待します。



がん分子標的治療研究会「研究奨励賞」を受賞して

学習院大学理学部

中村 浩之

このたびは、名誉あるがん分子標的治療研究会研究奨励賞を頂きまして感激いたしております。会長の福岡正博先生をはじめがん分子標的治療研究会の皆様深く感謝いたします。

私のがん分子標的治療の研究分野で研究を行うようになりましたのは、ちょうど現在所属しています学習院大学に異動し、独立して研究室を主宰させていただくようになった2002年からです。当時、父をがんで失ったこともあって、私の研究人生をがんに関する研究に掛けようと決意しました。私は、化学者で特に有機金属化学の分野を研究していましたことから、有機ホウ素化学に興味がありました。ホウ素は炭素のひとつ手前の原子番号をもつ元素で、空軌道を有することからドナー分子から電子を受け取ることができます。そこで、薬剤にホウ素を導入することにより、標的タンパクと水素結合だけでなく共有結合によっても相互作用でき、これまでとは異なる薬剤活性が期待できると考えられます。ほかの有機金属と異なり、有機ホウ素化合物は安定で毒性も非常に低いことから、この特性を活かした創薬分子設計ができないものかと考えました。そこで、まず誘導体合成が比較的容易であるLavendustin骨格に注目しました。Lavendustin Aは*Streptomyces griseolavendus*から単離された天然物でEGFRチロシンキナーゼ阻害活性を有することが報告されていました。そこでフェノール性水酸基の代わりにホウ酸基を導入いたしましたところ、VEGFR1 (FLT1) チロシンキナーゼに対して選択的に阻害活性を示すことがわかりました。また、この研究を行う上で、そのチロシンキナーゼアッセイを国立感染症研究所の上原至雅先生（現岩手医科大学教授）にご指導いただきました。チロシンキナーゼ阻害剤の研究は、キナゾリン骨格へのホウ酸基導入へと発展し、その結果ホウ酸基導入部位によってEGFRチロシンキナーゼへTarcevaよりも阻害活性の持続作用が長いことや、VEGFR2チロシンキナーゼへの選択的かつ高い活性を見出すに至り、2006年度のがん分子標的治療研究会にて報告させていただきました。また、天然物化合物Combretastatinをはじめとするチューブリン重合阻害活性化合物に共通に見られるシス-スチルベン骨格に注目し、ホウ酸含有スチルベン化合物を合成しましたところ、チューブリン重合阻害活性はCombretastatin A4に比べ、3分の1とやや低下するものの、細胞成長阻害活性はほぼ同等に有することを見出しました。癌研究会癌化学療法センターの矢守隆夫先生にお願いしてがん細胞パネルスクリーニングでアッセイしていただいた結果、Combretastatin A4とは異なる作用機序でアポトーシスを誘導する可能性が示唆され、2005年度のがん分子標的治療研究会にて報告させていただきました。

一方、ホウ素の薬剤のもう一つの応用として、ホウ素中性子捕捉治療があります。天然に20%存在するホウ素¹⁰は中性子と核反応を起こし、リチウムとヘリウム（ α 線）に分裂します。これらの粒子の飛程は4-9 nm、エネルギーは2.4 MeVとおおよそ1つの細胞を殺すのに十分であります。従って、如何に大量のホウ素をがん細胞に選択的に送り込むかが治療効果を高める上で重要になってきます。私どもはリポソームを用いたDDS（ドラッグデリバリーシステム）に着目し、リポソーム脂質をホウ素から合成したホウ素ナノカプセルの開発に世界で初めて成功しました。さらに私どもは、このホウ素ナノカプセルの表面にトランスフェリンを結合させることで、がん細胞表面に多く発現しているトランスフェリン受容体を分子標的としたホウ素DDSに成功し、腫瘍組織内にホウ素濃度で40 ppm以上の蓄積を達成しました。

現在、本研究は、NEDO「次世代DDS型悪性腫瘍治療システム」開発事業により実用化を目指して遂行しています（平成17～19年度）。

このように、ホウ素を新しい医薬素材とした創薬アプローチに関する研究が、本研究会により評価いただけたことはまことに光栄であります。2003年に初めてのホウ素薬剤であるVelcadeがプロテアソーム阻害剤としてFDAで認可され注目されていますが、第二、第三のホウ素薬剤開発を目指して努力してゆく所存でございます。今後ともご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

中村 浩之（なかむら ひろゆき）

学習院大学理学部化学科 教授

平成 3年3月	東北大学理学部化学科・卒業
平成 5年3月	東北大学大学院理学研究科化学第二専攻 博士課程前期課程・修了
平成 5年4月～平成 7年2月	日本学術振興会特別研究員
平成 5年5月～平成 5年10月	英国ウェールズ大学留学（K. Smith教授）
平成 7年2月	東北大学大学院理学研究科化学第二専攻 博士課程後期課程・中退
平成 7年3月～平成 7年3月	東北大学大学院理学研究科・助手
平成 7年4月～平成 9年3月	九州大学有機化学基礎研究センター・助手（流動部門）
平成 8年9月	博士（理学）取得 東北大学 論文題名「遷移金属触媒を用いる新反応開拓とカルボラン化合物の合成」
平成 9年4月～平成14年3月	東北大学大学院理学研究科・助手
平成12年4月～平成13年4月	文部省在外派遣研究員（米国Pittsburgh大学, D. P. Curran教授）
平成14年4月～平成18年3月	学習院大学理学部化学科 助教授
平成15年6月～平成16年3月	京都大学原子炉実験所・非常勤講師
平成18年4月～現在	学習院大学理学部化学科 教授



がん分子標的治療研究会研究奨励賞受賞

がん分子標的治療研究会研究奨励賞 受賞者の言葉

財団法人癌研究会 癌化学療法センター

馬島 哲夫

この度は、荣誉ある「がん分子標的治療研究会研究奨励賞」を受賞させていただきましたことを心より御礼申し上げます。

私は平成9年に東京大学大学院薬学系研究科を修了し、以降、平成10年7月より財団法人癌研究会癌化学療法センターに着任し、現在にいたるまで、がん細胞のもつ細胞死誘導機構やその異常に関する解析を進めると共に、がん選択的に細胞死を誘導するための分子標的や分子標的薬剤の検索、同定の研究を進めて参りました。アポトーシスは、現在では生物学に関連する研究者においては誰もが御存じの通り、細胞自身がおもつ積極的な細胞自滅を担う中心となる機構です。がん治療の観点では、化学療法剤などによって、細胞増殖抑制ではなく、アポトーシスを誘導してやるということは、がんを完全に消去するという点で重要であると考えられます。とくにがん治療においては、如何にしてがんだけに細胞死を誘導できるかということが重要と考えられ、これを目的として私たちは研究を進めております。

細胞死とがんに関しては、これまで、「がん細胞では細胞死抑制因子が亢進しており、これががん化や悪性化、化学療法抵抗性を誘起する。」ということがひとつの考え方としてあります。一方、最近ではさらに、addictionという概念が提示されています。すなわち、「がん細胞では、増殖異常亢進に伴う不安定性（mycなどの癌遺伝子活性化や低酸素等のがん特有の微小環境ストレスなど）が常に存在するため、細胞死抑制因子の発現亢進が生存には必須である。すなわち、がんは、細胞死抑制因子にaddictして生存していることから、これを抑制してやればがんは選択的に死滅する。」という考え方です。実際、一部のBcl2阻害剤などでは、単剤で（ほかに細胞死シグナルをONにする薬剤の併用なしに）腫瘍退縮がおこることも報告されています。

私は、このような観点で、がんを選択的な細胞死を誘導する化合物やその分子標的の探索から、脂肪酸代謝酵素のひとつであるアシルCoA合成酵素（ACS）に着目して研究を進めてきました。ACSは長鎖脂肪酸にCoAを付加する酵素であり、細胞内においては、ベータ酸化やリン脂質合成、トリアシルグリセロール合成などさまざまな経路に関わっています。ACSは、種々のがんで発現亢進が報告されており、また、これを阻害することが、がん選択的な細胞死を引き起こすことから、がんの新しい分子標的として注目されます。海外においても、脂質代謝経路は、がんの新しい分子標的として現在HOTな領域です。がん細胞では、脂肪酸合成はFatty acid synthase（FAS）を中心とする内因性経路に依存すると考えられ、多くのがんでその亢進が報告されています。とくにFASは「metabolic oncogene」と考えられ、癌化においても重要な役割を果たしています。ACSはこのFASのひとつ下流に位置します。最近、私たちは、ACSがミトコンドリア依存性のアポトーシス経路を抑制することにより化学療法耐性にも関わることを見出しています。今後さらに、これらの研究から、新しい制癌剤の創製へ結びつく仕事に発展させていければと考えています。

内外を見渡してみると、今年は、大相撲における琴光喜の史上最年長新大関誕生を初めとして、再起するベテランの活躍が際立つ1年です。私の進めている研究も現時点で、まだまだ道半ばと言わざるを得ませんが、このような時流に乗って、今後さらに頑張っていきたいと思っております。

最後になりましたが、本研究は、財団法人癌研究会癌化学療法センター鶴尾隆所長をはじめとする諸先生方のご指導のもと、多くの共同研究者の方々の協力の上に行なわれたものであり、ここに深く感謝申し上げます。また分子標的治療研究会の会員の先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻を何卒宜しくお願い申し上げます。

馬島 哲夫 (ましま てつお)

財団法人癌研究会 癌化学療法センター研究員

平成 9年3月	東京大学大学院薬学系研究科修了 (博士 (薬学))
平成 9年4月 ~10月	日本学術振興会特別研究員 (PD)
平成 9年11月 ~平成10年6月	医薬品機構派遣研究員 (東大分生研) (PD)
平成10年7月 ~現在	癌研究会癌化学療法センター研究員

第11回がん分子標的治療研究会総会を終えて

第11回がん分子標的治療研究会総会

会長 福岡 正博

近畿大学医学部堺病院長

このたび平成19年7月5、6日の2日間、第11回日本がん分子標的治療研究会総会を大阪国際交流センターで開催させて頂きました。

総会のテーマを“POP：臨床からのメッセージ”として、それに即した「バイオマーカー研究の現状と展望」と題したシンポジウムを企画し、臨床、基礎、生物統計、行政の方々に、それぞれの立場からバイオマーカーとPOP研究に関する内容の発表を頂き活発な討論がなされた。応募演題は125題で、基礎と臨床の演題が相半ばしていた。この125題から10題を選び、「血管新生阻害剤の基礎と臨床」と「新しい標的分子」の2つのワークショップとしてまとめ、一般口演46題をセッション1～11に分けて発表して頂いた。残る69題はポスター発表とし、この中から優秀な演題10題を表彰した。

外国から米国Dana Haber Cancer InstituteのPasi Jänne先生とイタリア・トリノ大学のGiorgio Scagliotti教授の2名のゲストを招いた。Dr Jänneの特別講演は、非小細胞肺癌に対するEGFRチロシキナーゼ阻害剤の有効性と耐性についての話で新たな耐性のメカニズムが大いに注目された。Scagliotti先生はランチョンセミナーでASCO2007 Feedbackと題して、バイオマーカーとmolecular targeted agentの最新の話話を話してくれた。いずれも、今話題となっている内容で聴衆から多くの質問がだされた。

今回の研究奨励賞は、学習院大学理学部の中村浩之先生の「ホウ素を基軸とした創薬アプローチ」、癌研究会癌化学療法センターの馬島哲夫先生の「がんのアポトソーム経路制御因子とこれを標的としたがん選択的細胞死誘導法の確立」の2つの研究が選ばれた。

本総会には約400名が参加し、基礎の研究者と臨床医が熱心に討論する場が多くみられ、基礎と臨床がよくマッチした学術集会になりつつあることを痛感した。これは、本研究会の目標とするところである。

21世紀のがん治療の主役は分子標的治療であると言われ、多くのがん分子標的薬が実践の場に登場している。がんの分子標的治療においてはProof of Principle (POP) 研究が重要であるが、それには臨床と基礎の橋渡し研究がなされなければならない。その意味でこの研究会の役割は極めて大きいと思われる。

次回は慶応義塾大学理工学部の梅澤一夫教授の主宰で本研究会総会が開催されるが、臨床からも多くの演題を応募しこの流れを是非続けたいものである。

第11回がん分子標的治療研究会総会報告

発表演題一覧

特別講演

モデレーター

福岡正博 (近畿大学医学部堺病院)

Mechanisms of sensitivity and resistance to EGFR targeted therapies in Lung Cancer

○Pasi A. Jänne

Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA

シンポジウム

バイオマーカー研究の現状と展望

モデレーター

西條長宏 (国立がんセンター東病院)

鶴尾 隆 (財団法人 癌研究会 癌化学療法センター)

トランスレーショナルスタディ、臨床試験におけるPOPstudyへの期待

○森 和彦

独立行政法人医薬品医療機器総合機構審議役

EGFR-TKIのバイオマーカーの意義

○光富徹哉

愛知県がんセンター中央病院胸部外科

イマチニブの臨床開発とPOP試験ー慢性骨髄性白血病を中心にー

○大西一功

浜松医科大学医学部附属病院 腫瘍センター

POP試験におけるPK/PD解析

○谷川原祐介

慶應義塾大学病院・薬剤部

バイオマーカー研究の現状と展望 基礎研究者からみたバイオマーカー研究

○西尾和人

近畿大学医学部ゲノム生物学教室

バイオマーカー研究の現状と展望ーバイオマーカーを用いた臨床試験デザイン

○山本精一郎^{1,2}

¹国立がんセンターがん対策情報センターがん情報・統計部、²JCOGデータセンター

ワークショップ1

血管新生阻害剤の基礎と臨床

モデレーター

桑野信彦 (久留米大学)

田村友秀 (国立がんセンター中央病院)

Epoxyquinol BはVEGFR2と結合し血管新生抑制効果を示す

○神山 洋^{1,2}、掛谷秀昭¹、長田裕之^{1,2}

¹理研 抗生物質、²埼玉大学大学院 理工学研究科

血管新生阻害剤のバイオマーカー研究

○小泉史明¹、河石 真¹、福井朋也¹、加藤晃史¹、藤原 豊²、軒原 浩²、荒尾徳三³、西尾 和人³、田村友秀²

¹国立がんセンター中央病院 計画治療病棟支援施設、²国立がんセンター中央病院 肺内科、³近畿大学医学部 ゲノム生物学講座

胃癌患者におけるvascular endothelial growth factor receptors 1、2、3の発現と予後への影響

○平島詳典¹、山田康秀¹、松原淳一¹、高張大亮¹、沖田南都子¹、高島淳生¹、加藤 健¹、濱口哲弥¹、白尾国昭¹、島田安博¹、下田忠和²

¹国立がんセンター中央病院 消化器内科、²国立がんセンター中央病院 臨床病理

本邦における血管新生阻害剤の臨床開発状況

○岡本 勇、中川和彦

近畿大学医学部内科学講座腫瘍内科部門

第11回がん分子標的治療研究会プログラム

第1日 7月5日(木)

時間	セッション	テーマ	モデレーター	演題番号
8:55~9:00	開会の辞		上原 至雅	S1-1~S1-5
9:00~9:50	セッション1	シグナル伝達系	上田 龍三	S2-1~S2-6
9:50~10:40	セッション2	増殖因子・ホルモン・レセプター	戸井 雅和 内藤 幹彦	SP1
10:40~11:30	特別講演	Mechanisms of sensitivity and resistance to EGFR targeted therapies in Lung Cancer Pasi A. Jänne	福岡 正博	L1
12:10~13:10	ランチョンセミナー1	多発性骨髄腫の最新治療戦略:プロテアソーム阻害剤の臨床応用(仮)	畷 真介	L2
	ランチョンセミナー2	Optimal Use of EGFR tyrosine kinase inhibitors in 2007 Pasi A. Jänne	光富 徹哉	
13:20~13:50	総会			
13:50~14:50	ワークショップ1	血管新生阻害剤の基礎と臨床	桑野 信彦 田村 友秀	W1-1~W1-4
14:50~15:40	セッション3	細胞周期	長田 裕之 酒井 敏行	S3-1~S3-5
15:40~16:30	セッション4	血管新生:低酸素	秋山 伸一 平岡 真貴	S4-1~S4-5
16:30~17:20	セッション5	転移・浸潤	曾根 三郎 畷 真介	S5-1~S5-6
17:35~19:05	懇親会			

第2日 7月6日(金)

時間	セッション	テーマ	モデレーター	演題番号
9:00~9:50	セッション6	アポトーシス	矢守 隆夫 杉本 芳一	S6-1~S6-6
9:50~11:50	シンポジウム	バイオマーカー研究の現状と展望	西條 長宏 鶴尾 隆	S7-1~S7-6
12:10~13:10	ランチョンセミナー3	ASCO 2007 Feedback - focus on Biomarker and molecular targeted agent - George S. Skolnik	中川 和彦	L3
	ランチョンセミナー4	非小細胞肺癌におけるEGFR-TKIとバイオマーカー	田村 友秀	L4
13:20~14:40	ワークショップ2	新しい標的分子	中川 和彦 西尾 和人	W2-1~W2-6
14:40~15:30	セッション7	転写	河野 公俊 西山 正彦	S7-1~S7-6
15:30~16:30	セッション8	その他	新津 洋司郎 吉田 稔	S8-1~S8-7
16:30~18:00	ポスターセッション1	癌遺伝子産物	梅澤 一夫	P1-1~P1-7
	ポスターセッション2	シグナル伝達系	笠原 寿郎	P2-1~P2-6
	ポスターセッション3	増殖因子・ホルモン・レセプター	井本 正哉	P3-1~P3-6
	ポスターセッション4	耐性因子・感受性因子	植田 和光	P4-1~P4-5
	ポスターセッション5	血管新生:低酸素	小野 真弓	P5-1~P5-6
	ポスターセッション6	転移・浸潤	川田 学	P6-1~P6-5
	ポスターセッション7	アポトーシス	富田 尊弘	P7-1~P7-6
	ポスターセッション8	臨床試験・感受性試験	大森 亨	P8-1~P8-6
	ポスターセッション9	新規標的・新規物質	清宮 啓之	P9-1~P9-8
	ポスターセッション10	ターゲティング・遺伝子治療・テリバリ	小泉 史明	P10-1~P10-7
	ポスターセッション11	その他	畷 真介	P11-1~P11-7
18:00~18:20	閉会式			

ワークショップ2

新しい標的分子

モデレーター

中川和彦 (近畿大学医学部 内科学腫瘍内
科部門)

西尾和人 (近畿大学医学部 ゲノム生物学
教室)

新規PDK1結合タンパク質によるPDK1/Akt経路の
制御

- 中村鑑斗^{1,2}、内藤幹彦²、鶴尾 隆¹、藤田直也¹
¹財団法人 癌研究会 癌化学療法センター、
²東京大学 分子細胞生物学研究所

固形癌におけるDR4、DR5を標的とした抗腫瘍壊
死因子関連アポトーシス誘導リガンド受容体抗
体と低濃度抗腫剤併用による抗腫瘍効果

- 呉 秀賢、笈 善行

香川大学 医学部 泌尿器科

HDAC3のヒト大腸癌における発現上昇と細胞増
殖におけるその役割

- 曾和義広

京都府立医科大学大学院分子標的癌予防医学
内胚葉由来臓器がんにおけるセリン/スレオニン
キナーゼPim-3の発現と役割

- 向田直史

金沢大がん研分子生体応答

抗体医薬の糖鎖構造とエフェクター機能に関す
る解析

- 佐藤光男、飯田 茂、丹羽倫平

協和発酵工業 医薬研究センター抗体研究所
YM155: Survivinを標的とした新しい分子標的薬

- 佐藤太郎¹、中原崇人³、橋本陽子³、岡本 勇¹、
宮崎昌樹¹、森永亮太郎¹、津谷あす香¹、長谷
川喜一¹、寺嶋応顕¹、上田真也¹、福岡正博²、
中川和彦¹

¹近畿大学医学部腫瘍内科、²近畿大学医学部堺
病院、³アステラス製薬

セッション1

シグナル伝達系

モデレーター

上原至雅 (岩手医科大学薬学部)

上田龍三 (名古屋市立大学大学院医学研究科)

NF- κ B阻害薬DHMEQによるHodgkinリンパ腫治
療の基礎的検討

- 堀江良一¹、渡邊真理子¹、Md Zahidunnabi
Dewan²、平美也子¹、山本直樹²、渡邊俊樹³、
東原正明¹、梅澤一夫⁴

¹北里大学医学部血液内科、²国立感染症研究所
エイズ研究センター、³東大院新領域創成科学
研究科、⁴慶應義塾大学理工学部応用化学科

EGFR抗体療法によるEGFR活性化と下流シグナ
ル阻害

- 吉田健史¹、岡本 勇¹、岡部崇記¹、岩朝 勤¹、
佐藤太郎¹、西尾和人²、福岡正博¹、中川和彦¹

¹近畿大学 医学部 腫瘍内科、²近畿大学 医
学部 ゲノム生物学

非小細胞肺癌細胞におけるc-jun dominant negative
mutant (TAM67)とPI3K阻害剤(LY294002)の併用
効果

- 木下一郎¹、菊地順子²、清水 康¹、山崎浩一²、
西村正治²、秋田弘俊¹

¹北海道大学医学部 腫瘍内科、²北海道大学
医学部 第一内科

新規ABL阻害剤、dasatinib, nilotinib, INNO-406の
比較検討

- 木村晋也、芦原英司、前川 平

京都大学 医学部 輸血細胞治療部

非小細胞肺癌におけるEGFRシグナル伝達系関連
遺伝子の変異および増幅の役割

- 高持一矢¹、奥寺康司²、影山信二²、武内智康²、
丹羽 宏⁴、小川 博³、鈴木一也¹、梶村春彦²

¹浜松医科大学 第一外科、²浜松医科大学、
³聖隷三方原病院 病理、⁴聖隷三方原病院 呼
吸器センター外科

第11回がん分子標的治療研究会ポスター

POP研究-臨床からのメッセージ
第11回がん分子標的治療研究会総会

2007年
7月5日(木)・6日(金)
大阪国際交流センター

JAMTTC
http://jamttc.umin.jp

特別講演 Moderator 福岡 正博(近畿大)
Mechanisms of sensitivity and resistance to EGFR targeted therapies in Lung Cancer Pasi A. Jänne, M.D., Ph.D.

シンポジウム Moderator 西條 長宏(国立がん研 腫瘍科)
バイオマーカー研究の現状と展望

ワークショップ Moderator 桑野 信康(久慈大)
血管新生阻害剤の基礎と臨床 田村 友秀(国立がん研)
新しい標的分子 中川 和彦(近畿大) 西尾 和人(近畿大)

ランチョンセミナー

一般口演セッション Moderator 上原 至雅(岩手医大) 上田 龍三(名古屋市大) 丹井 雅和(国立感染症研) 内藤 幹彦(東大) 細胞周期 長田 裕之(理研) 酒井 敏行(京都府医大) 血管新生・低酸素 秋山 健一(鹿児島大) 平岡 真舞(京大) 転移・浸潤 菅根 三郎(徳島大) 高野 隆(理研) アポトーシス 矢守 隆夫(理研) 杉本 芳一(筑波大) 転写 河野 公俊(産業医大) 西山 正康(京大) その他 新津 実治郎(札幌大) 吉田 稔(理研)

問い合わせ先
第11回がん分子標的治療研究会総会
会長 福岡 正博
近畿大学医学部腫瘍内科 番地: 中川 彰彦
〒640-6511 大阪府山崎本町37-2
TEL: 072-366-0221(3542) FAX: 072-360-5000
E-mail: jamttc11@umin.ac.jp

■ 参加費: 会員5,000円 非会員10,000円 学生3,000円
当日の人数はできませんのでご注意ください。

セッション2

増殖因子・ホルモン・レセプター

モデレーター

戸井雅和 (京都大学医学部附属病院乳腺外科)

内藤幹彦 (東京大学・分子細胞生物学研究所)

大腸癌におけるIGF-1RとEGFRの発現と抗癌剤治療の効果との関連

- 高張大亮¹、山田康秀¹、沖田南都子¹、本田琢也¹、平島詳典¹、松原淳一¹、高島淳生¹、加藤健¹、濱口哲弥¹、白尾国昭¹、島田安博¹、下田忠和²

¹国立がんセンター中央病院 消化器内科、

²国立がんセンター中央病院 臨床病理

骨肉腫におけるNotchの発現とその意義

- 田中源幸、瀬戸口啓夫、竹之内剛

鹿児島大学大学院 整形外科

アンドロゲン受容体を標的とした抗がんペプチド薬の開発

- 井本正哉、小野 賢、田代 悦

慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科

変異ヒト上皮成長因子受容体におけるユビキチンリガーゼc-Cbl結合能低下の分子機構

- 大森 亨^{1,2}、中寫賢尚²、楠本莊二郎²、杉山智英²、保坂隆道²、石田博雄²、安藤浩一²、山岡利光²、奥田健太郎²、廣瀬 敬²、大西 司²、堀地直哉²、門福強樹¹、西條長宏³、足立 満²、黒木登志夫⁴

¹昭和大学 腫瘍分子生物学研究所、²昭和大学医学部 第一内科、³国立がんセンター 東病院、⁴岐阜大学

TNF- α によるリガンド依存性EGFR活性化の抑制とその分子機構

- 櫻井宏明、済木育夫

富山大学 和漢研 病態生化学

がん細胞に発現するインスリン受容体A型特異的単鎖抗体の調製

- 草田 融^{1,2}、高柳 淳³、清水信義³、山口 (藤田) 陽子^{1,2}

¹東海大学工学部生命化学科、²東海大学糖鎖工学研究施設、³慶應義塾大学医学部分子生物学教室

セッション3

細胞周期

モデレーター

長田裕之 (独立行政法人理化学研究所)

酒井敏行 (京都府立医科大学・分子標的癌予防医学)

リソセリンによるG1期停止と、そのプロドラッグ「アロベスタチン」の抗癌剤による副作用軽減効果

- 与五沢真吾、酒井敏行

京都府立医大・院・分子標的癌予防医学

タンキラーゼ1の細胞分裂における機能的関与

- 大石智一¹、清宮啓之¹、鶴尾 隆²

¹癌研・化療セ・分子生物治療、²癌研・化療セ・所長室

ベラクトシンAの20Sプロテアソームへの結合特異性と酵素阻害作用の解析

- 長谷川慎¹、松村梅千代¹、西村千佳¹、池田俊一²、水上民夫¹

¹長浜バイオ大学バイオサイエンス学部、²協和発酵工業 (株) バイオフィロンティア研

抗腫瘍活性物質FR901464とspliceostatin Aの作用機序に関する研究

- 甲斐田大輔¹、田代 悦²、中島秀典³、吉田 稔¹

¹理研 化学遺伝、²慶応大学 理工 生命情報、³アステラス製薬 醗酵研究所

新規PI3キナーゼ阻害剤ZSTK474による抗腫瘍効果の分子機構の解析

- 旦 慎吾¹、向井由美子¹、矢口信一^{1,2}、矢守隆夫¹

¹ (財) 癌研究会・癌治療セ・分子薬理、²全薬工業 (株) 中央研究所

セッション4

血管新生・低酸素

モデレーター

秋山伸一 (鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・分子腫瘍学分類)

平岡真寛 (京都大学医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用治療学)

Hypoxic cytotoxin TX-402をリード化合物とするHIF-1 α 阻害剤の開発

- 永澤秀子¹、岩木孝晴¹、稲田俊行²、須藤智美¹、上田 聡¹、堀 均²

¹岐阜薬科大学 創薬化学大講座 薬化学、

²徳島大学院ソシオテクノサイエンス研究部

低酸素下でのERストレスによる放射線感受性の上昇

- 礪橋文明¹、井上正宏²

¹大阪大学大学院医学系研究科放射線治療学、

²大阪府立成人病センター研究所生化学部

小胞体ストレス応答阻害剤を用いたがん細胞における遺伝子発現解析

- 齋藤さかえ¹、新家一男²、鶴尾 隆¹、富田章弘¹

¹ (財) 癌研究会 癌化学療法センター、

² (独) 産業技術総合研究所

新規腫瘍血管新生阻害剤、SQMGによるTie-2遺伝子の発現低下

- 森 陽子¹、佐原弘益¹、高橋延昭¹、山崎隆之³、太田慶祐³、青木仁子⁴、三浦雅彦⁴、坂口謙吾³、菅原二三男³、佐藤昇志²

¹札幌医科大学医学部臨海医学研究所、²札幌医科大学医学部第一病理、³東京理科大学理工学部ゲノム創薬センター、⁴東京医科歯科大学大学院口腔放射線腫瘍学

ヒト肺がん細胞におけるパクリタキセル感受性とHIF-1の発現量との関連

- 曾 麗華^{1,4}、近藤科江¹、板坂 聡¹、原田 浩¹、井上正宏²、谷本圭司³、澁谷景子¹、平岡真寛¹

¹京都大学医学研究科、放射線腫瘍学、²大阪府立成人病センター研究所 生化学部、³広島大、原医研、遺伝子診断治療開発、⁴第四軍事大学放射線医学 西安 中国

セッション5

転移・浸潤

モデレーター

曾根三郎 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部分子制御内科学)

畠 清彦 (財団法人 癌研究会 癌化学療法センター臨床部)

新規抗Aggrus/podoplanin抗体による血小板凝集および転移の抑制

○加藤幸成¹、鶴尾 隆²、藤田直也²

¹産総研 糖鎖工医学研究センター、²癌研究会・癌化学療法センター

ヘパラーゼに存在するシステイン残基の修飾とその役割解析

○清水史郎¹、室井 誠¹、Lai Ngit Shin^{1,2}、高木 聡^{1,2}、堂前 直³、長田裕之^{1,2}

¹理研 抗生物質、²埼玉大学大学院、³理研 バイオ解析

非小細胞肺癌細胞における(-)-DHMEQによるE-cadherin発現促進とNF-κB阻害機構

○山本瑞生、梅澤一夫

慶應義塾大学理工学部生物化学研究室

炎症性サイトカイン誘導のリンパ管新生にはマクロファージ由来のVEGF-Cと-Dが関与する

○渡 公佑^{1,2}、細井文仁²、馬崎雄二²、宮本智文¹、樋口隆一¹、桑野信彦^{2,3}、小野真弓^{2,4}

¹九州大学大学院薬学府医薬資源探索学分野、²九州大学コラボレーション2、³久留米大学先端癌治療研究センター、⁴九州大学大学院医学研究院医化学

TGF-β receptor阻害剤を用いたスキルス胃癌に対する分子標的治療について

○神藤 理¹、八代正和¹、川尻成美¹、清水 清²、清水寿通²、宮園浩平³、平川弘聖¹

¹大阪市立大学 大学院 腫瘍外科、²キリンビール株式会社 医薬探索研究所、³東京大学大学院 分子病理学講座

RECKによるMMP-9 mRNA減少機構の解明

○高木 聡^{1,2}、清水史郎¹、長田裕之^{1,2}

¹理研 抗生物質、²埼玉大学大学院

セッション6

アポトーシス

モデレーター

矢守隆夫 (財団法人 癌研究会 癌化学療法センター分子薬理部)

杉本芳一 (共立薬科大学薬学部化学療法学講座)

新規Bcr-Abl阻害剤INNO-406とBcl-2阻害剤ABT-737の併用による慢性骨髄性白血病治療戦略

○黒田純也¹、木村晋也²、芦原英司²、前川 平²

¹京都府立医科大学 血液・腫瘍内科部門、

²京都大学附属病院 輸血細胞治療部

癌の「分子標的併用療法・予防法」の開発—api-geninによるDR5遺伝子の発現誘導とTRAIL誘導性アポトーシスの増強—

○堀中真野¹、吉田達士¹、白石 匠^{1,2}、中田 晋¹、酒井敏行¹

¹京都府立医大 院医 分子標的癌予防医学、

²京都府立医大 院医 泌尿器科学

グリオーマ生存における脂肪酸代謝酵素アシルCoAシンターゼの関与とその分子機構

○馬島哲夫¹、鶴尾 隆²、清宮啓之¹

¹癌研 癌化療セ 分子生物治療、²癌研 癌化療セ 所長室

肺癌細胞株におけるYM155の放射線感受性増強作用の検討

○岩朝 勤¹、岡本 勇¹、鈴木 実²、佐藤太郎¹、福岡正博¹、小野公二²、中川和彦¹

¹近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門、²京都大学原子炉実験所粒子線腫瘍学

イノスタマイシンによるTRAIL感受性増強機構の解析

○田代 悦、牧野雅史、井本正哉

慶應義塾大学・理工学部・生命情報学科

p73/14-3-3σ経路による乳癌細胞の制癌剤耐性機構の解除についての解析

○尾崎俊文、桑 梅香、李 元元、山本英輝、安藤清宏、上條岳彦、中川原章

千葉県がんセンター 研究所 生化学研究部

セッション7

転写

モデレーター

河野公俊 (産業医科大学医学部 分子生物学教室)

西山正彦 (広島大学原爆放射線医科学研究所 遺伝子診断・治療開発)

HDAC阻害剤のリンパ腫に対する抗腫瘍効果について

○坂尻さくら^{1,3}、熊谷隆志²、三嶋雄二^{1,3}、松阪 諭^{1,3}、六代顕子¹、国吉良子¹、照井康仁^{1,3}、畠 清彦^{1,3}

¹癌研 癌化学療法センター 臨床部、²青梅市立総合病院血液内科、³癌研 オリンパスイメージングラボ

新規分子会合の探索のためのメンブレンプルダウン法の構築

○塩田真己^{1,2}、和泉弘人¹、内海 健¹、宮本直哉¹、鬼塚貴光¹、柏木英志^{1,2}、横溝 晃²、内藤誠二²、河野公俊¹

¹産業医科大学 分子生物学、²九州大学大学院医学研究院 泌尿器科学

特定DNA配列を標的とする機能性ピロール-イミダゾールポリアミドの開発

○板東俊和、篠原憲一、杉山 弘

京都大学 大学院理学研究科 化学専攻

Bortezomib耐性株に対するIKK β 阻害剤IMD-0354の抗腫瘍効果

○六代顕子¹、照井康仁^{1,2}、三嶋雄二^{1,2}、国吉良子¹、杉村夏彦²、小島清嗣²、武藤進³、板井昭子³、木村晋也⁴、畠清彦^{1,2}

¹癌研究会 化学療法センター 臨床部、²オリンパス バイオイメージング ラボ、³株式会社 医薬分子設計研究所、⁴京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部

新規ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬YM753のin vitro癌細胞増殖阻害メカニズムの検討

○新堂信昭¹、森政道¹、酒井敏行²、曾和義広²

¹アステラス製薬・研究本部、²京都府立医大・院・分子標的癌予防医学

新規ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬YM753のin vivo抗腫瘍作用

○森政道¹、新堂信昭¹、酒井敏行²、曾和義広²

¹アステラス製薬株式会社 研究本部、²京都府立医大・院・分子標的癌予防医学

セッション8

その他

モデレーター

新津洋司郎 (札幌医科大学 第四内科)

吉田稔 (独立行政法人理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室)

E7107:マウス皮下移植モデルにおける抗腫瘍効果と薬剤感受性予測因子に関する検討

○岩田正夫、上仲俊光、小澤陽一、小竹良彦、水井佳治、浅田誠

エーザイ株式会社 創薬第二研究所

BCRPの機能を低下させるSNP

○吉岡翔¹、片山和浩¹、杉本芳一^{1,2}

¹共立薬科大学 化学療法学講座、²癌研・癌化療セ・遺伝子治療

プロテアソーム阻害剤耐性前立腺癌細胞株の樹立と耐性機序の解析

○百瀬功、飯島正富、池田大四郎

微生物化学研究セ 沼津創薬医学研究所

非小細胞肺癌におけるEGFR exon20の遺伝子変異：獲得、初期耐性バイオマーカーとしての意義

○浦本秀隆¹、内海健²、和泉弘人²、河野公俊²、杉尾賢二¹、安元公正¹

¹産業医科大学 第二外科、²産業医科大学 分子生物学

銅輸送体ATP7Aによる抗癌剤多剤耐性の機構の解析

○古川龍彦¹、小松正治²、池田龍二³、秋山伸一¹

¹鹿児島大院・医歯学総合研究科・分子腫瘍、

²鹿児島大院・医歯学総合研究科・環境医学、

³鹿児島大学医学部歯学部附属病院薬剤部

DNAトポイソメラーゼ阻害剤による転写因子Sp1のリン酸化と転写制御

○鬼塚貴光^{1,2}、内海健¹、和泉弘人¹、宮本直哉¹、塩田真己¹、柏木英志¹、浦本秀隆²、杉尾賢二²、安元公正²、河野公俊¹

¹産業医科大学 分子生物学、²産業医科大学 第2外科学

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤SAHAの多剤耐性Ewing肉腫細胞に対する抗腫瘍効果

○岡田貴充、田仲和宏、中村幸之、山本俊策、岩本幸英

九州大学 整形外科

ポスターセッション1

癌遺伝子産物

モデレーター

梅澤一夫 (慶應義塾大学理工学部)

新規クルクミン類縁体による大腸がん化学発がん予防効果について

○柴田浩行^{1,2}、大堀久詔^{1,2}、角道祐一^{1,2}、石岡千加史^{1,2}

¹東北大学 大学病院、²東北大学加齢医学研究所 胃癌高発現遺伝子KIAA1199の生物学的検討

○荒尾徳三¹、金田裕靖¹、山田康秀²、田中薫¹、松本和子¹、前川麻里¹、藤田至彦¹、横手秀行¹、西尾和人¹

¹近畿大学医学部ゲノム生物学教室、²がんセンター中央病院消化器内科

Y-ボックス結合蛋白1 (YB-1) はヒト癌の悪性進展の重要な分子標的となるか

卵巣癌と乳癌における核内移行と増殖制御

○馬崎雄二¹、樫原正樹¹、小野眞弓^{1,2}、藤井輝彦³、西尾和人⁴、桑野信彦^{1,5}

¹九州大学・コラボステーションII、²九大・院医・医化学、³国立病院機構・九州医療セ、⁴近大・医・ゲノム生物学、⁵久大・先端癌研セ

Y-ボックス結合蛋白1 (YB-1) はヒト癌の悪性進展の重要な分子標的となるか【II】 肺癌におけるEGFRファミリー発現とGefitinib感受性

○樫原正樹^{1,2}、馬崎雄二¹、丸山祐一郎^{1,2}、細井文仁^{1,4}、高森信三²、白水和夫²、桑野信彦^{1,4}、小野眞弓^{1,3}

¹九大・コラボステーションII、²久大・医・外科、³九大・院医・医化学、⁴久大・先端癌研セ

癌細胞におけるHIF-1 α 活性化機構の解析

○谷本圭司、檜山桂子、西山正彦

広島大 原医研 遺伝子診断・治療開発

テロメアを標的にした新規抗がん剤の開発

○嶋本顕、田原栄俊

広島大学大学院・医歯薬学総合研究科

HIF2 α の新規抑制因子Int6による制御機構とint6-siRNAを用いた正常血管新生

○芝崎太

東京都臨床医学総合研究所、東京都立駒込病院

ポスターセッション2

シグナル伝達系

モデレーター

笠原寿郎 (金沢大学医学部附属病院呼吸器内科)

新規Bcr-Abl阻害剤INNO-406のPh+中枢神経系白血病に対する抗腫瘍効果

○横田明日美¹、木村晋也¹、芦原英司¹、照井康仁²、畠清彦²、前川平¹

¹京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部、
²癌研究会癌化学療法センター

胃癌細胞に対するERasシグナル伝達阻害剤の分子標的治療の検討

○松崎太郎、八代正和、平川弘聖
大阪市立大学大学院 腫瘍外科

ErbBファミリーによるSTAT活性の調節

○河石真¹、横手秀行²、深井順也¹、福井朋也¹、加藤晃史¹、西尾和人²、小泉史明¹

¹国立がんセンター中央病院 支援施設、²近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室

変異型EGFR (del A745-E750) と gefitinib 感受性亢進機序に関する新しい知見

○前川麻里¹、横手秀行¹、松本和子¹、田中薫¹、藤田至彦¹、荒尾徳三¹、小泉史明²、西尾和人¹

¹近畿大学医学部ゲノム生物学教室、²国立がんセンター中央病院支援施設

細胞運動におけるSykの役割

○松阪論¹、坂尻さくら¹、六代顕子¹、国吉良子¹、三嶋雄二¹、照井康仁¹、通山由美^{2,3}、山村博平^{2,4}、畠清彦¹

¹癌研 癌化学療法センター 臨床部、²神戸大学医学部、³姫路獨協大学・薬学部、⁴兵庫県立健康環境科学研究所

ゲフィチニブはMAPK/ERK経路の阻害によってp15INK4bを誘導し、G1期停止を引き起こす

○小山真、松崎洋一郎、与五沢真吾、人見敏明、酒井敏行

京都府立医科大学・院・分子標的癌予防医学

ポスターセッション3

増殖因子・ホルモン・レセプター

モデレーター

井本正哉 (慶應義塾大学理工学部)

新規アリアルピリミジン誘導体による抗腫瘍作用の検討

○新名志津、宮崎功、落岩寛明、坂井和子、村岡弘美、増子尋郎、村上孝司、岡崎真治、寺田忠史

大鵬薬品工業株式会社 飯能研究センター
変異型上皮成長因子受容体発現悪性グリオーマ細胞株におけるセツキシマブの抗腫瘍効果の検討

○深井順也¹、小泉史明¹、横手秀行³、西尾和人³

¹国立がんセンター中央病院 11階支援施設、
²和歌山県立医科大学 脳神経外科、³近畿大学医学部 ゲノム生物学

TGF-βによる前立腺間質IGF axisの調節

○川田学、荒川正行、増田徹、池田大四郎
微生物化学研究セ 沼津創薬医学研究所

ホルモン依存性乳癌に対する新規選択的ステロイドサルファターゼ阻害薬KW-2581の抗腫瘍効果

○石田浩幸¹、塩津行正²、秋永士朗³

¹協和発酵工業(株) 医薬研究センター、²協和発酵工業(株) 医薬製品戦略部、³協和発酵工業(株) 国際開発部

活性型EGFR変異体(L858R) 特異的抗体の開発

○横手秀行¹、河石真²、木村英晴³、前川麻里¹、田中薫¹、藤田至彦¹、荒尾徳三¹、小泉史明²、西尾和人¹

¹近畿大学医学部、²国立がんセンター中央病院、
³金沢大学医学部

骨髄腫細胞株における合成レチノイドTM-411 (Tamibarotene) の抗腫瘍効果と糖質コルチコイド併用時の相乗効果の検討

○福井朋也^{1,2}、河石真¹、深井順也¹、加藤晃史¹、西尾和人³、小泉史明¹

¹国立がんセンター中央病院、²北里大学、³近畿大学

ポスターセッション4

耐性因子・感受性因子

モデレーター

植田和光 (京都大学大学院農学研究科)

RB輝度測定を用いた膀胱癌シスプラチン反応性予測に対するS100P蛋白発現解析法

○角田俊之、内藤誠二

九州大学 医学部 泌尿器科

Real-time PCR法を用いた進行期子宮頸癌の放射線治療予後予測因子の検討

○播磨洋子

関西医科大学放射線科

卵巣癌におけるタキソール(TXL) 耐性獲得に関与する分子生物学的機序の解明

○佐々木直樹¹、工藤一弥¹、高野政志¹、平田純子¹、喜多恒和¹、古谷健一¹、菊池義公²

¹防衛医大 産婦人科、²大木記念女性のための菊池がんクリニック

骨髄腫細胞における接着依存性薬剤耐性(CAM-DR) とその阻害

○中川彩子¹、大脇敏之¹、深井文雄¹、松永卓也²、新津洋司郎²

¹東京理科大学大学院 薬学研究科 薬学専攻、
²札幌医科大学 医学部 内科学 第四講座

抗EGFR mAb Nimotuzumab (h-R3) の放射線増感効果とEGFR遺伝子変化

○明石雄策¹、岡本勇¹、鈴木実²、吉田健史¹、佐藤太郎¹、福岡正博¹、小野公二²、中川和彦¹

¹近畿大学 医学部 腫瘍内科部門、²京都大学原子炉実験所粒子線腫瘍学

ポスターセッション5

血管新生・低酸素

モデレーター

小野眞弓 (九州大学大学院薬学研究院 創薬腫瘍科学)

大腸癌におけるVEGF receptorの発現と予後予測

○沖田南都子¹、山田康秀¹、高張大亮¹、平島詳典¹、松原淳一¹、本田琢也¹、高島淳生¹、加藤健¹、濱口哲弥¹、白尾国昭¹、島田安博¹、下田忠和²

¹国立がんセンター中央病院 消化器内科、²国立がんセンター中央病院 臨床病理

交差共役系マイケル受容体構造を有する新規血管新生阻害剤の分子設計

○須藤智美¹、岡部泰之¹、林 慧¹、稲田俊行²、上田 聡¹、堀 均²、永澤秀子¹

¹岐阜薬科大学 創薬化学大講座 薬化学、²徳島大学院ソシオテクノサイエンス研究部

転移抑制遺伝子Cap43/NDRG1によるヒト膵癌の間質応答と血管新生の制御

○細井文仁¹、丸山祐一郎^{1,2}、小野眞弓³、西尾和人⁴、和泉弘人⁵、木下壽文²、河野公俊⁵、桑野信彦¹

¹久大・先端癌治療研究セ、²久大・医・外科、³九大・院医・医化学、⁴近大・医・ゲノム生物、⁵産医大・医・分子生物

再発卵巣明細胞腺癌に対する新たな治療法のアプローチ

～ラパマイシンを用いた卵巣癌治療の可能性～

○宮澤昌樹¹、藤田麻里子¹、安田政実^{1,3}、北谷佳那恵⁴、梶原 博¹、平林健一¹、平澤 猛²、村松俊成²、飯田哲士²、三上幹男²、石渡 勇⁵、竹腰 進¹、長村義之¹

¹東海大学医学部基盤診療学系病理診断学、²東海大学医学部専門診療学系産婦人科学、³埼玉医科大学国際医療センター病理診断科、⁴東北大学大学院生命科学研究科、⁵石渡産婦人科病院

婦人科腫瘍におけるHIF-1の発現意義～核および細胞質発現に関する検討～

○藤田麻里子¹、宮澤昌樹¹、安田政実^{1,4}、梶原博¹、平林健一¹、北谷佳那恵^{1,5}、平澤 猛²、村松俊成²、竹腰 進¹、伊東丈夫³、三上幹男²、長村義之¹

¹東海大学 医学部 基盤診療学系病理診断学、²東海大学 医学部 専門診療学系産婦人科学、³東海大学 医学部 教育・研究支援センター、⁴埼玉医科大学国際医療センター 病理診断科、⁵東北大学大学院生命科学研究科

Rakicidinによる低酸素細胞選択毒性

○山崎洋子、川田 学、百瀬 功、池田大四郎
微化研・沼津

ポスターセッション6

転移・浸潤

モデレーター

川田 学 (財団法人微生物化学研究会微生物化学研究センター沼津創薬医科学研究所)

C kinase阻害薬によるERK1/2活性低下を介した悪性黒色腫細胞株B16BL6細胞の浸潤抑制効果

○椿 正寛¹、尾垣光彦¹、加藤知里¹、谷森佳弘²、松岡 寛³、西田升三¹

¹近畿大学薬学部薬物治療学研究室、²近畿大学医学部附属病院、³近畿大学医学部奈良病院
マウス大腸がんに対するハイブリッドリポソームの肝転移抑制効果

○船本幸太、市原英明、上岡龍一
崇城大学 大学院 応用生命科学専攻
VEGF-C活性阻害による乳癌細胞の浸潤能抑制

○北嶋徳明、鈴木由紀乃、梅澤一夫
慶應義塾大学 理工学部 応用化学科
乳癌細胞における新規NF-κB阻害剤 (-) -DHMEQによるCXCR4発現の抑制

○鈴木由紀乃、梅澤一夫
慶應義塾大学理工学部生物化学研究室
リゾフォスファチジン酸 (LPA) 受容体1,2を介した悪性胸膜中皮腫細胞の増殖・運動能の亢進

○山田忠明¹、矢野聖二^{1,2}、荻野広和¹、柿内聡司¹、曾根三郎¹

¹徳島大学大学院分子制御内科、腫瘍内科、²金沢大学がん研究所腫瘍内科

ポスターセッション7

アポトーシス

モデレーター

富田章弘 (財団法人 癌研究会 癌化学療法センターゲノム研究部)

ナノロケット異型蛋白質TSUKUSIFLがガン治療の新しい道が開かれます人間のガン細胞に対するCdc6の効果

○荊 淑清¹、木村清子¹、ひょうらくひょう²、張 力輝³

¹JAC RNTEIN BIOTEC研究所、²中国青島阿爾泰基因工程有限公司、³中国青島緑色生活食品有限公司

HMG-CoA還元酵素阻害薬 (statins) によるRas-ERK1/2経路阻害を介したアポトーシス誘導

○尾垣光彦¹、椿 正寛¹、加藤知里¹、谷森佳弘²、柳江正嗣³、西田升三¹

¹近畿大学薬学部薬物治療学研究室、²近畿大学医学部附属病院、³近畿大学医学部堺病院
天然由来の新規物質Cycloanthranilylproline-derivative (FCB) はPGJ2産生により白血病細胞のTRAIL感受性を増強する

○長谷川寛雄¹、石橋正己²、林 正彦³、小宮山寛機³

¹長崎大学大学院 医歯薬総合研究科、²千葉大学大学院薬学研究院、³北里研究所

抗癌剤による細胞死はSUMO-1 Foci形成とMEK-ERK経路に關与する

○國吉良子¹、照井康仁^{1,2}、六代顯子^{1,2}、三嶋雄二^{1,2}、杉村夏彦²、小島清嗣²、畠 清彦^{1,2}

¹癌研究会 癌化学療法センター 臨床部、
²オリンパスバイオイメージングラボ

サーカディアンリズムに合わせた時間生物学的癌遺伝子治療

○小田 聡、片寄 友、小野川徹、林 洋毅、海野倫明

東北大学大学院医学系研究科消化器外科学

悪性腫瘍細胞のインテグリン活性化によるプログラム細胞死誘導と抗がん剤感受性増強

○小松美代子、中根由富、羽原 広、大脇敏之、深井文雄

東京理科大学大学院 薬学研究科 薬学専攻

ポスターセッション8

臨床試験 感受性試験

モデレーター

大森 亨(昭和大学腫瘍分子生物学研究所)ゲフィチニブ治療を受ける非小細胞肺癌患者におけるEGFR変異、発現量、リン酸化レベルの検討 (WJTOG0203A)

○田村研治¹、中川和彦²、平島智徳³、菓子井達彦⁴、久保昭仁⁵、福岡正博²

¹近畿大学 医学部 奈良病院 腫瘍内科、²近畿大学 医学部 附属病院 腫瘍内科、³大阪府立呼吸器・アレルギー 肺腫瘍内科、⁴大阪市立総合医療センター 臨床腫瘍科、⁵国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

血清DNAを用いた上皮成長因子受容体遺伝子変異の検出

○木村英晴¹、笠原寿郎¹、西尾和人²

¹金沢大学医学部附属病院呼吸器内科、²近畿大学医学部ゲノム生物学

Trastuzumab投与患者における血清内糖鎖修飾酵素活性の検討

○松本和子¹、横手秀行¹、前川麻里¹、田中 薫¹、藤田至彦¹、荒尾徳三¹、小泉史明²、藤原康弘³、西尾和人¹

¹近畿大学医学部ゲノム生物学教室、²国立がんセンター中央病院 支援施設、³国立がんセンター中央病院 内科

ヒト肺癌細胞株におけるS-1とゲフィチニブの併用効果の検討

○岡部崇記¹、岡本 勇¹、月岡清夏³、内田淳二³、佐藤太郎¹、田村研治⁴、福岡正博²、中川和彦¹

¹近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門、²近畿大学医学部堺病院、³大鵬薬品工業株式会社徳島研究センター、⁴近畿大学医学部奈良病院腫瘍内科

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤SAHAの軟骨肉腫細胞株に対する抗腫瘍効果

○山本俊策、田仲和宏、崎村 陸、岡田貴充、中村幸之、李 岩、高崎実、岩本幸英

九州大学 医学部 整形外科講座

ハイブリッドリポソームを用いる乳がん治療の前臨床試験

○下田真也、市原英明、松本陽子、上岡龍一
崇城大学 大学院 応用生命科学専攻

ポスターセッション9

新規標的・新規物質

モデレーター

清宮啓之(財団法人癌研究会 癌化学療法センター 分子生物治療研究部)

がん関連ウイルスEBVやKSHVの持続感染維持機構を標的とした分子標的薬開発のための研究

○野口耕司、深澤秀輔、上原至雅

国立感染症研究所 生物活性物質部

胃癌高発現遺伝子SRPX2の生物学的検討

○田中 薫^{1,4}、荒尾徳三¹、前川麻里¹、松本和子¹、藤田至彦¹、横手秀行¹、柳原五吉²、山田康秀³、岡本 勇⁴、中川和彦⁴、福岡正博⁴、西尾和人¹

¹近畿大学医学部ゲノム生物学教室、²国立がんセンター研究所、³国立がんセンター中央病院 消化器内科、⁴近畿大学医学部内科学教室腫瘍内科部門

微小管作用に基づくジケトピペラジン型Vascular Disrupting Agentの創製

○林 良雄^{1,2}、山崎有理^{1,2}

¹京都薬科大学、²東京薬科大学 薬学部

海綿動物由来の新規テルペノイドキノンの構造と活性

○小林淳一、久保田高明

北海道大学 大学院薬学研究院

新規ビスフォスフォネートYM529でのRasゲラニルゲラニル化阻害を介したRANKL発現阻害効果

○西田升三¹、加藤知里¹、椿 正寛¹、尾垣光彦¹、山添 譲²

¹近畿大学薬学部薬物治療学研究室、²近畿大学医学部附属病院

メチルゲルフェリンによる破骨細胞分化阻害機構の解析

○川谷 誠¹、叶 直樹^{1,2}、室井 誠¹、堂前 直³、井本正哉⁴、長田裕之¹

¹理研 抗生物質、²東北大 薬学研究科、³理研 バイオ解析、⁴慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科

新規PI3K阻害剤ZSTK474の分子薬理機序の解析

○孔 徳新、矢守隆夫

癌研究会癌化学療法センター分子薬理部

Glaziopianin Aの微小管阻害機構解析

○風見紗弥香^{1,2}、白井健郎^{2,3}、横須賀章人⁴、三卷祥浩⁴、長田裕之^{1,2}

¹埼玉大学大学院、²理研 抗生物質、³筑波大学大学院 生命環境科学研究科、⁴東薬大 薬漢方資源応用学

ポスターセッション10

ターゲティング・遺伝子治療・デリバリー

モデレーター

小泉史明 (国立がんセンター研究所 腫瘍ゲノム解析・情報研究部)

乳がん細胞に対するBH3-onlyタンパクNoxaの腫瘍特異的効果

○鈴木小織^{1,2}、高岡晃教¹、谷口維紹¹

¹東京大学大学院 医学系研究科 免疫学講座、

²東京大学大学院 医学系研究科 形成外科学

ヒト非小細胞肺癌肝転移マウスモデルに対するアテロコラーゲンをを用いたPLK-1 siRNA療法の開発

○河田英里¹、芦原英司¹、黒田純也²、木村晋也¹、前川 平¹

¹京都大学 医学部附属病院 輸血細胞治療部、

²京都府立医科大学血液・腫瘍内科

子宮頸癌に対する光架橋型アンチセンス分子標的療法

○山吉麻子¹、加藤聖子²、樋口麻衣子¹、和気徳夫³、村上 章¹

¹京都工芸繊維大学大学院 生体分子工学部門、

²九州大学 生体防御医学研究研、³九州大学大学院医学研究院 生殖病態生理学

ホウ素ナノカプセルを用いた中性子捕捉治療

○中村浩之
学習院大学 理学部 化学科

がん細胞膜をターゲットとするハイブリッドリポソームの制がんメカニズム

○古水雄志、松本陽子、上岡龍一

崇城大学 大学院 応用生命科専攻

可視光線により腫瘍部位特異的にパクリタキセルを再生するプロドラッグの開発

○野口真代¹、林 良雄^{1,2}

¹京都薬科大学、²東京薬科大学 薬学部

小分子によるテロメア1本鎖および2本鎖領域の特異的ターゲティング

○篠原憲一、板東俊和、杉山 弘

京都大学 大学院 理学研究科

ポスターセッション11

その他

モデレーター

飯田真介 (名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学)

非遺伝性散発性乳癌におけるGANPの発現異常

○桑原一彦¹、阪口薫雄^{1,2}

¹熊本大・院医薬・免疫、²科学技術振興機構戦略創造

分子標的治療薬TGFβレセプター阻害剤の樹状細胞へ及ぼす影響

○田中浩明、八代正和、平川弘聖

大阪市立大学大学院 医学部 腫瘍外科

ハイブリッドリポソームのヒト末梢血単核細胞に対する免疫賦活効果

○後藤浩一、古水雄志、上岡龍一

崇城大学

ヒトシユゴシンの抑制は大腸癌細胞において染色体不安定性を引き起こす

○岩泉守哉^{1,2}、梶村春彦¹

¹浜松医科大学第一病理、²浜松医科大学第一内科

山菜のシドケ (モミジガサ) から単離されたピサボラン型セスキテルペンエンドパーオキシイドの抗癌活性

○西川耕司¹、山田京平¹、土屋英子²、矢守隆夫³、木村賢一¹

¹岩手大学 大学院農学研究科、²広島大学 大学院先端物質科学研究科、³(財) 癌研究会

癌化学療法センター

Glutathione S-transferase-piを標的とした膵発癌予防の検討

○古川孝広、宮西浩嗣、高山哲治、新津洋司郎

札幌医科大学 医学部 第四内科

microRNAの特異的検出および網羅的解析手法の確立

○水谷隆之¹、山田佳世子¹

¹ビーブリッジ、²エキシコン

ランチョンセミナー1

モデレーター

畠 清彦 (財団法人 癌研究会 癌化学療法センター臨床部)

共催：ヤンセンファーマ株式会社

多発性骨髄腫の最新治療戦略：プロテアソーム阻害剤の臨床応用 (仮)

○飯田真介

名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学

ランチョンセミナー2

モデレーター

光富徹哉 (愛知県がんセンター中央病院 胸部外科)

共催：中外製薬株式会社

Optimal Use of EGFR tyrosine kinase inhibitors in 2007

○Pasi A. Jänne

Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA

ランチョンセミナー3

モデレーター

中川和彦 (近畿大学医学部内科学腫瘍内科 部門)

共催：日本イーライリリー株式会社

ASCO 2007 Feedback - focus on Biomarker and molecular targeted agent -

○Giorgio Scagliotti

University of Trino Full Professor Department of Clinical & Biological Sciences S.Luigi Hospital

ランチョンセミナー4

モデレーター

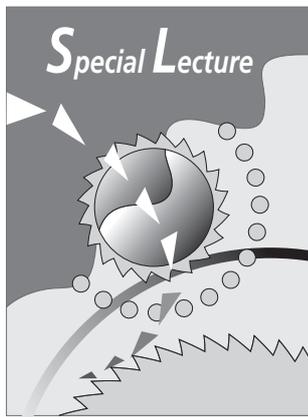
田村友秀（国立がんセンター中央病院）

共催：アストラゼネカ株式会社

非小細胞肺癌におけるEGFR-TKIとバイオマーカー

○笠原寿郎

金沢大学大学院細胞移植学・呼吸器内科



特別講演

Mechanisms of sensitivity and resistance to EGFR targeted therapies in Lung Cancer

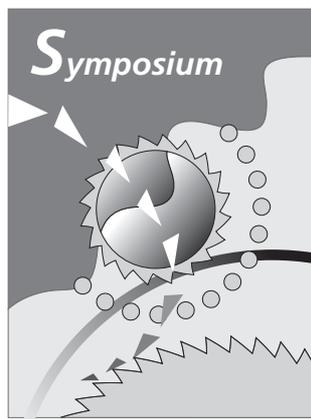
モデレーター 福岡 正博 (近畿大・医・堺病院)

演者 Pasi A. Jänne, M.D., Ph.D.
(Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA)

がん薬物療法においてここ数年最もホットな領域は分子標的治療薬である。非小細胞肺癌領域における分子標的治療としてEGFR (Epidermal Growth Factor Receptor, 上皮成長因子受容体) のチロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブ、エルロチニブが臨床導入されている。これらの薬剤の臨床開発の過程において、非小細胞肺癌におけるEGFR遺伝子変異が見出され、この遺伝子変異とEGFRチロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKIs) の効果との高い相関が示され個別化医療へむけて期待が高まっている。一方でEGFR-TKIs投与中の患者さんにほぼ必発である獲得耐性の分子機構及びその克服が大きな臨床的課題となっている。今回の特別講演では、この分野の基礎及び臨床研究の第一人者であるDr. Pasiに現況と最新のデータを呈示して頂いた。中でも本年5月号のサイエンス誌に掲載された、MET遺伝子増幅によるゲフィチニブの耐性機構のメカニズムとMET阻害剤を併用することによる耐性克服の講演内容には大きな注目を浴び質問も集中した。また、彼らの最新の知見は、野生型EGFR遺伝子肺癌細胞株で産生されるEGFRリガンドの発現量の多いものにおいてゲフィチニブが細胞増殖抑制効果を示し、その機構は細胞周期のG1停止が主体であり、EGFR遺伝子変異株とは異なる機構でゲフィチニブが効果を示すという大変興味深いものであった。EGFR遺伝子変異株と野生株でリガンドを多く産生している細胞株との間にどのようなEGFRシグナル伝達の違いがあるのかという点が会場との議論となった。これらの知見は、EGFR-TKIの耐性克服、あるいは効果増

強に結びつくことが期待される。

分子標的治療の研究に大きなインパクトを示した講演であった。



シンポジウム バイオマーカー研究の現状と展望

モデレーター 西條 長宏 (国立がんセ・東病院)
鶴尾 隆 (癌研・化療セ)

“バイオマーカー”という言葉がいつのまにか市民権を得てきたが、その定義を明確にする必要がある。

福岡正博会長の指摘にもあるように抗悪性腫瘍薬として創出された化合物が*in vivo*において抗腫瘍活性を認め、その活性が標的分子機能の抑制によっておこっていることを証明する研究をProof of Principle (POP) 研究と言う。谷川原祐介先生が指摘するようにがんの場合の治療効果はPKよりもreceptor siteの変化によって左右される。すなわちPOP研究とは臨床効果と相関しうる標的分子に対する効果を評価する研究といえる。バイオマーカーとはPOP研究の過程で測定可能な実態であり予後因子あるいは臨床効果の予測因子となる。そしてこれらの一連の研究はトランスレーショナルリサーチと考えられている。一方、わが国では研究者が開発した化合物を第1相試験の前段階としてごく少数の症例に投与し評価を行うパイロット研究や第1相および第2相試験までをトランスレーショナルリサーチと考える研究者もいるがこれはトランスレーショナルリサーチの一部である。バイオマーカーの評価の手段は主としてPGXの手法によるがomics研究がその代表といえる。omics研究の中で網羅的に遺伝子や蛋白質発現をみるゲノミクス、プロテオミクスの研究は乳がんや肺がんにおける予後因子となる遺伝子や蛋白質群の同定に寄与しているかのように見えるが研究室毎に同定する遺伝子群、蛋白質群に差を認め何となく信頼度が低くAACR、ASCOなどでのシンポジウムでも問題視されている。このように膨大な研究費を投

入したにもかかわらずomics研究結果が安定せずサイエンスとして確立していない事が森和彦先生の指摘する“はがゆさ”に反映されている。

一方、遺伝子の変異や増幅に関する研究は比較的信頼性が高くEGFR-TKIの効果・耐性度とEGFR変異の研究は発見こそ米国に先を越されたが光富徹哉先生、西尾和人先生の研究などは善戦しているといえる。大西一功先生の造血器腫瘍の領域は標的が明確であるため欧米の研究者がすさまじい勢いで耐性化したがんに対し新しい化合物を開発している。この状況は西尾和人先生の指摘にあるようにPGXの研究が主として新規標的探索を目的として行われていることを反映していると思われる。

臨床医はRECIST criteriaで明らかな奏効例を認めた場合バイオマーカーについては興味を失うことが多い。臨床試験バイオマーカーが積極的に用いられている領域(臨床試験の過程)は第1相試験から第2又は3相試験へdecision makingの過程である。すなわち第1相試験に何の抗腫瘍効果を認めなかった時、次のステップへ進む手がかりと用いられている。この点が西尾和人先生が指摘するように何故企業がPGX研究に力を入れているかの大きな理由である。(この戦略の正当性は不明)新しいシーズの探索の手段としてだけではなく優れた臨床効果をうるための最大の手段としてバイオマーカー研究を活性化する必要があるし、又そのための人材を養成することが必須である。日本臨床腫瘍学会 (<http://jsmo.umin.jp/>) の認定するがん薬物療法専門医はまさにその担い手として活躍することが期待される。



ワークショップ1 血管新生阻害剤の基礎と臨床

モデレーター 桑野 信彦 (久留米大)
田村 友秀 (国立がんセ・中央病院)

J. フォークマン博士は“血管新生の標的治療によって腫瘍の増大のみならず、転移/浸潤や耐性を克服できる”と提言した。以来、内因性血管新生阻害ペプチド（エンドスタチン、アンジオスタチン）、フマジリン誘導体、マトリックスメタロプロテイナーゼやVEGF受容体（VEGFR）の阻害剤、インテグリン抗体など多くの基礎と臨床研究が進められた。しかし、多大な期待にもかかわらず、“がん患者に効いた”という報告はなかなか発表されず、国内では血管新生を標的とするがん治療に随分と悲観的になっていた。しかし、2004年ASCOで発表されたヒト型VEGF抗体（Bevacizumab、Avastin）が抗がん剤との併用によって進行性大腸癌に対して延命効果ありのニュースは、この分野の分子標的治療の基礎と臨床研究を再び活発化していった。

最近、Avastin以外にVEGFR以外のEGFRやFGFRなどの複数の受容体を標的とするマルチターゲットキナーゼ阻害剤についても臨床効果が報告されている。新しい抗血管新生阻害剤の開発と治療効果を判定するバイオマーカーに関する2つの研究課題が重要になってきている。本ワークショップでは4演題が発表された。抗血管新生剤の開発研究分野において、神山ら（理研、埼玉大学）はVEGFR2とシステインを介して結合するEpoxyquinol Bについての前臨床研究を発表した。この薬剤はEGFRやFGFRなどその他の受容体にも結合することから、血管内皮だけでなくがん細胞にも阻害作用を示す。in vivo抗腫瘍効果とメカニズムについての検討がこれからの課題であろう。我が国発のE7080は臨床試験も進め

られており、今後に期待していきたい。岡本ら（近畿大学）は本邦における血管新生阻害剤の臨床開発状況についてレビューした。Avastinの我が国での臨床試験が大腸癌、非小細胞肺癌、乳癌や胃癌などを対象に開始された。他方、マルチターゲットキナーゼ阻害剤についても臨床開発が始められつつある。特にSunitinibやSorafenibなどは、がん化学療法に自然抵抗性を示す腎癌にも効果があったという報告は注目に値する。血管新生標的薬剤効果のバイオマーカーAvastinやマルチターゲットキナーゼ阻害剤についての臨床効果を判定する上で腫瘍縮小以外に治療早期に判定できるバイオマーカー開発は極めて重要である。小泉ら（国立がんセンター、近畿大学）は有用性の高いバイオマーカーとして血中のCEC（circulating endothelial cells）とCEP（circulating endothelial progenitors）、VEGF、ケモカインなどを検討した。その中でも治療前後のCECとCEPの血中レベルを測定することは、有力なバイオマーカーになるのではないかと発表した。さらに平島ら（国立がんセ）は胃癌の化学療法（S-1、5-FU、CDDP/ CPT-11）による治療効果とVEGFのレセプターのうち血管新生関連因子であるVEGFR-2やVEGFR-1やリンパ管新生と関連するVEGFR-3の発現（免疫組織染色）との相関について検討した。その結果、3つのレセプターの発現レベルは独立した予後因子であることを示した。

Avastinなどの抗体製剤が、抗がん剤との併用によってはじめて治療効果が発現することはよく知られている。Jainらによって報告された腫瘍

新生血管の正常化が関与しているのか否か、またKerbelらによって発表されている殺細胞性抗がん剤治療によってCEC/CEPの腫瘍へのリクルートが重要なのか否か、さらにまた、他の機序が存在するのか明らかにしていくことはこれからの課題であろう。血管新生阻害剤によるがん治療は、最初予測したような簡単な“兵糧攻め”のメカニズムではないのかもしれない。血管新生阻害剤の臨床効果の有無の機序を把握する上で、がんの脈管（血管だけでなくリンパ管）新生を含む間質のダイナミックな応答に関する基礎と臨床研究を推進していくことが必要であろう。と同時に、我が国からの独自の血管新生阻害剤の開発研究を切に期待していきたい。



ワークショップ2 新しい標的分子

モデレーター 中川 和彦 (近畿大・医・腫瘍内科)
西尾 和人 (近畿大・医・ゲノム生物)

本研究会では新しい標的分子候補となり得る多数の研究発表がみられたが、本ワークショップでもその代表的な仕事を取り上げて議論した。分子標的薬の開発のシーズ探索は、標的の設定がキーになる。本ワークショップで創薬を目的とした基礎研究から新しい標的が浮かび上がってきたように感じられた。

中浦 (癌研、東大分生研) らはがん増殖、シグナル伝達経路の1つのキー分子3-phosphoinositide dependent protein kinase-1 (PDK1) についてそのシグナル伝達機構を検討している。その中でPKD1と結合し、AKTのリン酸化に関与する分子を同定、その解析をすすめてきた。EGF刺激によるAKTのリン酸化経路に関わっていることが示された。EGFRからの刺激の有無について検討中である。(シグナル伝達機構、アポトーシス)

向田 (金大がん研) らはセリン/スレオニンキナーゼであるPim-3についての詳細な検討を報告した。Pim-3の発現は早期より腫瘍組織等において発現が見られること、Pim-3がBadを通じた抗アポトーシス作用を有することを示した。Pim-3について発癌から、進行期の増殖にも関与していることを示唆していることから、応用の範囲は、発癌から進行がんの治療と幅広い応用が期待される。(シグナル伝達機構、アポトーシス、発癌)

呉 (香川医大) らはTRAILの受容体DR4, DR5を標的とした抗体と抗癌剤との併用について検討した。各種類の腎癌細胞における細胞傷害性薬剤との併用効果についてまた、その相乗効果の機序についても検討した。現在腎細胞癌にお

ける分子標的薬についても注目が集まっており、腎癌細胞パネルは有用であると考えられる。(アポトーシス、抗体)

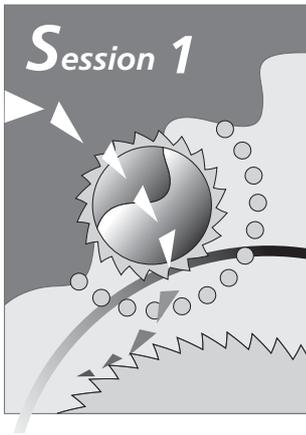
佐藤 (協和発酵) らは抗体の糖鎖修飾と抗体による細胞傷害能に対する影響についての報告があった。今回は、fucosyltransferase FUT8をノックアウトしたCHO細胞にグリコシダーゼ阻害剤存在させることなどによって種々の糖鎖修飾を受けたIgGを得、ADCC、CDC活性を検討した。低フコース抗体の有用性が改めて証明された。(抗体、免疫能)

曾和 (京府医大) らはHDACの発癌機構における作用の検討を行い、ヒト大腸癌においてHDAC3が上昇、HDAC3の抑制による増殖抑制、さらにそのp21発現抑制による細胞周期進行に対する作用メカニズムを明らかにした。これら腫瘍特異性、増殖制御に対する役割、作用機転の証明は、標的探索、target validationの王道であり、これらによりHDAC3が大腸癌において重要な標的分子であることが示された発表であった。(転写制御、細胞周期制御、発癌)

佐藤 (近大医) らはinhibition of apoptosis proteinファミリーsurvivinを標的とした阻害剤の非臨床試験と臨床第I相試験成績を発表した。臨床第II相試験も検討中であり、わが国発の分子標的薬の開発となるか今後の動向が注目される。(アポトーシス、POC)

以上のように注目した標的が、アポトーシス、免疫、抗体、シグナル伝達、転写制御、細胞周期制御、免疫能、増殖抑制など多岐に渡っていた。さらには、発癌メカニズムと進行期の病態

の両面における作用をもった標的分子も紹介され、どのような方向性で創薬、POCを進めていくか考えていかなければならない。



シグナル伝達系

モデレーター 上原 至雅 (岩手医大・薬)
上田 龍三 (名市大・医)

はじめに

本セッションでは、NFκB阻害剤、2種類の抗EGFR抗体、c-Jun阻害遺伝子、PI3K阻害剤、BCR-ABL阻害剤などについて、Hodgkinリンパ腫、CML、非小細胞肺癌などに対する作用と治療効果等に関する発表が行われた。二つの新規薬剤（日本発）及び抗EGFR抗体などの発表において新しい知見や有用性が示され、次の新たな10年のスタートにふさわしい内容と活発な議論が行われた。以下に、その概要を要約する。

サマリー

北里大学医学部の堀江らは、Hodgkinリンパ腫(HL)の腫瘍成分であるHodgkin-Reed-Stemberg(H-RS)細胞で強く恒常的に活性化しているNFκBが分子標的になる可能性について検討を行った。NFκB阻害剤DHMEQがH-RS細胞のNFκBの恒常的活性化を抑制しアポトーシスを誘導したこと、及びDHMEQはトポイソメラーゼ阻害剤による一過性のNFκB活性誘導を阻害しH-RS細胞へのアポトーシス誘導を増強したことなどを見出した。以上から、NFκBはHL治療の分子標的であること、DHMEQがHLの分子標的薬として単独あるいはトポイソメラーゼ阻害剤との併用も含めて有用であり、難治症例の克服や多剤化学療法晩期毒性の軽減に役立つ可能性を示した。

近畿大学の吉田らは、非小細胞肺癌の細胞株を用いてEGFRモノクローナル抗体(EMD72000: Matuzumab, C225: Cetuximab)のEGFRシグナル伝達に及ぼす影響を検討した。MatuzumabまたはCetuximabを作用させると、リガンド刺激時と同

様にEGFRの二量体が形成され、EGFRの自己リン酸化が引き起こされた。しかし、EGFR下流シグナルの活性化に必要とされるEGFRのターンオーバーがこれらの抗体結合後には起らないため、EGFR下流のAktやErkを活性化できない事を見出した。これらの結果から、EGFRターンオーバー阻害に基づくEGFR下流シグナルの抑制がEGFR抗体療法における抗腫瘍効果の機序であると結論し、今後、抗体治療感受性とEGFR下流シグナルリン酸化との相関を検討していく事の重要性を示した。

北大医学部の木下らは、c-jun dominant negative mutantのTAM67 (TAM)の発現がドキシサイクリンで誘導されるH1299非小細胞肺癌細胞株を用いて、TAMとPI3K阻害剤LY294002 (LY)との併用効果を検討した。転写因子c-Junが非小細胞肺癌において高頻度に過剰発現しており、また、PI3K/Aktシグナル系は非小細胞肺癌を含むがん細胞における増殖や生存などに関係し、重要な治療標的と考えられていることが理由である。TAMの発現によってG1 arrestを伴う細胞増殖の抑制を認め、これがp27の発現増加によるものとした。LYは濃度依存性に細胞増殖を抑制し、TAMの誘導下でその効果を増強した。また、TAMとLYは相乗的に足場非依存性増殖を抑制した。以上より、TAMとLYはH1299細胞の増殖を相加的または相乗的に抑制し、AP-1とPI3Kの同時阻害が非小細胞肺癌の有効な治療法となる可能性を示唆した。併用効果の*in vivo*での確認が待たれる。

京都大学医学部の木村らは、彼らが日本新薬と共同で開発し欧米で臨床試験が進行中の新規

BCR-ABL/LYN阻害剤INNO-406 (IN) の特性を明らかにするため、同一条件下でimatinib (IM)、dasatinib (D)、nilotinib (N)、INの作用を比較検討した。6種類のCML細胞株に対しD、N、INはIMに比して、表のように強い増殖抑制効果を示した。P糖蛋白高発現のIM耐性株に対してもNは強い効果を示した。D、N、INはT315I以外のほとんどのABL変異に有効であった。またNはBCR-ABLに高い選択性を示すことが知られているが、Dは8種類全てのSrc family kinasesのリン酸化を強く抑制した。一方INNO-406はLCK、LYNにのみ特異性を示したことから、ポストIM薬としての優越性を示した。

浜松医科大学の高持らは、EGFRシグナル伝達関連遺伝子の肺癌発生における役割を明らかにする目的で、非小細胞肺癌切除症例96例を対象に、EGFRシグナル伝達関連遺伝子 (EGFR、K-RAS、PIK3CA) の変異をPCR-direct sequence法、各遺伝子 (を含むBAC) の増幅をFISH法にて検索した。その結果、変異の頻度はEGFR (23%)、KRAS (2%)、PIK3CA (3%) であった。増幅の頻度はEGFR (27%)、KRAS (10%)、PIK3CA (20%) であった。55例 (57%) においていずれかの遺伝子異常が認められた。遺伝子異常の頻度と病理病期に相関はなかった。EGFR遺伝子の変異は、女性、非喫煙者、腺癌症例に、対照的にPIK3CA遺伝子の増幅は、男性、喫煙者、扁平

上皮癌症例により高頻度に認めた。また、両者の異常はお互いに排他的であった。以上から、非小細胞肺癌はこれらの遺伝子異常に基づいて分子生物学的亜分類が可能であることを示した。

おわりに

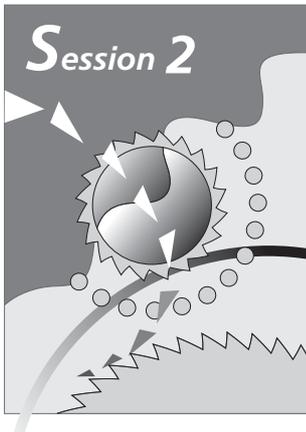
抗EGFR抗体を用いた臨床試験で肺癌が増悪する例があり、これがEGFR活性化後に起るダウンレギュレーションによるのかという臨床サイドからの質問があり、細胞株を用いた観察結果と臨床効果がどのように相関するのか、今後明らかにすべき課題などが議論されたことは意義深かった。また、gefitinibなどの低分子化合物の感受性を規定する因子としてErk経路の活性やp15の発現レベルの評価も必要ではないかとの興味ある議論もあった。一方、グリーバック耐性のCMLを克服すべく新規薬剤の開発が活発化している中、INNO-406は日本発の分子標的薬としてその特徴を生かした個別化治療への実用化が期待される。臨床第2相試験にむけて順調に治験が進行していることから、今後の研究のさらなる発展を期待したい。

ABL チロシンキナーゼ阻害剤の比較

	イマチニブ	ダサチニブ	ニロチニブ	INNO-406
ABL 阻害	x 1	x 100-300*	x 10-30*	x 25-55*
SRC 阻害	(-)	(++)	(-)	(-)
LYN 阻害	(-)	(++)	(-)	(+)
変異 ABL に対する効果	(-)	(+)**	(+)**	(+)**
Ph ⁺ 中枢神経白血病に対する効果	(-)	(+)	NA	(+)

* イマチニブの ABL に対する阻害作用を 1 倍としたときの効果

** T315I を除く、NA: 検討された結果が報告されていない。



増殖因子・ホルモン・レセプター

モデレーター 戸井 雅和（京大付属病院・乳腺外科）
内藤 幹彦（東大・分生研）

イントロダクション

がん細胞では様々な増殖因子受容体の発現が報告されている。これら受容体からのシグナルががん細胞の増殖と生存を支えているため、受容体そのものあるいは受容体の制御因子は治療のためのよい分子標的となる可能性がある。今年度の増殖因子・ホルモン・レセプターのセッションでは、臨床がんにおけるインシュリン様増殖因子1受容体（IGF-1R）、Notchの発現意義についての臨床研究が2題と、アンドロゲン受容体（AR）、上皮細胞増殖因子受容体（EGFR）、インシュリン受容体（IR）などに関する4題の基礎研究が報告された。

サマリー

高張ら（国立がんセンター中央病院）は、FU剤による治療を受けた大腸癌を対象に、インシュリン様増殖因子1受容体（IGF-1R）と上皮細胞増殖因子受容体（EGFR）の発現を検索、種々の臨床病理学的因子との対比、予後との関連性を検討、IGF-1Rの発現が有意の予後不良因子であることを報告した。EGFRシステムとともにIGF-1Rのシステムが大腸癌細胞の増殖・進展にドミナントに関わる可能性が示唆され、大腸癌治療の基本戦略を考慮する上で重要な研究と思われた。これらのドミナンスがヒトの腫瘍においてどのように制御され、どのようなバランスで、またレシプロカルに制御されているのか興味深く思われた。

田中ら（鹿児島大学整形外科）は、骨肉腫を対象にNotchとその関連分子の発現を検索した。

またgamma-secretase阻害剤などを用いたNotchの制御による治療効果を実験的に検討し、Notchが骨肉腫の治療における主要な治療標的になりうる可能性を示した。有効な治療法が限られている領域だけに今後の発展性が期待される。

井本ら（慶応大学理工学部）はアンドロゲン受容体（AR）の2量体化阻害に対する最小活性部位を同定し、その最小配列に膜透過配列を融合したペプチドを合成、前立腺癌細胞における活性を検討した。同剤は男性ホルモン刺激によるARの2量対形成を阻害し、ARの核内移行、転写活性を阻害していた。ホルモン受容体の2量体化阻害はホルモン依存性腫瘍に対する重要な治療コンセプトとして注目をされてきたが、今回、新たな手法を用いた可能性が示されたことは重要である。ホルモン誘導性の細胞増殖も抑制しており、今後の前立腺癌に対する新しい治療法開発を考慮するうえで興味ある知見と考えられた。

EGFRはEGFと結合するとエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、その一部はリソソームで分解され、残りは小胞輸送により細胞膜に運ばれリサイクルされる。EGFRが分解されるかリサイクルされるかは、エンドソームでのc-Cblによるユビキチン化によって制御されている。大森（昭和大学腫瘍分子生物学研究所）らは、変異型EGFRではc-Cblとの結合が減弱しEGF刺激後の活性化が長時間持続することを見いだしていたが、その分子機構についてさらに解析した。その結果、EGFRとc-Cblの結合は主にc-CblのY700、Y731のリン酸化に依存しており、これらのリン酸化はwild-type EGFRによって触媒される

が、変異型EGFRではリン酸化されないことを明らかにした。また変異型EGFR自体の構造変化もc-Cblとの結合能低下に関与することを示唆する結果を示した。

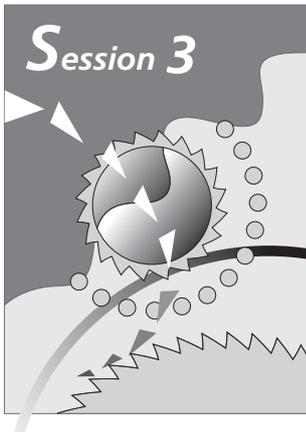
櫻井（富山大学和漢研）らは、TNF α 刺激後にリガンド依存的なEGFR活性化が一時的に抑制されることを見だし、その分子機構について解析した。その結果、TNF α 刺激により活性化されたTAK1、p38がEGFRをリン酸化し、クラスリン依存的な細胞内取り込みを引き起こすことを明らかにした。TNF α などのストレス刺激はEGFRのトランス活性化を引き起こすことが知られているが、今回の報告はTNF α がp38によるリン酸化を介したEGFR活性化抑制という全く逆の作用を持つことを示しており、受容体刺激後のシグナルのクロストークが従来考えられていた以上に複雑である可能性を示している。

草田（東海大学工学部）らは、インシュリン受容体（IR）の2つのisoformを識別するファージ抗体の開発について報告した。各種のがん細胞ではexon11を欠損したIGF-2高親和性のIR-Aが発現しているため、2つのisoformを識別しIR-Aのシグナル系を選択的に制御することは大変興味深い方法である。これまでにIR-Aを特異的に認識する複数の単鎖抗体が得られており、IR-Aの動態解析に有用なツールとなる可能性がある。

まとめ

増殖因子受容体の活性化に起因するシグナル系は細胞内では複雑にクロストークし、細胞増殖・生存に関与している。細胞内シグナルのクロストーク、受容体の制御機構を理解する基礎研究が重要であることはいうまでもないが、臨床がんにおける各種増殖因子受容体の発現とその機能を正しく理解することも同様に重要である。本セッションでは臨床から基礎まで増殖因子受容体についてのバラエティーに富んだ研究が報告された。これらの研究から受容体レベルでシグナルをシャットダウンする分子標的治療薬の開発に向けてさらに研究が発展することを

期待したい。



細胞周期

モデレーター 長田 裕之（理研）
酒井 敏行（京府医大・分子標的癌予防医学）

イントロダクション

細胞周期の異常が発癌の本質であることに関しては、1970年代前半から指摘されていた。すなわち、正常細胞とがん細胞では、G1期後期のRestriction point（Rポイント、Pardeeポイントとも呼ばれる）のチェックポイントコントロールに差があることがArthur Pardeeによって発見された。その後、そのRポイントでは癌抑制遺伝子である網膜芽細胞腫遺伝子（RB）蛋白により抑制的に制御されることが明らかにされてきた。多くの臓器における発癌はこのRポイントにおいてRB蛋白が失活するために起きることが明らかとなっていった。興味深いことに、最近、HDAC阻害剤だけでなく、今回のポスター発表（P2-6）で小山らが発表しているように、gefitinibのような分子標的薬もp15を活性化させることにより、RB蛋白を活性化型にしてG1期停止を起こすことが知られるに至っている。

各発表内容のサマリー

与五沢らは、細胞周期停止薬剤を検索する中で、p21の発現上昇とサイクリンD1の発現低下を起こすことにより、細胞周期をG1期で停止させる薬剤としてリソセリンを見いだした。この薬剤は*in vitro*においてエトポシドによる細胞毒性を著しく軽減したが、リソセリン自体は動物に対しての副作用があったので、そのプロドラッグとして新規物質を見いだした。この物質をあらかじめ投与することにより、エトポシドによるラットの脱毛を抑制できたので、脱毛（alopecia）抑制物質として「アロベスタチン」と命名した。

このような抗癌剤の副作用を軽減させるアプローチは極めて重要でありながら、非常に遅れている分野であるので、今後のこの領域の発展に期待したい。

テロメラーゼの発癌との関連は種々検討されてきたが、十分な理解が得られている状況にはない。一方ポリ（ADP-リボシル）化酵素ファミリーのタンキラーゼ1がテロメラーゼによるテロメア伸長を促進する他、タンキラーゼ1は細胞分裂において重要な役割を果たす可能性は示唆されていた。今回の大石らの発表は、その作用機序として、分裂期キナーゼのAurora Aとアンキリン領域を介して直接結合することを見いだした。したがって、Aurora Aは多くの癌細胞で高発現し、ゲノムの不安定化を通じて悪性化に寄与する可能性が考えられるが、タンキラーゼ1の過剰発現はこれらの異常形質発現が抑制されたことから、このタンキラーゼ1の活性化物質の検索は将来的にユニークな分子標的薬になりうる可能性が考えられる。

長谷川らは、協和発酵工業において単離されたベラクトシンAが20Sプロテアソームに結合し、キモトリプシン様活性を強く阻害することを明らかにした。その機序を詳細に検討した結果、キモトリプシン様活性を担うβ5サブユニットに特異的に結合することが明らかとなった。最近、プロテアソーム阻害剤が抗癌剤として重要視されつつあるが、今回発見されたベラクトシンAが既に抗腫瘍活性を有することも明らかにしている。したがって、ベラクトシンAやその類似化合物が今後、新規の抗癌剤として有用であること

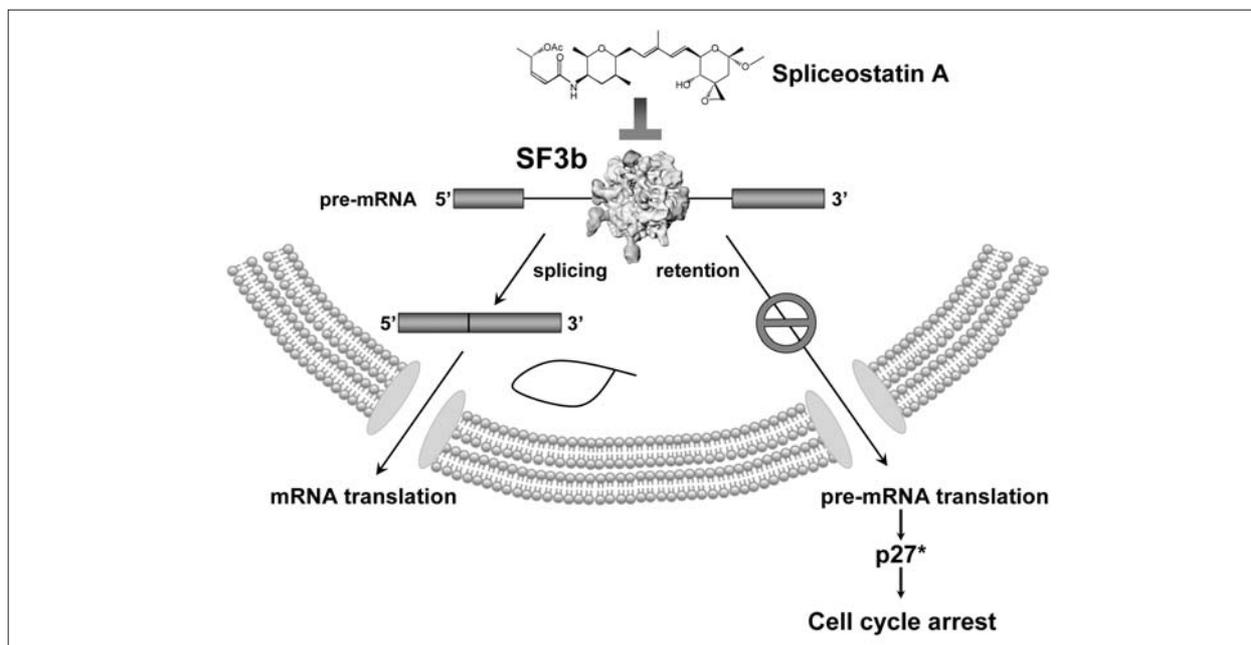
を期待したい。

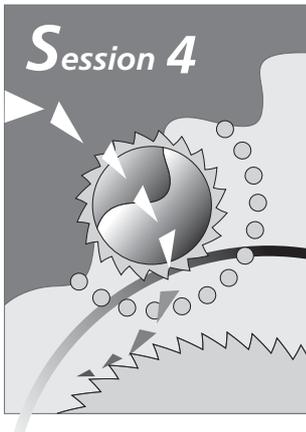
抗腫瘍活性物質であるFR901464 (FR) とそのメチルアセタール体であるspliceostatin A (SSA) の作用機序を、甲斐田らは明らかにした。図にあるように、SSAはスプライソソーム構成因子であるSF3b複合体を標的することが示された。その結果、CDKインヒビターのp27のトランケート型が蓄積することにより細胞周期を停止させる経路が強く示唆された。このようなスプライシングを調節する薬剤は、今後の新しい癌の分子標的薬としても有望である可能性が考えられる。

且らは、新規PI3キナーゼ阻害剤であるZSTK474による抗腫瘍効果の機序の解析を行った。方法として、ZSTK474に感受性の高いヒト前立腺癌細胞株PC-3と感受性が平均的なヒト肺腺癌細胞株A549を選択し、ZSTK474処理で誘導、

或いは抑制される遺伝子群を、DNAチップを用いて解析した。その結果、他のPI3キナーゼ阻害剤と挙動の異なる遺伝子群を同定したので、今後はこれらの遺伝子群を解析することにより、ZSTK474の特異的作用の解明が期待される。

今回の発表では、細胞周期は、抗がん剤の作用標的としてだけでなく、抗がん剤の副作用軽減を考える際にも重要であることが示された。今後のがん分子標的治療の戦略を考える上で、細胞周期に着目した研究の重要性を再認識した。





血管新生・低酸素

モデレーター 秋山 伸一（鹿児島大・院医歯・分子腫瘍）
平岡 真寛（京大・医・放射線腫瘍・画像応用治療）

イントロダクション

腫瘍内の微小環境は、正常組織の環境とは異なる。腫瘍血管は構造的にも機能的にも正常血管とは異なっている。腫瘍血管は曲りくねり拡張し、内径が均一でなく枝分かれし、バイパスを形成している。その結果として、腫瘍中の血液の流れが無秩序で変わりやすくなり、腫瘍中に低酸素で酸性の部分やグルコース飢餓の部位を生じさせる。腫瘍に浸潤したtumor associated macrophage (TAM) や活性化線維芽細胞が、腫瘍の増殖や血管新生、転移などに重要な役割を演じていることがわかってきた。腫瘍の微小環境について調べ、癌治療の新しい標的分子を見出そうとする試みが活発に行われている。

サマリー

転写因子HIF-1 α は、低酸素で誘導され、血管新生因子VEGFの転写を促進する。HIF-1 α は癌治療の標的分子として有望である。

永澤らは、低酸素で細胞毒性を有するTX-402がHIF-1 α 抑制作用を有することを見出し、新たな抗癌剤の開発をめざしてTX-402の誘導体を合成した。HIF-1 α 応答性レポーターアッセイ細胞株を用いて、TX-402誘導体のスクリーニングを行ったところ、低酸素毒性を示す化合物は、すべてHIF-1 α の転写活性を抑制し、HIF-1 α やHIF-1 α により転写が亢進する遺伝子の発現を抑制した。さらに鶏卵殻尿膜法で調べると強い血管新生阻害作用を有していた。これらの誘導体の中から、血管新生を抑制し、腫瘍の増殖、転移を抑制する薬剤の開発が期待される。

低酸素下では、癌細胞の放射線感受性が低下することはよく知られており、癌の放射線治療の障害となっている。磯橋と井上は膵臓がん細胞AsPC-1に低酸素下でIGF刺激を与えると、小胞体 (ER) ストレスがおこることを見出した。低酸素、血清非存在下でIGFが放射線感受性を上昇させることから、ERストレスが放射線感受性の亢進に関与していると考え、ERストレスセンサー、その下流のシグナル伝達因子を解析し、このERストレスにより放射線感受性が上昇することを明らかにしている。なかでも転写因子CHOPが放射線感受性の亢進に重要であるという結果を得ている。低酸素下での放射線耐性を克服する方法としてERストレスの誘導が考えられている。

腫瘍の微小環境が腫瘍の進行に及ぼす影響が注目されている。グルコース飢餓は、腫瘍内微小環境でみられ、小胞体ストレス応答[unfolded protein response (UPR)] (図1) を活性化させることが知られている。

富田、鶴尾らは、がん細胞のストレス適応応答の一つであるUPRを阻害する化合物のスクリーニングを行い、versipelostatinとbiguanide系化合物を見出している。これらの化合物による細胞毒性は、グルコース飢餓環境下で選択的であった。斉藤らは、マイクロアレイ解析により、グルコース飢餓や2-deoxyglucose処理により発現が誘導される遺伝子の大半をVSTおよびbiguanide系化合物が阻害していることを明らかにした。UPR関連遺伝子の発現プロファイルに対するVSTとbiguanide系化合物の影響からも両化合物の選択的

毒性に類似性のあることが示唆された。UPRを阻止することにより、グルコース飢餓状態にある腫瘍を標的とした治療を行うことができる可能性を示したものであり、VSTの標的分子の解明なども含め今後の研究の進展が待たれる。

森らは、新規抗腫瘍薬剤SQMGがヒト腺癌に効果があり、その抗腫瘍効果が血管新生の阻害によるものであることを示唆した。しかしながらSQMGは腫瘍内のVEGFの濃度を低下させないことから、他の血管新生関連遺伝子の発現を調べたところSQMGに感受性を示す腫瘍では、SQMG投与によりTie-2遺伝子の発現が低下していることを見出した。このことがSQMGによる血管新生阻害の原因の一つであると考えられた。SQMGがTie-2の発現を低下させる分子機構や、SQMGが血管新生抑制因子の発現にどのような影響を与えるかなど興味深い。

曾らは、ヒト肺がん由来の細胞株PC14、H441にルシフェラーゼレポーター遺伝子を組み込んだ細胞株を樹立し、ヌードマウスに同所移植し、癌の進行を生体イメージングすることができるようにした。この動物実験系を用いてパクリタキセル (PTX) に対する両細胞の *in vivo* での感受性を調べた。PC-14細胞は、PTXに耐性でH441細胞は感受性であった。PC-14細胞では、有酸素お

よび低酸素の両条件下でHIF-1 α の発現と活性が高かった。HIF-1 α のsiRNA、cDNAを用いた実験によりHIF-1 α がPTXの感受性に関与していることを示唆した。

まとめ

これらの研究により、HIF-1 α が標的分子として有望であることが示唆されたが、HIF- α の発現レベルを低下させる。副作用の少ない低分子化合物の開発と、それらの薬剤の分子レベルでの作用機構の解明が望まれる。低酸素、グルコース飢餓、糖鎖不全などにより、小胞体内腔に折り畳みが不完全な蛋白質がたまるようになる状態がERストレスである。このストレスが加わると、細胞はストレス回避のための防御システムを活性化させる。これをUPRという。UPRが起こることにより放射線感受性が上昇した。また、UPRを抑制することにより細胞毒性を発揮する薬剤が開発された。これらの結果はUPRが癌治療の重要な標的であることを示している。また、Tie-2遺伝子の発現を抑制することにより血管新生を阻害する新しいタイプの血管新生阻害剤が見出され、他の抗癌剤、血管新生阻害剤との併用した時の効果に興味を持たれる。

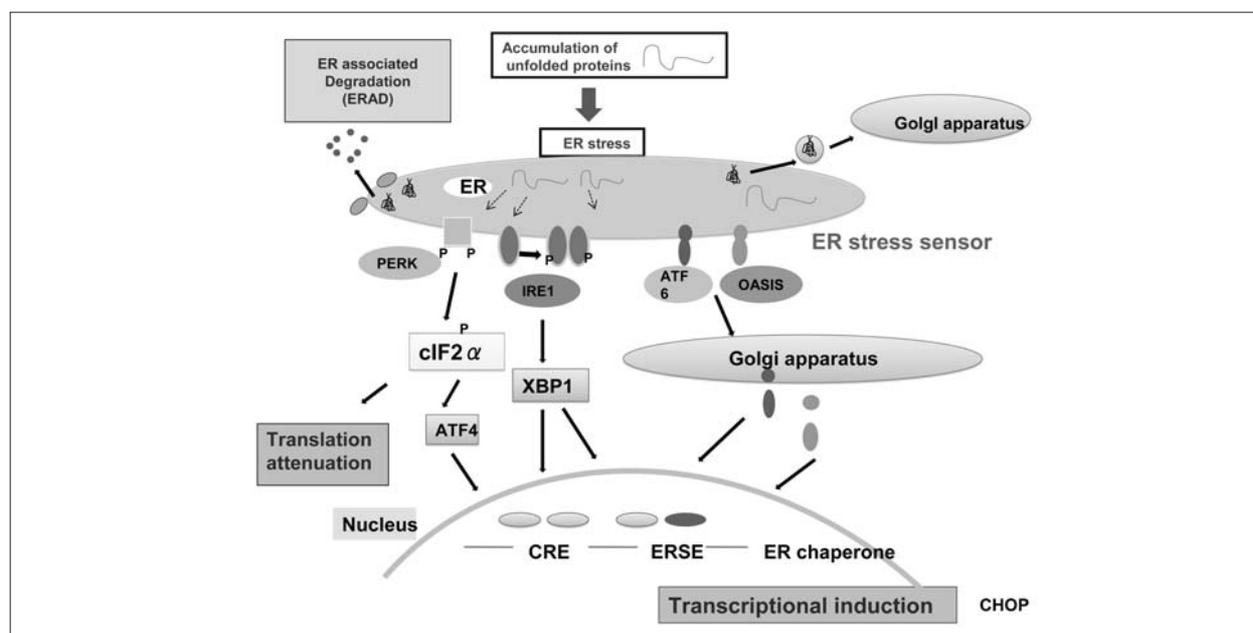
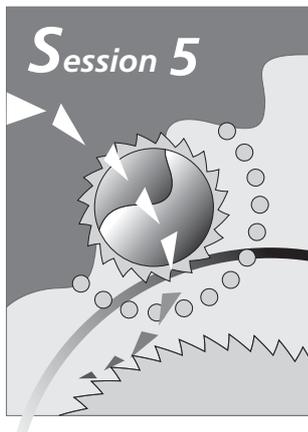


図1 小胞体ストレス応答に関わる分子とシグナル



転移・浸潤

モデレーター 曾根 三郎（徳島大・院・ヘルスバイオサイエンス）
島 清彦（癌研・化療セ）

イントロダクション

ここでは転移、浸潤に関係した演題である。

発表内容サマリー

S5-1では加藤らは、血小板凝集を刺激する蛋白を見いだして、Aggrus/podoplaninに対する抗体を新規に作成し、ヒトAggrusを精製した。この蛋白の血小板凝集活性はEDxxVTPGにあり、この配列に対する抗体である。リンパ節転移への関与も考えられており、新たな分子標的となりうる。抗体そのものの活性も期待できる。

S5-2では、beta glucuronidase結合を分解する酵素として、heparanaseがあるが、過剰発現が、転移や血管新生に関係している。ヒト繊維肉腫由来細胞に、この遺伝子を導入して、heparanaseを精製し、解析したところ、ある部位が、細胞外分泌、活性化に関係していることがわかった。

S5-3では、(-)-DHMEQによるE-cadherin発現とNF- κ B阻害機構では、DHMEQが直接p65というNF- κ Bのダイマーのうちの片側に結合し、NF- κ Bの活性化が抑制され、転写抑制因子の発現抑制を介する機序によってE-Cadherinの発現が回復し、がん細胞の遊走を抑制すると考えられた。

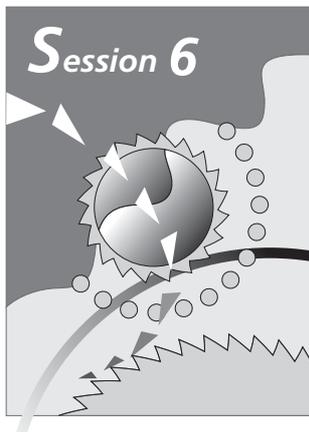
S5-4ではIL-1betaで刺激誘導されたリンパ管新生には、増殖と誘導があるが、CD31、LYVEE-1陽性細胞が、IL-1betaにより新生が促進され、VEGF-C、FGF-2が重要であること、抗VEGFR-3抗体によって誘導は阻害された。マクロファージ由来のVEGF-C、-Dが重要である。

S5-5ではスキルス胃がんにおけるTGF-beta受容体が、リンパ節転移において重要であり、

Smad2/3を阻害するKi26894および抗がん剤TS-1の併用で抗腫瘍効果が認められた。移植マウスでは有効性が認められた。

まとめ

どの報告も新たな分子標的となりうる現象や標的分子をとらえており、新たなシーズと考えられる。また中にはすでに有望な抗体や低分子化合物まできているものもあり、今後期待できる。



アポトーシス

モデレーター 矢守 隆夫 (癌研・化療セ・分子薬理)
杉本 芳一 (共立薬大・薬・化学療法)

イントロダクション

アポトーシス抵抗性は、がんの特徴である。したがって、がん選択的にアポトーシスを誘導することができれば非常に有効な治療法になると考えられる。本セッションでは、がんのアポトーシスをより効率的に誘導するための併用療法の試み、アポトーシス誘導を起こすための新たな分子標的候補の同定などがとりあげられた。

サマリー

京都府立医大の黒田らは、Bcr-Ablチロシンキナーゼ (TK) を標的とする慢性骨髄性白血病の第一選択薬イマチニブ (IM) の後継薬として、IMよりも強力なBcr-Abl TK阻害作用を持ち、IM非感受性の変異型Bcr-Abl TKの多くにも有効な新規Bcr-Abl TK阻害剤INNO-406を開発した。今回の発表では、INNO-406のアポトーシス誘導機序を検討し、Bcl-2ファミリーのうち、Bin, Bad, Bmf, Bikの複数のApo誘導性BH3-only proteins (BH3s) を活性化がINNO-406のApo誘導に必須であることを示した。

京都府立医大の堀中らは、天然物由来の成分を用い、TRAIL経路を標的としたがんの治療法、予防法の開発を目指している。今回、転移抑制や発がん抑制のあることが知られるフラボノイドのアピゲニンとTRAILの併用効果をヒトT細胞白血病Jurkat細胞で検討し、相乗的にアポトーシスを起こすことを示した。その機序として、アピゲニンがプロテアソーム阻害活性を持ち、TRAIL受容体のひとつであるDR5の分解を抑えその発現を安定化していることを明らかにした。

同様の効果は、他のがんでも認められ、一方ヒト正常末梢血単核球では認められなかったのが、がん細胞特異性が期待できるとした。

癌研の馬島らは、これまでにp53変異がんの多くでp53下流のアポトソームが保持されていること、p53変異がんに対しp53変異に依存せずにアポトソームを活性化する薬剤としてアシルCoAシンターゼ (ACS) の阻害剤を同定した。長鎖脂肪酸をアシルCoAに変換するACSは、種々のがんが発現亢進が知られている。今回馬島らは、がんの微小環境ストレスによる細胞死へのACSの影響を検討した。微小環境ストレス下で増殖抑制、細胞死を示すグリオーマ細胞にACS5過剰発現させると、低pHによる細胞死が抑制されることを示した。この細胞死は、p21の誘導を伴うが、カスパーゼには依存しない。ACS5は、がんのストレス抵抗性に関わり、グリオーマの生存に関与する事を示唆した。ACS5は分子標的として有望と期待される。

近畿大学の岩朝らは、抗アポトーシス活性をもつタンパク質であるsurvivinの発現を抑制する効果をもつ新規低分子化合物YM155について、放射線との併用効果を検討した。IAP (Inhibition of Apoptosis Protein) ファミリーに属するsurvivinは、多くの腫瘍細胞に特異的に発現しており、細胞生存及び細胞分裂の制御に深く関与している。survivinの阻害は、がん細胞特異的にアポトーシスを誘導することができると期待される。岩朝らは、YM155と放射線の併用により、ヒト肺がん細胞株H460、H1299のcolony formationが低下することを示した。YM155は企業と共同で

臨床第1相試験が行われている新薬候補物質であり、どのような適用が望ましいのか、その薬理作用の分子機構の解明とともに今後の臨床試験の進展が非常に期待される。

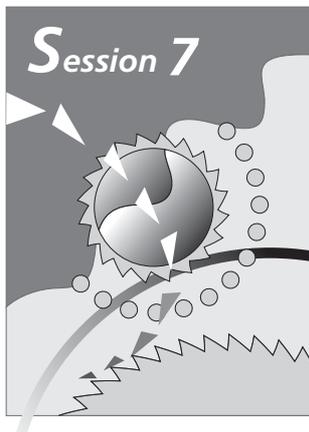
慶應大学の田代らは、がん細胞に効率的にアポトーシスを誘導する事が知られているTRAILに対して、その作用を増大させる化合物を探索し、独自にイノスタマイシンを同定してきた。詳細な検討の結果、イノスタマイシンはPI代謝回転阻害活性を持つことが知られていたが、田代らはこのイノスタマイシンが、TRAIL受容体DR5のmRNAの発現を増大させることを明らかにした。さら、イノスタマイシンは従来より知られているCHOP系路以外のメカニズムでDR5の発現上昇を誘導していることが示された。がん細胞選択的なアポトーシス感受性誘導の新たなメカニズムの存在が予想され、大変興味深い結果である。

千葉県がんセンター研究所の尾崎らは、ヒト乳がん細胞MCF-7、MDA-MB-231、MDA-MB-436細胞を用いた実験から、変異型p53を発現するMDA-MB-436細胞がドキソルビシンに対して強い耐性を示すことを見出した。次いでp53の標的遺伝子群の解析から、MDA-MB-436細胞においてp73と14-3-3sigmaの発現が顕著に低下していることを見いだした。さらに、14-3-3sigmaがp73の安定性を増大させて乳がん細胞にアポトーシスを引き起こすことを示した。多くのがん細胞ではp53が変異していることから、このp73の活性化経路／不活性化経路ががん細胞の抗がん剤感受性を規定する因子の一つであることが示唆され、抗がん剤治療における新たなバイオマーカーとしての可能性が期待される。

まとめ

本セッションでは、BH3-only proteins、TRAIL、apoptosome、survivin、DR5、p73と、種々のアポトーシス制御メカニズムが議論された。また、INNO-406、YM155という実際に臨床開発が進んでいる分子標的薬剤とアポトーシスのかかわりが紹介された。こうした、アポトーシス研究の

進展に立脚した新規抗悪性腫瘍薬の更なる開発に期待したい。



転写

モデレーター 河野 公俊（産業医大・医・分子生物）
西山 正彦（広大・原医研・遺伝子診断・治療開発）

イントロダクション

がんには多数の遺伝子の特徴的な発現形態が観察され、これを調節している上位の発現スイッチの実態が次第に明らかになってきた。それとともに、そうした特異な転写を制御・調節する抗腫瘍薬が登場し、実践医療に新たな展開をもたらしつつある。がんの特性を規定する遺伝子群の転写調節メカニズムの解明研究は、分子標的治療薬の開発や新たな治療戦略の構築に大きく貢献する。本セッションでは、転写をキーワードとする薬剤の作用メカニズムや新規抗腫瘍薬の開発、さらには転写因子間の分子会合の新規スクリーニング法やがん特異的なDNA塩基配列変異に作用する機能性ピロロールイミダゾールポリアミドの開発など、について新見解が発表された。

サマリー

HDAC阻害剤はp21などのがん抑制遺伝子などの転写を促進し、抗腫瘍効果を発揮することが知られている。癌研究会の坂尻らは、リンパ腫細胞を用いてSAHAおよびVPAの抗腫瘍効果とその作用メカニズムを解析し、その増殖抑制を*in vitro*、*in vivo*で観察するとともに、p53、p21WAF1、p27KIP1の発現誘導、cyclin D1、D2蛋白の発現抑制作用を示した。その知見はリンパ腫でのHDAC阻害剤の可能性、特にcyclin D1、D2蛋白の発現亢進を特徴とする難易治性マンデル細胞リンパ腫における可能性を示唆するもので、実践臨床への応用が期待される。

産業医科大学の塩田らは、転写因子間の会合

ネットワークの解明に資する転写因子間分子会合の小規模スクリーニング法としてフィルタープルダウン法について報告した。約100種類のGST融合蛋白をニトロセルロースメンブレン上にプロットし、タグ付き蛋白と会合させ、抗体で発色させ会合分子候補を抽出する手法で、同定された候補の機能解析を通じて、同手法が新たな分子会合の同定に有用であることを示した。転写メカニズムの解析を進める上で効率的な方法論であり、IPAなどの情報解析手法との併用なども含め、その汎用化にむけてのさらなる検討が強く望まれる。

京都大学の板東らは、癌特異的なDNA配列を認識する機能性ピロロールイミダゾールポリアミドの開発について報告した。その成果はいままでも継続的に報告されており、着実な研究の進展が認められた。膜透過性、2分子の細胞内結合などの課題もクリアしつつある状況から、様々な標的研究や将来の臨床応用の可能性がますます高まってきたものと高く評価される。今後も研究の進展を注目していきたい。

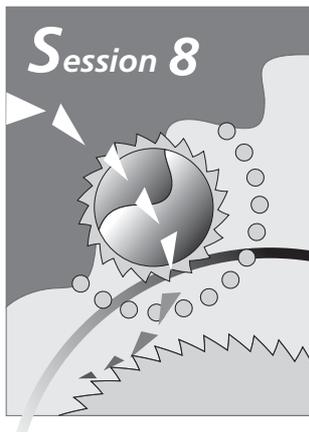
癌研究会の六代らは、IKK β 阻害剤IMD-0354についてBortezomib耐性骨髄腫細胞株を樹立して、その効果と作用メカニズムを解析し、同剤がBortezomib交叉耐性がなく、I κ BやNF κ Bの発現抑制とともにJAK-STAT経路に対する作用も有することを示した。ImatinibやBortezomibの耐性化や難治化が問題となっている現在、次なる展開の礎となりうる成果といえよう。

アステラス製薬の新堂と森は、新規開発HDAC阻害剤YM753の*in vitro*、*in vivo*抗腫瘍作用とその

作用メカニズムについて報告した。同剤はプロドラッグで、HDAC阻害には長鎖SH基が関与していること、従来のHDAC阻害剤と同様、ヒストンアセチル化とp21の発現を誘導してG1およびG2/M期停止を引き起こすことが示された。しかしながら、その効果はより強力で、腫瘍選択性にも優れ、その理由として腫瘍選択的にしかも長時間にわたり高い薬剤濃度が維持されていることを示した。新たなHDAC阻害剤として大きな期待を抱かせる報告であった。

まとめ

本総会の主題は「POP研究—臨床からのメッセージ」であり、そこには、福岡会長の分子標的薬剤の確実な有用性評価や次世代型の薬剤開発に資する実践的基礎研究への熱い思いと大きな期待が込められている。本セッションの演題はいずれもそうした視点に立って進められてきた研究と思われ、しかもきわめて新規性に富む内容であった。さらに歩を進め、各々の研究が一刻も早く具体的な臨床戦略の構築段階に到達することを願っている。



その他

モデレーター 新津洋司郎 (札幌医大・第四内科)

吉田 稔 (理研)

イントロダクション

本セッションは特定の分子標的にフォーカスされたものではないが、さまざまな化合物とその標的分子の解析を通じ、主として薬剤感受性・耐性に関わる知見とその責任分子を抽出し、新たな治療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

E7107は天然物プラジエノライドBの誘導体である。岩田ら(エーザイ・創薬第二研)はまず、冒頭にE7107およびプラジエノライドBの細胞内標的がスプライソソーム複合体のU2 snRNPの主要構成因子であるSF3b複合体であることを述べた。このSF3b複合体は、セッション3(細胞周期)で報告があった甲斐田ら(理研)のFR901464およびスプライソスタチンAの標的分子と奇しくも同一であり、pre-mRNAスプライシングに関わるSF3b複合体の制癌標的としての重要性を示す衝撃的な事実であろう。今回、岩田らはE7107の作用メカニズムの詳細についての発表は別の機会に譲り、マウス皮下移植モデルでの抗腫瘍活性と感受性予測因子について報告した。E7107は強力な抗癌作用を示し、MDA-MB-468(乳癌)、BSY-1(乳癌)、OVCAR-3(卵巣癌)、LC6-JCK(非小細胞肺癌)、NCI-H526(小細胞肺癌)、NCI-H69(小細胞肺癌)などでは、全例で腫瘍が消失した。これらの中で特にMDA-MB-468、BSY-1、OVCAR-3、LC6-JCKでは5連投、1サイクルのみで全例の腫瘍消失が認められる優れた効果を示した。さらに小細胞肺癌皮下移植モデルで著効

を示した4例のうち、全例でp16INK4aの過剰発現が見られ、3例でpRBの機能不全が見られた。さらに明確な腫瘍縮小効果を与える子宮頸部癌モデルでも全例でp16INK4aの過剰発現とpRBの機能不全がみられ、3例でcyclin Eの過剰発現が見られた。これらの結果からRB経路とE7107感受性との関連が示唆されるとともに、p16INK4a、cyclin Eの陽性率がE7107の感受性予測因子となることが示された(図)。

吉岡ら(共立薬科大)は抗癌剤排出ポンプであるヒトBCRPの遺伝子多型(SNP)に着目し、アミノ酸置換を起こす12種のSNPを調べたところ、多くのものがタンパク質の発現量の低下が観察された。一方、F431L変異を持つBCRPでは、発現量は野生型と同程度であったものの、抗癌剤耐性が低下し、排出能力の低下が認められた。抗癌剤感受性の個人差の推定に重要な知見となると思われる。

百瀬ら(微化研・沼津)新規プロテアソーム阻害剤TP-110耐性機構を解析するため、新たにTP-110耐性細胞を樹立した。この細胞は、プロテアソーム阻害剤に対しては、共通に耐性を示すが、他の抗癌剤には交差耐性を示さなかった。その耐性機構を解析したところ、プロテアソーム活性には差異が認められず、Hsp27、Bcl-2、IGF-1など、既知のプロテアソーム阻害剤耐性機構とも異なっており、新規の耐性機構の存在が示唆された。

浦本ら(産業医大)は、ゲフィニチブに感受性の非小細胞肺癌において、治療後に抵抗性を示した症例のEGFRの塩基配列解析を行い、新た

にT790MとG796A変異を見いだした。これらの変異を持つEGFRを安定に保持した細胞では、ゲフィニチブに強い耐性を示したことから、これらの変異は感受性および獲得耐性の有無を検出する有用なバイオマーカーになると考えられる。

古川ら（鹿児島大）はゴルジ体に局在するATP7Aが抗癌剤をゴルジ体内腔取り込むことによって耐性を与えることを見いだした。取り込まれた抗癌剤は小胞輸送系によって細胞外へ排出される可能性も示された。また、免疫組織学的検討から、大腸癌においてATP7Aの発現がSN-38の治療抵抗性に関わることが示唆された。

一方、鬼塚ら（産業医科大）はDNAトポイソメラーゼ阻害剤によってDNA-PKが活性化し、これが転写因子Sp1をリン酸化し、活性化することを明らかにした。DNA-PKを阻害すると考えられるwortmanninやDNA-PKのノックダウンによってSp1依存的な転写活性化は抑制された。この経路はSp1の活性化を通じた新たな抗がん耐性獲得機構に関わると考えられる。

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤SAHAは、昨年米国でCTCL治療薬として承認され、さらにさまざまなHDAC阻害剤が臨床試験中である。岡田ら（九大）はSAHAが多剤耐性Ewing肉腫細胞にたいしてもアポトーシスを誘導できることから耐性癌に対しても有効な治療薬になる可能性を示した。

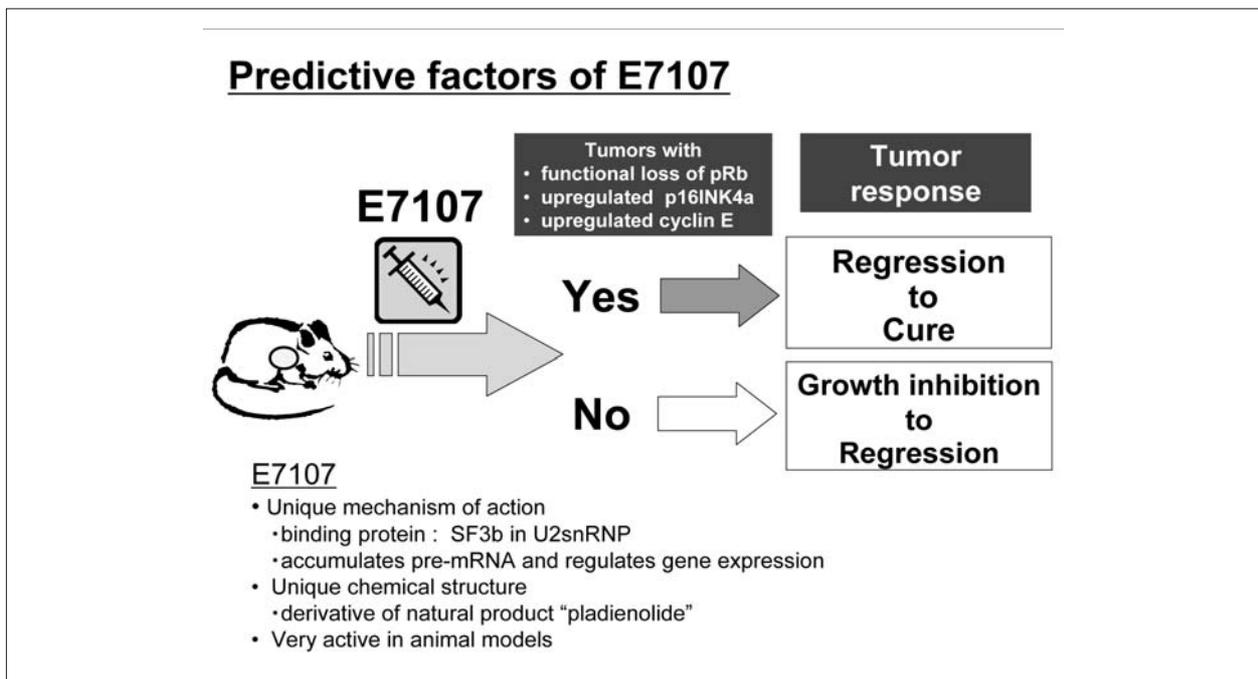


図 優れた治療効果を示すE7107の感受性予測因子の同定

E7107はスプライシング因子複合体SF3bを標的とする新規抗癌物質である。マウス移植モデルの結果より、pRBの機能欠損、p16INK4aおよびcyclin Eの発現が見られる細胞では、腫瘍消失と治癒が見込まれ、それらが見られない細胞では癌細胞の増殖阻害と腫瘍縮退が期待できる。



ポスターセッション1

癌遺伝子産物

モデレーター

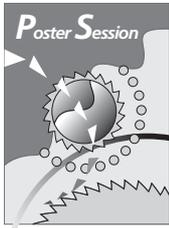
梅澤 一夫 (慶應大・理工・応用化学)

このポスターセッション「癌遺伝子産物」では、ヒト癌組織に発現する新しい分子標的タンパク質が紹介され、さらにクルクミン類縁体、テロメラゼ誘導阻害剤など化合物も紹介された。

P1-1では、新規に合成したクルクミン類縁体の大腸癌予防効果について *in vivo* の検討を行い、新しいクルクミン類縁体はマウスの消化管腫瘍予防実験においてクルクミンを上回る活性が示された。P1-2では、胃癌臨床献体に対するマイクロアレイ発現解析において、機能が未知の遺伝子 KIAA1199 が胃癌で高発現していることを見出した。そして、KIAA1199 高発現胃癌細胞株に対する siRNA による遺伝子発現抑制は、細胞増殖を抑制した。P1-3 と P1-4 では、Y-ボックス結合タンパク1 (YB-1) はヒト癌の悪性進展の分子標的となるか検討された。YB-1 は抗癌剤や放射線等で発現が上昇する MDR-1/ABCB1 遺伝子の転写因子として単離同定されたが、今回、卵巣癌における YB-1 によって発現が誘導される遺伝子群が解析された。増殖刺激で誘導される YB-1 核移行はヒト卵巣癌細胞において Akt 阻害剤で抑制された。また卵巣癌細胞の YB-1 をノックダウンすることにより、MDR-1 遺伝子を含む 344 遺伝子の発現上昇及び CXCR4 を含む 534 遺伝子の発現減少が観察された。Akt/PI3K によって促進される YB-1 の核内局在がヒト乳癌や卵巣癌の悪性進展にとって重要なことが示唆された。YB-1 に関しては肺癌でも調べられ (P1-4)、YB-1 をノックダウンすると EGFR ファミリーの発現が変化することからヒト肺癌においても悪性進展への関与が示唆された。一方、最近、E2-EPF/UBE2S が上流で HIF-1 α を安

定化し、癌の増殖・転移を促進している可能性が報告された。P1-5 では、癌細胞における HIF-1 α 活性化機構が解析され、手術献体を用いた UBE2S 遺伝子発現解析において、膵臓癌を除く大腸、胃、食道、子宮および肺癌症例では周辺正常組織に比べ明らかに癌組織で発現が亢進していることが示された。さらに、数種の細胞株における siRNA 実験では、その発現抑制により細胞増殖が抑制された。P1-6 では、テロメアを標的にした新規抗癌剤の開発として、テロメラーゼ触媒遺伝子 hTERT の転写を抑制する薬剤のスクリーニングを行った。大腸癌細胞 RKO に hTERT promoter (1.8 kbp) の下流にルシフェラーゼ遺伝子を安定に組み込んだ細胞を用いて、天然物化合物をスクリーニングし、強い転写抑制活性と短期間に細胞増殖の抑制が見られる低分子化合物を得ることに成功した。P1-7 では、低酸素反応性因子 HIF のサブタイプである HIF-2 α の新たな制御因子を検索した結果、その結合因子として Int6 を同定した。さらに、Int6 の siRNA を用いた実験で Int6 の発現低下により、酸素濃度とは無関係に HIF-2 α が発現、活性化され、血管新生因子群が誘導された。さらにマウス皮下へ Int6-siRNA 発現ベクター導入したところ、5日後にはコントロールに比べ7-10倍の有意な正常血管新生が観察された。Int6 の抑制は正常血管新生薬として臨床応用可能かもしれない。

このように新しい分子標的が紹介され、今後の抗癌剤のシードとなる化合物がみられた。



ポスターセッション2

シグナル伝達系

モデレーター

笠原 寿郎 (金沢大・医・呼内)

本セッションでは6つの演題が発表された。

P2-1では京都大学の横田らが新規BCR-Abl阻害剤のINNO-406のPh+中枢神経系白血病に対する効果について発表した。INNO-406はimatinibに比較し、マウスの脳室移植した白血病細胞に対して強い抗腫瘍効果を示し、INNO-406はP-gp高発現細胞株に交叉耐性を示すものの、脳室内への薬剤移行性に優れ、白血病細胞を十分制御できることを示した。INNO-406は現在第I相試験中であるとのことである。大阪市大の松崎らはEras陽性胃癌細胞に対するras阻害剤とmTOR阻害剤の効果について報告した。Eras陽性胃癌細胞はmTOR阻害剤であるrapamycinおよびCCI-779、ras阻害剤であるL-778、123に対して高感受性を示し、これらの薬剤はEras陽性細胞により多くのapoptosisを誘導した。彼らはEras陽性胃癌細胞に対してはこれらの薬剤が有用であると結論した。P2-3とP2-4はEGFRに関する報告で、近畿大学の前川らは、変異型EGFRのgefitinib高感受性について報告した。前川らはEGFR遺伝子のC末端欠失およびチロシン残基に変異を起こしたコンストラクトを作成し、HEK293細胞に発現させてgefitinib感受性を検討した。予想に反し、いずれの場合でもgefitinibに対して高感受性を示し、変異型EGFRのEGFR-TKIの高感受性の機序としてはEGFRのC末端部のチロシン残基のリン酸化は不要であることが示唆される。これはEGFR固有のシグナル伝達機構と、変異型EGFRに対するEGFR-TKIの作用機序は独立したものであると考えられ、非常に興味深い。国立がんセンターの河石らはSTAT3の活性化とErbBファミリーの関連について報告した。

STAT3とEGFRをともに導入した細胞ではSTAT3の転写活性が増加していたが、HER2、HER3では影響を受けなかった。EGFR遺伝子導入細胞ではSTAT3リン酸化は低下していた。京都府立大学の小山らはgefitinibと下流シグナルについて検討し、GefitinibはMAPK/ERK経路を阻害し、P15INK4bを誘導することにより、G1期停止を引き起こすことを報告した。

いずれの演題も臨床に近いところでの検討がなされており、今後の研究の発展が期待されるところである。



ポスターセッション3

増殖因子・ホルモン・レセプター

モデレーター

井本 正哉 (慶應大・理工)

本セッションでは6題の発表があった。

Insulin-like growth factor (IGF) のシグナリングが癌の悪性形質維持に重要な役割を演じているが、新名 (大鵬薬品工業) らはアリアルピリミジン誘導体TAS-01-05420がIGF-1受容体のチロシンキナーゼ活性を阻害することなく、IGFシグナルを選択的に阻害し、また、IGF-2高産生肝細胞癌株を用いた*in vivo*試験でもTAS-01-05420が有意に腫瘍増殖抑制効果を示したことを報告した。一方、川田 (微生物化学研究センター) らは、前立腺間質細胞が産生するIGF-1が前立腺癌の増殖に重要であることを見だしていたが、今回は癌-間質相互作用因子TGF- β を用いて前立腺癌の増殖を解析した結果、IGFBP-3の分解状況に応じてTGF- β はIGF-1による前立腺癌の増殖を間接的に正にも負にも調節することを報告した。

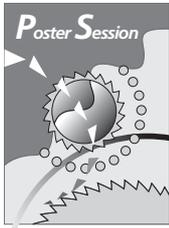
EGF受容体遺伝子 (EGFR) の様々な変異は色々な癌で報告されている。深井 (国立がんセンター中央病院) らはエキソン2-7を欠損した変異EGFR (EGFRvIII) を過剰発現させたグリオーマ細胞に対するセツキシマブの抗腫瘍効果を検討した。セツキシマブはEGFRvIIIに結合したが、増殖を抑制しなかった。しかし、ADCCが観察されたことから、セツキシマブはEGFRvIIIを発現する悪性グリオーマに対する有効な治療薬となる可能性を報告した。さらに、横手 (近畿大・医) らはHuCALファージライブラリーからEGFR (L858R) 変異を認識するリコンビナント抗体を得た。このリコンビナント抗体がEGFR (L858R) 変異を特異的かつ定量的に検出できることを報告し、従来の変異検出法と併せることで診断

と治療の向上に寄与できる可能性を示した。

石田 (協和発酵工業) らはホルモン依存性乳癌に対する新しい治療薬の開発を目的にステロイドサルファターゼ阻害剤を探索しKW-2581を得た。KW-2581は*in vitro*でestrone sulfate (E1S) 依存的な細胞増殖を選択的に阻害し、さらに*in vivo*モデルにおいても経口投与によってタモキシフェンなどと同程度の抗腫瘍活性を示すことが報告され、KW-2581がホルモン依存性の乳癌に対する分子標的治療薬となる可能性が示された。

福井 (国立がんセンター中央病院) らは核内受容体PAR- α/β を選択的な標的とする合成レチノイド (TM-411) の多発性骨髄細胞株に対する抗腫瘍効果を検討した。その結果、TM-411は単独でも抗腫瘍効果を発揮したが、デキサメサゾンやプレドニゾロンとの併用により、相乗的な抗腫瘍効果を発揮することを報告した。さらに、TM-411がIL-6受容体シグナリングに作用して相乗効果を示すことが示唆された。

以上のように、本セッションでは増殖因子やホルモンのシグナリングを標的とした低分子化合物や抗体による診断や治療に関わる幅広いスタンスでの研究報告がなされた。これらの研究のがん分子標的治療に向けたさらなる発展が期待される。



ポスターセッション4

耐性因子・感受性因子

モデレーター

植田 和光 (京大・院農)

本セッションでは、抗がん剤耐性因子に関して5題の発表があった。

角田らはかつてS100Pの発現がシスプラチン耐性膀胱癌細胞株で低下していることを報告したが、今回S100P特異的抗体を用いて免疫染色を行い、親株におけるS100PのG輝度N/C比が耐性株に比べ高いことを明らかにした。同様な所見はパラフィン切片におけるRB輝度にて計測可能であった。このN/C比とMVACによる腫瘍縮小効果は相関することよりシスプラチンの反応性を予測するのに有用であることが示唆された。

播磨は、進行期子宮頸癌の放射線治療予後予測についてゲノム解析で得られた遺伝子群のうち最も重要な遺伝子をReal-time PCR法で探索した。初診時生検組織を用い、BAX、TEGT、XRCC5、PLAU、HIF1A、CD44、TTK遺伝子を検討した。治療効果良好群29例、不良群31例の2群間での各遺伝子の相対定量値を比較した単変量解析では有意差を認めなかったが、生死をエンドポイントにした多変量解析ではTTKに有意差を認めた。ゲノム不安定性に関与するTTKは重要な放射線治療抵抗性遺伝子であると思われる。

佐々木は、タキソール (TXL) 耐性獲得に関与する分子生物学的機序を解明することを目的とし、TXL耐性誘導卵巣癌細胞株であるKFr13Txおよびその親株のKFr13のDNAコピー数の変化、mRNAの発現を網羅的に解析、比較した。アレイCGHおよび遺伝子発現解析のデータを共解析することにより、ABCB1/MDR1がTXL耐性獲得に関与する最も有望な遺伝子であることが示唆された。5'RACEおよびPCRを用いた検討により、

KFr13TxにおけるABCB1/MDR1発現増強機序としてaberrant splicingが関与することが明らかとなり、siRNAを用いABCB1/MDR1をノックダウンすることでTXL耐性が有意に低下することを確認した。

中川らは、造血器悪性腫瘍細胞がインテグリンを介して細胞外マトリックスに接着すると獲得する抗がん剤耐性 (Cell adhesion-mediated drug resistance、CAM-DR) に着目し、それに対するインテグリン不活性化ペプチドFNIII14と抗がん剤の併用の効果を検討した。インテグリン不活性化ペプチドFNIII14と抗がん剤併用がCAM-DRを軽減することが明らかになり、治療への応用の可能性が示された。

明石らは、EGFRの細胞外ドメインを標的とするモノクローナル抗体であるNimotuzumabの放射線増感効果を*in vitro*、*in vivo*で検討した。EGFR gene statusの異なる3つの非小細胞肺癌細胞株H460 (wild type EGFR、Monosomy)、H292 (wild type EGFR、Polysomy)、Ma-1 (mutant EGFR; E746_A750del in exon 19、Gene amplification positive) に対する効果が検討された結果、EGFR gene copy numberの増加を認めるH292、Ma-1では腫瘍増殖遅延があり放射線増感効果を示したが、gene copy numberの増加を認めないH460では放射線増感効果を示さないことがわかった。この結果よりNimotuzumabと放射線の併用療法の効果はEGFR mutationの有無よりむしろEGFR gene copy numberの増加と関連している可能性が示唆された。



ポスターセッション5

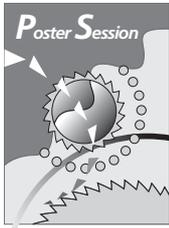
血管新生・低酸素

モデレーター

小野 真弓 (九大・院薬・創薬腫瘍)

このセッションでは血管新生と低酸素をテーマとして6題が発表された。沖田ら (国立癌セ) は91症例のヒト大腸癌におけるVEGFRの発現頻度と臨床経過との関連性を免疫染色にて検討した。VEGFR-1は癌細胞、腫瘍血管ともに発現を認めたが、特に癌細胞膜に発現の亢進を認め(92%)、手術後再発までの期間が短い可能性を示した。VEGFR-2、-3は腫瘍血管に局限して発現しており、予後の関連は認められていない。須藤ら (岐阜薬大) は交差共役系マイケル受容体構造を有する化合物の抗血管新生作用を報告しており、構造活性相関を検討するために、交差共役系のエンドオレフィン、エキソオレフィン、ジケトンの3ヶ所の分子修飾を行い、CAMアッセイによる血管新生阻害作用とHCT116細胞を用いたMTTアッセイによる細胞毒性を調べた。いずれの生物活性においてもエンドオレフィンを含む共役系が重要であることを明らかにした。細井ら (久大、先端癌治療研究セ) は大腸癌や乳癌などで、転移抑制因子として報告されているN-myc down stream regulated gene1 (NDRG1) を過去にヒト腎癌より単離しており、今回はヒト膵癌における間質応答と血管新生の制御の検討を行った。膵癌組織でのNDRG1の高発現は血管新生促進因子であるVEGF、IL-8、MMP-9の発現を抑制し血管密度の低下を示した。強制発現株はmock株と比較して、*in vitro*の細胞増殖能に差を認めないが、ヌードマウス皮下移植腫瘍の増殖能の低下を認め、腫瘍の血管密度の低下を伴っていた。今後マイクロアレイ解析を検討中である。宮澤ら (東海大・医) はHIF-1 α を抑制す

ることによる明細胞腺癌の新たな治療戦略について、HIF-1 α の抑制が報告されているラパマイシンを用いて解析を行った。卵巣明細胞腺癌株HUOGA-2を用いて、Immuno-blottingおよび免疫組織化学にて検討の結果、投与群は非投与群と比較して、著明にHIF-1 α 、また下流のVEGFの発現抑制が観察された。このことより、薬剤耐性の再発明細胞腺癌の治療にラパマイシンの有効性が期待された。藤田ら (東海大学・医) らはHIF-1 α が婦人科腫瘍において核優位あるいは細胞質優位に発現しているものなど様々な発現パターンを観察したことより、この発現動態の意義を探るため、今回婦人科腫瘍126症例における活性型HIF-1 α を定量的に測定し、組織型との関連性を検討した。免疫組織化学によるHIF-1 α の発現解析では核・細胞質の両者におけるHIF-1 α の発現が最も多かったのは明細胞腺癌であり、とりわけ乳頭状構築を示す領域では核に強陽性を認めた。山崎ら (微化研・沼津) は固形腫瘍内に存在する低酸素細胞に対して選択的に細胞毒性を示す物質の探索を2万株の微生物代謝産物から行い、細胞毒性を示す物質として既知のRakicidinを得た。通常の抗癌剤の細胞毒性は、低酸素条件下では著しく低下してしまうが、Rakicidinは試験した全ての8株のヒト癌細胞株で良好な低酸素細胞選択毒性を示した。この低酸素選択毒性は、通常酸素条件下における塩化コバルトや抗酸化剤添加に影響されず、RakicidinはHIF-1活性に影響を及ぼさなかった。Rakicidinは、天然物ではこれまでにない強い低酸素選択毒性を示す物質であり、今後、動物での抗腫瘍効果を評価が期待される。



ポスターセッション6

転移・浸潤

モデレーター

川田 学 (微化研・沼津)

がんとの共存を考える上でがん細胞の転移・浸潤をコントロールすることはとても重要な課題であり、がんを原発に停められる治療薬、治療法の開発が待ち望まれている事は言うまでもない。今回のポスターセッションでは、新しい転移・浸潤の標的や化合物の作用について5つの演題が発表された。

椿ら (近畿大) は、転移・浸潤に重要な役割を担っているMMPのB16BL6メラノーマ細胞での発現を抑制する目的で、PKC阻害剤の効果を検討した。その結果、PKC阻害剤がMAPキナーゼの活性化を阻害することで、MMPの発現をmRNAレベルで抑制し、メラノーマ細胞の浸潤を抑制することが示唆された。PKC阻害剤の抗転移薬としての可能性が期待され、今後の動物実験などの結果が待たれる。

船本ら (崇城大) は、ハイブリッドリポソームによる大腸癌細胞の肝転移抑制効果について報告した。炭素数を変えるなどの最適化を行なって調整されたハイブリッドリポソームは*in vitro*においても正常細胞には作用せず、癌細胞に選択的に作用する。従って、DDSなどでのがん組織で見られる血管の脆弱さによる高分子の移行性ではなく、その分子自身にがん細胞と作用する何らかの要因があるようだ。臨床への応用はもちろんであるが、標的となる分子 (リン脂質なのか?) の解明も今後期待したい。

北嶋ら (慶大) は、新規NF- κ B阻害剤(-)-DHMEQによる乳癌細胞MDA-MB-231の浸潤抑制作用を解析した。DHMEQがVEGF-CおよびMMP-9の発現を抑制することに着目した結果、乳癌細胞は

VEGFR-3を発現し、またVEGF-Cを添加することでMMP-9の発現が上昇することがわかった。これらのことからVEGF-CのシグナルはMMP-9の発現に関与しており、DHMEQは直接的なMMP-9の発現抑制だけでなくVEGF-Cの発現抑制をも介して浸潤を抑制することが示唆された。

鈴木ら (慶大) も新規NF- κ B阻害剤(-)-DHMEQによる乳癌細胞MDA-MB-231の浸潤抑制作用を解析したが、前者とはまた別の標的について報告した。ケモカイン受容体CXCR4が癌転移に関わることに着目し、DHMEQが乳癌細胞のCXCR4の発現をmRNAレベルで抑制し、さらにCXCR4の中和抗体によってもDHMEQと同様に乳癌細胞の遊走・浸潤を抑制できることを示した。DHMEQは転移に関わる様々な分子を標的としていと考えられ、これらがNF- κ Bによって全てコントロールされていると示唆された。

山田ら (徳島大) は、悪性胸膜中皮腫の治療分子標的としてのLPA受容体の可能性について報告した。LPAはがん細胞の増殖・運動能に関与するが、悪性胸膜中皮腫細胞株においてもLPAによって増殖・運動能が上昇し、VEGFの産生も増加することがわかった。さらに、これらの現象はLPA受容体を阻害することによって抑制された。LPA受容体にはLPA1とLPA2があり、また社会的にもとても問題となっている疾患でもあることから、今後これらを標的とした治療法への応用が期待される。

今後これらの研究の更なる発展が、新しいがんの治療法、治療薬の開発につながって行く事を期待したい。



ポスターセッション7

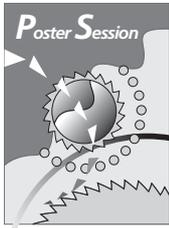
アポトーシス

モデレーター

富田 章弘 (癌研・化療セ・ゲノム研究)

ポスターセッション7は、アポトーシスをテーマとして6演題の発表予定であったが、1演題が取下げられ5演題が発表された。尾垣ら (近畿大・薬) は、高脂血症治療薬として広範に用いられているHMG-CoA還元酵素阻害薬statinsについて、HL60細胞に対するアポトーシス誘導の作用機序を検討した。メバロン酸経路中間物質を用いた解析から、確かにHMG-CoA還元酵素阻害がアポトーシス誘導に関連することを示した。また、このアポトーシス誘導にRas-MEK-ERK経路の活性低下が関与することを明らかにした。長谷川ら (長崎大学・医歯薬総研) は、北里研究所と共同で見出した、TRAIL感受性増強物質FCBについて作用機序を検討した。FCBは、COX-2を活性化しプロスタグランジン類の産生を誘導すること、その中でPPAR γ のアゴニストであるPGJ2がFCBと同様にTRAILに対する感受性を増大させることを示した。しかしながら、今回見出したPGJ2の作用には、PPAR γ は関与しないことが示された。國吉ら (癌研・化療セ) は、抗がん剤によって誘導される細胞死と蛋白質のSUMO (small ubiquitin-related modifier) 化の意義について検討した。興味深いことに、ミトザントロンなどの抗がん剤処理によりSUMO化タンパクのFoci形成が見られるが、このFoci形成はTPA処理などによって増大する。このとき細胞死の誘導も増加した。逆に、SUMOのsiRNAなどによってFoci形成を減少させると、同時に細胞死も減少することなどを明らかにした。小田ら (東北大・医) は、がん抑制遺伝子類似の働きをされるとされる時計遺伝子per2について細胞周期やアポ

トーシスに及ぼす影響を検討した。その結果、per2の強制発現によって、細胞周期のG2/M期停止が引き起こされること、さらにアポトーシスも誘導されることなどを明らかにした。最後に小松ら (東京理科大・薬) は、細胞外マトリクスの一つテネシン-C由来のペプチドTNIIIについて、細胞増殖抑制作用、抗がん剤効果増強作用の検討を行った。そしてTNIIIは、マウス骨肉腫細胞LM8において β 1インテグリンを活性化し細胞死を誘導することを明らかにした。またTNIIIは、ドキソルビシンの細胞内蓄積を増大させ、相乗的に殺細胞効果を示すことを明らかにした。



ポスターセッション8

臨床試験・感受性試験

モデレーター

大森 亨（昭和大・腫瘍分子生物研）

ポスターセッション8は新規バイオマーカーに関するもの3題、新規治療法の前臨床試験3題の計6演題が発表された。

田村らは（近畿大学・医）はgefitinib治療を行った104例について腫瘍組織を用いたEGFR変異、リン酸化EGFR発現量、リン酸化HER2発現量のレトロスペクティブな解析を行った。EGFR変異と相関するリン酸化EGFRの検出はgefitinib治療の新たなバイオマーカーとなる可能性を示した。木村らは（金沢大・医）は血清中のcircular DNAよりScorpion ARMS法を用いてEGFR変異を検出し、腫瘍組織で発現するEGFR変異との一致率について検証した。この結果92.2%の症例で変異の有無、変異の種類まで一致することが明らかとなった。腫瘍組織の採取が制限される肺がんにおいて、gefitinibの効果予測マーカーとして臨床応用が非常に期待される検査法である。松本ら（近畿大・医）は糖鎖修飾が抗体薬の安定性、抗体依存性細胞障害活性（ADCC）に大きく影響することから、Trastuzumab治療を対象として血中フコシル化関連酵素活性測定法、MALDI-TOF-MSを用いた抗体の糖鎖分析法を開発した。エピジェネティックな蛋白質修飾が抗体薬治療効果にどの程度影響し、個別治療のバイオマーカーとして有用か否か今後の解析が待たれる。岡部らは（近畿大・医）はNSCLC株9種を用いて、gefitinibとS-1の併用効果について解析を行った。EGFR変異を有するgefitinib高感受性株では併用効果を認めなかったが、野生型EGFRを発現する株では併用効果を認め、この機序としてgefitinibのTS発現抑制効果が関与していることを明らかに

した。本併用療法は一部の症例において拮抗的に作用する可能性も残しており、臨床応用にはより詳細な解析が必要と考えられる。山本らは（九州大・医）は軟骨肉腫に対するHDAC阻害剤SAHAの効果を検討した。3種の軟骨肉腫細胞株の全てでSAHAによる細胞増殖抑制効果が確認され、このうち2株ではオートファジーを介する細胞死が誘導されることを報告した。軟骨肉腫についてはこれまで有効な化学療法が見つかっておらず、SAHAをはじめとしたHDAC阻害剤の臨床応用が期待される。下田ら（崇城大・応用生命科学）はリン脂質（DMPC）と界面活性剤からなるハイブリットリポソーム（HL）を開発し、ヒト乳がん細胞移植マウスに対する効果を検討した。HLはマウスに大きな有害事象を示さず、アポトーシス誘導による移植腫瘍の増殖抑制効果を示した。細胞膜流動性の差によりHLは腫瘍に集積しやすいと報告しているが、どの程度のがん特異性なのか、またアポトーシス誘導の機序についても解析が待たれる。



ポスターセッション9

新規標的・新規物質

モデレーター

清宮 啓之 (癌研・化療セ・分子生物治療)

野口 (国立感染症研・生物活性物質) らは、Epstein-Barr virus (EBV) の持続感染による発がんを阻止する戦略として、同ウイルスのゲノム安定複製維持機構に着目した。染色体DNAの複製開始を司るORC1の人為的機能制御、あるいはEBVウイルスDNA複製開始点OriPと同ウイルス抗原EBNA1の相互作用阻害を通じ、EBVの持続感染を遮断できる可能性を示した。

田中 (近畿大・医) らは、胃癌臨床検体のDNAマイクロアレイ解析により、新規がん遺伝子候補SRPX2を同定した。SRPX2は胃癌・膵がん・一部の肺がんで発現上昇が認められた。SRPX2の発現抑制により胃癌細胞の増殖が低下したことから、SRPX2はがん治療の新たな標的分子になり得ると考えられる。SRPX2は培養液中にも分泌されるため、腫瘍マーカーとなる可能性もある。

林・山崎 (京都薬科大、東京薬科大) は、微小管重合阻害物質が血流途絶作用を併有することに着目し、これらの生理作用を示す新規合成阻害剤としてNPI-2358を創製した。さらに、同薬剤作用機序の解明に応用出来る光親和性標識プローブなどをデザインした。NPI-2358は従来の微小管作用薬が無効な多剤耐性がんにも有効であり、現在米国にて第1相臨床試験が進行中である。

小林・久保田 (北大・院・薬) は、*Spongia*属海綿動物由来のアミノ酸結合性新規テルペノイドキノン類を多数単離し、それぞれの構造を決定した。これらの化合物はがん細胞に対する細胞毒性を示したほか、あるものは数種類のチロシンキナーゼに対して阻害活性を示した。*In vivo*

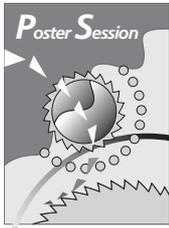
での制がん治療効果および作用機序の解明に期待が持たれた。

西之坊・西田 (近畿大・薬) らは、新規ビスフォスフォネートYM529が骨髄間質細胞におけるRANKL発現を抑制することを見出した。この効果は、ゲラニルゲラニルピロリン酸 (GGPP) の産生阻害によるRas-MAPキナーゼカスケードの遮断に起因すると考えられた。ビスフォスフォネートはRANKL阻害を介してがん細胞による骨破壊を抑制する可能性が示された。

川谷 (理研・抗生物質) らは、独自の光親和性低分子アフィニティービーズを採用し、破骨細胞分化阻害剤メチルゲルフェリンの機能性結合蛋白質としてGlyoxalase I (GLO I) を同定した。メチルゲルフェリンはGLO I酵素活性を阻害し、これによって細胞内に蓄積する基質メチルグリオキサールが破骨細胞の分化を阻害することが示された。なお、本演題はポスター賞を受賞した。

孔・矢守 (癌研・化療セ) は新規PI3キナーゼ (PI3K) 阻害剤ZSTK474の阻害様式および反応特異性について報告した。ZSTK474はATP競合的阻害剤であること、PI3K触媒サブユニットp110の4種類すべて (α 、 β 、 γ 、 δ) を阻害すること、なかでも δ に対する阻害が最も強いことが示された。

風見 (埼玉大・院、理研・抗生物質) らは、Glaziovianin A (AG1) の制がん作用機序について報告した。AG1は試験管内微小管重合反応を遅延させ、細胞レベルでは強力なG2/M期停止を誘導した。AG1はM期の紡錘体形成に異常をもたらしたが、間期の微小管網にはほとんど影響を与えなかったことから、副作用の少ない新たな微小管阻害薬となる可能性が期待される。



ポスターセッション10

ターゲティング・遺伝子治療・デリバリー

モデレーター

小泉 史明（国立がんセンター中央病院 計画治療病棟支援施設）

ポスターセッション10はターゲティング・遺伝子治療・デリバリーをテーマとして7つの演題発表がなされた。鈴木ら（東京大学・院・医学系研）はp53の下流で働くアポトーシスの実行因子であるNoxaの遺伝子治療についてについて報告し、アデノウイルスベクターによる遺伝子導入により、単独で、正常組織を傷害することなく乳がん細胞株のアポトーシスを誘導し、腫瘍縮小効果を発揮することを示した。河田ら（京都大学・医）は、細胞分裂・増殖の制御蛋白であるPLK-1の発現が、肺がんにおいてI期よりII期で有意に高発現していることを見出した。さらにPLK-1のsiRNAによる抑制が、肺がん細胞株のアポトーシスを誘導し、また*in vivo*においては、アテロコラーゲンを用いたsiRNAの全身投与により、肺がんの肝転移モデルにおける有効性を示した。山吉ら（京都工芸繊維大学・院・生体分子工学）は、子宮頸がんのハイリスク因子であるヒトパピローマウイルスのE6癌遺伝子を標的としたアンチセンスオリゴを作成し、これに光架橋性分子であるソラレンを導入することにより（PS-S-Oligo）、より効果の高いアンチセンス分子療法の開発に成功し、このE6 PS-S-Oligoが、HPV陽性子宮頸癌細胞株において標的mRNAを減少させ、細胞増殖抑制効果を示すことを報告した。中村（学習院大学・理）は、中性子補足治療に用いられるホウ素10のデリバリーシステムについて報告した。このシステムはリポソームの脂質二分子膜に着目し、ホスファチジルコリン脂質の水溶性部分にホウ素イオンクラスター

を導入することでホウ素脂質の合成に成功し、またこれを用いた中性子補足治療の有効性を示した。なお本発表は、研究奨励賞を受賞している。古水ら（崇城大学・院・応用生命）は、ベシクル分子（DMPC）及びミセル分子（ $C_{12}(EO)_n$ ）から創製されたハイブリッドリポソーム（HL）の膜流動性、癌細胞の膜流動性、正常細胞と癌細胞の膜流動性と制がん効果について検討し、膜流動性が高いほど効果が高く、癌特異性を発揮できるとした。野口ら（京都薬科大学・薬）は、難溶性のパクリタキセルの水溶性プロドラッグであるイソタキセル（2'-benzoyl-3'-debenzoyl-paclitaxel）を用いて、この3'位アミノ基に可視光により切断可能な修飾基（クマリン誘導体）を導入したPhototaxelをデザイン合成したことを報告した。Phototaxelは可視光線照射により親薬物を産生するため、腫瘍部位で効率的なパクリタキセルの産生が可能であるとした。篠原ら（京都大学・院・理学研）は、テロメアの一本鎖領域が形成する4本鎖構造を安定化させる小分子である環状キラルヘリセンのテロメラーゼ阻害作用と二本鎖DNAのマイナーグループへ認識配列特異的に結合するピロロールイミダゾールポリアミドへDNAアルキル化剤をハイブリッドさせた小分子化合物のテロメア二本鎖領域の特異的アルキル化作用を報告し、作用機序の違う二つの小分子の併用による効果の可能性について触れた。

このセッションにおけるテーマは分子標的治療研究会の間ではやや異端であると評されている印象を私自身持っていたが、実に多くの参加者があり、それぞれの分野において活発な意見交換がなされた。デリバリーはハードルの高いがん治療において重要なコンセプトであり、この分野にも分子標的の概念を、また逆に分子標的にもデリバリーの概念を取り入れて、相互に研究価値を高める方向へ働いてほしいと考えている。



ポスターセッション11

その他

モデレーター

飯田 真介 (名市大・腫瘍・免疫内科)

ポスターセッション11は、その他の7演題の発表があった。桑原ら(熊本大・院医薬・免疫)は、リンパ節胚中心で高発現しDNA修復制御に関与しているRNAプライマーゼであるGANPのヘテロ欠損マウスが高率に乳癌を発症することに着目し、非遺伝性乳癌におけるGANP分子異常の有無を検討した。GANPはリンパ節転移陽性でestrogen受容体やprogesteron受容体を発現していない予後不良の乳癌患者で発現が低下していることを見いだした。分子レベルでの検討で、GANP mRNAのORFをコードする3'側に30例中7例で欠失や挿入を認めHAT活性が消失している可能性が示唆され、GANPが癌抑制遺伝子として機能している可能性が示された。田中ら(大阪市大・腫瘍外科)らは、TGFβ受容体阻害剤であるSB-431542のマウス骨髄由来の樹状細胞(DC)とヒト末梢血単核細胞由来DCに対する影響について検討した。SBはTGFβによるIL-12(DCから分泌されるTh1サイトカイン)の産生抑制を解除しDC表面のCD83発現を増強することが示された。ただし0.1μMまではT細胞増殖をもたらしけれども0.1μMを超えるとT細胞増殖を抑制することも示され、至適濃度設定について検討する必要性が示された。後藤ら(崇城大)は、リン脂質(DMPC)と非イオン性PEG系ミセル界面活性剤から成るハイブリッドリポソームであるHL25の末梢血単核細胞に対する効果について検討した。HL25 80μM以上の高濃度ではT細胞の増殖は抑制されたがIFN-γ、IL-12産生能は顕著に亢進した。HL25はリンパ球には膜融合で、そして単球にはエンドサイトーシスで取り込まれ免疫増強

作用を有することが示された。岩泉ら(浜松医大・第一病理)は、染色体不安定性を有する大腸癌において染色体分配に重要な役割を果たしているshugoshin(hSgo1)の発現が低下していることに着目し、その意義を検討した。大腸癌細胞株HCT116でshRNAを用いてhSgo1をノックダウンすると細胞増殖の抑制とG2/Mピークの増加、そして2Nと4Nの間の分画が増加しaneuploidy/polyploidyを有する細胞数が増加することが示された。すなわちhSgo1の発現低下が大腸癌の染色体不安定性を招くことが示された。西川ら(岩手大・農学研究科)は、山菜のシドケから単離されたピサボラン型セレキテルペンエンドパーオキシサイドの抗腫瘍活性をヒト癌細胞パネルによるCOMPAREプログラムを用いて検討し、効果発現の分子機構を解析した。その結果、鉄イオン存在下で細胞内フリーラジカルを増加させsub-G1期への集積とカスパーゼ3、7の活性化を引き起こしアポトーシスを誘導していることが示された。古川ら(札医大・第四内科)は、K-rasがAP-1を介してGST-pi発現を誘導し発癌を促進していることから、膵癌の前癌病態であるductal complex(DC)から癌への進展予防にGST-pi阻害剤であるHGBPが有効か否かについてDMBP膵頭部埋め込み発癌マウスの系を樹立して検討した。HGBP投与は、DC発生率を50%から10%に、癌発生率を50%から15%に低下させることを示し、HGBPによるDC抑制が化学予防につながる可能性を示した。水谷ら(ビーブリッジ)は、microRNA(miRNA)の網羅的解析技術の一つとして数μグラムのRNAを用いて多数の癌関連miRNAを定量化するOncoMirと呼ばれる手法の開発とそれを腎癌検体に応用した結果について紹介した。

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療率への貢献度は、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が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もあります。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)	尾形 悦郎 (癌研有明病院)	加藤 隆一 (慶應大)
金丸龍之介 (河原町病院)	北川 知行 (癌研)	菅野 晴夫 (癌研)
杉村 隆 (国立がんセ)	高久 史麿 (自治医大)	高橋 利忠 (愛知がんセ)
竹内 富雄 (微化研)	寺田 雅昭 (国立がんセ)	豊島 聰 (医薬品機構)
橋本 嘉幸 (共立薬大)	濱岡 利之 (四天王寺国際仏教大)	村松 正實 (埼玉医大)

幹事

青木 裕子 (中外製薬)	秋永 士朗 (協和発酵工業)	秋山 伸一 (鹿児島大院医歯)
浅田 誠 (エーザイ)	石岡千加史 (東北大加齢研)	磯江 敏幸 (キリンファーマ)
今井 浩三 (札幌医大)	今村 健志 (癌研)	上田 龍三 (名市大院医)
上原 至雅 (岩手医大薬)	梅澤 一夫 (慶應大理工)	長田 裕之 (理研)
小野 眞弓 (九大院薬)	川田 学 (微化研)	桑野 信彦 (久留米大)
河野 公俊 (産業医大)	小宮山寛機 (北里研)	西條 長宏 (国立がんセ・東病院)
佐々木康綱 (埼玉医大)	島田 安博 (国立がんセ・中央病院)	杉本 芳一 (共立薬大)
清宮 啓之 (癌研化療セ)	曾根 三郎 (徳島大院)	高子 徹 (第一三共)
田村 友秀 (国立がんセ・中央病院)	鶴尾 隆 (癌研化療セ)	寺田 忠史 (大鵬薬品工業)
戸井 雅和 (京大院医)	富田 章弘 (癌研化療セ)	内藤 幹彦 (東大分生研)
中川 和彦 (近畿大医)	中村 祐輔 (東大医科研)	中森 正二 (大阪医療セ)
新津洋司郎 (札幌医大)	西尾 和人 (近畿大医)	畠 清彦 (癌研化療セ)
平岡 眞寛 (京大院医)	福岡 正博 (近畿大医界病院)	藤田 直也 (癌研化療セ)
藤原 康弘 (国立がんセ・中央病院)	古矢 修一 (武田薬品工業)	松田 彰 (北大院薬)
宮園 浩平 (東大院医)	山口 俊晴 (癌研有明病院)	矢守 隆夫 (癌研化療セ)
吉田 輝彦 (国立がんセ)		

世話人

秋山 徹 (東大分生研)	浅野 茂隆 (早稲田大理工)	安藤 俊夫 (埼玉医大)
石川 冬木 (京大院生命)	井出 利憲 (広島国際大薬)	井本 正哉 (慶應大院理工)
入村 達郎 (東大院薬)	植田 和光 (京大院農)	及川 勉 (神奈川県立保健福祉大)
岡田 全司 (近畿中央胸部疾患セ)	小澤 敬也 (自治医大)	小俣 政男 (東大医)
河野 通明 (長崎大薬)	小林 淳一 (北大院薬)	済木 育夫 (富山大和漢医薬)
酒井 敏行 (京都府立医大)	阪口 薫雄 (熊本大医)	佐々木琢磨 (愛知学院大薬)
佐藤 昇志 (札幌医大)	佐藤 靖史 (東北大加齢研)	珠玖 洋 (三重大医)
澁谷 正史 (東京医歯大院医歯)	島田 隆 (日本医大)	清水 信義 (慶應大医)
首藤 紘一 (乙卯研)	杉山 雄一 (東大院薬)	清木 元治 (東大医科研)
瀬戸 加大 (愛知がんセ)	高井 義美 (阪大院医)	谷口 維紹 (東大院医)
田沼 靖一 (東京理科大薬)	永沼 章 (東北大院薬)	中村 敏一 (阪大院医)
西山 正彦 (埼玉医大)	橋本 祐一 (東大分生研)	花岡 文雄 (阪大院)
濱田 洋文 (札幌医大)	早川 洋一 (東京理科大薬)	伏谷 伸宏 (北大院水産)
本間 良夫 (島根大医)	前田 浩 (崇城大薬)	前原 喜彦 (九大院医)
松島 綱治 (東大医)	宮坂 昌之 (阪大院医)	宮崎 香 (横浜市大)
八木田秀雄 (順天堂大医)	山添 康 (東北大院薬)	山本 雅 (東大医科研)
吉田 純 (名大院医)	吉田 稔 (理研)	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、東京都江東区有明3-10-6 財団法人癌研究会癌化学療法センター (TEL: 03-3520-0111 内線5417 FAX: 03-3570-0484) 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。
5. 年会費を滞納したため自動退会となった会員が再入会する場合は、滞納した2年分の会費も合わせて納めることとする。但し、留学等、正当な理由がある場合は会費を免除する。

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：2008年2月29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：

〒135-8550 東京都江東区有明3-10-6
（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1週間前後で会費振込用紙をお送り致しますので、最寄りの郵便局よりお振込下さい。
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) がん分子標的治療研究会 事務局
〒135-8550 東京都江東区有明 3-10-6 (財) 癌研究会癌化学療法センター内
TEL : 03-3520-0111 (内線 : 5417) FAX : 03-3570-0484

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	
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1週間前後で会費振込用紙をお送り致しますので、最寄りの郵便局よりお振込下さい。
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） がん分子標的治療研究会 事務局
〒135-8550 東京都江東区有明 3-10-6
（財）癌研究会癌化学療法センター内
TEL：03-3520-0111（内線：5417） FAX：03-3570-0484

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
	Family Name	First Name	専門分野
英文表記			

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12回がん分子標的治療研究会総会開催のお知らせ	3
2007年度研究奨励賞授与される	4
第11回がん分子標的治療研究会総会を終えて	9
第11回がん分子標的治療研究会総会報告	
発表演題一覧	10
サマリー	
特別講演	
Mechanisms of sensitivity and resistance to EGFR targeted therapies in Lung Cancer	20
Symposium	
バイオマーカー研究の現状と展望	21
Workshop 1	
血管新生阻害剤の基礎と臨床	22
Workshop 2	
新しい標的分子	24
Session 1	
シグナル伝達系	26
Session 2	
増殖因子・ホルモン・レセプター	28
Session 3	
細胞周期	30
Session 4	
血管新生・低酸素	32
Session 5	
転移・浸潤	34
Session 6	
アポトーシス	35
Session 7	
転写	37
Session 8	
その他	39
Poster Session 1～11	41
がん分子標的治療研究会設立趣意書	52
がん分子標的治療研究会 役員	53
がん分子標的治療研究会 会則	54
がん分子標的治療研究会研究奨励賞募集要項	56
入会申込書（個人会員・学生会員）	57
入会申込書（法人会員）	58