

JAMTTC News Letter

No.15-2 Sept. 2011



JAMTTC

<http://jamttc.umin.jp>

トピックス (P1参照)

1. 第16回学術集会は北九州市で
2. JAMTTC-JSGDT合同シンポジウムを開催します
3. 平成23年度研究奨励賞を募集します

日本がん分子標的治療学会

Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer

事務局

〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31 公益財団法人がん研究会がん化学療法センター内
TEL : 03-3520-0111 内線 : 5413 FAX : 03-3570-0484

目次

日本がん分子標的治療学会Information	1
ニュース：承認された分子標的抗がん剤一覧	2
第16回日本がん分子標的治療学会学術集会開催のお知らせ	4
平成22年度鶴尾隆賞受賞にあたって（宮園 浩平）	5
平成22年度研究奨励賞授与される	6
第15回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて	11
第15回日本がん分子標的治療学会学術集会報告	
発表演題一覧	13
サマリー	
基調講演 1 がん抗体療法の進歩—抗CCR4抗体を中心に—	26
基調講演 2 分子標的薬時代における基礎的がん研究の使命	28
Mini Symposium 1 バイオマーカー	29
Mini Symposium 2 Cancer stem cell	30
Symposium1 臨床から見た分子標的薬剤の実力と問題点	32
Symposium2 新規分子標的薬	35
Workshop 1 がん遺伝子産物1	37
Workshop 2 がん遺伝子産物2	38
Workshop 3 血管新生・低酸素	40
Workshop 4 ケミカルバイオロジー	42
Workshop 5 細胞周期	44
Workshop 6 増殖因子・サイトカイン	46
Workshop 7 耐性因子・感受性因子	48
Workshop 8 DNA・テロメア・転写因子	50
Workshop 9 転移・浸潤	52
Workshop10 がん幹細胞	54
Workshop11 バイオマーカー・その他	56
Workshop12 マイクロRNA・その他	58
ポスター賞	60
設立趣意書（がん分子標的治療研究会）	67
日本がん分子標的治療学会 役員	68
日本がん分子標的治療学会 会則	70
入会申込書（個人会員・学生会員）	75
入会申込書（法人会員）	77

会員状況（2011年9月5日現在）

名誉会員：	15名
個人会員：	800名
学生会員：	134名
法人会員：	19社（登録会員 344名）
合計	1,293名

日本がん分子標的治療学会 *information*

1. 第16回日本がん分子標的治療学会学術集会は北九州市で

第16回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2012年6月27日（水）～29日（金）に河野公俊先生のご尽力によって、西日本総合展示場AIM3F（北九州市小倉北区）を会場として開催されます（4頁参照）。

2. 日本がん分子標的治療学会(JAMTTC)-日本遺伝子診療学会(JSGDT) 合同シンポジウムを開催します

日本がん分子標的治療学会(JAMTTC)-日本遺伝子診療学会（JSGDT）合同シンポジウム「抗がん剤創薬のためのバイオマーカー開発と診断技術の現状と未来」を2011年12月9日（金）都市センターホテル（東京）にて開催いたします。プログラム、参加申込等は同封のチラシをご参照下さい。

3. 平成23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。詳細はホームページの募集要項をご参照下さい。応募書類は11月に発送いたします。

4. ホームページをご利用下さい

当学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、過去の学術集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/>

5. 次回の発送は11月予定です

第16回日本がん分子標的治療学会学術集会演題募集要項、研究奨励賞募集要項などをお送りいたします。

● 入会申込と年会費送付のお問い合わせ

日本がん分子標的治療学会事務局

（公財）がん研究会がん化学療法センター内

〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31

TEL:03-3520-0111（内線：5413）FAX:03-3570-0484

E-mail:jamttc@jfc.or.jp

承認された分子標的抗がん剤一覧 2011

1980年代に成し遂げられた多数のヒトがん遺伝子やがん抑制遺伝子の発見により、がんが遺伝子疾患であることが証明され、それ以来、これらの遺伝子の産物を標的とした抗がん剤の創薬が活発に進められてきました。1997年以降、がん遺伝子産物などをターゲットとする分子標的抗がん剤の開発は大きな成功を収め、現在世界で30に近いがん分子標的治療薬が承認されています。今や分子標的薬剤のファミリーは、抗がん剤の世界において、DNA作用薬、チューブリン作用薬、代謝拮抗剤などのクラシカルな化学療法剤ファミリーを凌ぐまでに成長しました。ここでは、これまでに承認された主要な分子標的抗がん剤の開発状況に関する情報を提供します。

表には、日米で承認されている主要な分子標的抗がん剤をまとめました（2011年9月16日時点）。本表にある27剤の内訳は、19剤が低分子医薬品、8剤がモノクローナル抗体医薬品です。

それらの標的分子としては、TrastuzumabとLapatinibの標的であるHer2、またGefitinib、Erlotinib、Cetuximab、PanitumumabおよびLapatinibの標的であるEpidermal growth factor receptor (EGFR)、Imatinibの標的であるBcr-Abl、さらには2011年8月に米国で承認されたCrizotinibの標的であるALKといったチロシンキナーゼ活性を有するがん遺伝子産物が多くを占めています。最近では、単一標的に対して作用する、いわゆる“ピュア”な作用をもつ薬剤に続いて、多種のプロテインキナーゼに対して阻害作用をもつSorafenibやSunitinib、Pazopanib、Vandetanibが登場し、それらの優れた臨床成績から、複数標的に対する“マルチターゲット”作用薬の開発に期待がかけられています。また、Imatinib耐性の慢性骨髄性白血病に有効な第二世代のBcr-Ablキナーゼ阻害剤であるDasatinibとNilotinibも承認されています。一方、セリン・スレオニンキナーゼ活性をもつmTORの阻害剤であるTemsirrolimus、Everolimusが腎細胞がんを適応として、また最近では、同じくセリン・スレオニンキナーゼ活性をもつBRAF (V600E変異)の阻害剤であるVemurafenibがメラノーマを適応として承認されています。

なお上記の17種のキナーゼ阻害剤カテゴリー以外の薬剤としては、エピジェネティクス作用薬のカテゴリーに属するDNAメチルトランスフェラーゼ (DNMT)阻害剤のAzacitidine、Decitabine、またヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC)阻害剤のVorinostat、Romidepsinの合計4種の薬剤が承認されています。その他のカテゴリーとして、プロテアソーム阻害剤であるBortezomibが承認されています。

またモノクローナル抗体医薬品としては、上記のTrastuzumab、Cetuximab、Panitumumab以外では、CD20を抗原とするRituximab、CD52を抗原とするAlemtuzumab、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF)を抗原とするBevacizumab、CTLA-4を抗原とするIpilimumabが承認されている他、最近、骨吸収や骨代謝調整において重要な役割を果たしているRANKLを抗原とするDenosumabが、固形腫瘍で骨転移を有する患者の骨関連事象 (SRE) の予防を適応として承認されました。

報告者： 長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部
水 上 民 夫 (本学会評議員)

これまでに承認された主要な分子標的抗がん剤（2011年9月16日時点）

一般名/商品名	標的分子	適応がん種	米国承認年	日本承認年
Rituximab/Rituxan *	CD20	B細胞性腫瘍	1997	2001
Trastuzumab/Herceptin *	Her2 **	乳がん	1998	2001
Alemtuzumab/Campath *	CD52	慢性リンパ性白血病	2001	治験中
Imatinib/Gleevec	Bcr-Abl/Kit **	CML, GIST, Ph+ALL	2001	2001
Gefitinib/Iressa	EGFR **	非小細胞肺癌	2003	2002
Bortezomib/Velcade	Proteasome	多発性骨髄腫, MCL	2003	2006
Bevacizumab/Avastin *	VEGF	大腸がん, 非小細胞肺癌, 乳がん グリオブラストーマ, 腎細胞がん	2004	2007
Cetuximab/Erbix * *	EGFR **	大腸がん, 頭頸部がん	2004	2008
Erlotinib/Tarceva	EGFR **	非小細胞肺癌, 膵がん	2004	2007
Azacitidine/Vidaza	DNMT	骨髄異形成症候群	2004	2011
Sorafenib/Nexavar	Multi-kinases **	腎細胞がん, 肝細胞がん	2005	2008
Sunitinib/Sutent	Multi-kinases **	GIST, 腎細胞がん, NET	2006	2008
Dasatinib/Sprycel	Bcr-Abl/Src **	CML, Ph+ALL	2006	2009
Panitumumab/Vectibix *	EGFR **	大腸がん	2006	2010
Vorinostat/Zolinza	HDAC	皮膚T細胞性リンパ腫	2006	2011
Decitabine/Dacogen	DNMT	骨髄異形成症候群	2006	Phase I/II
Lapatinib/Tykerb	EGFR/Her2 **	乳がん	2007	2009
Temsirolimus/Torisel	mTOR **	腎細胞がん	2007	申請中
Nilotinib/Tasigna	Bcr-Abl **	CML	2007	2009
Everolimus/Afinitor	mTOR **	腎細胞がん, 上衣下巨細胞性 星細胞腫, NET	2009	2010
Pazopanib/Votrient	Multi-kinases **	腎細胞がん	2009	申請準備中
Romidepsin/Istodax	HDAC	皮膚T細胞性リンパ腫	2009	未治験
Denosumab/Xgeva *	RANKL	固形腫瘍骨転移患者骨関連事象予防	2010	申請中
Iplimumab/Yervoy *	CTLA-4	メラノーマ	2011	Phase I
Vandetanib/(Zactima)	Multi-kinases **	甲状腺髄様がん	2011	Phase III
Vemurafenib/Zelboraf	BRAF(V600E) **	メラノーマ	2011	未治験
Crizotinib/Xalkori	ALK **	非小細胞肺癌	2011	申請中

* 抗体医薬

** キナーゼ標的

第16回日本がん分子標的治療学会学術集会のお知らせ

第16回日本がん分子標的治療学会 学術集会

会長 河野 公俊

産業医科大学

第16回日本がん分子標的治療学会学術集会を2012年6月27日(水)～29日(金)に北九州市小倉で開催することになりました。

第3回の福岡市、第8回の鹿児島市につづき、来年は8年ぶりに九州での開催となります。是非多くの会員の方々に参加して頂くために、プログラムを魅力的なものにすることはもちろんのこと、会員同士の親睦が深まり、かつ記憶に残る学会にするべく準備を進めています。

今年の第15回学術集会会長山口俊晴先生(公益財団法人がん研究会有明病院)は「がん分子標的治療薬の実力と未来」という魅力的なメインテーマを設定され、プログラム内容の充実のみならず、会場が1か所に集約され、素晴らしい学術集会でありました。現在、今年の学術集会を参考にしながら、プログラム委員会からの提案を取り入れ、基本的には従来からの学術集会の発表形式を踏襲し九州独自の工夫も加味した形で開催したいと考えています。

第16回のメインテーマは「次世代分子標的治療のための研究戦略」と設定させて頂きました。2000年にワインバーグ博士のレビューにまとめられていた6つの「がん」のホールマークに、今年になってさらに4つの概念が追加されたこともあり、今後多くの標的分子が治療候補として報告されると推測されます。また、過去10年間に分子標的薬も抗がん剤と同様に薬剤耐性化の出現も数多く報告され、臨床的に大きな問題となっています。この耐性の分子機序とその克服は次世代分子標的治療のための重要な研究課題と云えます。分子標的治療研究を考えると、本年の学術集会の基調講演で野田哲生先生が指摘されたように、日本での基礎研究の成果が創薬研究へと展開されにくい研究システムのウイークポイントをいかに克服していくかを若手の人材育成も含めて考える必要があります。さらに、がんの新たなウイークポイントを探索し、いかに攻略していくか「次世代分子標的治療のための研究戦略」が必須であり、現在も着実に社会的なニーズと期待が高まっています。来年はこのような期待に応える学術集会を目指していきたいと考えています。

第16回日本がん分子標的治療学会学術集会 開催要項(予定)

テ — マ: 「次世代分子標的治療のための研究戦略」

会 期: 2012年6月27日(水)、28日(木)、29日(金)

会 場: 西日本総合展示場 AIM3F

〒802-0001 北九州市小倉北区浅野3丁目8番1号

事務局: 産業医科大学分子生物学

〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1 TEL: 093-691-7423,7200

演 題 等: 後日演題募集要項を発送します。締め切りは2012年2月末

鶴尾先生の思い出と私のがん分子標的治療研究

東京大学大学院医学系研究科

宮園 浩平

日本がん分子標的治療学会 平成22年度鶴尾隆賞の受賞にあたり、関係の皆様、共同研究者の皆様にご心より感謝いたします。今回の受賞は長い間お世話になった鶴尾隆先生のご業績を記念したものであり、私自身にとってたいへん感慨深いものがあります。重ねて御礼を申し上げます。

私は昭和56年（1981年）に東京大学医学部を卒業し、研修を終えた後、血液内科を専門として診療と研究を開始しました。私が鶴尾先生の業績に初めて出会ったのは1981年にCancer Researchに発表された論文でした。当時、抗がん剤がなかなか効かない患者さんを受け持って困っていたときに、同じくその頃使い始めていたベラパミールの併用が有効であることを示す鶴尾先生の論文を知り、大変興味を持ったのを覚えております。思えばこのときが鶴尾先生のお名前を知った最初でした。

その後私は基礎腫瘍学、とくにがん細胞のシグナル伝達研究に興味を持ち、スウェーデンに留学した後、幸いにも平成7年に、当時東京の大塚にあった癌研究所の生化学部に赴任することになりました。それ以来、私は癌研化学療法センターにおられた鶴尾先生の薫陶をうけることになりました。当時の私は生命の仕組みの神秘を解き明かすことに最も興味があり、それががんの薬になることを期待する気持ちはあるものの、基礎生命科学の臨床への応用はまだまだ先のことと思っておりました。しかし、鶴尾先生と話しをするうちにがんの分子標的治療に対する興味が次第に膨らんできたのを覚えております。

そうした中でグリベックが登場し、基礎生命科学ががんの治療を可能にすることを知り、興奮したのを覚えております。このころ、鶴尾先生はがん分子標的治療研究会を発足させ、文科省のがん特定研究の代表として我々をリードしてくださることになりました。当時、トランスレーショナルリサーチ（TR）という言葉がまだ十分に普及していなかったときに鶴尾先生はいち早くTRの重要性に注目して「がんのトランスレーショナルリサーチの推進についての提言」を平成14年に発表するなど、我が国のがん研究を精力的に牽引されました。

私は平成12年から東大に移って分子病理学を専門とするようになり、鶴尾先生の分生研とは同じ本郷キャンパスということもあってますますお付き合いする機会が多くなりました。鶴尾先生と話すうちに、分子病理学に籍を置くようになったことを機会に、これまでの基礎的なシグナル伝達の研究を*in vivo*でもっと追求しようと考えようになり、これまでの成果をがんの治療法に応用できないか、真剣に考えようと思い始めました。

私の研究はTGF- β を主たるテーマとしており、TGF- β はその複雑な作用からどのように臨床へ応用するかは難しい面が多くあることは否めません。しかし、TGF- β が種々のがんの進展においてきわめて重要な作用を発揮することが明らかになり、研究をすればするほど興味は増していきます。私も、TGF- β のシグナルを抑制することによって難治性のがんを治療できないか、思いを巡らせている毎日です。

鶴尾先生はいつも飄々として私たちの研究をリードしていただきました。鶴尾先生の名前を冠した賞をいただき、今後、新たながん分子標的治療薬の実現に向けてさらに研究を発展させたいと考えております。

平成22年度研究奨励賞授与される

研究奨励賞を選考して

平成22年度 研究奨励賞選考審査委員長

山口 俊晴

公益財団法人がん研究会 有明病院

本年度の日本がん分子標的治療学会研究奨励賞に8件の応募があった。6名の選考審査委員によって慎重に審査が行われた結果、大阪大学大学院薬学研究科の小島直人博士「バンレイシ科アセトゲニン類をリードとする新規抗腫瘍活性物質の創製」と、金沢大学がん進展制御研究所の山田忠明博士の「EGFR変異肺がんのHGFによる不可逆型EGFR阻害薬耐性の機構解明とその克服を目指した研究」が高く評価され、両者の受賞となった。本学会の研究奨励賞応募研究のレベルは年々高くなっていると感じる。候補者にとっては厳しいことだが、選考する立場からは、また、学術集會会長としては、このようにハイレベルで競争が行われることは本学会の元気を証明するものであり喜ばしい限りである。今回選考にもれた研究もいずれも立派な内容であり、これらの候補者の方々には、再挑戦や将来の発展を期してどうかさらに研究に精進されたい。

小島博士は、抗がん性を有する天然物アセトゲニンをもとに、様々な誘導体を体系的に合成し、それらの抗がん活性を調べ、構造活性相関を明らかにしつつ、より高い活性をもつ化合物の合成に挑んでいる。これらの化合物の標的はミトコンドリア呼吸鎖複合体Iである可能性もあり、ユニークな分子標的薬創製への発展が期待される。化学分野からの受賞者は稀少であり、2007年度の中村浩之博士（現学習院大学教授）以来2人目の受賞となった。本学会は化学系研究者には敷居が高く思われがちだが、化学は創薬に必須である。小島博士の受賞によって、若手化学者の本学会への関心が高まることを期待する。

山田博士は、EGFR変異肺がん治療におけるゲフィチニブ耐性発現について研究し、HGFがその要因になるという新しい機序を明らかにした。さらに、HGFシグナル阻害剤を併用すればゲフィチニブ耐性を打破できることを実験的に証明したもので、一日も早い臨床応用が期待される。臨床系研究室からの受賞である。これによって、臨床家の研究への意欲がさらに高まってほしい。

本学会は、基礎研究と臨床研究が互いに刺激しあって発展することが望ましく、今回の2人の受賞はまさにそれを実現しているように思う。両受賞者には、これを励みにがん分子標的治療研究に一層貢献されるようお願いしたい。



日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

平成22年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

大阪大学大学院薬学研究科 薬品製造化学分野

小島 直人

このたび、栄誉ある日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞できましたことは私にとって大きな喜びであり、ご推挙頂きました理事長の曾根三郎先生、会長の山口俊晴先生をはじめ、学会会員の諸先生方に心より御礼申し上げます。本ニュースレターへの寄稿にあたり、内容は自由であるとのことご指示を頂きましたので、この場をお借りして私が現在の研究を始めた経緯などをご紹介させて頂きたいと思えます。

私が、がん分子標的治療の分野で研究を行うようになりましたのは、大阪大学大学院薬学研究科在学中に卒業論文研究の課題として、所属分野の田中徹明教授、前崎直容助教授（現大阪大谷大学教授）から、バンレイシ科アセトゲニン類と呼ばれる天然物の全合成研究というテーマを頂いたことがきっかけです。バンレイシ科アセトゲニン類は熱帯・亜熱帯産のバンレイシ科植物に含まれる1から3個のテトラヒドロフラン（THF）環と γ -ラクトン環が長いアルキル鎖で連結された特異な構造をした天然物であり、抗腫瘍活性をはじめとする興味深い生物活性を有することが報告されていました。そのTHF環部分には複数の不斉炭素が存在し多数の異性体が存在しうるものの、天然からは限られた異性体しか得られないため、その立体構造と生物活性の相関は未知であり、有機合成化学者の全合成研究における格好の標的天然物でした。そこで、私は様々な立体化学を有するTHF環骨格の合成法の開発に取り組んだ結果、系統的な合成法を確立すると共に、いくつかの天然物の全合成を達成することに成功致しました。

学位を取得し、（財）相模中央化学研究所にて一年半ほど農薬の開発研究に従事した後、出身研究室の助手に着任する機会を頂きました。研究テーマは自由に設定して良いというありがたいお言葉を頂き、アセトゲニン類の誘導体化による次世代の抗がんリード化合物の探索研究をテーマの一つに設定致しました。誘導体のデザインについては二つのアプローチを取ることにしました。一つは含フッ素アナログの合成です。医薬品や農薬の探索研究において、フッ素原子の導入はよく用いられるアプローチの一つですが、アセトゲニン類のフッ素化アナログの合成に関する報告は皆無でありました。そこで、アセトゲニン類の構造中に含まれる水素原子や水酸基をフッ素原子に置換した誘導体の合成を行った結果、ヒトがん細胞に対する増殖抑制活性が最大50倍近く増強されることをはじめとする興味深い結果を得ることができました。誘導体化のもう一つのアプローチは呼吸鎖阻害系農薬とのハイブリッド化です。アセトゲニン類はミトコンドリア呼吸鎖複合体Iの強力な阻害剤であることが知られていたこと、また、アセトゲニン類と呼吸鎖阻害系農薬の化学構造には類似性があったことから、その両者のハイブリッド化合物は新規な抗腫瘍活性物質になるのではないかと考えました。そこでアセトゲニン類の γ -ラクトン環を呼吸鎖阻害系農薬由来の含窒素複素環に置き換えた化合物の合成を行ったところ、特定のヒトがん細胞に対する増殖抑制活性が選択的に増強され、天然物の最大一万倍もの活性を有する化合物を見出すことができました。現在、これらの成果の実用化を目指して研究を進めているところです。

最後になりましたが、本研究成果は大阪大学大学院薬学研究科の田中徹明教授のご指導の下、共同研究者である多くの大学院生の日々のたゆまぬ努力の賜物であり、この場をお借りして深く感謝申し上げます。また、合成した各種誘導体の生物活性試験を実施して頂いた（公財）がん研究会・がん化学療法センターの矢守隆夫分子薬理部部长に心より御礼申し上げます。このたびの受賞を励みに、これらの研究成果を新しい抗がん剤としてがんで苦しむ人々のもとに一刻も早く届けるべく引き続き研究に取り組む所存です。日本がん分子標的治療学会会員の先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻のほど、何卒宜しくお願い申し上げます。

小島 直人（こじま なおと）

大阪大学大学院薬学研究科 薬品製造化学分野

1999年3月	大阪大学薬学部製薬化学科 卒業
2002年4月～2004年3月	日本学術振興会特別研究員
2004年3月	大阪大学大学院薬学研究科分子薬科学専攻博士後期課程修了・博士（薬学）
2004年4月	財団法人 相模中央化学研究所・研究員
2005年9月	大阪大学大学院薬学研究科・助手
2007年4月	同上・助教



日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

平成22年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科
金沢大学附属病院がん高度先進治療センター 助教
山田 忠明

この度は、栄誉ある「日本がん分子標的治療学会研究奨励賞」を受賞させていただき、誠にありがとうございます。会長の山口俊晴先生をはじめ日本がん分子標的治療学会の皆様へ感謝申し上げます。

私のがん研究との出会いは、京都府立医科大学大学院在学中の平成18年に特別研究学生として曾根三郎先生が主宰されていた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教室へ国内留学させていただいた時のことです。当時、大学院生として在籍していた京都府立医科大学大学院では高濃度酸素による急性肺障害の動物モデルを用いて肺保護作用に関わる研究に従事しておりました。そのためがん研究に関しては、実験手法をはじめ何から何まで全くの素人でした。そのような私が、今日に至るまでがん研究を続けてこられたのも、徳島大学の先生方の公私にわたる温かく適切なご指導があったためと大変感謝しております。徳島大学では、近年患者数が急増している悪性胸膜中皮腫に関する新たながん治療標的として、リソフォスファチジルリン酸（LPA）とその受容体であるLPA受容体1,2が増殖・遊走に深く関与し、その制御によりがんの進展を制御することを見出しました。その他、肺癌骨転移に対する新規標的分子としてPTHrPに着目し、マウス肺癌多臓器転移モデルを用いて検討したところ、抗PTHrP抗体とZOLの併用治療が強力な破骨細胞抑制効果を介して臓器特異的に骨転移巣に対して高い抗腫瘍効果を示すことを明らかにしました。このように、徳島大学では、難治性腫瘍である呼吸器癌に関連した多種多様な研究に幅広く携わる機会を与えていただきました。

今回受賞しました研究は、EGFR変異陽性肺癌におけるEGF受容体阻害薬の耐性機構の解明とその克服を目指した内容です。EGFR変異肺癌におけるEGF受容体阻害薬の獲得耐性機構については、これまでにEGFR-T790Mによる2次的耐性変異が約半数に関わることが報告されています。また、その耐性克服薬として新たに開発された不可逆型EGF受容体阻害薬が有望視され臨床開発が進められていますが、これまでに行われた臨床試験では、不可逆型EGF受容体阻害薬単独による治療は既存のEGFR阻害薬獲得耐性症例の治療成績としては満足しうる結果は示されていません。本研究では、その耐性機構としてGrowth factorに着目し検討したところ、肝細胞増殖因子（HGF）がこの耐性機構に関与しうることを見出しました。具体的には、HGFがErbB familyとは別にMet/Aktシグナルを介して不可逆型EGF受容体阻害薬の耐性を誘導すること、また、HGF・Met阻害薬を併用することでこの耐性を克服する可能性を示しました。現在、肺癌ではMet阻害薬の臨床開発が進められ、今後の臨床応用が期待されています。

元々、私は呼吸器内科医として多くの肺癌患者さんの診療に携わる中、EGF受容体阻害薬Gefitinibが登場し、これまで経験したことのない強力な治療効果を目の当たりにし、がん分子標的治療に深く感銘を受けると同時に、がん分子標的研究に興味を持った経緯があります。図らずも今回の研究内容がご評価いただけたことは、個人的にも大変感慨深いものであります。

近年の分子標的治療薬の開発により肺癌治療を取り巻く環境も格段に進歩し、これまでの形態学的治療体系から生物学的治療体系へと、まさに変革期を迎えようとしている状況であります。このような中であって臨床に携わる一研究者として常にfrom bench to bedsideの意識を高めるよう心がけながら、がん患者さんへの還元を目標とした社会貢献が行えるよう、今後も精進していきたいと考えております。

最後に、徳島大学から現在に至るまでご指導いただいております金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科の矢野聖二教授をはじめ、お互いに高いモチベーションを持ち、がん研究に取り組んでいる研究室の同僚たち、徳島大学にてがん研究に導いていただいた徳島大学大学院呼吸器膠原病内科の曾根三郎名誉教授をはじめとする徳島大学の先生方、また、私の希望を寛大なご配慮をもって許可いただきました京都府立医科大学大学院の丸中良典教授をはじめとする呼吸器内科の先生方にも厚く御礼申し上げます。また、日本がん分子標的治療学会会員の先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。

山田 忠明 (やまだ ただあき)

金沢大学がん進展制御研究所・金沢大学附属病院がん高度先進治療センター 助教

平成18年4月～平成19年3月	徳島大学大学院医学研究科 特別研究派遣学生
平成19年3月	京都府立医科大学大学院統合医科学修了 (医学博士)
平成19年4月～8月	徳島大学病院呼吸器膠原病内科 医員
平成20年4月～現在	金沢大学がん進展制御研究所・ 金沢大学附属病院がん高度先進治療センター 助教

第15回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて

第15回日本がん分子標的治療学会 学術集会

会長 山口 俊晴

公益財団法人 がん研究会 有明病院

2011年6月22日から24日まで、日本がん分子標的治療学会第15回学術集会が、お台場のホテル日航東京で開催された。一般演題が136題、シンポジウムが16題、基調講演が2題、受賞講演が1題、Year in Reviewが8題の合計163題の発表が行われた。参加者は3日間で567名に達した。

今回の学術集会は、がん分子標的治療の臨床における成果を確認するとともに、その限界から今後の分子標的治療薬の進むべき方向性を出すべく企画された。プログラム委員の努力で、臨床と基礎のテーマとがバランスよく組み合わせられて、今回の集会の目的とするところは達成できたものと自負している。臨床家は、大学や企業などの研究所から次々に有望な薬剤が開発されていることに驚いたはずであり、基礎研究者もがん分子標的治療薬の臨床における多大な成果を知ることができて、今後の研究の大きな励みになったものと確信している。トランスレーショナルなアプローチが大事とは言われていても、つい専門家同士で集まることが多い中で、本学会のように基礎的な発表が中心とはいえ、常にその研究の方向が臨床における実用化に向けられた学会の存在意義は大きい。このような学会のあり方こそ、本会を創設した鶴尾博士の求めていたものであったと考えている。

基調講演では「がん抗体療法の進歩?抗CCR4抗体を中心に」として、我が国から発信された有望な抗体治療薬の開発から実用化に向けて経緯が、上田龍三先生より述べられ大きな感銘を受けた。また、がん研究会がん研究所長の野田哲生先生からは、「分子標的薬時代における基礎的がん研究の使命」と題する講演が行われ、これも研究者へ社会的な視点からのメッセージが伝えられ意義のあるものであった。また、曾根三郎理事長の開催した学術集会から始まったYear in Reviewが今回も8題行われ、いずれも盛況であった。

シンポジウム1の「臨床から見た分子標的薬の実力と問題点」では、臓器別がんにおける分子標的薬の実際が各演者から述べられ、その限界は問題点についても明らかにされた。「がんには個性がある」ということは、故吉田富三博士が看破していた通りであるが、実際がんの種類によって薬剤の効果は全く異なっている。どのような分野で、どのような薬剤が求められているのか、研究を進めるためにも常に意識しているべきであるが、今回のシンポジウムがそのような理解を進めるのに役立つものと思われる。また、シンポジウム2「新規分子標的薬」では、最新の開発状況が報告され活発な議論が交わされた。

一般演題の中から特に優れた演題が、15のワークショップとして取りまとめられ口演発表された。いずれの会場でも活発な質疑応答が交わされ、熱気に包まれていた。ポスター会場も多くの参加者があつまり、自由な討論が行われ、口演とは違った生身の交流が行われこれも盛況であった。

本学会の基本方針に従い、学術集会の支出はできる限り質実なものとした。たとえば、シンポジストなども極力会員から選考し、招聘の費用を節約した。また、講演料も会員の講演には一切支出しないこととした。主催者としては誠に心苦しい局面もあったが、関係者各位が快くご協力いただいたことに改めて深く感謝申し上げます。そして、このようなすっきりした学術集会の運営が、これからも続くことを期待している。

最後に、すべての参加者の皆様、とりわけプログラム作成に尽力いただいたプログラム委員の皆様、本会を支援いただいた各企業の関係者の皆様に心より感謝申し上げます。また、開催にあたって終始適切なお指導を賜った曾根三郎理事長、矢守隆夫副理事長に深謝するとともに、本集会の運営に当たり誠実にその役割を果たしてくれた、プランニングオフィスアクセスブレインの古市洋様の努力に感謝する。

第15回日本がん分子標的治療学会学術集会報告

発表演題一覧

基調講演1

がん抗体療法の進歩－抗CCR4抗体を中心に－

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呼吸器・膠原病内科学分野)

○上田 龍三

名古屋市立大学大学院 医学研究科

基調講演2

分子標的薬時代における基礎的がん研究の使命

モデレーター

河野 公俊 (産業医科大学分子生物学)

○野田 哲生

(公財)がん研究会 がん研究所

シンポジウム1

臨床からみた分子標的薬の実力と問題点

モデレーター

瀧内 比呂也 (大阪医科大学附属病院化学療法センター)

宝来 威 ((公財)がん研究会 有明病院呼吸器内科)

造血器腫瘍：慢性骨髄性白血病を中心に

○薄井 紀子

東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科

消化器がんに対する分子標的薬の現状と展望

○朴 成和

聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座

腎細胞癌に対する分子標的治療の理論的根拠と治療の現状

○大家 基嗣

慶應義塾大学 医学部 泌尿器科

乳癌に対する分子標的治療

○伊藤 良則

癌研有明病院 乳腺センター 化学療法科

肺がん薬物療法における分子標的薬の最近の進歩

○西尾 誠人

癌研究会癌研有明病院 呼吸器内科

シンポジウム2

新規分子標的薬

モデレーター

井本 正哉 (慶應義塾大学理工学部生命情報学科)

高橋 俊二 ((公財)がん研究会 有明病院化学療法科)

mTORの分子標的としての意義

○戸井 雅和

京都大学大学院医学研究科外科学講座

新規選択的ALK阻害剤CH5424802

○坂本 洋、青木 裕子

中外製薬株式会社 鎌倉研究所

PARP阻害剤の抗がん剤としての作用機構

○益谷 美都子¹、平井 崇久^{1,2}、白井 秀徳¹、藤森 浩彰¹

¹国立がん研究センター 研究所 ゲノム安定性

²順天堂大学・放射線医学講座

抗RANKL抗体 ～がん骨転移治療への期待～

○和田 悌司

第一三共株式会社 癌研究所

抗CTLA-4抗体Ipilimumab(BMS-734016)

○徳留 拓人

ブリストルマイヤーズ株式会社

ミニシンポジウム1

バイオマーカー

モデレーター

西尾 和人 (近畿大学医学部ゲノム生物学教室)

川谷 誠 (理化学研究所基幹研究所ケミカルバイオロジー研究基盤施設)

EMTとバイオマーカー

○荒尾 徳三、西尾 和人

近畿大学医学部ゲノム生物学教室

オンチップ・テクノロジーを用いたCTC計測の最前線

○安田 賢二

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所

大腸癌KRAS遺伝子検査－国内外の現状と将来展望－

○吉野 孝之

国立がん研究センター東病院 消化管内科

ミニシンポジウム2

Cancer stem cell

モデレーター

森 正樹 (大阪大学大学院医学系研究科外科系臨床医学専攻外科学講座消化器外科)
藤田 直也 ((公財)がん研究会がん化学療法センター基礎研究部)

癌幹細胞性に必要なGO期維持機構

○中山 敬一^{1,2}

¹九州大学生体防御医学研究所分子医科学分野
²科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業

PI3K-AKTシグナルによるがん幹細胞制御機構の解明と治療戦略

○平尾 敦

金沢大学がん進展制御研究所

CD44バリエーションアイソフォームはシスチントランスポーターxCTの安定化を誘導し癌細胞の抗酸化システムを制御する

○永野 修

慶應義塾大学医学部 先端研 遺伝子制御

鶴尾 隆 賞受賞講演

鶴尾先生の思い出と私のがん分子標的治療研究

モデレーター

菅野 晴夫 ((公財)がん研究会)

○宮園 浩平

東京大学大学院医学系研究科 分子病理学

日本がん分子標的治療学会

第15回学術集会

がん分子標的治療薬の 実力と未来



2011年
6月22日(水) - 24日(金)
ホテル日航東京
〒135-8625 東京都港区台場1-9-1
TEL 03-5500-5500
<http://www.hnt.co.jp/>

学術集会会長
山口俊晴
財団法人 癌研究会有明病院

JAMTC

事務局 〒113-0034 東京都文京区湯島3-31-5 YUSHIMA3315ビル3階
プランニングオフィス アクセスブレイン内
Tel. 03-3839-5037 FAX: 03-3839-5035 E-mail: jamtc15@accessbrain.co.jp

■ 演題応募締切
平成23年(2011年)
2月28日(月) 正午
詳細はホームページをご覧ください。
<http://jamtc15.umin.jp>

■ 基調講演、Year in Review、シンポジウム、ミニシンポジウム

■ ワークショップ・ポスター(一般演題)

演題応募分野 ■ アポトーシス・オートファジー/遺伝子治療/
がん遺伝子発現/血管新生・低酸素/ケミカルバイオロジー/
細胞骨格/細胞周期/腫瘍免疫/増殖因子/サイトカイン/
耐性因子・感受性因子/DNA複製・修復/
テロメア・テロメラーゼ活性/転移・浸潤/転写因子/
バイオマーカー/分化誘導/ホルモン・レセプター/
がん幹細胞/マイクロRNA/臨床試験/その他

6月22日(水)

	1F ジュビター	1F シリウス	3F レインボーテラス
14	14:00-15:30 理事会		
15		15:30-16:30 評議員会	
16			
17		16:45-17:25 基調講演1 がん抗体療法の進歩 ー抗CCR4抗体を中心にー [モデレーター] 菅根 三郎 (徳島大学) [演 者] 上田 隆三 (名古屋市立大学)	
		17:25-18:05 基調講演2 分子標的薬時代における 基礎的がん研究の使命 [モデレーター] 河野 公俊 (産業医科大学) [演 者] 野田 哲生 (がん研究会)	
18			18:15-20:00 ミキサー 参加費 2,000円 情報・意見交換のため 奮ってご参加下さい。
19			
20			
21			
22			

Year in Review 1 Wntシグナルとがん

モデレーター

杉本 芳一 (慶應義塾大学薬学部大学院薬学
研究科)

Wntシグナルとがん

○秋山 徹

東京大学分子細胞生物学研究所

Year in Review 2

マイクロRNAと発がんネットワーク

モデレーター

清宮 啓之 ((公財) がん研究会がん化学療
法センター分子生物治療研究部)

マイクロRNAと発がんネットワーク

○鈴木 洋、宮園 浩平

東京大学 大学院医学系研究科 分子病理学

Year in Review 3

抗体による新治療戦略

モデレーター

平岡 真寛 (京都大学大学院医学研究科放射
線腫瘍学・画像応用治療学)

抗体による新治療戦略

○今井 浩三

東京大学医学研究所 先端医療研究センター

Year in Review 4

分子イメージングによる分子標的治療の 推進

モデレーター

今村 健志 (愛媛大学大学院医学系研究科分
子病態医学分野)

分子イメージングによる分子標的治療の推進

○渡辺 恭良

理研 分子イメージング科学研究センター

6月23日 (木)

	A会場 (オリオン)	B会場 (アポロンA)	C会場 (アポロンB)	ポスター会場 (シリウス)
9	9:00-11:00 Year in Review [1] Wntシグナルとがん [モデレーター] 杉本 芳一 (慶應義塾大学) [演 者] 秋山 徹 (東京大学)			8:45-9:30 ポスター掲示
10	[2] マイクロRNAと発がんネットワーク [モデレーター] 清宮 啓之 (がん研究会) [演 者] 鈴木 洋 (東京大学)	10:00-10:50 ワークショップ1 がん遺伝子産物1 [モデレーター] 石岡 千加史 (東北大学) 矢野 聖二 (金沢大学)	10:00-10:50 ワークショップ4 ケミカルバイオロジー [モデレーター] 水上 匠夫 (長浜バイオ大学) 斎藤 臣雄 (理化学研究所)	
11	[3] 抗体による新治療戦略 [モデレーター] 平岡 真寛 (京都大学) [演 者] 今井 浩三 (東京大学)	10:50-11:40 ワークショップ2 がん遺伝子産物2 [モデレーター] 清水 元治 (東京大学) 木村 晋也 (筑波大学)	10:50-11:40 ワークショップ5 細胞周期 [モデレーター] 酒井 敏行 (京都府立医科大学) 田村 友秀 (国立がん研究センター)	
12	[4] 分子イメージングによる 分子標的治療の推進 [モデレーター] 今村 健志 (愛媛大学) [演 者] 渡辺 恭良 (理化学研究所)	11:40-12:30 ワークショップ3 血管新生・低酸素 [モデレーター] 西藤 科江 (京都大学) 高 清彦 (がん研究会)	11:40-12:30 ワークショップ6 増殖因子・サイトカイン [モデレーター] 後藤 典子 (東京大学) 深澤 秀輔 (国立感染症研究所)	
13	11:00-12:30 ミニシンポジウム1 バイオマーカー [モデレーター] 西尾 和人 (近畿大学) 川谷 誠 (理化学研究所)	12:45-13:35 ランチョンセミナー2 非小細胞肺癌の最新分子標的治療 の最新動向 [同会] 西尾 和人 (近畿大学) [演者] 中川 和彦 (近畿大学) [共催] 協和発酵キリン (株)	12:45-13:35 ランチョンセミナー3 イレウスが数えたもの -EGFR遺伝子変異、検査法開発、 臨床試験、日本人の遺伝的特性- [同会] 玉来 誠 (がん研究会) [演者] 飯原 弘一 (埼玉医科大学) [共催] アストラゼネカ (株)	
14	M5-1 EMTとバイオマーカー 荒尾 修三 (近畿大学) M5-2 オクタ4プロム2と新規なCTCF阻害の阻害 安田 眞二 (東京医科歯科大学) M5-3 大腸癌KRAS遺伝子検査 一国内外の現状と将来展望- 吉野 孝之 (国立がん研究センター)	13:45-14:15 総会・研究奨励賞授与	14:50-15:50 [1] 細胞死 [モデレーター] 馬島 勉夫 (がん研究会) [4] 血管新生・低酸素 [モデレーター] 長谷 秀昭 (京都大学) [7] ケミカルバイオロジー [モデレーター] 田代 悦 (慶應義塾大学) [10] 新規物質 [モデレーター] 新家 一男 (産業技術総合研究所)	14:50-15:50 ポスター ディスカッション
15	14:15-14:45 鶴尾賞受賞講演 [モデレーター] 菅野 晴夫 (がん研究会) [演 者] 宮園 浩平 (東京大学)	15:20-15:50 [2] がん遺伝子産物・転写因子 [モデレーター] 野口 研司 (慶應義塾大学) [5] 血管新生・低酸素・放射線 [モデレーター] 水沼 徳之 (がん研究会) [8] ケミカルバイオロジー2 [モデレーター] 清水 史郎 (慶應義塾大学) [11] 転移・浸潤・細胞周期 [モデレーター] 秋永 士朗 (協和発酵キリン(株))		
16	16:00-18:15 シンポジウム1 臨床からみた分子標的薬の威力と問題点 [モデレーター] 堀内 比呂也 (大阪医科大学) 玉来 誠 (がん研究会)			
17	S1-1 造血系腫瘍・慢性骨髄性白血病を中心に 薄井 紀子 (東京慈恵会医科大学) S1-2 消化器がんに対する分子標的薬の現状と展望 朴 成和 (聖マリアンナ医科大学) S1-3 腎臓癌に対する分子標的治療 の臨床的根拠と治療の現状 大家 基樹 (慶應義塾大学) S1-4 乳癌に対する分子標的治療 伊藤 良則 (がん研究会) S1-5 腫瘍薬物療法における分子標的薬の最新動向 西尾 誠人 (がん研究会)			

6月24日 (金)

	A会場 (オリオン)	B会場 (アポロンA)	C会場 (アポロンB)	ポスター会場 (シリウス)
9	9:00-11:00 Year in Review [5] 抗体 [モデレーター] 戸井 雅和 (京都大学) [演 者] 大久 一郎 (国立がん研究センター)			
10	[6] 血管新生の分子機構と、その臨床応用 [モデレーター] 新津 洋司郎 (札幌医科大学) [演 者] 道谷 正史 (東京医科歯科大学)	10:00-10:50 ワークショップ7 耐性因子・感受性因子 [モデレーター] 青木 裕子 (中外製薬(株)) 齋藤 弥太郎 (滋賀医科大学)	10:00-10:50 ワークショップ10 がん幹細胞 [モデレーター] 直江 知樹 (名古屋大学) 松阪 謙 (がん研究会)	
11	[7] エピジェネティクスを標的とした 新しい治療戦略 [モデレーター] 矢野 雅夫 (がん研究会) [演 者] 吉田 珍 (理化学研究所)	10:50-11:40 ワークショップ8 DNA・テロメア・転写因子 [モデレーター] 田原 栄俊 (広島大学) 大谷 昌子 (がん研究会)	10:50-11:40 ワークショップ11 バイオマーカー・その他 [モデレーター] 登 勉 (三重大学) 富田 康弘 (がん研究会)	
12	[8] スパコンが作り出すシステムとしての がんの薬剤応答性、個性、多様性 [モデレーター] 船津 謙治 (東京医科歯科大学) [演 者] 安野 暁 (東京大学)	11:40-12:30 ワークショップ9 転移・浸潤 [モデレーター] 清水 育夫 (富山大学) 川田 亨 (理化学研究所)	11:40-12:30 ワークショップ12 マイクロRNA・その他 [モデレーター] 関野 博行 (自治医科大学) 落合 孝弘 (国立がん研究センター)	
13	M5-1 癌幹細胞の発生と幹細胞維持機構 中山 徹一 (九州大学) M5-2 PI3K-AKTシグナルによるがん 増殖抑制機構の解明と治療戦略 平塚 敦 (金沢大学) M5-3 CD44(R1)とマイクロRNA-10bがスフィン グリン系シグナルの受容体増強し癌幹 細胞のシステムを調節するEMTとバイオマ ーカー 野 裕 (慶應義塾大学)	12:45-13:35 ランチョンセミナー4 癌免疫療法の現状と展望 [同会] 土岐 祐一郎 (大阪大学) [演者] 田原 秀男 (東京大学) [共催] 中外製薬(株)	12:45-13:35 ランチョンセミナー6 Contrasting effects of VEGF pathway targeting antibodies and TKIs, with or without chemotherapy, on microscopic versus metastatic disease [同会] 松阪 謙 (がん研究会) [演者] Robert S. Kornbl (Univ. of Toronto) [共催] 大塚薬品工業(株)	
14	14:30-16:45 シンポジウム2 新規分子標的薬 [モデレーター] 井本 正樹 (慶應義塾大学) 高橋 俊二 (がん研究会)	13:40-14:15 [3] 増殖因子・サイトカイン 土井 俊光 (エーザイ(株)) [6] 耐性因子・感受性因子 [モデレーター] 照井 康仁 (がん研究会)	13:40-14:05 [9] 転移・浸潤・マイクロアレイ [モデレーター] 古川 龍彦 (鹿児島大学)	13:40-14:20 ポスター ディスカッション
15	S2-1 mTORの分子標的としての意義 戸井 雅和 (京都大学) S2-2 新規選択的ALK阻害剤CH5424802 坂本 洋 (中外製薬株式会社) S2-3 PARP阻害剤の抗がん剤としての作用機構 と臨床応用 (国立がん研究センター) S2-4 hTRANKL抗体-がん幹細胞治療への期待- 和田 傑司 (第一三共株式会社) S2-5 抗CTLA-4抗体Ipilimumab (BMS-734016) 徳留 拓人 (アストラゼネカ株式会社)	14:30-15:00 ポスター 撤去		
16	16:45-17:05 ポスター賞・閉会式			
17				

Year in Review 5

抗体

モデレーター

戸井 雅和 (京都大学大学院医学研究科外科学講座乳癌外科)

抗体

○大江 裕一郎

国立がん研究センター 東病院 呼吸器腫瘍科

Year in Review 6

血管新生の分子機構と、その臨床応用

モデレーター

新津 洋司郎 (札幌医科大学医学部分子標的探索講座)

血管新生の分子機構と、その臨床応用

○澁谷 正史^{1,2}

¹東京医科歯科大学 分子腫瘍医学

²上武大学

Year in Review 7

エピジェネティクスを標的とした新しい治療戦略

モデレーター

矢守 隆夫 ((公財) がん研究会がん化学療法センター分子薬理部)

エピジェネティクスを標的とした新しい治療戦略

○吉田 稔

理研 ケミカルゲノミクス研究グループ

Year in Review 8

スパコンが焙り出すシステムとしてのがんの薬剤応答性、個性、多様性

モデレーター

稲澤 譲治 (東京医科歯科大学難治疾患研究所ゲノム応用医学研究部門 分子細胞遺伝)

スパコンが焙り出すシステムとしてのがんの薬剤応答性、個性、多様性

○宮野 悟

東京大学 医科学研究所

ワークショップ1

がん遺伝子産物1

モデレーター

石岡 千加史 (東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学)

矢野 聖二 (金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科)

Bcl-2とc-Mycを過剰発現する新規B細胞性リンパ腫細胞株2株におけるBcl-2とc-Mycの分子標的としての意義

○黒田 純也¹、古林 勉¹、山本 未央¹、赤尾 幸博²

¹京都府立医科大学 血液・腫瘍内科

²岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

新規経口Hsp90 阻害剤CH5164840の創製と単剤及び併用による抗腫瘍効果

○小野 尚美、石井 暢也、佃 拓夫、根東 攝、青木 裕子

中外製薬株式会社 鎌倉研究所

選択的class I PI3K阻害剤CH5132799は発がん性PIK3CA変異を持つがんを標的とする

○田中 浩、根東 攝、石井 暢也、佃 拓夫、青木 裕子

中外製薬株式会社 研究本部

ガン治療の標的となるモータリンとp53の相互作用

○ワダワ レヌー、がらん、カウル スニル

(独) 産業技術総合研究所

アシュワガンダー葉のアルコール抽出液による選択的殺ガン細胞効果：活性成分と分子標的

○カウル スニル、ワダワ レヌー

(独) 産業技術総合研究所

ワークショップ2

がん遺伝子産物2

モデレーター

清木 元治 (東京大学医科学研究所腫瘍細胞社会学)

木村 晋也 (佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科)

HGF promoter領域のshort polyA配列はHGF高発現に関与する

○坂井 和子¹、荒尾 徳三¹、松本 和子¹、木村 英晴¹、藤田 至彦¹、古田 一行¹、金田 裕靖¹、田村 大介¹、青松 圭一¹、工藤 可苗¹、永井 知行¹、デベラスコ マルコ¹、武田 真幸²、岡本 勇²、西尾 和人¹

¹近畿大学医学部ゲノム生物学教室

²近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門

前立腺がんの癌化および生存におけるTMPRSS2-ERG融合遺伝子産物の役割

○馬島 哲夫^{1,2}

¹ダナファーマー癌研究所

²財団法人癌研究会 癌化学療法センター

腎細胞癌新規分子標的候補遺伝子RCCDPの同定およびその機能解析

- 布川 朋也¹、松尾 泰祐²、中村 祐輔³、金山 博臣¹、片桐 豊雅²
¹徳島大学大学院 泌尿器科学
²徳島大学 疾患ゲノムセンター ゲノム制御
³東京大学 医科研 ヒトゲノム解析センター

K-RAS変異陽性癌細胞におけるGST- π のオートファジー及びMAPK調節因子としての意義

- 西尋 裕樹¹、高山 哲治²、新津 洋司郎¹
¹札幌医科大学分子標的探索講座
²徳島大学大学院消化器内科学

Y-box結合タンパク-1(YB-1)はヒト胃癌において、HER2/ErbB2発現とEGFR標的抗がん剤の感受性に重要な役割を担っている

- 菅 仁史¹、渡 公佑¹、村上 雄一¹、和泉 弘人²、河野 公俊²、小野 眞弓¹、桑野 信彦³
¹九州大学大学院 薬学府 創薬腫瘍科学
²産業医科大学 医学部 分子生物
³九州大学 薬学研究院 がん分子生物学

ワークショップ3

血管新生・低酸素

モデレーター

近藤 科江 (東京工業大学大学院生命理工学研究科 生体分子機能工学専攻)
畠 清彦 ((公財)がん研究会がん化学療法センター 臨床部)

転移性腎細胞がんに対する血管新生阻害剤の初期経験

- 湯浅 健^{1,2}、高橋 俊二²、畠 清彦²
¹癌研有明病院 泌尿器科
²癌研有明病院 化学療法科

ビグアナイド系化合物による4E-BP1の活性化と抗腫瘍効果

- 築茂 由則¹、近藤 裕道²、富田 章弘¹
¹財団法人 癌研究会 癌化学療法センター
²アロカ株式会社

遺伝子改変マウスを用いた膀胱癌新規治療法の検討

- 多田 素久¹、伊地知 秀明²、宮林 弘至²、浅岡 良成²、毛利 大²、石原 武¹、金井 文彦¹、ハロルド モーゼス³、小俣 政男⁴、横須賀 収¹
¹千葉大学 医学部 消化器内科
²東京大学 医学部 消化器内科
³バンダービルト大学
⁴山梨県立中央病院

分子標的薬による血管新生制御とナノDDS

- 狩野 光伸^{1,2}、宮園 浩平²、片岡 一則³
¹東大・医・MD研究者育成プログラム室
²東大・院医・分子病理学
³東大・院医・臨床医工学

放射線治療後の腫瘍再発を導く骨髄細胞の役割とそのターゲティング

- 來生 知^{1,2}、藤内 祝¹
¹横浜市立大学 大学院医学研究科
²スタンフォード大学 放射線腫瘍学

ワークショップ4

ケミカルバイオロジー

モデレーター

水上 民夫 (長浜バイオ大学 バイオサイエンス学部遺伝子生命科学コース)
斎藤 臣雄 ((独)理化学研究所基幹研究所ケミカルバイオロジー研究基盤施設)

新規のPimキナーゼ阻害剤によるヒト膵臓がん細胞株増殖抑制効果

- 向田 直史
金沢大学 がん研

プロテオームプロファイリングによるチューブリン重合阻害剤の同定

- 川谷 誠¹、富田 康司^{1,2}、風見 紗弥香¹、青野 晴美¹、室井 誠¹、長田 裕之^{1,2}
¹理研 ケミカルバイオロジー研究基盤施設
²東京医科歯科大学 生命情報科学教育部

EBNA1-OriP結合を阻害するポリアミド化合物によるEBウイルス感染細胞の不死化阻害

- 野口 耕司¹、片山 和浩¹、蓑島 維文²、板東 俊和²、杉山 弘²、杉本 芳一¹
¹慶應義塾大学・薬学部・化学療法学講座
²京都大学大学院・理学研究科化学専攻

ゼブラフィッシュ胚を用いたWnt/ β -cateninシグナル阻害剤の探索

- 西谷 直之、河野 富一、津田 香代子、上原 至雅
岩手医科大学 薬学部

新規創薬標的としてのdynAP (dynactin associated protein) の発見

- 久能 樹¹
¹長浜バイオ大学
²産業技術総合研究所
³株式会社 フロンティアファーマ

ワークショップ5

細胞周期

モデレーター

酒井 敏行 (京都府立医科大学大学院分子標的癌予防医学)
田村 友秀 (国立がん研究センター中央病院)

固形がん細胞増殖抑制の標的分子候補としてのCAR(CXADR)の解析

- 近藤 英作
愛知県がんセンター研究所 腫瘍病理学部

ストレス誘導型p53-p31 comet複合体形成調節機構の解析

- 土生 敏行
京都大学 放射線生物研究センター

CDK阻害因子p15^{INK4b}誘導化合物の探索による新規MEK阻害剤JTP-74057(GSK1120212)の同定

- 曾和 義広、酒井 敏行
京都府立医科大学 院 分子標的癌予防医学

5-FUにより発生するDNA損傷に対する細胞応答機構

○北尾 洋之¹、藤中 良彦^{1,2}、飯森 真人¹、ムンフ
ボルド トール¹、中西 良太^{1,2}、山下 奈真²、松
岡 和明¹、掛地 吉弘²、前原 喜彦²

¹九州大学医学研究院がん分子病態学講座

²九州大学大学院 消化器・総合外科

RAFを介したフィードバックによるMEKリン酸化を抑制する新規アロステリックMEK阻害剤

CH5126766 (R05126766)

○石井 暢也¹、坂本 洋¹、新聞 信夫¹、曾和 義広²、
青木 裕子¹、酒井 敏行²

¹中外製薬・鎌倉研究所

²京都府立医科大学・院・分子標的癌予防医学

ワークショップ6

増殖因子・サイトカイン

モデルレーター

後藤 典子（東京大学医科学研究所 システム
生命）

深澤 秀輔（国立感染症研究所・生物活性物
質部）

難治性白血病細胞の増殖因子NM23とその受容体候補 蛋白質MUC1*を標的とした診断・治療法の開発

○角 純子、粕壁 隆

埼玉がんセンター・臨床腫瘍研究所

IL-6による胃癌-間質相互作用の制御

○川田 学、雨宮 昌秀、大庭 俊一、増田 徹

微生物化学研究所 沼津支所

TGF-betaはCD20の発現抑制を介してBリンパ腫の 増殖を抑制する

○川畑 公人、江幡 正悟、宮園 浩平

東京大学大学院医学系研究科分子病理学

EGFR-TKI耐性細胞に対するARQ197のMet阻害機 構

○大森 亨¹、鹿目 知子¹、門福 強樹¹、山岡 利光²、
市橋 陽子¹、廣瀬 敬²、足立 満²、西條 長宏³

¹昭和大学 腫瘍分子生物学研究所

²昭和大学 医学部 呼吸器アレルギー内科

³近畿大学 医学部 腫瘍内科学教室

膵癌におけるanti-CXCR2 Ab療法

○松尾 洋一、越智 靖夫、安田 顕、小出 修司、
舟橋 整、岡田 祐二、竹山 廣光

名古屋市立大学 医学部 消化器外科

ワークショップ7

耐性因子・感受性因子

モデルレーター

青木 裕子（中外製薬（株）研究本部創薬研
究第2部）

醍醐 弥太郎（滋賀医科大学医学部腫瘍内科）

PI3K/Akt経路遮断剤と微小管重合阻害剤の併用は、 細胞内セラミド代謝の制御を介して顕著な細胞死を誘 導する

○尾崎 恵一、河野 通明

長崎大院 医歯薬学総合研究科 細胞制御

多発性骨髄腫に対するHsp90阻害薬KW-2478とボ ルテゾミブの併用薬理作用

○中嶋 孝行¹、石井 俊彦¹、秋永 士朗²、曾我 史
朗¹、塩津 行正¹

¹協和発酵キリン株式会社 研究本部

²協和発酵キリン株式会社 開発本部

去勢抵抗性前立腺癌において、PI3K/Aktシグナル経 路は進展に伴い更に活性化される

○小坂 威雄、宮嶋 哲、菊地 栄次、城武 卓、大
家 基嗣

慶應義塾大学 医学部 泌尿器科教室

グリオーマにおけるMGMT発現調節による抗癌剤耐性 解除の可能性の検討

○高阪 真路¹、王 磊¹、谷地 一博¹、成田 拓人¹、
木村 太一¹、谷野 美智枝¹、西原 広史²、田
中 伸哉¹

¹北海道大学 院・医 腫瘍病理学分野

²北海道大学 院・医 探索病理学講座

グルコース飢餓環境下における小胞体ストレス応答 (UPR) 制御薬剤の作用機序の解析

○齋藤 さかえ¹、芳賀 直実¹、築茂 由則¹、新
家 一男²、富田 章弘¹

¹（財）癌研究会 癌化学療法センター

²（独）産総研 生物情報解析研究センター

ワークショップ8

DNA・テロメア・転写因子

モデルレーター

田原 栄俊（広島大学大学院医歯薬学総合研
究科 細胞分子生物学）

大谷 直子（（公財）がん研究会がん研究所
がん生物部）

テロメア蛋白質TRF1の染色体分配への関与

○大石 智一、清宮 啓之

癌研 化療セ 分子生物治療研究部

Galectin-3 binding proteinの作用と発現における NF-κBの関与

○野間 成人、清水 史郎、梅澤 一夫

慶應義塾大学 理工学部 応用化学科

E-box結合転写因子の結合抑制によるMYC下流遺伝子 の制御：がん抑制ピロールイミダゾールポリアミド

○永瀬 浩喜

千葉県がんセンター研究所 がん遺伝研究室

Telomere DSE-FRETを用いた、テロメア結合タン パク質TRF2の結合阻害剤の探索

○森田 博人^{1,2}、喜々津 彩²、清宮 啓之⁴、三好 龍
也^{1,2}、嶋本 顕²、新家 一男³、田原 栄俊²

¹広島大学 薬学部

²広島大学 大学院医歯薬学総合研究科

³（独）産業技術総合研究所

⁴（財）癌研究会癌化学療法センター

乳腺特異的GANP欠損マウスにおける乳癌発症機構の 解析

○桑原 一彦、阪口 薫雄

熊本大学 大学院生命科学研究所 免疫学

ワークショップ9

転移・浸潤

モデレーター

濟木 育夫 (富山大学和漢医薬学総合研究所)
川田 学 ((公財)微生物化学研究会 微生物化学研究所 沼津支所)

EGF刺激によるがん細胞遊走におけるCysLT1シグナリングの関与

○小林 大貴、田代 悦、井本 正哉
慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科

ハイブリッドリポソームによるヒト骨肉腫細胞の浸潤抑制効果

○北島 英樹、古水 雄志、後藤 浩一、上岡 龍一
崇城大学 大学院 応用生命科学専攻

小細胞肺がん転移におけるDLL4-Notchシグナルの臓器特異性に関する検討

○倉本 卓哉¹、後東 久嗣²、柿内 聡司¹、小川 博久⁴、三橋 惇志²、田畑 祥¹、佐藤 正大²、前川 洋一³、安友 康二³、西岡 安彦²、秋山 伸一¹、曾根 三郎^{1,2}
¹徳島大学HBS研究部腫瘍内科学分野
²徳島大学HBS研究部呼吸器膠原病内科学
³徳島大学HBS研究部生体防御医学分野
⁴徳島大学HBS研究部環境病理学分野

癌の進展におけるTGF-β誘導性EMTに関する検討

○斉藤 正夫、宮澤 恵二
山梨大学大学院医学工学総合研究部生化学

TGFβシグナル伝達系の活性化によりエルロチニブ耐性非小細胞肺癌細胞株は細胞遊走能の亢進を示す

○芹澤 昌邦¹、鈴木 淳子¹、成岡 茜¹、高橋 利明²、山本 信之²、洪 泰浩¹
¹静岡がんセンター研究所 新規薬剤開発評価
²静岡がんセンター 呼吸器内科

ワークショップ10

がん幹細胞

モデレーター

直江 知樹 (名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学)
松阪 諭 ((公財)がん研究会有明病院 消化器センター・化学療法科)

肝癌の腫瘍形態と幹細胞マーカーの意義

○田中 真二
東京医科歯科大学 肝胆臓・総合外科

BCR-ABL陽性白血病静止細胞に対するイマチニブ耐性：mTOR阻害剤エベロリムスおよびBEZ235による克服の可能性

○南 陽介、直江 知樹
名古屋大学 医学部 血液腫瘍内科

RNAiライブラリーを用いた膠芽腫がん幹細胞の造腫瘍性制御因子の探索

○船戸 洸佑、秋山 徹
東京大学 分子細胞生物学研究所

iPS細胞化による白血病の病態解析

○熊野 恵城、黒川 峰夫
東京大学 医学系研究科 血液・腫瘍内科

Hodgkin、Reed-Sternberg細胞の前駆細胞からなるHodgkin リンパ腫のSP分画はNF-κB阻害薬DHMEQの標的である

○堀江 良一¹、中島 誠^{1,2}、渡邊 真理子¹、梅野 富輝^{1,2}、梅澤 一夫³、渡邊 俊樹²、東原 正明¹
¹北里大学医学部血液内科
²東大院新領域創成科学研究科
³慶應義塾大学理工学部応用化学科

ワークショップ11

バイオマーカー・その他

モデレーター

登 勉 (三重大学大学院医学系研究科 病態解明医学講座 検査医学)
富田 章弘 ((公財)がん研究会がん化学療法センターゲノム研究部)

アリルスズを求核剤とする三成分連結反応と構造欠損型タモキシフェンの合成

○中田 健也、椎名 勇
東京理科大学

大腸癌の新規バイオマーカーとしてのIGF2 DMRのメチル化レベルの可能性

○能正 勝彦¹、馬場 祥史²、須河 恭敬¹、鈴木 拓¹、山本 博幸¹、足立 靖¹、萩野 周史³、篠村 恭久¹
¹札幌医科大学 医学部 内科学第一講座
²熊本大学大学院 消化器外科学
³ダナファーマー癌研究所

分子標的治療適応拡大のための個別化病理診断の確立

○西原 広史¹、菅野 宏美²、湯澤 明夏²、田中 伸哉²
¹北海道大学 大学院医学研究科 探索病理
²北海道大学 大学院医学研究科 腫瘍病理

Cancer Cell Informaticsを用いたPI3K阻害剤の効果予測バイオマーカーの探索

○且 慎吾、岡村 睦美、矢守 隆夫
財団法人癌研究会癌化学療法センター

高感度レクチンアレイを用いたATL細胞の糖鎖プロファイリング

○伊波 英克¹、池辺 詠美¹、藤田 裕子²、山田 雅雄²
¹大分大学 医学部 微生物学講座
²株式会社GPバイオサイエンス

ワークショップ12

マイクロRNA・その他

モデレーター

間野 博行 (自治医科大学ゲノム機能研究部)
落谷 孝広 (国立がん研究センター研究所分子細胞治療研究分野)

患者検体からの新しいがん細胞培養法とその応用

○井上 正宏
大阪府立成人病センター

microRNAによる治療戦略 —化学修飾および構造改変による効果増強を目指して—

○野口 俊助¹、赤尾 幸博²

¹岐阜大学 大学院 連合獣医学研究科

²岐阜大学 大学院 連合創薬医療情報研究科

悪性グリオーマに対する抗ポドoplanin抗体NZ-1の活性評価

○加藤 幸成¹、西岡 安彦²、阿部 真治³、水口 和生³、曾根 三郎²

¹山形大学 医学部 分子腫瘍マーカー

²徳島大学大学院 呼吸器・膠原病内科学分野

³徳島大学 医学部・歯学部附属病院 薬剤部

肝細胞癌に対する生体肝移植後の予後因子としてのmicroRNA発現の意義

○森田 和豊、調 憲、武富 紹信、本村 貴志、間野 洋平、武石 一樹、戸島 剛男、内山 秀昭、吉住 朋晴、前原 喜彦

九州大学 大学院 消化器・総合外科

細胞老化関連マイクロRNA miR-22による核酸抗がん剤の可能性

○福永 早央里、嶋本 顕、田原 栄俊

広島大学大学院医歯薬学総合研究科

ポスターセッション1 細胞死

モデレーター

馬島 哲夫 ((公財) がん研究会がん化学療法センター分子生物治療研究部)

慢性骨髄性白血病の病態形成と治療抵抗性獲得における骨髄腫瘍環境誘導性Galectin-3の重要性

○山本 未央¹、黒田 純也¹、芦原 英司²、古林 勉¹、前川 平³

¹京都府立医科大学 血液・腫瘍内科

²京都府立医科大学 細胞生理学

³京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部

ヒト悪性膠芽腫細胞株SF126細胞におけるp53依存性細胞増殖抑制のオートファジーの寄与

○坂本 康寛、加藤 俊介、高橋 昌宏、岡田 佳也、安田 勝洋、渡部 剛、今井 源、石岡 千加史

東北大学 加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野

大腸がんに対するカチオン性脂質含有ハイブリットリポソームの制がん効果

○日野 元貴、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

ASCによるヒト線維肉腫細胞HT1080の増殖抑制

○北沢 将人、谷口 俊一郎

信州大学大学院 医学系研究科 分子腫瘍学

神経内分泌腫瘍に対するsunitinib、sorafenibの抗腫瘍効果

○山村 真弘¹、平井 敏弘²

¹川崎医科大学 臨床腫瘍学

²川崎医科大学 消化器外科学

肝臓がんに対する焼酎粕パウダーのアポトーシス誘導機構

○扇谷 昌宏、古水 雄志、後藤 浩一、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2

がん遺伝子産物・転写因子

モデレーター

野口 耕司 (慶應義塾大学薬学部化学療法学)

腫瘍転移の標的：hnRNP-K

○がおらん^{1,2}、カウル スニル¹、ワダワ レヌー¹

¹ (独) 産業技術総合研究所

²筑波大学 生命環境科学研究科

CARF—ガン治療の標的候補

○シングルマニイ^{1,2}、カウル スニル¹、ワダワ レヌー¹

¹ (独) 産業技術総合研究所

²筑波大学 生命環境科学研究科

Triple negative breast cancer (TNBC) における新規増殖シグナル経路および治療標的分子同定の試み

○小松 正人¹、吉丸 哲郎¹、松尾 泰佑¹、中村 祐輔²、片桐 豊雅¹

¹徳島大学疾患ゲノム研究センター

²東大医科学研究所 ヒトゲノム解析センター

ヒトプロト型H-rasトランスジェニックマウスrasH2に対するBBN膀胱発癌

○武藤 智、堀江 重郎

帝京大学 医学部 泌尿器科

mtTFAは核でBCL2L1の発現を制御し漿液性卵巣がんにおける予後不良因子である

○秋山 正樹¹、和泉 弘人¹、栗田 智子²、山口 享宏¹、安庭 義浩¹、河野 公俊¹

¹産業医科大学医学部分子生物学

²産業医科大学医学部産婦人科学

MT1-MMP/Mint3は通常酸素下でHIF-1を活性化しマクロファージおよび癌細胞の解糖系を亢進させる

○坂本 毅治、清木 元治

東京大学医科学研究所・腫瘍細胞社会学分野

ポスターセッション3

増殖因子・サイトカイン

モデレーター

上仲 俊光 (エーザイ (株) オンコロジー創薬ユニット)

レスベラトロールのアザ誘導体はマクロファージ遊走阻止因子(MIF)の阻害作用をもつ

○藤田 至彦¹、田村 大介¹、青松 圭一¹、金田 裕靖¹、古田 一行¹、工藤 可苗¹、坂井 和子¹、永井 知行¹、松本 和子¹、木村 英晴¹、荒尾 徳三¹、大川原 正²、西尾 和人¹

¹近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室

²熊本保健科学大学保健科学専攻

活性変異型EGFRを発現するヒト非小細胞肺癌細胞におけるEGFR セリン・スレオニン残基のリン酸化機構

○河西 美保¹、小泉 桂一²、済木 育夫¹、櫻井 宏明¹

¹富山大学和漢医薬学総合研究所病態生化学

²富山大学和漢医薬学総合研究所漢方診断学

去勢抵抗性前立腺癌におけるangiotensin II type 1 receptorを介したCCL2の発現制御の検討

○城武 卓、宮嶋 哲、小坂 威雄、菊地 栄次、大家 基嗣

慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室

ケモカインCXCL16による大腸がんの肝臓および肺への相反する制御

○奇 知芸¹、櫻井 宏明¹、入村 達郎²、小泉 桂一^{1,3}、済木 育夫¹

¹富山大和漢研病態生化学

²東大大学院薬生体異物学

³富山大和漢研漢方診断学

VEGF-A/NRP1シグナルはGIPC1/Syx/RhoAを活性化することで悪性上皮癌細胞の生存と増殖を促進する

○吉田 亜佑美¹、瀬尾 美鈴^{1,2}

¹京都産業大学 工学研究科 生物工学専攻

²京都産業大学 総合生命科学 生命システム

骨髄腫分泌ケモカインMIP-1 α による破骨細胞分化促進効果

○西田 升三¹、椿 正寛¹、柳江 正嗣^{1,2}、山添 譲³、松岡 寛⁴

¹近畿大学薬学部薬物治療学研究室

²近畿大学医学部堺病院薬剤部

³近畿大学医学部附属病院薬剤部

⁴近畿大学医学部奈良病院薬剤部

JNKシグナル伝達経路はmTORC1の活性化を介してApc変異マウスの腸管腫瘍形成を促進する

○青木 正博¹、藤下 晃章²、武藤 誠²

¹愛知県がんセンター研究所分子病態学部

²京都大学大学院医学研究科遺伝薬理学

ポスターセッション4

血管新生・低酸素

モデレーター

掛谷 秀昭 (京都大学大学院薬学研究科医薬創成情報科学専攻)

Quasi *in vivo*条件下での細胞増殖阻害を指標とした新規化合物CH4938056の創製と分子標的MAP4の同定

○根東 攝、石井 暢也、佃 拓夫、青木 裕子
中外製薬株式会社 鎌倉研究所

YC-1を基本骨格としたHIF阻害剤の開発

○竹内 彩乃¹、潘 鉉承¹、口丸 高弘²、近藤 科江²、中村 浩之¹

¹学習院大学 理学部

²東京工業大学大学院生命理工学研究科

インデノピラゾール骨格を有する新規HIF-1阻害剤の開発

○峯岸 秀充、潘 鉉承、中村 浩之

学習院大学 理学部

IGF1R阻害剤による低酸素癌の増殖抑制

○平川 俊基、八代 正和、山田 靖哉、天野 良亮、木村 健二郎、大平 雅一、平川 弘聖

大阪市立大学大学院 医学研究科 腫瘍外科

HIF活性化細胞標的タンパク質による腫瘍組織の光イメージング

○門之園 哲哉¹、口丸 高弘¹、平岡 真寛²、近藤 科江¹

¹東京工業大学大学院 生命理工学研究科

²京都大学大学院 医学研究科 放射線腫瘍学

Betulinic acidによる低酸素誘導因子 HIF 阻害とその作用機序

○潘 鉉承、峯岸 秀充、中村 浩之

学習院大学理学部

ポスターセッション5

血管新生・低酸素・放射線

モデレーター

水沼 信之 ((公財)がん研会有明病院 化学療法科)

血管新生阻害剤TSU-68の悪性胸膜中皮腫同所移植モデルにおける抗腫瘍効果の検討

○テ バンチュン¹、埴淵 昌毅²、後東 久嗣²、柿内 聡司¹、倉本 卓哉¹、レ タンダー¹、矢野 聖二³、秋山 伸一¹、西岡 安彦²、曾根 三郎^{1,2}

¹徳島大学HBS研究部腫瘍内科学分野

²徳島大学HBS研究部呼吸器膠原病内科学

³金沢大学がん研究所腫瘍内科

StatinsによるRas/MEK/ERK及びRas/PI3K/Akt経路阻害を介した血管新生促進因子抑制効果

○椿 正寛¹、柳江 正嗣^{1,2}、山添 譲³、松岡 寛⁴、西田 升三¹

¹近畿大学薬学部薬物治療学研究室

²近畿大学医学部堺病院薬剤部

³近畿大学医学部附属病院薬剤部

⁴近畿大学医学部奈良病院薬剤部

チミジンホスホリラーゼによってチミジンから派生した糖の解糖系への移行

○田畑 祥^{1,3}、山本 雅達²、池田 龍二¹、古川 龍彦²、倉本 卓哉⁴、西岡 安彦⁴、曾根 三郎^{3,4}、秋山 伸一⁴

¹鹿児島大院・歯学総合・薬物動態制御学

²鹿児島大院・歯学総合・分子腫瘍学

³徳島大院・腫瘍内科学

⁴徳島大院・呼吸器膠原病内科学

炎症性血管新生を抑制する新しいがん治療薬開発の基礎研究

○渡 公佑¹、村上 雄一¹、河原 明彦²、鹿毛 政義²、桑野 信彦³、小野 真弓¹

¹九州大学 薬学研究院 創薬腫瘍科学

²久留米大学病院 病理部

³九州大学 薬学研究院 がん分子生物学

低酸素環境選択的がん細胞増殖阻害物質
furospinosulin-1の作用メカニズムと構造活性相関
○河内 崇志、荒井 雅吉、古徳 直之、小林 資正
大阪大学大学院 薬学研究科

癌細胞におけるPI3K阻害剤ZSTK474と放射線との
併用効果の研究

○関根 絵美子¹、安西 和紀^{1,2}、岡村 睦美³、吉
見 直^{3,4}、且 慎吾³、矢口 信一^{3,4}、榎並 淳平⁴、
矢守 隆夫³、岡安 隆一¹
¹放射線医学総合研究所粒子線生物グループ
²日本薬科大学 薬品物理化学分野
³癌研究会癌化学療法センター分子薬理部
⁴全薬工業株式会社 薬理研究部

ポスターセッション6 耐性因子・感受性因子

モデレーター
照井 康仁 ((公財) がん研究会がん化学療法
センター 化学療法科)

経口クラスI選択的HDAC阻害剤MGCD0103の
AML1/ETO AML選択的な抗腫瘍効果

○行木 大輔、増子 尋郎、杉浦 伸、山本 泰司、
南口 和久、松尾 憲一
大鵬薬品工業株式会社 創薬センター

Hsp90阻害薬は、HGFによるEGFR陽性肺がんの薬
剤耐性を克服する

○小泉 瞳、山田 忠明、矢野 聖二
金沢大学がん研究所腫瘍内科

Slugはclass IIIおよびIVaペプタチユプリンの転写活
性抑制を介してチユプリン作用薬の薬剤感受性を増強
する

○田村 大介^{1,2}、荒尾 徳三¹、青松 圭一¹、金田 裕
靖¹、古田 一行¹、松本 和子¹、工藤 可苗¹、坂
井 和子¹、永井 知行¹、木村 英晴¹、藤田 至彦¹、
小谷 義一²、西村 善博²、西尾 和人¹
¹近畿大学医学部ゲノム生物学教室
²神戸大学医学部医学研究科呼吸器内科学

シスプラチン耐性細胞株・オキサリプラチン耐性細胞
株におけるAurora B kinaseの検討

○安庭 義浩、和泉 弘人、秋山 正樹、山口 享宏、
Han Bin、Wu Ying、河野 公俊
産業医科大学 医学部

HER2遺伝子増幅乳癌におけるラパチニブのアポトーシ
ス誘導効果とBIM,サバイビンの関与の検討

○谷崎 潤子¹、岡本 勇¹、文田 荘一¹、岡本 渉¹、
西尾 和人²、中川 和彦¹
¹近畿大学 医学部 腫瘍内科
²近畿大学医学部ゲノム生物学室教室

ヒト化抗HGFモノクローナル抗体TAK-701は、
EGFR遺伝子変異を有する非小細胞肺癌のHGFによる
ゲフィチニブ耐性を克服する

○岡本 渉¹、岡本 勇¹、田中 薫¹、荒尾 徳三²、西
尾 和人²、福岡 正博³、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
³和泉市立病院 がんセンター

CNT1とRRM1の発現変化がGemcitabine耐性膀胱
細胞株の耐性を担っている

○南 謙太郎^{1,2}、古川 龍彦¹、山本 雅達¹、池田 龍
二²、小松 正治³、田畑 祥^{1,2}、秋山 伸一⁴
¹鹿児島大院 医歯研 分子腫瘍学
²鹿児島大院 医歯研 薬物動態制御学
³鹿児島大学 水産学部 食品資源利用学
⁴徳島大院 呼吸器膠原病内科

ポスターセッション7 ケミカルバイオロジー1

モデレーター
田代 悦 (慶應義塾大学理工学部生命情報
科学)

蛍光標識化アセトゲニンの収束的合成法の開発とその
細胞内動態

○小島 直人¹、矢守 隆夫²
¹大阪大学 大学院 薬学研究科
²(財) 癌研究会癌化学療法センター

ヒストンリシンメチル化酵素Set7/9阻害剤の発見と
その抗乳がん作用の可能性

○竹本 靖、伊藤 昭博、吉田 稔
理化学研究所 基幹研 ケミカルゲノミクス

5-deazaflavin誘導体によるSurvivin阻害作用

○及川 剛、浅井 章良
静岡県立大学大学院薬学研究科

ヘッジホッグおよびウィントシグナル阻害作用をもつ
天然物の探索

○石橋 正己
千葉大学 大学院 薬学研究院

細胞内に局在するタンパク質を標的としたプロテイン
ノックダウン技術の検討

○奥平 桂一郎¹、大岡 伸通¹、最上 (西巻) 知子¹、
橋本 祐一²、内藤 幹彦¹
¹国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部
²東京大学 分子生物学研究所

グアニン四重鎖を安定化するケージド低分子化合物の
創製

○中村 貴大¹、飯田 圭介¹、寺 正行¹、清宮 啓之²、
新家 和男³、長澤 和夫¹
¹東京農工大学 工学府 生命工学専攻
²(財) 癌研究会癌化学療法センター
³(独) 産業技術総合研究所

ポスターセッション8 ケミカルバイオロジー2

モデレーター
清水 史郎 (慶應義塾大学理工学部)

MET誘導物質の探索

○邊見 静香、小林 大貴、田代 悦、井本 正哉
慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科

タモキシフェン誘導体のプロテアソーム阻害作用の評価

- 長谷川 慎¹、安田 ゆかり¹、佐々木 隆造¹、中田 健也²、王 エンブン²、椎名 勇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東京理科大学 理学部 応用化学科

Geraniinはp53-Mdm2の結合を阻害する

- 立田 大輔、飯島 正富、百瀬 功
(財)微生物化学研究会 微生物科学研究所

サバイビンがEGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌においてEGFR-TKIによるアポトーシスに果たす役割

- 岡本 邦男¹、岡本 勇¹、岡本 渉¹、田中 薫¹、竹澤 健¹、西尾 和人²、中川 和彦¹
¹近畿大学医学部附属病院内科学腫瘍内科部門
²近畿大学医学部附属病院ゲノム生物学教室

がん細胞に発現する必須アミノ酸トランスポーター、LAT1を分子標的とする新規抗がん療法

- 安西 尚彦¹、木村 徹¹、遠藤 仁^{1,2}
¹杏林大学 医学部 薬理学教室
²ジェイファーマ株式会社

山菜由来のエンドパーオキシサイド化合物の抗癌作用メカニズムの解析

- 坂本 良美¹、油井 信弘²、土屋 英子³、大庭 俊一⁴、川田 学⁴、木村 賢一^{1,2}
¹岩手大学大学院 農学研究科
²岩手大学大学院 連合農学研究科
³広島大学大学院 先端物質科学研究科
⁴微生物化学研究会 微生物化学研究所沼津

ポスターセッション9

転移浸潤・マイクロアレイ

モデレーター

古川 龍彦 (鹿児島大学医歯学総合研究科分子腫瘍)

微生物由来マトリックスメタロプロテアーゼ阻害物質(MMPI)の検索と同定

- 秋澤 俊史、沖原 梨香、小嶋 絢、小西 元美
摂南大学 薬学部 臨床分析化学研究室

肺癌の骨転移を制御する新たな転写因子の同定とその機能解析

- レタン ダー¹、松尾 泰佑²、後東 久嗣¹、柿内 聡司¹、西岡 安彦¹、曾根 三郎¹、片桐 豊雅^{2,3}
¹徳島大学大学院 呼吸器膠原病内科学分野
²徳島大学大学院 疾患ゲノム研究センター
³東京大学 医科研

HIF-1阻害剤YC-1はがん細胞の代謝経路の変換(酸化的リン酸化→乳酸発酵)を阻害して転移病巣の形成を抑制する

- 原田 浩¹、朱 宇熹^{1,2}、板坂 聡²、平岡 真寛²
¹京大 生命科学系キャリアパス形成ユニット
²京大院医 放射線腫瘍学・画像応用治療学

NDRG1は胃癌の血管新生と転移と上皮間葉転換に関与する

- 村上 雄一¹、嬉野 浩樹¹、渡 公佑¹、桑野 信彦²、小野 真弓¹
¹九州大学 大学院薬学研究院 創薬腫瘍科学
²九州大学 大学院薬学研究院 がん分子生物

がんマイクロRNAクラスターMir17-92発現の生体内イメージングとがん治療への応用

- 佐藤 正大¹、西岡 安彦²、曾根 三郎²、大谷 直子¹
¹財団法人癌研究会 癌研究所 がん生物部
²徳島大学HBS研究部呼吸器膠原病内科学分野

ポスターセッション10

新規物質

モデレーター

新家 一男 ((独)産業技術総合研究所バイオメディシナル情報研究センター)

Spectomycin B1はSUMO E2を標的とする新規SUMO化阻害剤である

- 伊藤 昭博、吉田 稔
理研 基幹研 ケミカルゲノミクス

ジケトピペラジン型微小管重合阻害剤 Plinabulin の水溶性プロドラッグ開発研究

- 薬師寺 文華、山崎 有理、林 良雄
東京薬科大学 薬学部

新規Wnt/ β -cateninシグナル阻害剤AV-65の作用機序

- 八尾 尚幸¹、芦原 英司^{1,2}、長尾 里奈¹、林 慶紘¹、三浦 康生¹、平位 秀世¹、前川 平¹
¹京都大学 医学部 輸血細胞治療部
²京都府立医科大学 細胞生理学

ゴルジ阻害剤の探索を目的とした画像解析法の確立

- 大橋 愛美、矢守 隆夫
癌研・癌治療セ・分子薬理

出芽酵母をスクリーニングツールとした新規PI3K阻害剤の探索

- 西條 憲、石岡 千加史
東北大学 加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野

IBM-World Community Grid の分子イメージングを用いた TrkB 受容体に対する新規低分子阻害剤のスクリーニング

- 中村 洋子¹、菅波 晃子²、田村 裕²、星野 忠次³、福田 真佑¹、永瀬 浩喜⁴、中川原 章¹
¹千葉がんセ・研・がん先進治療開発研究室
²千葉大学大学院医学研究院生命情報科学
³千葉大学大学院薬学研究院薬品物理化学
⁴千葉がんセ・研・がん遺伝

ポスターセッション11 転移浸潤・細胞周期

モデレーター

秋永 士朗 (協和発酵キリン (株))

PI3K阻害剤ZSTK474によるin vivo G1アレストの可視化

○岡村 睦美¹、且 慎吾¹、吉見 直^{1,3}、井上 靖道²、今村 健志^{2,4}、矢守 隆夫¹

¹財団法人癌研究会癌化学療法センター

²財団法人癌研究会癌研究所

³全薬工業 (株) 中央研究所

⁴愛媛大学

ソラフェニブは肝細胞癌株のHGF誘導性上皮間葉移行を阻害する

○永井 知行^{1,2}、荒尾 徳三¹、古田 一行¹、金田 裕靖¹、工藤 可苗^{1,2}、青松 圭一¹、田村 大介¹、坂井 和子¹、木村 英晴¹、藤田 至彦¹、松本 和子¹、工藤 正俊²、西條 長宏³、西尾 和人¹

¹近畿大学医学部・医・ゲノム生物学教室

²近畿大学医学部・医・消化器内科

³近畿大学医学部

モノカルボン酸輸送体MCT1およびMCT4の発現とヒト肺がん細胞の浸潤能

○山口 享宏¹、和泉 弘人¹、安庭 義浩¹、秋山 正樹¹、浦本 秀隆²、河野 公俊¹

¹産業医科大学 医学部 分子生物学

²産業医科大学 医学部 第二外科学

Protein disulfide isomerase-mediated disulfide bonds regulate the activation and secretion of matrix metalloproteinase-9

○カーン モハマド ゴーラム マオラ^{1,2}、清水 史郎^{1,3}、川谷 誠¹、室井 誠¹、堂前 直¹、長田 裕之^{1,2}

¹理研 ケミカルバイオロジー研究基盤施設

²埼玉大学大学院 理工学研究科

³慶應義塾大学 理工学部 応用化学科

新規PDK1阻害剤DTCM-glutarimidelによるマウス悪性黒色腫細胞の浸潤抑制およびアノキス誘導

○兼田 亜弓、森田 侑子、伊藤 あゆみ、竹入 雅敏、梅澤 一夫

慶應義塾大学大学院 理工学研究科

ヒト悪性胸膜中皮腫におけるYAPを介した細胞増殖機構

○水野 鉄也^{1,2}、村上 秀樹¹、藤井 万紀子¹、石黒 太志^{1,2}、近藤 豊¹、赤塚 慎也³、豊國 伸哉³、横井 香平²、長田 啓隆^{1,4}、関戸 好孝^{1,4}

¹愛知県がんセンター研究所 分子腫瘍学部

²名古屋大学大学院 呼吸器外科

³名古屋大学大学院 生体反応病理学

⁴名古屋大学大学院 細胞工学

ポスターセッション12 バイオマーカー

モデレーター

且 慎吾 ((公財)がん研究会がん化学療法センター分子薬理)

乳癌に対するFGFR-2阻害剤の有用性

○柏木 伸一郎¹、八代 正和¹、青松 直撥¹、川尻 成美¹、池田 克実²、高島 勉¹、小川 佳成²、小野田 尚佳¹、石川 哲郎¹、平川 弘聖¹

¹大阪市立大学大学院 腫瘍外科

²大阪市立総合医療センター 乳腺外科

切除不能大腸癌における抗EGFR抗体Cetuximabの治療効果とE-cadherinの発現

○中本 健太郎、永原 央、野田 英児、八代 正和、前田 清、大平 雅一、石川 哲郎、平川 弘聖

大阪市立大学 医学部 腫瘍外科

EGFRチロシンキナーゼ阻害薬の治療効果と血中へパラン硫酸濃度の検討

○松本 和子¹、西尾 誠人²、坂井 和子¹、木村 英晴¹、荒尾 徳三¹、小泉 史明³、池田 徳彦⁴、笠原 寿朗⁵、西尾 和人¹

¹近畿大学医学部ゲノム生物学教室

²癌研究会有明病院呼吸器内科

³国立がんセンター中央病院

⁴東京医科大学第一外科

⁵金沢大学付属病院呼吸器内科

膵臓癌の血漿中血管新生関連分子の検討

○木村 英晴¹、荒尾 徳三¹、松本 和子¹、古田 一行¹、工藤 可苗^{1,2}、永井 知行^{1,2}、坂本 洋城²、北野 雅之²、工藤 正俊²、西尾 和人¹

¹近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室

²近畿大学 医学部 消化器内科教室

マウス膵癌モデルにおける腫瘍間質マクロファージおよび血管内皮細胞を標的とした新規ナノ粒子の特異的デリバリー

○横井 健二¹

¹メソディスト病院研究所

²MDアンダーソンがんセンター

ポスターセッション13 腫瘍免疫・幹細胞

モデレーター

西岡 安彦 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部)

腫瘍新生血管を標的としたがんペプチドワクチンOTS11101の第1相試験

○清田 秀美¹、倉田 宝保¹、藤阪 保仁¹、佐藤 太郎¹、宮崎 昌樹¹、林 秀敏¹、武田 真幸¹、岡部 崇記¹、田中 薫¹、角田 卓也²、中川 和彦¹

¹近畿大学 医学部 内科学教室腫瘍内科部門

²オンコセラピー・サイエンス株式会社

抗ポドoplanin抗体NZ-1の悪性胸膜中皮腫に対する抗体依存性細胞障害活性と抗腫瘍効果

- 西岡 安彦¹、阿部 真治²、加藤 幸成³、木宿 昌俊²、川添 和義²、黄 俊¹、埴淵 昌毅¹、水口 和生²、曾根 三郎¹
¹徳島大学大学院 呼吸器・膠原病内科学分野
²徳島大学病院 薬剤部
³山形大学 医学部 分子腫瘍マーカー

酪酸菌による好中球からのTRAIL誘導とその抗腫瘍効果の検討

- 神農 雅秀^{1,2}、堀中 真野¹、酒井 敏行¹
¹京都府立医科大学医学部分子標的癌予防医学
²京都府立医科大学医学部泌尿器外科学

ニッチ線維芽細胞は胃癌幹細胞様SP細胞の腫瘍形成を亢進させる

- 長谷川 毅、八代 正和、青松 直撥、平川 俊基、松岡 順子、冬廣 雄彦、加藤 幸裕、柏木 伸一郎、櫻井 克宣、久保 尚士、田中 浩明、六車 一哉、大平 雅一、平川 弘聖
大阪市立大学大学院 腫瘍外科

ランチョンセミナー1

進行再発大腸癌に対する治療の新たな進歩

- モデレーター
杉原 健一 (東京医科歯科大学大学院 腫瘍外科学分野)
○高橋 慶一
がん・感染症センター都立駒込病院 外科

ランチョンセミナー2

非小細胞肺がんの新規分子標的治療の最新の動向

- モデレーター
西尾 和人 (近畿大学医学部 ゲノム生物学教室)
○中川 和彦
近畿大学医学部 内科学教室 腫瘍内科部門

ランチョンセミナー3

イレッサが教えたものーEGFR遺伝子変異, 検査法開発, 臨床試験, 日本人の遺伝的特性ー

- モデレーター
宝来 威 ((公財) がん研究会有明病院 呼吸器内科)
○萩原 弘一
埼玉医科大学病院 呼吸器内科

ランチョンセミナー4

Treatment Strategy with Biomarker for mCRC

- モデレーター
末永 光邦 ((公財) がん研究会有明病院 消化器センター 消化器内科 化学療法担当)
○Sabine Tejpar
Department Internal Medicine, Gastrointestinal Oncology Unit, UZ Gasthuisberg, UZ Leuven

ランチョンセミナー5

癌免疫療法の現状と展望

- モデレーター
土岐 祐一郎 (大阪大学 消化器外科)
○田原 秀晃
東京大学医科学研究所 先端医療研究センター

ランチョンセミナー6

Contrasting effects of VEGF pathway targeting antibodies and TKIs, with or without chemotherapy, on microscopic versus metastatic disease

- モデレーター
松阪 諭 ((公財) がん研究会有明病院 消化器センター・化学療法科)
○Robert S. Kerbel
Canada Research Chair in Tumor Biology, Angiogenesis and Antiangiogenic Therapy Sunnybrook Research Institute University of Toronto

基調講演1

がん抗体療法の進歩—抗CCR4抗体を中心に—

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)

演者 上田 龍三 (名古屋市立大学大学院 医学研究科)

上田先生には、基礎研究から臨床への橋渡し研究としてトランスレーショナルリサーチ(TR)の観点から独自に取り組んで来られたCCR4を標的とした抗体療法の臨床開発について産学連携の視点も含めて概説して頂いた。

成人T細胞白血病(ATL/HTLV-1)は、1977年にUchidaらにより報告され日本南部に多い疾患でレトロウイルスの一種でヒトT細胞白血病ウイルス-1が原因とされ、難病の一つである。有効な治療法がない中で、上田先生らのグループがATL細胞に発現される格好の分子標的としてCCR4の意義を検証し、それに対する特異抗体が治療的に有効であることを確認し、産学連携によって臨床開発を進め、ついに本年4月にATL治療薬として国内承認申請するに至った。2012年には承認となるこ

とが期待されている。(図1)。TRの推進には資金面、人材面、施設面における基盤が整っていないが、欧米に比べて本邦の基盤整備は著しく遅れており、そのような中で産学連携を活用し、成果をあげたことは画期的である。

治療的な観点からCCR4を分子標的とした科学的根拠とその展開、CCR4に対する抗体作製と臨床応用を目指した抗体製剤化の工夫、in vitro及び前臨床におけるADCC活性の検証などをいかに進めたか、苦労話を交えて紹介があった(図2)。製薬企業との連携にて臨床試験を展開し、CCR4抗体医薬品の毒性、有効性に関する取り組みが紹介された。抗体医薬品は分子標的治療の大きな根幹をなしており、欧米中心に臨床開発されている中でCCR4抗体の承認申請が欧米に先駆けて本邦で

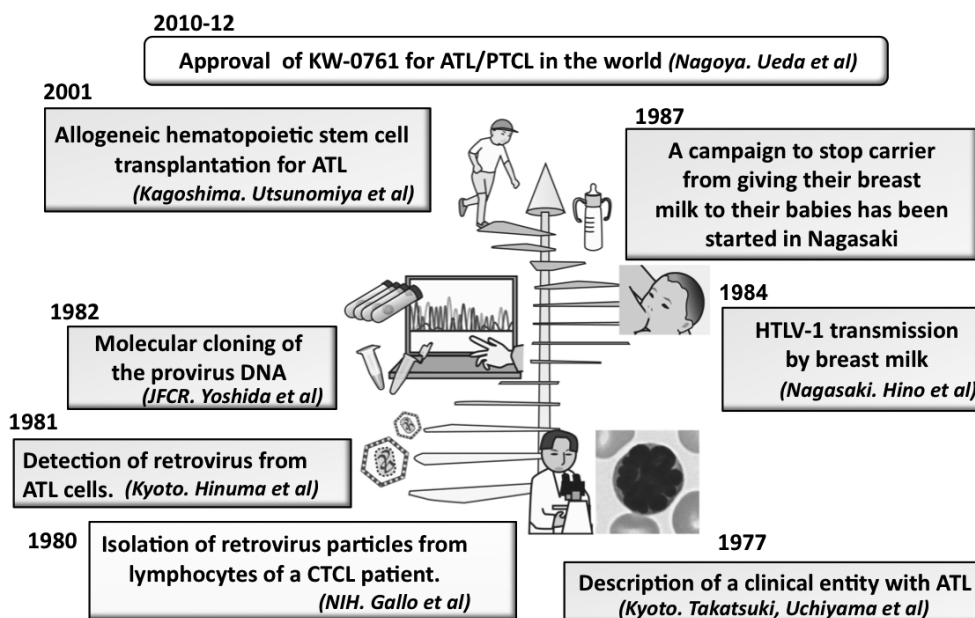


図1：成人T細胞白血病・リンパ腫の発見から研究・治療の進捗状況

なされた意義は極めて大きい (表1)。本邦から今後とも、がん分子標的薬の臨床開発に際してその

ノウハウが大きく役立つしていくものと思われる。

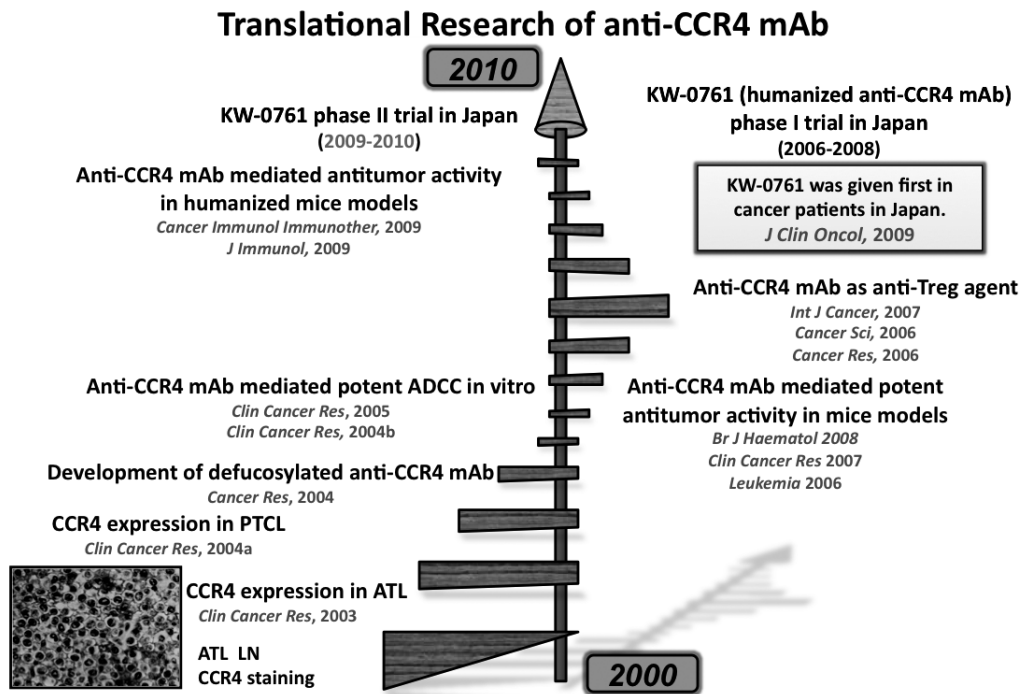


図2：抗CCR4抗体を用いたこの10年間のTR研究

表1：FDA及び国内で抗体薬として承認された時期からみたDrug Lag

標的分子	一般名	商品名	適応(FDA承認年)	Drug Lag	国内承認年 薬価収載
EGFR	セツキシマブ	アビタックス	大腸癌(2004) 頭頸部(2006)	4年 *	2008.9 未承認
EGFR	パニツムマブ	Vectibix	大腸癌(2006)	*	未承認
HER2	トラスツズマブ	ハーセプチン	乳癌(1998) 術後補助(2008)	3年 同時	2001.6 2008.2
VEGF	ベパシズマブ	アバスタチン	大腸癌(2004) 非小細胞肺癌(2007) 乳癌(2008)	3年 2年 *	2007.6 2009.11 未承認
CD20	リツキシマブ	リツキサソ	B細胞リンパ腫(1997)	4年	2001.8
CD20	イブリツモマブ・チウキセタン	ゼハリン	B細胞リンパ腫(2002)	6年	2001.8
CD20	トシツモハマブ・ヨウ素 ¹³¹ I	Bexxar	B細胞リンパ腫(2003)	*	未承認
CD33	ゲムツズマブ・オゾガマイシン	マイロターグ	急性骨髄性白血病(AML) (2000)	5年	2005.9
CD52	アレムツズマブ	Campath	B細胞性慢性リンパ性白血病 (B-CLL)(2001)	*	未承認
CCR4			成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)		2012?



基調講演2

分子標的薬時代における基礎的がん研究の使命

モデレーター 河野 公俊 (産業医科大学)

演者 野田 哲生 (公益財団法人がん研究会)

第15回日本分子標的学会学術集会の開幕を飾る基調講演2は、公益財団法人がん研究会がん研究所所長の野田哲生先生による御講演でありました。野田先生は、発がんモデル動物を駆使したがんの病態解析で多くの業績を挙げられています。さらに、日本癌学会の理事長であり、日本のがん研究を統合しけん引されているオピニオンリーダーとしてのお立場で、我が国のがん研究成果を患者さんまでとどけていくためのシステムの問題点を抽出し、その原因解明に基づく解決に向けた提言をされています。昨年、日本癌学会終了後に門田守人会長とともにがん制圧をめざした日本癌学会「大阪宣言2010」をまとめられています。この基調講演では具体的な問題点を抽出提示され、その1つ1つの原因を考察し、いかに解決していくべきかを学会員にお示しいただきました。

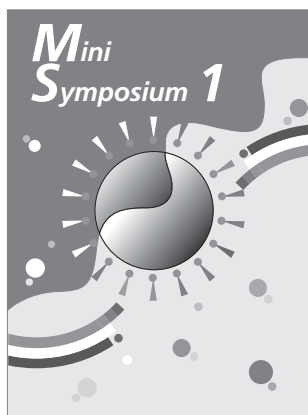
今日のような多くの分子標的薬剤が臨床応用される時代が来ることがまだ予期されない時代から、日本の基礎的がん研究はかなりすぐれた研究成果を発信していたにもかかわらず、その後の基礎と臨床をつなぐトランスレーション研究を基盤にした治療研究の貢献が立ち遅れた感が否めないことをとりあげられ、いくつかの問

題を提起されました。さらに、基礎研究の成果を創薬につなげる日本の研究システムをみると、至る所に弱点があり、この事実は現在まで日本発の分子標的薬が臨床応用されていないことから明らかであると指摘されました。主たる原因として縦割り行政に象徴されるように公的な研究支援体制にまとまりがないこと、研究の各段階でそれを次の段階へ進めるための支援組織体制の不備や、さらには国としてがん対策にきちんとしたオピニオンがないことなどを挙げられました。

講演の中では、最新の先生の研究成果として、Tacc3についても報告されました。細胞分裂に関わるこの分子の機能解析を進め、その発現抑制により多極紡錘形成による分裂停止から細胞死を誘導できること (図1)、*in vivo*においても腫瘍の退縮を引き起こすことから、新しい分子標的の可能性を紹介されました。このような基礎研究の成果を、橋渡し研究から阻害剤スクリーニング、そして分子標的薬の開発へとつなげる仕組みの構築がこれからの本学会にとっても分子標的研究を加速させるために重要であることを認識させられる講演でありました。



図1



ミニシンポジウム1 バイオマーカー

モデレーター 西尾 和人 (近畿大学)
川谷 誠 (理化学研究所)

本学会会長 山口俊晴先生より、本学会集会のメインテーマ「がん分子標的治療薬の実力と未来」を語るに、「バイオマーカー」は外せないというようなお言葉をいただき、ミニシンポジウムを企画した。もちろん、分子標的薬の開発に関わるバイオマーカーは多岐にわたり、すべてを網羅することは叶わないので、本ミニシンポジウムでは、基礎、臨床、あるいはその両者の橋渡しの研究について、ピンポイントで発表をお願いした。

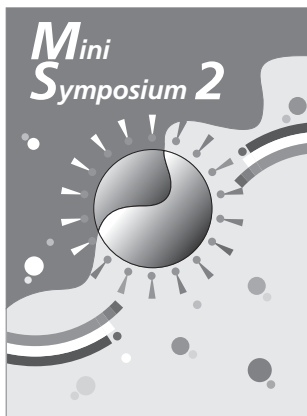
荒尾 (近畿大学) は、EMTの概念と最近の議論 (Ledford H, Nature 2011) を紹介するとともに、①EMT因子の予後因子としての意義、②EMT因子の薬剤効果予測バイオマーカーとしての意義 (耐性を含む)、③EMTを標的とする分子標的薬開発の可能性 について最近の知見を基に紹介した。本学会 (研究会) の領域カテゴリー「転移・浸潤」に相当する分野での進展と考えられる。

安田 (東京医科歯科大学) は「オンチップ・テクノロジーを用いたCTC計測の最前線」のタイトルで、CTC技術の現状と最先端研究の紹介があった。従来用いられる磁気ビーズ法などの原理、限界等がまとめられ、現在開発中のCTC技術についての紹介があった。現在の方法としては、磁気ビーズ法、マイクロポスト法、サイズ分画法、テロメスキャン法等がある。紹介されたオンチップCTCは、画像識別型オンチップセルソーターで、迅速にシームレスに全血から遺伝子検査まで、卓上で実施できる。臨床からの要望は強い分野だけに、実地へのプロセス、知的所有権等

のつっこんだ質問等もあり、早期の実地応用への期待・反響が大きかった。

吉野 (国立がん研究センター東病院消化器内科) は「大腸癌KRAS遺伝子検査—国内外の現状と将来展望」というタイトルでの報告を行った。抗EGFR抗体の使用に際してのKRAS遺伝子検査の臨床的な意義を臨床試験結果をもとに解説した。また、我が国における大規模KRAS遺伝子に関する「大腸がんにおけるKRAS遺伝子変異率の検討」研究結果の報告と、マイナー変異の取り扱い、保険、2000点問題、複数の体外診断薬承認による競争原理の必要性などについて言及され、バイオマーカーの検査が臨床の場で用いられる場合に生じる様々な状況が説明された。分子標的薬のバイオマーカーの臨床応用の展望と検討課題が臨床現場から提示された。

バイオマーカー開発に関わる基礎から臨床でのトピックスを取り上げ、その状況を本ミニシンポジウムで議論することができた。がん分子標的治療薬の実力と未来を companion diagnosis の観点から議論することができたと考えている。



ミニシンポジウム2

Cancer stem cell

モデレーター 森 正樹 (大阪大学大学院医学系研究科消化器外科)
藤田直也 ((公財) がん研究会がん化学療法センター)

がんにも幹細胞様細胞 (Cancer Stem Cell; CSC) が存在し、そのCSCが分化することで腫瘍組織の多様性を生み出していると考えられている。この概念は古くから提唱されてきたが、近年の細胞分離技術の向上により、その実態が徐々に明らかにされつつある。本ミニシンポジウム2では、CSC研究を精力的に進められている中山敬一先生 (九州大学)、平尾敦先生 (金沢大学)、永野修先生 (慶応義塾大学) の各先生をお招きし、CSCの維持機構など最先端の研究成果を披露していただくと共に、その成果についての質疑応答を行った。

まず中山先生からは、がん幹細胞の特徴であり正常組織幹細胞でも認められている細胞周期の静止期 (G0期) に維持される分子機構に関する発表がなされた。G0期維持には、G0期への進行を抑制するc-Mycの分解が重要であり、このc-Mycのユビキチン依存性分解を行なうユビキチンリガーゼFbxw7がG0期進行を促していることについて、コンディショナルノックアウトマウスを作製することにより証明されていた。実際の白血病幹細胞においても、Fbxw7を欠損させるとG0期から増殖期に移行した白血病細胞前駆細胞の増加と白血病幹細胞の枯渇が起きることを証明されており、Fbxw7が白血病幹細胞のG0期維持に重要であることが示唆されていた。但し、この白血病幹細胞におけるFbxw7の欠損は個体死につながる為、Fbxw7欠損に伴う増殖期移行により増加した白血病細胞前駆細胞の減少が必要であり、この減少は抗がん剤を併用することにより可能であり、Fbxw7抑制と抗がん剤の併用療法

が完全寛解につながることも合わせて講演されており、聴衆の大きな関心をよんでいた。

次に平尾先生からは、造血幹細胞におけるPI3K / Akt / FoxO / mTORシグナル経路に関する概説がなされた。この経路は線虫でも保存されており、FoxOの線虫ホモログであるDAF-16の活性化は長寿命形質と共に酸化ストレスに抵抗性を示すこと、Aktはこの経路を負に制御していることから、この経路が造血幹細胞のG0期維持に重要な役割を果たしていることが示唆されていた。今回の講演では、FoxOと同様にAktの下流にあり、阻害剤であるラパマイシンにより寿命延長効果が報告されているmTORに焦点を絞って研究成果を披露されていた。まずmTORの基質であるS6タンパク質のリン酸化でmTORの活性を検討すると、幹細胞ではmTORの活性が低いことが見いだされ、mTORの活性が上昇すると活性酸素 (ROS) が上昇し、その結果、幹細胞の機能不全が生じることを報告されていた。mTORにはRaptorが含まれるmTOR Complex 1 (mTORC1) とRictorが含まれるmTOR Complex 2 (mTORC2) が存在するが、このうちRaptorをノックアウトするとAMLの発症が抑制されるが、Raptorの発現を戻すとAMLが発症することを報告されていた。このような結果から、FoxOと同様にmTORシグナルを制御することによってもAMLの発症をコントロールできることが示唆されており、新たながん幹細胞維持機構として注目を浴びていた。

最後に永野先生から、がん幹細胞マーカーとして注目されていたCD44の機能に関する講演がなされた。胃がん自然発症マウスモデルなどを

用いて細胞内活性酸素 (ROS) 濃度を調べた結果、CD44陽性細胞ではROS量が少ないこと、さらにCD44ノックアウトマウスと胃癌自然発症マウスを交配することにより得られたマウスでは胃癌の増殖及び進展が抑制されることをまず発表されていた。CD44にはいくつかのVariant isoformが存在することが知られているが、特にvariant 9 (v9) を含むアイソフォームをがん幹細胞が発現しており、このv9を発現しているとROSが少ないこと、さらに、v9を含むCD44がシスチントランスポーターであるxCTを安定化させ、その結果、細胞内グルタチオン濃度が上昇してROSを抑制していることを報告していた。xCT阻害剤として知られる抗リウマチ薬sulfasalazineが腫瘍形成を抑制することも同時に示されていた。以上より、CD44はがん幹細胞におけるROS回避機能に関与しており、何故がん幹細胞が治療抵抗性を有しているかの分子機構の一端が明らかになったと報告されていた。CD44は多くのがんのCSCマーカーとして知られており、機能との相関が明らかになったという意味で、多くの聴衆の関心を集めていた。



シンポジウム1 臨床から見た分子標的薬剤の実力と問題点

モデレーター 瀧内比呂也（大阪医科大学附属病院化学療法センター）
宝来 威（（公財）がん研究会有明病院呼吸器内科）

分子標的治療薬の開発が進み、新しい薬剤が次々と臨床に応用されている。本シンポジウムは今回の学術集会のメインテーマ「がん分子標的治療薬の実力と未来」のもとに、臨床サイドから分子標的治療薬の成果を明らかにするとともに、その限界や臨床上的問題点を提起し、研究者へフィードバックをしようと企画された。

臨床の第一線で活躍中の5名の演者から、基礎研究者や多岐の分野にわたる聴衆のために、それぞれの臓器の疾患についてわかりやすい解説と、その治療体系に占める分子標的治療薬の現状についての発表があった。

薄井（東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科）は慢性骨髄性白血病における分子標的治療について講演した。BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）Imatinibが、interferon- α との国際的の第III相比較試験（IRIS試験）に勝ち、慢性骨髄性白血病-慢性期の第一選択薬となり、今年で10年になる。IRIS試験でimatinibに割り付けられた患者群の8年-長期成績では、分子遺伝学的効果は86%に達し、無イベント生存率と全生存率は、それぞれ81%と85%と抗白血病効果の持続が示された。しかし、この間に3~4割の患者は、Imatinib治療に不耐容あるいは耐性となることも分かってきた。Imatinib耐性の原因の多くは、BCR-ABL癌遺伝子の点突然変異によりBCR-ABLキナーゼドメインに構造変化が生じて、imatinibの抗白血病効果が失われることに由来している。こうしたimatinib耐性を克服すべく多くの第二世代TKIが精力的に開発され、なかでもdasatinibとnilotinibは、imatinib耐性慢性骨髄性白血病の治療薬として既

に臨床応用されている。これら2つの薬剤は、慢性骨髄性白血病-慢性期の初回治療としてimatinibとの比較試験が施行され（DASISIONおよびENESTnd試験）、2011年ASCOにおいて24ヵ月の成績として、分子遺伝学的効果がimatinibを上回ることが示され、本邦でもdasatinib、nilotinibは初回から使用が可能となった。これらのBCR-ABL-TKI薬は、T315I変異には無効であるが、この変異に有効な新規分子標的薬剤も既に開発され、慢性骨髄性白血病に対する分子標的薬は更に進歩する可能性が期待できると強調した。

朴（聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学）は、消化器癌に対する分子標的薬の現状と展望について講演した。これまで、消化器領域ではGISTに対するImatinib、Sunitinib、胃癌に対するHercetpin、大腸癌に対するBevacizumab、Cetuximab、Panitumumab、膵癌に対するErlotinib、肝癌に対するSorafenibなどがGlobalの第III相比較試験にて優越性を示し、日常診療に導入されるようになった。その一方で、胃癌においてBevacizumabの第III相試験が優越性を示せなかったことをうけて、Sunitinib、Sorafenibなどの小分子のmultiple-TKIの胃癌に対する開発が止まっている。現在、胃癌だけでもEvelorimus、Lapatinib、Ramucirumab、Cetuximab、Nimotuzumab、ARQ197といった新薬の臨床試験が展開されているが、これまでの臨床試験の成否から、1) 抗体製剤のように併用による毒性が少ないこと、2) Imatinibにおけるc-kit変異やtrastuzumabにおけるHer-2過剰発現などのバイオマーカーを有すること、が今後の新薬開発にとって重要であると推

察される。また、神経内分泌腫瘍に対するEvelorimusやSunitinibの有効性は報告されているが、食道癌や胆道癌などの希少疾患に対する新薬の開発は遅れているのが問題点としてあげられる。今後の新薬開発においては、これまでの疾患単位からバイオマーカー単位へのパラダイムシフトを検討することが重要であるが、発癌過程の不明な胃がんにおいてはOncogene Addictionを発見することは困難であり、分子標的治療薬の併用やmultiple-TKIによる可能性を強調した。

大家（慶應義塾大学医学部 泌尿器科）は腎細胞癌に対する分子標的治療の現況とその理論的根拠について講演した。腎癌は抗癌剤や放射線治療の効果が悪く、またサイトカイン療法（インターフェロン・インターロイキン2）でも有効率は15～20%程度である。日本では腎癌に対して2008年にsorafenibとsunitinibが、次いで2010年にmTOR阻害薬であるeverolimusとtemsirolimusが認可された。大家は、これらの薬剤の治療効果が腎細胞癌の治療に大きな変革をもたらしたこと、そして腎癌の発癌に関わるvon HippelLindau（VHL）腫瘍抑制遺伝子の変異による不活化で転写因子であるhypoxia-inducible factorの恒常的活性化がおり、VEGFが誘導されるため腎細胞癌は血管新生が顕著であり、この豊富な血管をターゲットにしていること、また、腎細胞癌においてmTORの上流シグナルであるAktの活性化などその作用機序についても報告した。しかし、分子標的治療薬は腎癌の生存期間の延長をもたらしたが、未だ治療が期待できない。選択される薬剤は増加したが、至適投与量の決定、副作用のマネジメント、耐性化時の対応など臨床での課題が山積していることを強調した。

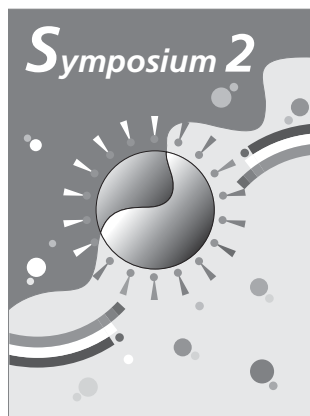
伊藤（がん研有明病院 乳腺センター 化学療法科）は、乳癌に対する分子標的治療薬の現状について講演した。乳癌にはその細胞発生由来による亜型分類（luminal A、luminal B、HER2-enriched、basal-like）があり、その分類に基づいて治療が行われる。HER2-enriched subtype

では、HER2受容体を標的とした抗体薬であるtrastuzumabが早期乳癌および転移乳癌における生存改善をもたらし、単独あるいは抗癌剤との併用で用いられる標準的治療薬である。また、tubulin阻害剤との抱合体であるtrastuzumab-DM1はtrastuzumab耐性乳癌にも有効である。HER2 tyrosine kinase阻害薬であるlapatinibはカペシタビンとの併用が行われているが、脳転移にも効果があり、やはりHER2陽性転移乳癌の標準治療のひとつである。PARP-1阻害剤であるiniparib、olaparib、veliparibはsDNA修復阻害を介してBRCA1変異乳癌細胞を有するbasal-like乳癌に効果を示す。VEGFRに対する抗体であるbevacizumabは化学療法との併用により無進行期間の改善が示されたが、生存率への寄与の観点から有用性が再考されている。アロマターゼ阻害剤抵抗性乳癌に対してmTOR阻害剤であるeverolimusはtamoxifenとの併用により生存が改善する。多くの分子標的治療薬が創出されるなか、効果予測がより確実に可能なbiomarkerの同定の必要性が高まっている。乳癌病型分類に基づいて、分子標的治療薬の特徴を把握した上で、従来の殺細胞性抗癌剤の適正な位置づけを再評価する必要があることを強調した。

西尾（がん研有明病院 呼吸器内科）は、近年進行IV期非小細胞肺癌の生存率が大幅に改善したことを示し、その理由として上皮成長因子受容体阻害剤（EGFR-TKI）が肺癌に対する薬物療法に導入されたことを中心に講演した。EGFR-TKIは臨床的に腺癌、非喫煙者に著効例が多く、その後、効果に関連するEGFRの活性化遺伝子変異が発見され、さらにこの活性化型変異がEGFR-TKIの効果予測因子であることが臨床試験で確認された。現在ではEGFR-TKIはEGFRの遺伝子変異によるoncogene addictionを標的とした薬剤と考えられている。改定された肺癌診療ガイドラインでも、EGFR遺伝子変異の有無で治療選択をすることが推奨されている。また、肺癌においてはEML4-ALK融合遺伝子が発見され、強力なoncogenic driverであることが示された。それを標

的とするALK阻害剤が注目され、第I相試験でALK肺癌に劇的な臨床効果が示され、ALK融合遺伝子の有無による治療選択が現実的となっている。西尾はこれらの分子標的薬剤の2011年ASCOでの最新の報告を紹介するとともに、米国では多数の施設の共同で大規模なoncogene driversの検索が始まっており、日本の立ち後れを取り戻すために、わが国において基礎と臨床とそれぞれの連携が不可欠であることを強調した。

分子標的治療薬の導入により、それぞれの臓器で著しい予後の改善が示されたが、耐性化の解明、新しい標的の検索、それに対する新薬の開発など課題も見えてきて、今後の方向性が伺われたシンポジウムであった。



シンポジウム2 新規分子標的薬

モデレーター 井本 正哉 (慶應義塾大学工学部生命情報学科)
高橋 俊二 ((公財) がん研究会有明病院化学療法科)

がん治療における分子標的薬の急速な進歩と発展に見られるように、分子標的薬剤は夢の薬として常に多くの期待と注目を浴びてきた。次々と発見された標的に対する薬剤の開発が進み、その臨床試験も活発に行われている。そのような背景のもと、本シンポジウムでは今後その開発が期待される新規分子標的薬のうち、小分子化合物3題と抗体薬2題について発表がなされ、最終日の最後のセッションにも関わらず会場はほぼ満席で、活発な討論がなされた。

戸井 (京大・院・医) はmTORの分子標的としての意義を発表した。抗HER2療法の耐性機構のひとつにmTORの関与が指摘されていることからmTOR阻害剤が種々の臨床試験が進行しており、さらにホルモン療法の効果増強に関しても色々と検討されている。戸井は術前の乳がん患者ではmTORの阻害剤everolimus (RAD001) がaromatase阻害剤letrozoleとの併用療法で顕著に抗腫瘍効果が増強されること、再発性の乳がんではtamoxifenとの併用効果が確認されたことを報告した。さらにHER2陽性乳がんに対するeverolimusとtrastuzumabとの併用試験が行われていることなど、mTOR阻害剤の有効性と今後の可能性についての報告が行われた。

坂本 (中外製薬) らは新規選択的ALK阻害剤CH5424802について報告した。ALK (Anaplastic lymphoma kinase) はある種のがんにおいて染色体点座、遺伝子増幅、および点変異といったがん特有の遺伝子異常によって恒常的に活性化されるtyrosine kinaseである。坂本らはスクリーニングによって新規骨格を有するALK阻害剤を見

いだし、誘導体展開することでALK選択的阻害剤CH5434802を取得した。さらにCH5434802はALK融合遺伝子を有する非小細胞肺癌細胞株などについて*in vitro*、*in vivo*で抗腫瘍効果を示すことが報告されたが、興味深いことにCH5434802はALKのゲートキーパー残基のL1196M点変異体にも有効性を示していた。現在日本で第I/II相の臨床試験中であり、その結果が待たれる。

益屋 (国立がん研究センター) らは抗がん剤としてのPARP阻害剤の作用機構解析について報告した。ポリ (ADP-リボース) 合成酵素 (PARP) の阻害剤はBRCA遺伝子変異を有する乳がんや卵巣がんの高い有効性が示されたが、BRCA遺伝子変異を有する細胞株のなかにCytotoxic作用とともにCytostatic作用が顕著な細胞株が存在することを見いだした。Cytostatic作用はDNA修復阻害に基づく致命的DNA損傷によるCytotoxicな作用とは異なり、転写やエピジェネティック制御を作用点とすることが報告された。これまでのPARP-1、-2に加えてPARP-3やtankyraseも抗腫瘍効果の標的分子となることが示されるなど、PARP阻害剤の作用機序や効果規定因子について興味深い報告がなされた。

和田 (第一三共) らは破骨細胞阻害剤であるreceptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) 抗体について報告した。RANKLは破骨細胞の形成・活性化・生存因子であり、破骨細胞が骨転移の成立・進行に重要な働きをしていることから、各種骨転移マウスモデルにRANKL阻害剤を投与したところ、がんの増殖抑制及び骨転移の進展抑制が認められた。続いて骨転移を有する進行

乳がん、骨転移を有するホルモン不応性前立腺がん、およびその他の固形癌・骨髄腫患者を対象とした第III相臨床試験において、抗RANKLヒト型抗体denosumabはzoledronateと比較して骨関連事象の発現リスクを有意に低下させることが報告され、日本でも承認申請がなされている。またRANKLが乳腺の発がん抑制に関与する可能性等が報告されており、今後の進展が期待される。

徳留（ブリストルマイヤーズ）らは抗細胞障害性T細胞抗原4（CTLA-4）抗体について報告した。CTLA-4はT細胞に発現して抗原提示細胞のB7と結合し、T細胞活性化を抑制する免疫反応の抑制因子である。IpilimumabはCTLA-4を特異的に抑制するヒト型モノクローナル抗体であり、腫瘍免疫を活性化する。Ipilimumabは転移性悪性黒色腫において単独投与またはdacarbazineとの併用により生命予後を改善することが明らかになり、また肺癌、前立腺癌などで臨床試験が進行している。日本でも非小細胞肺癌を対象に第I相試験が進行中であり、実用化が待たれる。さらに免疫療法では腫瘍縮小の経過が細胞障害性薬剤と異なるため、従来とは異なる効果判定基準（irRC）が提唱されていること、またIpilimumabの用量や化学療法と併用がよいか逐次投与が良いかなどについての興味深い議論が行われた。

当学会においても種々の分子標的治療のシーズが提示されたが、たとえ日本で発見され前臨床試験が行われた薬剤についても、早期臨床開発は欧米で行われることが多いのが現状である。当シンポジウムでは今後の本邦での臨床開発についても多くの示唆が得られ、当学会の最後を飾るのにふさわしい発表となった。



がん遺伝子産物 1

モデレーター 石岡千加史 (東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学)
矢野 聖二 (金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科)

本セッションではがんの治療標的として注目されるがん遺伝子産物に関する5つの発表があった。

黒田ら (京都府立医科大学) は、治療抵抗性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)の2症例からBcl-2とc-Mycを同時過剰発現する細胞株の樹立に成功し、それら細胞株の特性を詳細に報告した。これらの細胞株では異なる複合的な分子異常によりc-Myc過剰発現が誘導されており、c-Myc阻害薬よりもBcl-2阻害薬に対し高い感受性を示したものの抗がん剤との併用効果は細胞株により異なったことから、難治性DLBCLの治療抵抗性の分子機構解明に貢献する可能性が示唆された。

小野ら (中外製薬) は、新規経口Hsp90阻害薬CH5164840のプロファイルを報告した。Hsp90はタンパク質の構造・機能の制御に関わる分子シャペロンで、クライアントタンパクとして多くのがん遺伝子産物を制御している。Hsp90阻害薬は、Hsp90を阻害することで腫瘍増殖に重要な複数の分子を同時に阻害できることから、近年非常に注目されている。CH5164840はHsp90の三次元タンパク質構造情報を利用し、Virtual screeningやFragment screeningから見出されたヒット化合物から創出された阻害薬である。本阻害薬は、Hsp90に強い親和性を有し、*in vivo*においても高いがん組織移行性と強い抗腫瘍効果を有することから、今後の臨床開発に期待がもたれる。

田中ら (中外製薬) は、がん増殖において重要な役割を果たしているPI3Kaに対する阻害薬CH51132799のプロファイルを報告した。

CH51132799はclass I PI3Kと変異型PI3Ka選択的な阻害薬で、特にPIK3CA変異を有する腫瘍細胞のゼノグラフトモデルにおいて著明な腫瘍退縮効果を示し、mTORC1阻害薬耐性腫瘍にも治療効果を示したことから、PIK3CA変異解析に基づいた個別化医療に貢献する可能性が示唆された。

レヌーら (産業技術総合研究所) は、Hsp70ファミリータンパク質であるMortalinに着目し、Mortalinが野生型p53タンパク質のみならず変異型p53も結合しp53の機能を阻害すること、Mortalinの阻害することでがん細胞のアポトーシスが誘導されることを報告し、Mortalinががん治療標的となりうることを示した。

スニルら (産業技術総合研究所) は、家庭薬として用いられている最古の植物Ashwagandhaに着目し、その抽出成分が抗腫瘍効果を示すことを報告している。今回shRNAやバイオフィーマティクス的手法を用いてその抽出物の抗腫瘍効果がアポトーシスやinsulin/IGFシグナル、ROS、DNAやミトコンドリア損傷と関連していることを示し、安価な抗腫瘍薬としても可能性を示唆した。

今回のワークショップでは、以上のようにc-MycやBcl-2のように古くから知られている分子に加え、近年注目されているHsp90やPI3K、ユニークなMortalinやAshwagandha抽出物に着眼した興味深い新規治療標的あるいは治療薬の候補のプロファイルが報告された。今後、さらに詳細なproof of conceptや抗腫瘍効果、安全性に関する検討が進められることを期待したい。



がん遺伝子産物2

モデレーター 清木 元治 (東京大学医科学研究所腫瘍細胞社会学)
木村 晋也 (佐賀大学医学部血液・呼吸器・腫瘍内科)

ワークショップ2は「がん遺伝子産物2」というタイトルが表すごとく、がん関連遺伝子についての報告が集まっており、一つの観点からはまとまりにくい感があったことは否めない。

坂井和子 (近畿大学医・ゲノム生物学) のグループは、EGFR阻害薬を用いた治療において、治療前の血中HGFのレベルが予後予測因子となることに着目してきた。HGF遺伝子のプロモーター領域にはアデニンの繰り返し配列 (short poly-dA) があり、その長さには個人差があるという。また、short poly-dA配列は遺伝子発現にも関与するとの報告もあることから、ヒトがん細胞株55例を用いて、HGF遺伝子プロモーター領域のpoly-dA長とHGF mRNAの発現レベルを解析することにより、poly-dA長がEGFR阻害薬治療の予後予測のバイオマーカーになる可能性を検討した。poly-dA長が正常より短いケースが5例で観察され、そのうち2例ではHGF過剰発現が認められた。poly-dA長と遺伝子発現の因果関係、血中HGFの由来などの解明が必要だ。

馬島哲夫 (ダナファーマー研究所) は、ETS family転写因子の一つであるERGと発がんについての興味深い報告を行った。ERGはアンドロゲン受容体標的遺伝子であるTMPRSS2のプロモーターとの融合遺伝子が前立腺がんを高頻度に見つかることや、PTEN欠損マウスの前立腺がん発症をERG過剰発現が促進することから、発がんへの関与が疑われるが十分な実験的な根拠は示されていない。マウスモデルで各種発がん遺伝子の組み合わせ実験で、バックグラウンドなるがん遺伝子の種類に依存した発がん促進効果が

あることを示した。また、発現の安定ノックダウンでは前立腺がんの増殖抑制が認められた。

布川朋也 (徳島大学大学院・泌尿器科学) は、正常細胞に比して腎細胞癌の約50%で発現の亢進を認める新規治療標的分子 RCCDP (Renal Cell Carcinoma-related DEAD-box Protein) を同定し、その機能解析を行った。RCCDP発現が腎細胞癌株の増殖に密接な関係があることを発見した。RCCDPは核小体に局在し、NPM1と相互作用することも示した。これらの研究は、現在治療方法がきわめて限定的な腎細胞癌に対して、画期的な分子標的治療薬を開発するために非常に重要な内容を含んでいた。

西寿祐樹 (札幌医科大学・分子標的探索講座) は、K-RAS変異陽性癌細胞におけるGST- π のオートファージおよびMAPK調整因子としての意義を報告した。さらにGST- π 阻害剤を投与したマウスで、大腸癌の発生が有意に抑制されていることも明らかにした。これらの研究は、近年細胞の生存と死との関連で重要視されているオートファージの役割について新たな知見を加えるとともに、GST- π 阻害剤の分子標的治療薬としての可能性を示唆するものであった。今回発表されたGST- π 阻害剤をシーズに、臨床開発に結びつく薬剤の開発が望まれた。

菅仁史 (九州大学大学院・薬学部・創薬腫瘍科学) は、Y-box 結合タンパク-1 (YB-1) はヒト胃癌において、HER2/ErbB2発現とEGFR標的抗がん剤の感受性に重要な役割を有することを報告した。現在、HER2陽性胃癌患者に対するHER2阻害剤の効果が注目されており、有効なバイオ

マーカーの発見に結びつく興味ある発表であった。今後さらに、前向き研究などで、さらにYB-1とHER2の発現の相関性が明らかとなり、臨床に役立つことが期待された。

何れの演題とも新たな分子標的薬や新規バイオマーカーの可能性を示す独創的な研究であり、今後のがん分子標的治療の発展に寄与することが大いに期待された。



血管新生・低酸素

モデレーター 畠 清彦 ((公財)がん研究会がん化学療法センター
臨床部)
近藤 科江 (東工大・院・生命理工・生体分子機能工学)

血管新生・低酸素はがんの増殖や悪性化に深く関わっており、治療抵抗性の要因としても重要である。これらを制御する薬剤やデリバリー手法は、がんの悪性を抑え、抗がん効果を高める上で極めて重要である。本ワークショップでは、既存の化学療法剤の効果検証と作用機序を解析した研究報告3題と、新規の治療メカニズムを解析した研究報告2題が発表された。

癌研有明病院の湯浅らは、スーテント（スニチニブ）分子標的薬の初期治療成績および効果を予測する因子について報告した。癌研有明病院および秋田大でスーテント投与を行った腎がん患者63例（初期全身治療34例、セカンドライン移行治療29例）においてMemorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) 分類を行った結果、MSKCCリスク因子が、分子標的治療においても転移性銀細胞癌の予後予測因子となりうる事が提起された。本邦での分子標的薬が開始されて3年が経過しており、このようなリスクファクターと治療効果の関連についての情報は意義深く、今後同様のデータをより多くの症例で集める事で今後の治療に有益な情報になると思われる。

癌研の築茂らは、ピグアナイド系化合物（metformin, buformin, phenforminなど）の抗腫瘍効果の作用機序について研究した。糖尿病治療薬として知られるピグアナイド系化合物は、腫瘍内飢餓（グルコース飢餓）ストレスにおいて選択的に強い細胞毒性を発揮することや、unfolded protein responseが細胞毒性に関与する事が知られていたが、今回ピグアナイド系化合物が、グル

コース飢餓条件下で翻訳開始阻害因子4E-BP1を強く活性化する事を見出し、4E-BP1の活性化と抗腫瘍効果に関連がある事を報告した。低酸素ストレスと飢餓ストレスは深く関連するものであり、ピグアナイド系化合物がこれらストレスにより特異的に活性化され抗腫瘍効果に貢献することが明らかになれば、他の分子標的治療薬との併用療法で効果が期待される。

千葉大の多田らは、分化型膵腺管癌発症モデルマウス(Ptf1acre/+; LSL-KrasG12D/+; Tgfb2flox/flox)を用いて、receptor tyrosine kinases (RTK)阻害分子標的薬Axitinib、Sunitinibおよび血管新生阻害作用をもつアンジオテンシン2受容体拮抗薬(candesartan、telmisartan、losartan、valsartan、olmesartan)の単剤投与、およびGemcitabineとAxitinibまたはcandesartanの併用投与を行い、治療効果を比較した。その結果、Axitinib、Sunitinib治療で延命効果、GemcitabineとAxitinibまたはcandesartanの併用で更に単剤投与より延命効果が得られた。現在有効な治療法が無いすい臓がんにおいて、有効とされるGemcitabineとの併用で治療効果が得られたという報告は朗報である。本モデルでは、局所浸潤や転移が起こる前に死亡するため、今後、浸潤性膵管癌モデルなど他のモデルでの効果を検証することで、更なる有効性評価が望まれる。

東大からは、狩野らが血管新生を制御するためのVEGF阻害による膵臓がんなどに対して、主としてpericyteを標的のすると、モデルではnanoDDS製剤でTGF-beta阻害剤の効果が血管外貯留を増強することによって効果も増すことが報

告した。座長嶋は、臨床ではDoxil以外DDSが成功しておらず、基本的には阻害剤自体に効果があるかどうかではないかと質問した。腫瘍へのdeliveryの割合を増強できるかどうかは臨床試験で示されるかどうかであろう。

最期に横浜市立大学からは、來生らが放射線療法後の腫瘍再発において、CD11b⁺骨髄単球細胞が腫瘍内血管の再構築に深く関わっており、これらの細胞誘導を抑制する事により再発を効率よく抑えられる事を示した。血管新生阻害薬の有効性が議論される中、vasculogenesis阻害が放射線治療との併用で有効であることを示した興味深い報告である。全体を通じてフロアからも活発な議論が行われた。



ケミカルバイオロジー

モデレーター 水上 民夫 (長浜バイオ大学)
斎藤 臣雄 (理化学研究所)

ケミカルバイオロジーは、薬剤のユニークな探索系の構築、標的分子の同定、作用メカニズムの解明など、抗がん剤創薬の重要な技術基盤を提供しており、今やがんの分子標的治療になくはならない研究領域となっている。現在、さまざまなケミカルバイオロジーのアプローチ手法で、がん治療薬開発の創薬標的タンパク質の同定やリード化合物の探索が活発に行われており、本ワークショップではユニークな試みを行なっている5演題が発表された。

金沢大学の向田は、同大学で作成した合成化合物ライブラリーを用いたスクリーニングにより、フェナントレン誘導体がセリン・スレオニンキナーゼPim-1,-3の酵素活性を選択的に阻害することを見出した。この化合物は、好アポトーシス分子BadのSer¹¹²のリン酸化を抑制することで膵がん細胞にアポトーシスを誘導する一方、重篤な副作用を起こさないことから、膵がん治療薬のリードとして期待される化合物であった。

理化学研究所の川谷らは、理化学研究所・天然化合物バンク (NPDepo) の化合物ライブラリーから見出されたがん増殖阻害物質NPD6689について、プロテオームプロファイリングによる標的分子の同定と作用機作解析について報告した。HeLa細胞を用いた2D-DIGE分析結果を基に、この化合物がチューブリン阻害剤であるとの仮説を立て、抗チューブリン抗体を用いた免疫染色、*in vitro*での重合反応、遠心分離したポリマー/モノマーの定量などを行っている。Vinblastineと同様のチューブリン重合阻害剤であると結論付けた。この発表に対して、「多様な細胞を用い

た2D-DIGE分析結果のデータベース化を期待する」とのコメントが企業研究者から述べられた。

慶応義塾大学の野口らは、がん関連ウイルスEpstein-Barr Virus (EBV) 由来のタンパク質EBNA1に結合する化合物探索と感染細胞の不死化に対する作用について報告した。ウイルスゲノムのOriP領域にある4か所のEBNA1結合領域に対して親和性が期待されるピロールイミダゾールポリアミドDSE1~9を設計、合成して、EBNA1とOriP領域との結合に与える影響を評価した。中でも、DSE3は配列選択的な阻害活性を示し、末梢血単核細胞の不死化を抑制する一方、EBV非感染細胞などでは細胞増殖に影響が見られないことから、ウイルス感染による発癌を抑制する薬剤のリードとして期待される。

長浜バイオ大学の久能らは、M期チェックポイント制御因子欠損酵母株における過剰発現で増殖停止作用を示すヒト遺伝子として同定したdynAPが、がん細胞選択的に発現すること、がん細胞の増殖促進や浸潤能に関与するAktのSer⁴⁷³のリン酸化を亢進することを示した。またdynAP過剰発現酵母の増殖回復を指標に取得されたdynAP阻害剤が、AktのSer⁴⁷³のリン酸化の阻害、AktのターゲットであるHdm2の減少及びp53の蓄積、さらにはがんの浸潤・転移に関与するE-cadherinのmRNAレベルを上昇させる作用を有することを示した。これらの知見はdynAPが抗がん剤創薬標的として有望であることを示しており、今後の阻害剤開発が期待される。

岩手医科大学の西谷らは、ゼブラフィッシュ胚においてWnt/ β -catenin経路の異常活性化により

生じる頭部の形成不全の表現型に着目し、その正常化を指標として、Wnt/ β -catenin経路の*in vivo*探索系を構築した。微生物由来化合物ライブラリーを用いた阻害剤の探索が行われ、糸状菌に由来する化合物IMU14とその誘導体がゼブラフィッシュ胚での活性に加え、 β -cateninが活性化したヒト大腸がん細胞株において β -catenin/TCF依存的な遺伝子発現の抑制活性と細胞増殖抑制活性を有することを示した。本探索系は薬効とともに毒性を評価できる可能性を秘めており、今後本系を用いたWnt/ β -catenin経路の特異的阻害剤の開発が期待される。

以上のように本ワークショップでは、ケミカルバイオロジーのユニークな研究手法の考案、活用により、創薬の新規ターゲット分子や阻害剤探索の新規アッセイ法、がん分子標的治療薬の開発に繋がる新規な生理作用を示す薬剤が報告された。いずれの演題ともケミカルバイオロジーらしいユニークな研究であり、これからのがんの分子標的治療の展開に寄与することが期待される。



細胞周期

モデレーター 酒井 敏行（京都府立医科大学大学院
分子標的癌予防医学）

田村 友秀（国立がん研究センター中央病院）

発癌において細胞増殖は今でも最も根幹の問題であることはいうまでもない。その意味で細胞周期の研究は癌研究が存続する限り、中心的課題であり続けるであろう。本学会のテーマである癌の分子標的治療においてもしかりで、今では多くの分子標的薬が最終的には癌抑制遺伝子RBを活性化することにより、細胞周期をG1期で停止させることも明らかになっている。ここで癌の分子標的治療を考える時に、細胞周期を停止させることが重要なのか、或いはアポトーシスなどで細胞死を起こすことが重要なのかは議論の分かれるところであろう。今回の発表の中にはこの命題に対して一つ回答、或いはヒントを与える内容も含まれていたように思えるので注目したい。

愛知県がんセンターの近藤はコクサッキー/Aデノウイルス感染受容体であるCARがヒト悪性腫瘍で発現していることに着目し研究を行った。種々の悪性腫瘍においてCARの発現を検討したところ、各種の固形癌において発現が亢進していた。口腔扁平上皮癌細胞などにCARのsiRNAを導入したところ、興味深いことに胞巣の形成が阻害され、接着性の喪失とアポトーシスの誘導が見られた。これらの知見から、扁平上皮癌などの治療標的としてCARが有用である可能性が示唆された。

京都大学の土生はp53の転写調節にp31cometが重要であることを仔細に報告した。p53は癌抑制遺伝子の中でも最も重要な遺伝子の一つであり、膨大な研究が遂行されてきたにも関わらず、まだ全容解明に至っていないことが、今回の報告か

らも理解できた。p31cometは転写活性化能を持たない変異型p53にもDNA損傷依存的に結合することに加え、これを抑制するとp53のp21プロモーターへの結合が半減するという減少を報告した。これによりp53による転写調節にはp31cometが重要な働きをしていることが示唆されたことはたいへん興味深い。

京都府立医大の曾和らは、癌抑制遺伝子p16の機能を代償する分子としてそのファミリーであるp15の発現を増強させる薬物としてJT医薬総合研究所と共同で見出した新規MEK阻害剤JTP-74057 (GSK1120212)に関する報告を行った。このスクリーニング方法は種々の分子標的薬が最終的にRBを再活性化させることから、逆にp21、p27、p15などのCDK阻害因子の発現を増強させる物質をスクリーニングすることにより、種々の分子標的薬を網羅的に得ることができるとする酒井の仮説によるものである。今回得られたMEK阻害剤は現在GSKに導出された後に、B-Raf変異メラノーマで第3相臨床試験、膵臓癌、白血病、肺癌、B-Raf阻害剤や既存の抗癌剤との併用などで第2相臨床試験、PI3K阻害剤、Akt阻害剤、mTOR阻害剤などとの併用や他の悪性腫瘍に対して第1相臨床試験の段階にあり、計17個の臨床試験が同時に進行している。単剤でのB-Raf変異メラノーマに対する奏功率は40%（その内10%がCR）、B-Raf阻害剤との併用では90%の奏功率（disease controlは100%）という成績で、既存の治療法のダカルバジン単独の奏功率約10%程度と比較すると驚異的な奏功率である。

九州大学の北尾らは5-FUによるDNA損傷に着

目し、複製チェックポイント活性化におけるRad9、Rad17の役割について検討した。その結果、Rad9、Rad17欠損DT40細胞においては、5-FUに対して高い感受性を示した。この結果から考察すると、Rad9、Rad17を抑制する薬剤は5-FUの効果を増強させる可能性が考えられるが、早期の実用性を目指すとすれば、Rad9、Rad17の発現を定量することで、TSの定量のように5-FUの効果を予測しうる可能性が考えられた。

中外製薬の石井らは、曾和らの報告と同様の戦略で、CDK阻害因子であるp27の発現を増強させる薬剤として臨床試験に入っている新規Raf/MEK阻害剤であるCH5126766 (RO5126766)を見出すことに成功した。このCH5126766はMEKのアロステリック部位に結合することによりB-Rafやc-Rafとの結合を強め、その結果MEKだけでなくRaf活性をも強力に抑制しうる点が極めて魅力的かつ独創的である。選択的MEK阻害剤PD0325901はRafを介して再びMEKリン酸化を誘導するが、CH5126766はこのフィードバックによるMEKリン酸化をも阻害した。さらにKRAS変異のあるヒト大腸癌HCT116ゼノグラフトモデルにおいて、CH5126766はPD0325901よりも持続的な抗腫瘍効果を示すとともにPD0325901耐性腫瘍に対しても強い抗腫瘍効果を示した。また、最近KRASの働きとしてc-Rafを介した増殖促進経路が重要であるということが報告されているが、その意味でもMEK阻害活性だけでなくc-Raf活性も抑制しうるCH5126766は理論的にもKRAS変異の多くの悪性腫瘍全般にも有用である可能性を強く示唆している。したがって、この唯一のRaf/MEK阻害剤であるCH5126766は、今後臨床的にも最も注目すべき分子標的薬の一つであると考えられる。

今回もそれぞれが独創的かつ興味深い研究発表であったことから考えても、癌研究において、細胞周期の研究の占める位置は今後もゆるぎないものであろう。今回曾和らが報告したMEK阻害剤や、石井らが報告したRaf/MEK阻害剤は、理論的にはRBを再活性化させることにより細胞周

期をG1期で停止させる作用は強力であっても、アポトーシスを起こす能力は一般的に弱い。常識的にはRBを活性化させるとアポトーシスを減弱させると考えられる上、実際*in vitro*ではG1期停止が見られても、アポトーシスは起こしにくい。そのために、RBを再活性化させるMEK阻害剤などの分子標的薬は、癌の縮小率を指標とする現状の臨床試験においては、既存の種々の細胞毒性の強い抗癌剤に勝てるはずはないと危惧されていた。しかしながら、予想に反してヒト臨床試験において、短期間の経口投与でPRだけでなくCRまで、従来の殺細胞的抗癌剤よりもはるかに高い頻度で見られたことは驚きでもあり、同時に本学会の目指す分子標的薬の探索の正当性を示す結果となった。この意味でも本学会の今日的意義は、鶴尾先生ら我が国の先駆者達が期待されていた通りに非常に大きいものになってきていると実感された。



増殖因子・サイトカイン

モデレーター 後藤 典子（東京大学医科学研究所システム生命）
深澤 秀輔（国立感染症研究所・生物活性物質部）

本ワークショップでは、増殖因子、受容体抗体、癌-間質相互作用、低分子阻害剤など、多岐にわたる標的分子に関する発表があった。NM23は多くの腫瘍で高発現しているがん転移関連遺伝子で、白血病では蛋白質レベルは予後不良因子であり、細胞外環境におけるNM23蛋白質は初代培養白血病細胞の増殖・生存因子となる。

埼玉がんセンターの角らは、NM23蛋白質レベルが予後不良因子となる分子機構を明らかにするために、NM23の受容体候補分子MUC1*に対する新規抗体を作製した。白血病における発現を解析したところ、既知MUC1*とは異なる33kDaの蛋白質（MUC1*-33）を見いだした。MUC1*-33はNM23により増殖が促進される白血病に高発現しており、予後との関連が考えられた。今後、診断治療の分子標的としてのNM23とその新しい受容体候補分子、MUC1*-33の生物学的、臨床的意義の解明に興味を持たれる。固形癌の増殖は周辺の間質との間の癌-間質相互作用によって制御されている。

微化研の川田らは、胃がん細胞と間質、特に繊維芽様細胞との相互作用について解析し、今回胃の繊維芽様細胞が胃がん細胞の増殖を促進するメカニズムについて報告した。胃の繊維芽様細胞からは様々な因子が分泌されているが、その中でもIL-6が胃がん細胞の増殖因子として作用することを見いだした。またこのIL-6は胃がん細胞が分泌するプロスタグランジンPGE2などによって産生が上昇することから、胃がん細胞と繊維芽様細胞の間のPGE2-IL-6パラクライン経路が胃がん増殖の一つの原因となっている事が示

された。この相互作用を阻害する薬剤のスクリーニングも進められており、新しい機序を持つ抗癌剤の開発へつながることを期待したい。Bリンパ腫の中には、TGFbetaによって、増殖が抑制される場合があることが知られているが、その分子機構は不明である。

東大の川畑らは、Bリンパ腫細胞株RamosをTGFbetaで刺激すると、アポトーシスが誘導されることを見だし、同時にCD20の発現が減弱することを見いだした。このとき、抗CD20抗体リツキシマブ(商品名：リツキサン)で処理しても、アポトーシスがおこらなかった。ここに、CD20を強制発現すると、TGFbetaによるアポトーシス誘導が起こらなくなった。以上より、リツキシマブの感受性が、TGFbetaによって制御されている可能性を示した。今後TGFbetaシグナルとCD20シグナルのクロストークについて、より解析が進むことを期待する。肺癌の分子標的薬として、EGFR阻害剤は有名であるが、これに対する獲得耐性の分子機構のひとつとして、受容体型チロシンキナーゼMETの過剰発現が知られている。

昭和大学の森らは、EGFR阻害剤感受性PC9細胞に、EGFR阻害剤を長期間投与によって、METを過剰発現し、EGFR阻害剤耐性になった細胞株を樹立した。その細胞を、METを標的とした新規分子標的薬ARQ197で処理すると、METの蛋白レベルの発現が減弱することを見いだした。プロテアゾーム阻害剤で処理すると、ARQ197によるMET蛋白レベルの減弱がおこらなかったため、ユビキチン-プロテアゾーム経路の関与が考えられた。ARQ197の作用機序として、チロシ

ンキナーゼ活性によらないメカニズムが考えられ、興味深い。

名古屋大学の松尾らは、膵癌における抗CXCR2抗体療法の可能性について検討した。CXCR2は、腫瘍血管新生ケモカインCXCL8/IL8の受容体である。膵癌症例膵液中のCXC-ケモカインは、正常膵中の値よりも高値であり、CXC-ケモカインにより血管内皮細胞の増殖が促進され、それが抗CXCR2抗体により抑制された。また、抗CXCR2抗体は、膵癌xenograftに対して腫瘍抑制効果を認めた。ケモカイン受容体を標的とした新たな癌治療の可能性に期待したい。

本ワークショップの発表はいずれもユニークなもので、これらの研究が発展し、画期的な治療に結びつくことを期待する。



耐性因子・感受性因子

モデレーター 青木 裕子（中外製薬（株）研究本部創薬研究第2部）
醍醐弥太郎（滋賀医科大学医学部腫瘍内科）

がんの個別化医療を実現するには各患者の分子病態に基づいた定量的な評価による発症予防（発がんリスク診断）と未病状態・早期癌の検出（がんの存在診断）、さらには患者の予後、治療反応性、副作用予測に基づいた適切な集学的治療（手術・薬物療法・放射線療法）の選択指標（がんの病態診断）の開発が必要である。2005年3月に米国食品医薬局（FDA）が新薬の開発と既承認薬におけるファーマコゲノミクス（薬の作用とゲノム情報を結びつけて特定の患者の治療効果、副作用に関連する要因を見いだし各患者に最適の薬剤を使い分ける研究）のデータ提出を推奨するガイダンスを公表し、さらに2007年には新薬の臨床開発コストの削減の切り札として先端的な分子バイオマーカーの探索・開発・応用を提唱したCritical Path Opportunityプログラムを開始し、産学官が一体となったバイオマーカーコンソーシアムの設立を進めてきたことが物語るとおり、がんの診断・治療に応用可能なバイオマーカー（病気の診断、治療の選択・効果判定などの指標に用いられる組織、体液中で客観的に測定される生体物質）や治療標的分子経路の同定と薬効面からの詳細な機能解析は、がん克服に向けた最有力の基盤資源と認識されている。

本ワークショップでは、がん薬物療法における薬剤耐性因子、感受性因子について、5つの研究報告がなされた。こういった基礎研究レベルでの詳細な薬剤耐性、感受性機構を明らかにしていくことは、Medical Oncologistが実施するがん薬物療法の効果を最大限に発揮させるうえでも

重要である。長崎大学の尾崎らは、PI3K/Akt経路遮断剤と微小管重合阻害剤Vincristineの併用が、細胞内セラミド濃度を上昇させ、著しい細胞死を誘導することを示した。本研究は、PI3K/Akt経路遮断剤と微小管重合阻害剤の併用による細胞死誘導増強をセラミド代謝の観点から解き明かした点で興味深い報告である。協和発酵キリン（株）の中嶋らは、複数の多発性骨髄腫モデルマウスにHsp90阻害剤のKW-2478とプロテアソーム阻害剤のボルテゾミブを投与することで、一定の併用効果が得られることを示した。KW-2478とボルテゾミブの併用は、現在、臨床試験中であり、その結果が待たれるところである。慶応大学の小坂らは、がん抑制遺伝子PTENの欠失に伴うPI3K/AKTシグナル経路の活性化と去勢抵抗性前立腺がん（Castration Resistant Prostate Cancer：CRPC）発生の関係を、独自に樹立したCRPC株とそのマウスへの移植モデルを用いて検討した。CRPC株では、他の細胞株に比べて、Akt-Ser473のリン酸化が亢進しており、ドセタキセルに対して治療抵抗性を示すが、PI3K阻害剤であるLY294002を併用することで、ドセタキセル感受性が回復する。今後は、細胞株を増やしてさらに再現性を検討するとともに、より多くの臨床試料を用いた発現の検討による普遍性の確認が望まれる。北海道大学の高阪らは、神経膠腫（グリオーマ）のテモゾロミド（第2世代経口アルキル化剤）耐性に寄与するDNA修復蛋白質MGMTの発現調節に関わる分子群のRNAから蛋白質レベルでの発現を候補分子アプローチで検討した。今後より一層の発現制御に関わる分子

の広範かつ詳細な探索が求められるが、得られた成果が難治腫瘍である悪性神経膠腫の治療抵抗性の克服にむけた基盤情報となっていくことが期待される。癌研究会の齋藤らは、グループが独自に同定してきた小胞体ストレス応答（*unfolded protein response*：UPR）阻害作用を有する化合物が、グルコース飢餓環境下においては、UPRシグナル伝達経路の中で、転写因子ATF6の活性化、XBPのスプライシングとATF4の増加を抑制し、UPR関連遺伝子群の発現を抑制するとともに、4E-BP1を脱リン酸化し、タンパク質翻訳も抑制していることを示した。UPRは抗がん剤耐性機構の一端を担うことが示唆されており、各UPR阻害剤の創薬に向けた今後の解析が期待される場所である。

以上のように本ワークショップではがんの抗がん剤耐性克服に向けた創薬基盤となりうる、各種の分子経路遮断・標的阻害剤の作用機序や抗がん剤耐性に関わる分子経路が報告された。いずれの演題もがん細胞の薬剤耐性機序に対して独自の着眼点から詳細なアプローチを行った研究であり、今後の研究の進展が新たながん薬物療法の開発につながるものと期待される。



DNA・テロメア・転写因子

モデレーター 田原 栄俊 (広島大学学院医歯薬学総合研究科)
大谷 直子 ((公財)がん研究会 がん研究所
がん生物部)

転写の活性制御は、染色体のヒストンタンパク質の修飾変化とともに転写因子のDNAへの結合が重要である。がん細胞の増殖に関わるシグナル伝達を阻害する分子標的薬としては、受容体、転写活性化までのシグナル伝達、ヒストンの修飾、転写因子のDNAへの結合などを阻害するものなどが知られている。本ワークショップでは、これらのうちで特に転写因子やテロメア結合タンパク質などのようにDNAに結合する因子を標的にした分子標的薬開発に関わるものの発表が行われた。がんの増殖シグナルの中で、細胞膜から核内への増殖シグナル伝達のうち、転写因子の活性化は、シグナルの最終部分であり、がんの増殖多進展に関わる遺伝子の転写阻害において極めて重要な部分である。また、染色体の末端に存在するテロメアDNAは、それに結合するタンパク質とともに、染色体の安定性に寄与している。その安定性には、テロメア結合タンパク質や最末端のループ構造の構成に必要なシュルテリタンパク質群やテロメアDNAの構造が重要である。それらを標的にした分子標的薬は、がん細胞の染色体不安定化を誘導する抗がん剤となる可能性がある。そこで、本ワークショップでは、染色体の不安定性に関わる分子標的因子に関する研究の発表が行われた。

本ワークショップでは、まず、がん研究所・化学療法センターの大石・清宮のグループが、染色体末端の恒常性維持に重要なテロメア結合蛋白質TRF1の新しい機能について報告した。彼らはHaLa細胞においてTRF1を枯渇させると、動物体の捕捉を増強させ、分裂後期への進入に要

する時間が短縮することを見出し、このことからTRF1がテロメアの維持のみならず、染色体分配にも重要な役割を担っている可能性が示唆された。次の演題では、慶応大学・理工学部の野間・梅澤のグループが、NF- κ Bの阻害剤(-)-DHMEQの細胞接着阻害効果の解析と、その抗がん剤としての可能性を報告した。以前から、彼らは(-)-DHMEQ処理でGalectin-3 binding protein (G3BP)の発現が減少することを見出していた。分泌タンパクであるG3BPはファイブロネクチンやコラーゲンIVと結合することがわかっている。ファイブロネクチンは癌細胞との接着を亢進させることにより転移巣の形成を促進させる。今回、T47D乳腺腫瘍細胞を用いた系では、(-)-DHMEQ処理やG3BPのsiRNA処理によって、TNF- α による細胞接着能の上昇を抑制できたことから、(-)-DHMEQは、細胞接着を阻害することで乳癌細胞の転移を抑制できる可能性が示唆された。第3題では、千葉県がんセンターの永瀬が、E-boxの結合を阻害する化合物(ピロールイミダゾールポリアミド)の抗がん剤としての可能性を報告した。この化合物はE-box特異的に結合するがん遺伝子産物、MYCの結合を阻害し、MYCの下流遺伝子の標的遺伝子の発現を下げることを示した。さらに、この化合物を処理すると、マウスに移植した癌細胞のxenograftも小さくなることがわかり、今後この化合物のがん治療への応用が期待される。第4題目で、広島大学薬学部の森田・田原らのグループは、ハイスループットにタンパク質のDNA結合を評価するDSE-FRETの手法により、テロメアDNAへのTRF2結合

阻害物質、11種類を同定したことを報告した。これらの阻害剤は癌細胞において細胞死を誘導したが、正常細胞には細胞死を誘導しなかった。今後TRF2阻害剤は新規抗がん剤として期待される。第5題目では、熊本大学大学院・生命科学研究部の桑原・阪口のグループが、乳腺特異的ganp欠損マウスを作製し、1歳齢以降に悪性度の高い肺転移を高頻度に起こす乳癌を発症することを報告した。発生した癌細胞は染色体の断裂や解離などの異常が認められ、ganp遺伝子は乳癌のがん抑制遺伝子であり、ganp遺伝子欠損がゲノム不安定性をもたらすことが示唆された。以上のように、本ワークショップは、転写因子あるいは染色体の不安定化に関与する分子を引き起こすタイプの分子標的創薬をめざす演題であった。いずれの演題も独創性がありユニークな演題であり、創薬をめざすための基礎的基盤研究から、創薬スクリーニングのための技術、さらには新規低分子化合物を用いた有望な分指標的薬もみられ、今後の実用化に向けた研究へと発展することが期待される。



転移・浸潤

モデレーター 済木 育夫（富山大学和漢医薬学総合研究所）
川田 学（（公財）微生物化学研究会
微生物化学研究所 沼津支所）

がんの転移は様々なプロセスを経て成立するため、その抑制にはいろいろなアプローチが考えられる。我々ががん研究者はがんを制圧するために、その可能なかぎりのあらゆる方法を試し、有効な手法を見出して行かなくてはならない。今回もがん転移・浸潤について、そのメカニズム解析や抑制などに関して大変興味深い発表がなされた。

慶応大学の小林らは、これまでEGFによるヒト扁平上皮がんA431細胞の遊走のメカニズムを解析し、5-リポキシゲナーゼにより生成したロイコトリエンC4がその受容体CysLT1を活性化して細胞遊走させることを報告してきた。今回は、そのCysLT1がどのように細胞遊走を制御するのかについて報告した。細胞遊走に重要な役割をしているRac1がEGF刺激直後と、12h後に活性化されるが、この後期のRac1の活性化にはCysLT1の活性化が関与することを見出し、さらにこれら両分子の間にTiam1が関連することを突き止めた。

崇城大学の北島らは、リン脂質とミセル分子からなるハイブリッドリポソームのヒト骨肉腫細胞の増殖抑制および浸潤抑制効果について報告した。ハイブリッドリポソームは細胞増殖を抑制しない濃度で浸潤を抑制し、また増殖を抑制する濃度ではアポトーシスを誘導した。ハイブリッドリポソームは所謂抗がん剤の低分子化合物を含まない、いわば担体であるにも関わらず、抗がん活性を示すのは大変興味深い。その作用にはがん細胞と正常細胞との間の細胞膜の流動性の違いが関与することを示唆している。

徳島大学の倉本らは、ヒト肺がん多臓器転移

モデルを用いてDLL4-Notchシグナルの肺がん転移における役割を検討した。DLL4-Notchシグナルが働かないように工夫したヒト小細胞肺がん細胞を用いた結果、腎臓やリンパ節への転移には変化がないものの肝臓への転移が有意に減少することを見出した。肝転移結節中の血管新生について検討した結果、DLL4-Notchシグナルの阻害によって血管内皮細胞の数は増加するものの、低酸素な領域が増加していることが分かった。これはDLL4-Notchシグナルが転移結節でも血管ネットワークの構築に関与することを確かめたものである。

山梨大学の斉藤らは、乳がん細胞を用いてTGF- β による上皮間葉転換（EMT）に関わる制御因子の解析について報告した。TGF- β 刺激によって引き起こされるEMTにおいて変動する様々な遺伝子の検討から、FGFR2やCD44などを制御する選択的スプライシング制御因子ESRP1およびESRP2の発現がE-cadherinなどを制御する転写因子Sip1の発現と逆相関することを見出した。これらの結果からEMTの抑制に、ESRP1および2が有効な標的となる可能性を示した。

静岡がんセンターの芹澤らは、非小細胞肺がんにおけるEGFRチロシンキナーゼ阻害剤の耐性機構について、エルロチニブの耐性細胞を樹立して解析した。その結果、樹立した耐性細胞はTGF- β 2の過剰発現によって細胞遊走能が亢進していることが分かった。この遊走は、TGF- β 受容体I阻害剤であるLY36947により阻害されるが、意外にもエルロチニブとの併用によりさらに効果的に阻害される事を見出した。これは、耐性

獲得後もチロシンキナーゼ阻害剤が転移に有効である可能性を示すものであり、今後の肺がん治療の戦略を考える上で重要な知見になると思われる。

以上、5つの演題発表がなされたが、いずれの研究も今後のがん治療を目指した新たな展開が期待されるとともに、次回も継続して進捗状況を発表していただきたい。



がん幹細胞

モデレーター 直江 知樹 (名古屋大学大学院医学系研究科)
松阪 諭 ((公財) がん研究会有明病院)

がん幹細胞のワークショップでは、5演題が採択され発表された。

東京医科歯科大学の田村は、肝癌の腫瘍形態と幹細胞マーカーの意義について発表された。肝癌手術症例275例を用いて臨床病理学的解析、網羅的遺伝子解析を行い、肝癌の病理分類のなかで多結節癒合型(CM)は他の単純結節型(SN)、単純結節周囲増殖型(SNEG)と比べ予後不良であり、DNAマイクロアレイ解析では、CMはSN,SNEGとは異なる遺伝子発現パターンを呈し、多変量解析にて幹細胞マーカーであるEpCAMと有意に相関すること、EpCAM発現が予後規定因子であることを報告した。EpCAMは胆管細胞にも発現するため、癌幹細胞であるかはさらなる幹細胞マーカーで確認する必要があるが、EpCAMを標的とした新しい肝癌治療戦略の可能性を期待する報告であった。

名古屋大学の南は、BCR-ABL陽性白血病静止細胞に対するイマチニブ耐性：mTOR阻害剤エベロリムズおよびBEZ235による克服の可能性について発表された。イマチニブ耐性機序については、P糖タンパクノ発現、bcr-ablキメラ遺伝子の増幅、ABLキナーゼのATP結合領域の点変異などが報告されているが、白血病幹細胞に対するイマチニブの効果が乏しいことから、幹細胞特性に由来する耐性機序やその克服戦略を検討した発表であった。Ph陽性ALL患者細胞の中で静止期CD34陽性分画は、BCR-ABLおよびCrkLの脱リン酸化に関わらず不応性で、生存に対するBCR-ABL活性のaddictionの低さを示したこと、PI3K/mTOR阻害剤BEZ235が細胞死を誘導したこ

とを報告した。Ph陽性白血病幹細胞のイマチニブ耐性に対して、mTOR阻害剤が有望な選択肢として期待される報告であった。

東京大学の船戸は、RNAiライブラリーを用いた膠芽腫がん幹細胞の造腫瘍性制御因子の探索について発表された。ヒト膠芽腫検体から樹立した膠芽腫がん幹細胞株を用いて、RNAiライブラリーを用いた網羅的スクリーニングを行い、がん幹細胞マーカーであるCD133の発現量を正に制御する遺伝子を同定した。その中でヒストン脱アセチル化酵素であるSIRT2に注目し、標的分子として今後有力な薬剤となる可能性を示した興味深い発表であった。

東京大学の熊野は、iPS細胞化による白血病(CML-iPSCs)の病態解析について発表された。慢性骨髄性白血病患者の白血病細胞をiPS細胞化した場合、bcr-ablを発現するがイマチニブ耐性を示し、さらにこの細胞を血液幹細胞に分化させるとイマチニブに感受性を示したことを報告した。CML-iPSCsのイマチニブ耐性機序を調べた。ERK1/2, AKT,STAT5のリン酸化は、正常細胞からiPS細胞化した細胞はイマチニブ処理に関わらないが、CML-iPSCsでは、イマチニブによりERK1/2, AKTのリン酸化は不変であったが、STAT5のリン酸化が減少したことを報告した。

北里大学の堀江先生は、Hodgkin, Reed-Sternberg(RS)細胞の前駆細胞からなるHodgkinリンパ腫のSP分画はNF- κ B阻害薬DHMEQの標的である、として発表された。Hodgkinリンパ腫(HL)細胞株KMH2およびL428においてside population(SP)の同定を行い、SP細胞とnon-SP細胞はHLの

特徴であるCD30の強発現、転写因子のNF- κ BおよびJunBの恒常的活性化を共通の特徴として有したことを報告した。またSP細胞はnon-SP細胞と比較してdoxorubicinに対して抵抗性を示したが、NF- κ B阻害薬DHMEQに対して感受性を示し、SPあるいは癌幹細胞における恒常的NF- κ B活性化が重要な分子標的の一つであることが示唆されることを発表された。各癌腫での幹細胞に焦点をあて、特に幹細胞を標的とした治療薬の開発に向けた研究発表に対し、非常に活発な議論がなされた充実したワークショップであった。



バイオマーカー・その他

モデレーター 登 勉 (三重大学大学院医学系研究科
病態解明医学講座 検査医学)

富田 章弘 ((公財)がん研究会 がん化学療法センター
ゲノム研究部)

バイオマーカーは、基礎研究の成果を臨床へ橋渡しする効率を上げ、個別化治療のための薬剤開発のプロセスを刷新するものとして注目されている。実際、米食品医薬品局 (FDA) は、2005年に、Drug-Diagnostic Co-development構想を発表し、バイオマーカーの活用を積極的に推進している。しかしながら、有用なバイオマーカーを同定し、薬剤開発や臨床でのがん診療に活用することは、必ずしも容易ではなく、今後の研究の進展や成果の蓄積が必要である。一方、特異性の高い新たな分子標的薬剤の開発を考える場合、様々な類似化合物をいかに効率的に合成展開し、有効な化合物を作り出していくかを扱う、メディシナル・ケミストリーが大変重要となってくる。本セッションでは、こうした分子標的薬開発に有用なバイオマーカー開発やメディシナル・ケミストリーに関連する5つの演題の発表があった。

中田ら (東京理科大学) は、独自に開発した多成分連結反応を用いる短工程合成法を活用し、部分構造が欠損した様々なタモキシフェン誘導体を合成し、結果を報告した。反応条件を綿密に検討することにより、目的の主骨格を有する構造欠損型タモキシフェンの調製、また対応する側鎖の導入が可能であることが示され、多成分縮合反応による構造欠損型タモキシフェン誘導体の迅速合成が可能であることが明らかにされた。現在、こうして合成されたタモキシフェン誘導体について、抗腫瘍活性などの生物活性を検討中とのことであった。今後、タモキシフェン誘導体の構造活性相関の解明や、新しいタ

イプの選択的エストロゲン受容体調整剤の開発につながっていくことを期待したい。

能正ら (札幌医科大学・医学部・内科学第一講座) は、Insulin-like growth factor 2 (IGF2) 遺伝子のdifferentially methylated region (DMR) のメチル化レベルが、大腸がんの新規バイオマーカーとなる可能性について検討した結果を報告した。外科切除された大腸がん1105例を対象に解析が行われ、正常粘膜に比べがん部ではIGF2 DMRのメチル化レベルの低下が認められることを見出した。そして、このIGF2 DMRの低メチル化は、リピート配列LINE-1 (ゲノムワイドコントロール) の低メチル化、KRAS変異、さらには不良な予後と有意に相関することを認めた。今後、IGF2の過剰発現との関係や、IGF2の受容体IGF-1Rを標的とする治療法との関係が明らかにされていくことを期待したい。

西原ら (北海道大学・大学院医学研究科・探索病理) は、シグナル伝達分子群の発現パターン等の病理学的基盤データを作成するアプローチに関する成果のうち、胃がんなど数種のがん腫の結果を報告した。具体的には、増殖因子受容体群やシグナル伝達分子群について、多数の抗体を用いて免疫染色を実施するとともに、パラフィンブロックから抽出したDNAをシーケンシングすることによってRAS遺伝子の変異検索が実施された。例えば、胃がんにおいては、EGFR、c-Kit、HER2の陽性率が、47.6%、23.8%、71.4%となるなど、治療標的となる分子の発現パターンや、RAS遺伝子変異の陽性率などが明らかにされた。現在、臨床病理学的因子との相関につい

でも鋭意検討が進められており、今後の進展を期待したい。

旦那（がん研・がん化学療法センター）は、PI3Kを標的とした抗がん剤の効果予測バイオマーカー探索について、独自に開発してきた基盤技術のCancer Cell Informaticsを活用し検討した結果を報告した。39種類のヒトがん細胞株パネルについて、ZSTK474をはじめ25種類のPI3Kパスインhibitorsの感受性と、PI3Kの活性化ステータスを網羅的に測定し検討した。その結果、KRAS/BRAF変異細胞はPI3K阻害剤が効きにくく、一方、リン酸化Akt発現量が高いがん細胞ほどPI3K阻害剤が効きやすいことが明らかにされた。これらの関係は、ヌードマウス皮下移植したヒトがん細胞株でも認められた。今後、臨床におけるPI3K標的抗がん剤の感受性予測に、KRAS/BRAF変異やリン酸化Akt発現量が有用であることが明らかにされていくことを期待したい。

伊波ら（大分大学・医学部・微生物学講座）は、高密度レクチンアレイを用いた成人T細胞白血病（ATL）細胞の糖鎖プロファイリングについて報告した。ATLは病型により治療成績の差が大きく、早期に病型を峻別する技術の開発が待たれており、レクチンアレイを用いた糖鎖プロファイリングのアプローチの有効性が検討された。その結果、糖鎖プロファイリングにより、健常人CD3、CD4陽性細胞とATL細胞株、またATL細胞株間の分別が可能であることが示された。今後、ATL病型と糖鎖プロファイルとの関連の検索が予定されており、研究の進展を期待したい。

以上のように、本セッションでは、バイオマーカー開発やメディシナル・ケミストリーに関連する興味深い研究が報告された。こうした研究が、より有効な分子標的治療薬の開発や、個別化医療の更なる進展につながっていくことを期待したい。



マイクロRNA・その他

モデレーター 間野 博行（自治医科大学ゲノム機能研究部）
落谷 孝広（国立がん研究センター研究所
分子細胞治療研究分野）

ワークショップ12ではまず、大阪府立成人病センターの井上らが、患者検体からの新しいがん細胞培養法とその応用についての最新の知見を発表した。一般に、試験管の中でヒトがん組織から直接がん細胞を培養することは困難であり、多くは培養中にもとの性質が失われてしまう懸念があった。井上らが開発した培養方法は、患者癌検体に由来する特徴的な細胞集塊を誘導する事からCTOS (cancer tissue-originated spheroid) と呼ばれ、CTOSを構成する細胞はきわめて安定で、ほぼ純粋な腫瘍細胞である。CTOSを用いた治療感受性試験や癌の特性解析への応用の展開が紹介された。CTOSと癌幹細胞との関係について今後の研究の進展が期待される。

岐阜大学の野口らは、microRNA (miRNA) による治療戦略—化学修飾および構造改変による効果増強を目指して—と題して、癌で発現が低下したmiRNAを補充する方法が、癌治療に結びつく可能性を示唆した。野口らは多くの腫瘍で共通ながん抑制miRNAとしてmiR-143、-145のmiRNAに関して、RISCへの取り込みの効率を上げる工夫として、パッセンジャー鎖の構造改変、および3'側2塩基突出領域への化学修飾の導入により、ヌクレアーゼに対する安定性向上と腫瘍抑制効果の増強を見事に示し、今後のmiRNAのアゴニストとしての腫瘍縮小剤の開発に期待が持てることを明らかにした。

徳島大学の西岡らは、悪性グリオーマにたいする新たな抗体治療法の可能性を発表した。ポドプラニンとはリンパ網内系の内皮細胞等に発現する細胞表面タンパクであり、血小板凝集を誘

導する。西岡らが各種がん検体におけるポドプラニンの発現を検討したところ、グリオーマ細胞特異的に高発現することが確認された。そこでポドプラニンを標的とした新たな抗体治療の可能性を検討するべく、抗ポドプラニン抗体NZ-1を開発し、腫瘍移植マウスを用いた治療実験を行ったところ明らかな有効性が確認された。インビトロの実験からNZ-1はポドプラニン陽性細胞に対して著明なADCC活性を有することも確認された。今後は脳腫瘍に対してどのような形で抗体を投与するかというDDSに関する検討が重要であろう。

一方九州大学の森田らは、肝細胞がん外科切除検体を用いた大規模なマイクロRNAの発現解析を行った。正常肝細胞に比べて肝細胞がんで高発現しているマイクロRNAとしてmiR-18を、また発現低下しているマイクロRNAとしてmiR-199をそれぞれ同定した。これらマイクロRNAの発現プロファイルと、生体肝移植後の長期予後の連関を検討すると両者は有意にリンクしており、新たな予後予測マーカーとなると期待された。しかもmiR-18高発現細胞株において同マイクロRNAの発現を低下させると軽度ではあるものの細胞増殖の抑制が確認され、これらマイクロRNAの発現異常は肝細胞がんの悪性度の指標となると考えられた。

また広島大学の福永らは、培養細胞がsenescenceになる際のマイクロRNAの発現変化を解析し、miR-22を含む特定のマイクロRNAがsenescence依存性発現制御を受けることを確認した。逆にがん細胞株にmiR-22を発現誘導すると、lacZ

発現上昇など老化マーカーが誘導される事も確認された。すなわちmiR-22の発現変化は単に老化メカニズムの下流に存在するだけでなく、老化メカニズム自体のシグナル伝達分子であると考えられる。したがってmiR-22を標的とした新たながん治療の可能性が想定されると共に、がん以外の慢性変性疾患などにおけるmiR-22の発現変化にも興味を持たれる。

以上のように本ワークショップにおいては、新しいがん細胞培養法、マイクロRNA新規修飾法の開発、新たな抗体治療標的の同定、予後因子としてのマイクロRNAの同定、さらには老化関連マイクロRNAの発見など、多岐にわたる視点から新たながん治療の可能性が提示・議論された。いずれもオリジナリティの高い優れた研究であり、旧来の抗がん剤というがん治療パラダイムから一歩新たな領域に踏み出す優れたワークショップであった。



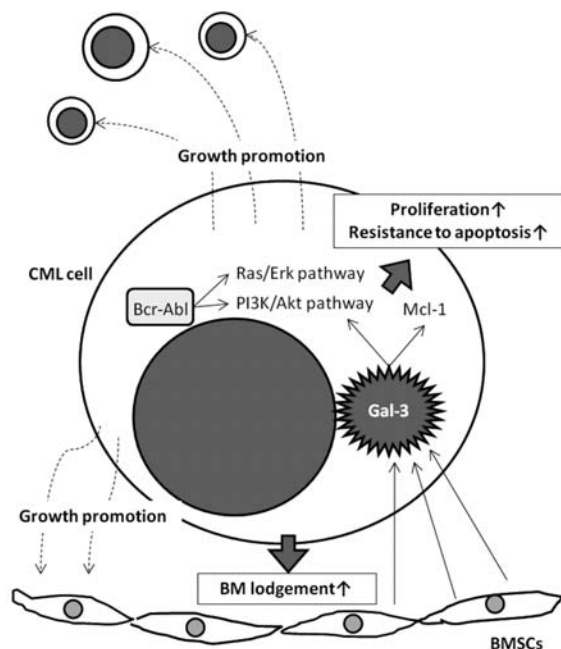
平成22年度
日本がん分子標的治療学会
ポスター賞

京都府立医科大学血液・腫瘍内科

山本 未央

この度は第15回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞を受賞することができ、大変光栄に存じます。選考委員の先生方をはじめ、本学会の諸先生方に心より深謝申し上げます。今回、私が受賞いたしました研究発表課題は「慢性骨髄性白血病の病態形成と治療抵抗性獲得における骨髄腫瘍環境誘導性Galectin-3の重要性」です。慢性骨髄性白血病（CML）の治療成績はBcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）により、著しく改善しましたが、未だ完治は困難な疾患であり、その一つの機序として骨髄腫瘍環境におけるCML細胞の維持と治療抵抗性の獲得が挙げられます。そこで我々は骨髄腫瘍環境由来治療抵抗性に着目しました。骨髄間質細胞（BMSC）や細胞外マトリクスを用いた*in vitro*疑似骨髄モデルにおいてCML細胞は薬剤抵抗性を獲得することから、同培養環境における遺伝子発現、分子制御を網羅的に検討したところ、CML細胞においてGalectin-3（Gal-3）が特異的に発現誘導されることを見出しました。これまでに固形癌においてGal-3高発現と細胞増殖・転移の促進、アポトーシス抵抗性獲得などとの関与が明らかになっていますが、白血病における機能は明らかではありませんでした。我々はCML細胞におけるGal-3発現がAkt、Erkの活性化、Mcl-1の発現増加、Bcr-Abl TKIを含む多くの化学療法薬に対するアポトーシス抵抗性獲得を誘導すること、BMSC由来培養上清に対する走化性が亢進すること、CML細胞自身も白血病細胞、BMSCの増殖を促進する液性因子を産生することを見出しました。また、*in vivo*においてGal-3発現はCML細胞の骨

髄への長期の生着と維持を促進することが明らかとなり、患者骨髄由来CML細胞でもGal-3の高発現が認められたことから、臨床的重要性が推測されます。今後、CMLの病態形成において多彩な機能を発揮するGal-3が治療標的分子として期待されると考えます。今回基礎研究を始めるにあたり、臨床医としての日常の中で生じるclinical questionに対して自らアプローチすることのできる期待感がある一方、実験手技など全てがゼロからのスタートであり、戸惑いも多く苦勞致しましたが、皆さまのご指導でここまで辿り着くことができました。今回、栄誉ある本賞を頂き、大変励みになりますと共に、新たな出発点として更に研究に精進していく所存でございます。最後に、本研究は京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部 前川 平教授、京都府立医科大学細胞生理学 芦原英司先生、京都府立医科大学大学院医学研究科医薬品化学 赤路健一教授、京都府立医科大学血液・腫瘍内科 谷脇雅史教授、黒田純也先生をはじめ、研究室の皆様のご指導とご協力のもとで行われたものであり、この場をお借りして深く御礼申し上げます。





平成22年度
日本がん分子標的治療学会
ポスター賞

中外製薬株式会社 鎌倉研究所

根東 攝

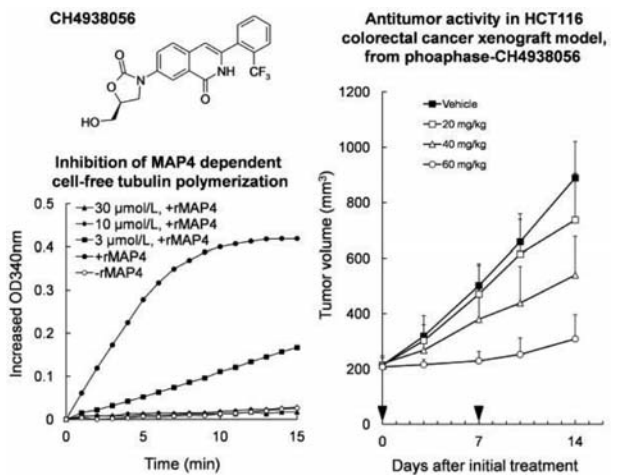
この度は、「第15回日本がん分子標的治療学会 学術集会ポスター賞」を賜り、選考委員、関係者の方々に、心より御礼申し上げます。受賞対象研究は「*Quasi in vivo*条件下での細胞増殖阻害を指標とした新規化合物CH4938056の創製と分子標的MAP4の同定」であります。

がん微小環境は、既存抗癌剤の主要な薬剤耐性の要因であることが知られています。実際、がんの微小環境を模した低酸素・低グルコース・低pHでの培養条件（“*Quasi in vivo*”条件）下では、通常の条件下に比べて幾つかの既存抗癌剤の細胞増殖阻害活性が減弱していました。そこで我々はこの条件下でも活性の減弱しない化合物を同定できれば、臨床でより強い効果が得られると期待し、化合物のスクリーニングを行いました。得られたヒット化合物の幾つかはマウスモデルで抗腫瘍活性を示しました。この段階での薬効は我々製薬会社の研究者にとっては驚きであり、併せて上述のコンセプトの証明にむけ正しく進んでいるとの期待を大きくした次第です。その後、化学修飾の最適化を進め、新規化学構造をもつCH4938056（図左上）及びその高水溶性リン酸プロドラッグの創製に至りました。興味深いことに本化合物は*Quasi in vivo*条件下での効果のみならず、薬剤排出ポンプ（PgP、BCRP1）の高発現株や、プラチナ系薬剤耐性株に対しても効果を示しました。マウスモデルにおける用量依存的な癌増殖阻害（図右）も確認されました。

平行して、分子標的の探索にも着手しました。本化合物処理による表現型を詳細に調べた結果、

分裂期における休止に加え、安定化チューブリンの減少を伴う分裂期の染色体の不安定化及びその整列異常が観察されました。一方、無細胞系チューブリン重合の阻害が認められないことから、本化合物をチューブリンに直接作用しない分裂期阻害剤ととらえ、ケモプロテオミクス及び生化学・細胞生物学的手法によるアプローチを取りました。その結果、本化合物がMicrotubule-associated protein 4 (MAP4) に結合し、MAP4により促進されたチューブリン重合のみを阻害する（図左下）ことが示されました。また、そのノックダウンにより、化合物処理と同様の染色体整列の異常が観察されました。以上の結果からCH4938056はMAP4を阻害する新規の分裂期阻害剤であり、微小環境や薬剤耐性遺伝子による種々の耐性癌に対して効果を持つ新規抗癌剤としての可能性が期待されます。

ポスター発表に際し、多くの先生方から様々な視点からの貴重なアドバイスを賜りました。今後の研究に生かすと共に、本賞受賞に恥じぬよう一層の努力をしていく所存です。最後に本研究は中外製薬（株）創薬研究第二部・青木裕子部長並びに研究本部の皆様のご指導とご協力のもと、また一部は東京大学医科学研究所・北村俊雄先生との共同研究下で行われたものであり、この場をお借りして御礼申し上げます。





平成22年度
日本がん分子標的治療学会
ポスター賞

大阪大学大学院薬学研究科

河内 崇志

この度は、私が今回発表した「低酸素環境選択的がん細胞増殖阻害物質furospinosulin-1の作用メカニズムと構造活性相関」の研究に対し、栄誉ある「第15回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞」を賜り大変光栄に存じます。受賞にあたり、選考委員をはじめ、本学会の諸先生方に感謝を申し上げます。

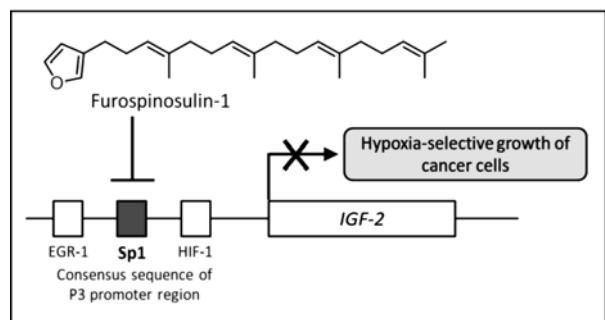
海綿などの底生海洋生物や海洋微生物は、その生育環境に起因した特異な二次代謝産物の生合成経路を有することから、新奇な低分子化合物の宝庫と考えられています。そして、1970年頃から、スキューバダイビングによる潜水技術が普及し、底生海洋生物や海洋微生物を探索源とする活性天然物の研究が活発に行われるようになり、毎年約1,000個の新規化合物が報告されています。

一方、近年、腫瘍内部の低酸素環境に適応したがん細胞は、がんの悪性化に大きく寄与していると考えられています。またこのような低酸素環境は、がん特有に観察される環境であることから、低酸素環境選択的ながん細胞の増殖を阻害する化合物は、副作用の少ない新しい抗がん剤シーズとなることが期待できます。

このような背景のもと、私は海洋生物からの低酸素環境選択的ながん細胞増殖阻害物質の探索研究に着手しました。構築したアッセイ方法は非常にシンプルであり、ヒト前立腺がん細胞DU145に対する細胞増殖阻害活性を通常培養条件および低酸素培養条件下で測定し、低酸素条件選択的に増殖阻害活性を示すサンプルを選択するというものです。この方法により研究室保有

の底生海洋生物の抽出エキスや海洋微生物の培養物ライブラリーからスクリーニングを行い、唯一ヒットしたインドネシア産海綿の抽出エキスから見出した活性物質がフラノセスタテルペン構造を有するfurospinosulin-1でした。

Furospinosulin-1は非常にシンプルな化学構造の化合物ですが、マウスでの抗腫瘍活性試験において経口投与で活性を示したことから、その作用メカニズムの解析研究ならびに本化合物をモチーフとしたアナログ化合物の合成研究を展開することとしました。そして、低酸素刺激に関与する遺伝子の変動を網羅的に観察することができる、Oligo GEArrayを利用した実験結果を基に、各種検討を行った結果、本化合物は低酸素環境選択的に存在する核タンパク質のSp1結合配列への結合を阻害することによりIGF-2の産生を阻害し、低酸素環境選択的ながん細胞の増殖阻害活性を示すことを明らかにしました。さらに短工程かつ高収率のfurospinosulin-1合成法の確立にも成功し、この方法を利用して合成したアナログ化合物の中から、天然物と同等の活性を有する新規アナログ化合物の合成にも成功しました。



今後、本化合物の結合タンパク質を明らかにすることで、新たな分子標的の揭示、さらにより強力な活性を示すアナログ化合物の創製が期待できると考え、研究を進めております。本大会では、多くの先生方から様々な視点で貴重なアドバイスを賜りました。今後の研究に生かし、本賞受賞に恥じぬよう一層邁進していく所存でございます。



平成22年度
日本がん分子標的治療学会
ポスター賞

理化学研究所基幹研究所

竹本 靖

この度は、「第15回日本がん分子標的治療学会
学術集会ポスター賞」を賜り大変光栄に存じま
す。会長の山口俊晴先生をはじめ、学会の諸先
生に心から御礼申し上げます。

私達はエピジェネティクスを制御する化合物
を取得し、ケミカルバイオロジーでその機能を
解明することを目的として研究を行っています。
エピジェネティクス制御因子の一つであるヒス
トンリジンメチル化酵素 (HMT) は、リジン残
基のε位のアミノ基をメチル化する酵素であり、
近年その異常とがんと関連が多数報告されて
います。私達はリジン残基のε位のアミノ基がメ
チル化されるとトリプシンがリジンのC末側のア
ミド結合を分解できないことに着目し、HTS系を
構築しました。すなわち、HMTの標的リジンをC
末端に有するペプチドのカルボキシル基にアミ
ノメチルクマリン (AMC) をつけた蛍光性ペプ
チド (ペプチジル-MCA) を基質に用います。
HMTが標的リジン残基をメチル化すると、トリ
プシンはペプチジル-MCAを分解できません。ペ
プチジル-MCAはAMCと蛍光特性が異なるため、
当初基質のトリプシン分解後、メチル化ペプチ
ジル-MCAを蛍光測定することでHMT活性を定量
的に測定できます。本手法はHMTの基質特異性
の評価にも適した方法です。HMTの一つである
Set7/9は、その基質として複数の非ヒストンタン
パク質が報告されていますが、本手法でエスト
ロゲン受容体 (ER) αを良好な基質とすることが
分かりました。そこでSet7/9の阻害剤を探索した
結果、意外にも抗アレルギー剤であるシプロヘ
プタジンがヒットしました。その阻害様式はメ

チル基受容体に対する拮抗阻害でした。

ところで、Set7/9によるERαのメチル化 (K302)
はユビキチン化と拮抗し、ERαを安定化すること
が報告されていました。ERαはエストロゲン刺激
により活性化して転写因子として機能し、乳がん
細胞の増殖を促進させます。そこでERαを発現
しているヒト乳がんMCF7細胞にシプロヘプタジ
ンを添加したところ、ERαの発現量が減少し、ま
たその濃度域でエストロゲン依存的な転写の活
性化及び増殖は阻害されました。従って、シプ
ロヘプタジンはSet7/9を阻害することでERαの不
安定化を誘導し、エストロゲンシグナルを遮断
して抗乳がん活性を発揮することが示唆されま
した。今回の結果から、Set7/9はエストロゲン依
存的な乳がんに対する抗がん剤の新しい分子標
的になりうるのではないかと考えられます。

本大会では、多くの先生から貴重なご助言を
賜りました。今後の研究に生かし、本賞受賞に
恥じぬように一層精進してまいります。最後に、
本研究は理化学研究所・吉田稔先生、九州工業
大学大学院・西野憲和先生、並びに研究室の皆
様のご指導とご協力のもとで行われたものです。
この場をお借りして厚く御礼申し上げます。



平成22年度
日本がん分子標的治療学会
ポスター賞

がん研究会がん研究所

佐藤 正大

この度は「第15回日本がん分子標的治療学会
学術集会ポスター賞」を賜り、誠に身に余る光
栄に存じております。受賞にあたり選考委員の
先生方をはじめ、本学会の諸先生方に心から感
謝申し上げます。受賞対象研究は「がんマイク
ロRNAクラスターmiR17-92発現の生体内イメ
ージングとがん治療への応用」です。

近年、発がんの促進に関わるマイクロRNAが
複数同定され、それらはがんマイクロRNAと呼
ばれています。その中のひとつ、miR17-92cluster
は、肺がん、大腸がん、乳がんといった様々な
癌細胞において高発現が報告されており、発がん
機構を考える上で重要な因子であると考えられ
ていますが、その実際の分子機構については
未だ十分に明らかにされていません。また、こ
れまで報告がある標的遺伝子以外にも、発がん

過程において重要な未知の標的遺伝子が存在す
る可能性があると考えました。

そこで我々はマウスを用いてどのような種類
の悪性腫瘍で、このマイクロRNAクラスター
が発現するのかを可視化することで、このマイ
クロRNAクラスターのがん種に対する特異性
が明らかになると考え、miR17-92cluster発現の生
体内イメージングを試みました。方法は
microRNAの前駆体であるPri-microRNAのプロモ
ーター領域の直下に蛍光シフェラーゼ遺伝子を
挿入した染色体断片を作成し、マウスに導入し
て生体内におけるmir17-92の発現のイメージ
ングを試みました(Figure1)。このマウスを用いて
DMBAによる全身性の化学発がん実験を行った
ところ、その全例に肺腺がんを認めました
(Figure2A,2B)。肺腺がん以外にも肝臓がんや子宮
がん、胸腺種を認めたのですが、驚いたことに
mir17-92の発現を示す強い発光の集積を認めたの
はこの肺腫瘍部のみでした(Figure2C)。

そこでclusterを構成する6つのmiRNAの発現を
個々に検討したところ、肺腫瘍組織では4つの
miRNAが高発現していることが判りました。ま
た、発現のレギュレーターとされているmyc遺伝
子ファミリーのうちN-mycが腫瘍組織で高発現し
ていました。

Figure1 Strategy for miR17-92 cluster expression in living mice

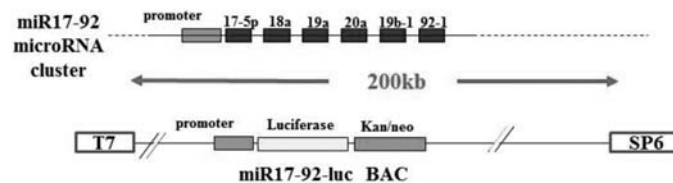
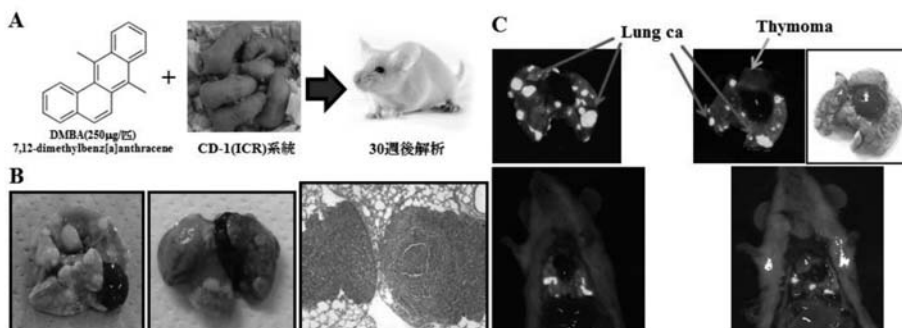


Figure2 miR17-92 expression imaging mouse



次にこの4つのmiRNAと相補的な配列を持ち、更に正常肺組織に比較して肺腫瘍組織で発現が低下している遺伝子群が標的遺伝子候補になり得ると考え、DNAマイクロアレイを用いた網羅的検索を行いました。mir17-92の4つのマイクロRNAの標的遺伝子候補の一つとして浮上したKlf4遺伝子は既に肺がんの増殖抑制因子である可能性が報告されていました。そこで、実際にclusterを構成するmiR19aとmiR92aと同配列のsiRNAを、ras遺伝子を活性化させた不死化マウス胎児線維芽細胞に導入した所、Klf4の発現が著しく抑制されたことから、Klf4遺伝子がmiR17-92clusterの標的遺伝子である可能性が更に強く示唆されました。

今後このシステムを利用して更に解析を進めることでヒトの肺がん治療における新規標的遺伝子を同定できればと考えています。まだまだ微力ではありますが、本研究が将来の肺がん打倒の一助になることを夢見て一層邁進していきたいと考えております。最後に、本研究はがん研究所がん生物部大谷直子先生、並びに研究室の皆様の御指導とご協力の下で行われたものであり、この場をお借りして深く御礼申し上げます。



平成22年度
日本がん分子標的治療学会
ポスター賞

公益財団法人がん研究会
がん化学療法センター 分子薬理部

岡村 睦美

この度は「第15回日本がん分子標的治療学会
学術集会優秀ポスター賞」を受賞させていただ
きまして、第15回学術集会会長である山口俊晴
先生をはじめ、本学会の諸先生方のご厚情に深
く感謝致します。

ZSTK474は、39種類のヒトがん細胞株からな
るパネル（JFCR39）を用いた抗がん剤スクリー
ニングにより見出された新規PI3K阻害剤で、
我々はその抗がん効果と作用メカニズムを解析
してきました。PI3Kはがんの増殖や生存を制御
しているため、その阻害剤はがん細胞にアポト
ーシスやG1アレストを起こすことが予想されま
したが、ZSTK474は*in vitro*で種々のヒトがん細胞
株に顕著なアポトーシスを起こさず、G1アレス
トを起こすことによりがん細胞の増殖を抑制す
ることがわかりました。また、ZSTK474はヒト
がんゼノグラフト*in vitro*モデルにおいて強力な抗
がん作用を持ち、かつ低毒性であることを示し
てきましたが、実際に*in vitro*でがん細胞にG1ア
レストを起こすかは明らかになっていませんで
した。

理化学研究所の宮脇敦史先生らが開発された
Fucci（fluorescent, ubiquitylation-based cell-cycle
indicator）システムは、G1期特異的な赤色の蛍光
マーカーとS/G2/M期特異的な緑色の蛍光マーカー
をがん細胞に発現させることにより、蛍光イメ
ージングによる*in vitro*での細胞周期解析を可能
にしています。そこで本研究では、Fucciシステ
ムを利用して、ZSTK474が*in vitro*でがん細胞に
G1アレストを起こすか解析しました。具体的に

は、Fucciを導入したヒト乳がん細胞MCF7をヌー
ドマウスの皮下に移植し腫瘍を形成させ、
ZSTK474を5日間連続で経口投与しました。その
結果、腫瘍の増殖は著しく抑制されるとともに、
蛍光イメージングの腫瘍の画像が黄色（細胞周
期の各期の細胞が混在している状態）から赤色
に変化しました。さらにZSTK474を5日間連続投
与後の腫瘍組織の切片を蛍光顕微鏡で直接観察
したところ、殆どの細胞がG1期を示す赤色を呈
していました。一方、組織の免疫染色によりア
ポトーシスマーカーであるPARPの切断断片の発
現を検討したところ、未投与群とZSTK474投与
群の発現量には変化がありませんでした。以上
のことから、ZSTK474は*in vitro*においてもがん細
胞に顕著なアポトーシスを起こさないが、G1ア
レストによるcytostaticなメカニズムにより強力な
抗がん作用を発揮することが示されました。

最後に、本研究は私が所属する公益財団法人
がん研究会がん化学療法センター分子薬理部の
矢守隆夫部長のご指導と且慎吾主任研究員をは
じめとする部員の皆様の全面的なご協力のもと
行われたものであり、ここに深く感謝致します。
また、今村健志先生、宮脇敦史先生をはじめ共
同研究者の皆様に御礼申し上げます。

日本がん分子標的治療学会はその前身である「がん分子標的治療研究会」の設立の趣旨を踏まえ継続的に発展したものです。そこで以下に「がん分子標的治療研究会」の趣意書を提示します。

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

日本がん分子標的治療学会 役員

理事長

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)

副理事長

新津洋司郎 (札幌医科大学)

宮園 浩平 (東京大学大学院医学系研究科)

矢守 隆夫 (がん研究会がん化学療法センター)

理事

任期3年 (平成26年学術集会終了日まで)

今村 健志 (愛媛大学大学院医学研究科)

畠 清彦 (がん研究会がん化学療法センター)

富田 章弘 (がん研究会がん化学療法センター)

平岡 眞寛 (京都大学医学研究科)

西尾 和人 (近畿大学医学部)

上仲 俊光 (エーザイ株式会社)

石岡千加史 (東北大学加齢医学研究所)

任期2年 (平成25年学術集会終了日まで)

杉本 芳一 (慶應義塾大学薬学部)

戸井 雅和 (京都大学大学院 医学研究科)

矢守 隆夫 (がん研究会がん化学療法センター)

矢野 聖二 (金沢大学がん研究所)

吉田 稔 (独立行政法人 理化学研究所 基幹研究所)

平井 洋 (大鵬薬品工業株式会社)

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)

任期1年 (平成24年学術集会終了日まで)

上原 至雅 (岩手医科大学薬学部)

新津洋司郎 (札幌医科大学)

長田 裕之 (独立行政法人 理化学研究所 基幹研究所)

山口 俊晴 (がん研有明病院)

宮園 浩平 (東京大学大学院医学系研究科)

秋永 士朗 (協和発酵キリン株式会社開発本部)

上田 龍三 (名古屋市立大学大学院医学研究科)

監事

渋谷 正史 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科)

橋本 祐一 (東京大学分子細胞生物学研究所)

評議員

青木 裕子 (中外製薬株式会社)

岡田 全司 (国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター)

青山 剛和 (サノフィ・アベンティス株式会社)

岡本 勇 (近畿大学医学部附属病院)

赤羽 浩一 (第一三共株式会社)

長田 裕之 (独立行政法人 理化学研究所 基幹研究所)

秋永 士朗 (協和発酵キリン株式会社開発本部)

小澤 敬也 (自治医科大学 内科学講座)

秋山 伸一 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部)

小野 眞弓 (九州大学大学院薬学研究院)

秋山 徹 (東京大学分子細胞生物学研究所)

小俣 政男 (山梨県立中央病院)

新井 裕幸 (グラクソ・スミスクライン株式会社)

掛谷 秀昭 (京都大学大学院薬学研究科)

安藤 俊夫 (埼玉医科大学総合医療センター)

片桐 豊雅 (徳島大学 疾患ゲノム研究センター)

石岡千加史 (東北大学加齢医学研究所)

加藤 淳二 (札幌医科大学)

石川 冬木 (京都大学 大学院生命科学研究所)

金倉 譲 (大阪大学大学院医学系研究科)

和泉 弘人 (産業医大医学部)

川田 学 ((財)微生物化学研究会 微生物化学研究所)

磯江 敏幸 (協和発酵キリン株式会社)

川谷 誠 (理化学研究所基幹研究所)

一條 秀憲 (東京大学大学院薬学系研究科)

木村 晋也 (佐賀大学医学部医学科内科学講座)

稲澤 譲治 (東京医科歯科大学難治疾患研究所)

桑原 一彦 (熊本大学大学院生命科学研究所)

井上 正宏 (大阪府立成人病センター研究所)

高後 裕 (旭川医科大学内科学講座)

今村 健志 (愛媛大学大学院医学系研究科)

小路 弘行 (PRISM BioLab株式会社)

井本 正哉 (慶應義塾大学理工学部)

河野 公俊 (産業医科大学医学部)

入村 達郎 (東京大学大学院薬学系研究科)

河野 通明 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科)

上田 龍三 (名古屋市立大学大学院医学研究科)

小坂 達朗 (中外製薬株式会社)

上仲 俊光 (エーザイ株式会社)

小平 浩 (株式会社ヤクルト本社)

上原 至雅 (岩手医科大学薬学部)

小林 淳一 (北海道大学大学院薬学研究院)

薄井 紀子 (東京慈恵会医科大学附属第三病院)

近藤 科江 (東京工業大学大学院生命理工学研究科)

梅澤 一夫 (慶應義塾大学理工学部)

近藤 亨 (愛媛大学医学部プロテオ医学研究センター)

大谷 直子 (がん研究会がん研究所)

済木 育夫 (富山大学和漢医薬学総合研究所)

大塚 雅巳 (熊本大学大学院生命科学研究所)

西條 長宏 (近畿大学医学部腫瘍内科)

大家 基嗣 (慶應義塾大学医学部)

酒井 敏行 (京都府立医科大学 大学院医学研究科)

阪口 薫雄 (熊本大学大学院医学薬学研究部)
 佐々木琢磨 (愛知学院大学)
 佐々木康綱 (埼玉医科大学国際医療センター)
 佐藤 昇志 (札幌医科大学医学部)
 佐藤 靖史 (東北大学加齢医学研究所)
 佐谷 秀行 (慶應義塾大学医学部)
 珠玖 洋 (三重大学大学院医学系研究科)
 柴田 浩行 (秋田大学医学部)
 澁谷 正史 (東京医科歯科大学)
 島田 隆 (日本医科大学)
 島田 安博 (国立がん研究センター中央病院)
 嶋本 顕 (広島大学大学院医歯薬総合)
 清水 史郎 (慶應義塾大学理工学部)
 清水 信義 (慶應義塾大学先端研)
 周東 智 (北海道大学大学院薬学研究院)
 首藤 紘一 ((財)乙卯研究所)
 辛 栄成 (アストラゼネカ株式会社)
 新家 一男 (産業技術総合研究所)
 杉本 芳一 (慶應義塾大学薬学部)
 杉山 雄一 (東京大学大学院薬学系研究科)
 清木 元治 (東京大学医科学研究所)
 清宮 啓之 (がん研究会がん化学療法センター)
 関戸 好孝 (愛知県がんセンター研究所)
 瀬戸 加大 (愛知県がんセンター研究所)
 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)
 曾和 義広 (京都府立医科大学大学院)
 高井 義美 (神戸大学大学院医学研究科)
 高橋 俊二 (がん研有明病院化学療法科)
 田代 悦 (慶応大学理工学部)
 田中 真二 (東京医科歯科大学)
 田中 秀和 (塩野義製薬(株)創薬・疾患研究所)
 谷合 央 (日本イーライリリー株式会社)
 谷口俊一郎 (信州大学大学院医学系)
 谷口 維紹 (東京大学大学院医学系研究科)
 田沼 靖一 (東京理科大学薬学部)
 田原 栄俊 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科)
 玉田 満 (日東電工株式会社)
 田村 友秀 (国立がん研究センター中央病院)
 旦 慎吾 (がん研究会がん化学療法センター)
 照井 康仁 (がん研究会がん化学療法センター)
 戸井 雅和 (京都大学大学院医学研究科)
 富田 章弘 (がん研究会がん化学療法センター)
 内藤 幹彦 (国立医薬品食品衛生研究所)
 直江 知樹 (名古屋大学大学院医学系研究科)
 中川 和彦 (近畿大学医学部 腫瘍内科)
 中川 昌之 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科)
 中西 理 (武田薬品工業株式会社)
 中村 浩之 (学習院大学理学部)
 中村 祐輔 (東京大学医科学研究所)
 中森 正二 (国立病院機構大阪医療センター)
 新津洋司郎 (札幌医科大学)
 西尾 和人 (近畿大学医学部)
 西岡 安彦 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部)
 西河 芳樹 (日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社)
 西谷 直之 (岩手医科大学薬学部)
 西山 正彦 (埼玉医科大学国際医療センター)
 野口 耕司 (慶應義塾大学薬学部)
 橋本 祐一 (東京大学分子細胞生物学研究所)
 嶋 清彦 (がん研究会がん化学療法センター)
 花岡 文雄 (学習院大学)
 早川 洋一 (東京理科大学薬学部)
 板東 勝啓 (バイエル薬品株式会社オンコロジー事業部)
 平井 洋 (大鵬薬品工業株式会社)
 平岡 眞寛 (京都大学医学部附属病院)
 藤江 昭彦 (アステラス製薬株式会社)
 藤田 直也 (がん研究会がん化学療法センター)
 藤原 康弘 (国立がん研究センター中央病院)
 伏谷 伸宏 (北海道大学大学院水産科学研究院)
 堀江 重郎 (帝京大学医学部泌尿器)
 本間 良夫 (鳥根大学医学部)
 前川 平 (京都大学医学部附属病院)
 前原 喜彦 (九州大学大学院)
 馬島 哲夫 (がん研究会がん化学療法センター)
 松島 綱治 (東京大学医学部大学院医学系研究科)
 松田 彰 (北海道大学 大学院薬学研究院)
 間野 博行 (自治医科大学)
 水上 民夫 (長浜バイオ大学バイオサイエンス学部)
 宮坂 昌之 (大阪大学大学院医学系研究科)
 宮澤 恵二 (山梨大学大学院医学工学総合研究部)
 宮園 浩平 (東京大学大学院医学系研究科)
 向田 直史 (金沢大学がん研究所)
 森 正樹 (大阪大学消化器外科)
 森野 富夫 (日本化薬株式会社)
 八木田 秀雄 (順天堂大学医学部)
 矢口 信一 (全薬工業株式会社)
 八代 正和 (大阪市立大学大学院)
 安川 正貴 (愛媛大学大学院医学系研究科)
 矢野 聖二 (金沢大学がん研究所)
 山口 俊晴 (がん研有明病院)
 山添 康 (東北大学大学院薬学研究科)
 山本 雅 (東京大学医科学研究所)
 矢守 隆夫 (がん研究会がん化学療法センター)
 吉田 稔 (独立行政法人 理化学研究所 基幹研究所)
 渡邊 俊樹 (東京大学大学院新領域創成科学研究科)
 綿矢 有佑 (岡山大学大学院)

名誉会員

石塚 雅章 (微化研)
 加藤 隆一 (慶應義塾大学)
 金丸龍之介 (内科河原町病院)
 北川 知行 (がん研究会がん研究所)
 桑野 信彦 (九州大学大学院臨床薬学部門臨床薬学講座)
 菅野 晴夫 (がん研究会)
 杉村 隆 (国立がん研究センター)
 高久 史磨 (自治医科大学)
 高橋 利忠 (愛知県がんセンター)
 竹内 富雄 ((財)微生物化学研究会)
 寺田 雅昭 (国立がん研究センター)
 豊島 聰 (医薬品医療機器総合機構)
 濱岡 利之 (四天王寺国際仏教大学)
 福岡 正博 (和泉市立病院がんセンター)
 村松 正實 (埼玉医科大学)

日本がん分子標的治療学会会則

平成20年11月1日制定
平成21年3月25日改正
平成21年10月2日改正
平成22年9月23日改正
平成23年6月22日改正

第1条（名称）

本会は、「日本がん分子標的治療学会」と称する。
英文名は、"The Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer"（略称 JAMTTC）とする。

第2条（事務局）

本会の事務局は、東京都江東区有明3-8-31（公財）がん研究会がん化学療法センター（TEL: 03-3520-0111, 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、国内外において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、学術集会を年に1回をめぐりに開催する。学術集会では、がん分子標的治療に関する基礎研究と臨床応用研究の発表と討議を行う。そのほか、本会の目的達成に必要なシンポジウム等の事業を行う。

第5条（会員構成）

本会の会員は本学会の目的、事業に賛同し、所定の手続きを行った個人会員（学生を含む）または法人会員（法人格のない団体を含む）及び、名誉会員をもって構成する。名誉会員は本会の基本的な運営方針に意見を述べ、もしくは助言を行う。

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よい。

第7条（役員）

1. 本会には、次の役員を置く。

理事長	1名
学術集会会長	1名
学術集会副会長（次期学術集会会長）	1名
副理事長	数名
理事	21名
評議員	100名前後
監事	2名
2. 理事長は、本会を総括し、理事会では議長となる。

3. 学術集会会長は学術集会を開催し、評議員会、会員総会において議長となる。
4. 副理事長（総務担当、学術担当、財務担当等数名）は、理事長の会務を補佐する。理事長に事故のある場合、副理事長（総務担当）がその職務を代行するものとする。理事長代行の任期は次期理事長選出までの期間とする。
5. 理事は、理事会を構成し、学術集会をはじめとする本会の事業の運営方針を立案し、これを運営する。学会の効率よい運営のため、理事長の任命によって理事の中から各種担当理事を置くことができる。また、評議員の中から総務幹事1～2名を置くことができる。
6. 評議員は、理事会の活動を補佐する。
7. 監事は、下記の任務を遂行する。①学会の財産の状況監査 ②理事の業務の執行状況監査 ③財産の状況または業務の執行について法令、会則もしくは寄付行為に違反し、また、著しく不当な事項があると認めるときは、評議員会または主務官庁に報告する ④前号の報告をするために、必要があるときは評議員会を招集する。監事はその職務を果たすために理事会に出席する。
8. 特任監事：理事長は必要に応じて特任監事を指名し、本人の了承を得て委嘱することができる。特任監事はその職務を果たすために理事会に出席する。
9. 上記役員のほか、理事長の指名により本会の事業推進に必要な役職分担者若干名を置くことができる。

第8条（役員等の選任および任期）

1. 理事長は理事の自薦、他薦の立候補者から理事会において理事の投票によって選出される。理事長の任期は、理事としての任期にかかわらず3年とし、2期までの再任を可とする。
2. 学術集会会長および副会長（次期学術集会会長）：学術集会副会長（次期学術集会会長）は、理事の推薦により評議員の中から理事の投票によって選出され、評議員会で承認されるものとする。学術集会副会長（次期学術集会会長）の任期は、自身が学術会長を担当する学術集会の前々回となる学術集会の最終日の翌日より、自身が学術集会会長を担当する学術集会の前回となる学術集会の最終日までとする。
学術集会副会長（次期学術集会会長）は、自身が学術集会会長を担当する学術集会の前回となる学術集会の最終日の翌日より、学術集会会長に就任する。その任期は、担当学術集会最終日までとする。学術集会会長および学術集会副会長（次期学術集会会長）は理事会の構成員となる。
3. 副理事長は、理事の中から理事長が推薦し、理事会の承認を得て選出される。副理事長の任期は、副理事長として選出されてから自身の理事としての在任期間内、もしくは理事長の在任期間のうち、いずれか短い方までとする。但し、再任は妨げない。
4. 理事は評議員の自薦、他薦の立候補者から評議員の投票によって選ばれる。その任期は3年とし、再任は妨げない。但し、連続しての再任は2期6年までとする。理事会は各年、基礎系、臨床系理事各3名、法人系理事1名の合計21名および上記の学術集会会長、学術集会副会長（次期学術集会会長）で構成される。理事が定数を満たさない場合、理事長は評議員の中から理事を指名できる。この場合、理事会構成員の2/3以上の賛成と本人の同意を必要とする。
5. 選挙において得票が同数の場合は年長者を優先する。
6. 評議員は、個人会員の場合は、会員の自薦、他薦を受け、理事会の推薦により選任される。法人会員の場合は、法人会員の代表者が、理事会の推薦により選任される。その任期は3年とするが、再任は妨げない。
7. 監事は理事会が評議員の中から指名し、本人の了承を得て委嘱する。監事の任期は3年とし、再任を妨げない。
8. 名誉会員は、理事の推薦を受け、理事会の推薦により委嘱されるものとする。
9. 役員の任期は、別に規定のない限り、前回の年次学術集会最終日の翌日より起算し、任期

満了年の学術集会最終日までとする。

第9条（会費）

会員は細則に定める会費（年会費、学術集会参加費等）を納める。会費は、主として本学会の運営に充当されるものとする。なお、会費は、理事会で議決し、評議員会の承認により決定する。

第10条（会議および委員会）

1. 理事会：理事長を議長として開催する。理事会は理事の2/3以上の出席（但し委任状を有効とする）をもって成立する。
2. 学術集会：毎年1回、学術集会会長の下で開催される。
3. 評議員会：学術集会会長を議長として学術集会時に開催される。理事会、監査の結果の報告、ならびに諸事項の審議・決定を行う。評議員会は評議員の1/2以上の出席（但し委任状を有効とする）をもって成立し、議決には出席者の過半数を必要とする。理事長の要請、もしくは、理事会の議決があった時には、臨時の評議員会を開くことができる。以下の事項は評議員会の議決または承認を経なければならない。1) 事業、2) 予算・決算、3) 会則の改正、4) 学術集会会長・学術集会副会長（次期学術集会会長）の選出、5) 名誉会員の委嘱、6) その他の重要な事項
4. 会員総会：学術集会会長を議長として、毎年1回開催され、理事会・評議員会の決定事項を報告する。
5. 委員会：理事会の決定により各種委員会を設置する。

第11条（会計年度）

本会の会計年度は学術集会の最終日の翌日より翌年の学術集会の最終日までの約1カ年とする。

第12条（会則の改正）

1. 本会の会則の改正は、理事会の議決とその後開催される評議員会の承認に基づいて行われる。
2. 細則は理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（役員の定年）

役員は65歳になる年の12月31日をもって定年とする。但し、65歳を超えても大学、研究所、病院等に正規に所属し、本人の希望があれば最長70歳になる年の12月31日まで役員をつとめることができる。定年になった理事が任期を残す場合、その年の理事選挙によって次点となった者が繰上げ当選し、残任期間に相当する期間、理事をつとめる。定年となる者が複数となり、その任期を残す期間が異なる場合、次点の上位の者から順に、残任期間を長くつとめる。評議員は残任期間がある場合でも当該評議員の補充はしない。

第14条（会の存続）

本会の存続は、理事会が3年ごとに討議する。理事会が、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、理事会がこれを議決し、その後開催される評議員会での議決承認および会員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、理事会が行なう。

第3条 会則第9条に定める年会費、学術集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。
名誉会員は会費を要しない
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、個人会員は当学会役員（理事、評議員、名誉会員）1名の推薦、学生会員は指導教官の推薦を必要とする。最終的な入会は理事会の承認により決定する。

第6条 評議員の選任要件

1. 立候補者の信任要件：原則として、3年以上の会員歴があり、過去3年間に学術集会において1回以上発表実績のあること（共同演者でも可）。
2. 再任の要件：評議員の再任にあたっては、会員推薦状況、理事選挙投票状況、評議員会出席状況、学術集会演題提出状況等を参考に評価する。3年間に1回以上学術集会で発表すること（共同演者でも可）を原則とする。

日本がん分子標的治療学会

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. この申込書に必要な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. 個人会員は当学会役員(理事、名誉会員、評議員)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、最寄りのゆうちょ銀行・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。
(本会の会計年度は学術集会最終日の翌日より、翌年の学術集会の最終日までです。)

(入会申込書送付先) 日本がん分子標的治療学会 事務局

〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31 (公財) がん研究会がん化学療法センター内
TEL: 03-3520-0111 (内線: 5413) FAX: 03-3570-0484

私は、「日本がん分子標的治療学会」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	生年月日
氏名				19 年 月 日
	Family Name	First Name	専門分野	基礎・臨床の別
英文				基礎 ・ 臨床
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				

日本がん分子標的治療学会
法人会員 入会申込書

申込年月日： 年 月 日

入会申込み要領

- 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。
- 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、最寄りのゆうちょ銀行・郵便局よりお振込下さい。
- 会費は200,000円です。(本会の会計年度は学術集会最終日の翌日より、翌年の学術集会の最終日までです。)

(入会申込書送付先) 日本がん分子標的治療学会 事務局
〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31
(公財)がん研究会がん化学療法センター内
TEL: 03-3520-0111 (内線: 5413) FAX: 03-3570-0484

当社は、「日本がん分子標的治療学会」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
			生年月日
			19 年 月 日
英文表記	Family Name	First Name	専門分野

代表者を含めて20名以内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。