

JAMTTC News Letter

No.16-2 Sept. 2012

トピックス (P3参照)

1. 第17回学術集会は京都市で
2. 第8回TRワークショップを開催します
3. 平成24年度研究奨励賞を募集します



JAMTTC
<http://jamttc.umin.jp>

日本がん分子標的治療学会 (JAMTTC)
Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer
理事長 宮園浩平

【JAMTTC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
TEL : 03-3520-0111(内線:5413)
FAX : 03-3570-0484
E-mail: jamttc@jfc.or.jp

目次

日本がん分子標的治療学会 (JAMTTC) のさらなる発展を目指して (宮園 浩平)	1
理事長退任あいさつ (曾根 三郎)	2
日本がん分子標的治療学会Information	3
第17回日本がん分子標的治療学会学術集会開催のお知らせ (戸井 雅和)	4
鶴尾隆賞をいただいて (間野 博行)	5
平成23年度研究奨励賞授与される	7
ニュース：承認された分子標的抗がん剤一覧 2012 (水上 民夫)	10
第16回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて (河野 公俊)	12
第16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 造血器悪性幹細胞の成立機構	26
基調講演 2 分子標的治療と耐性：臨床からのメッセージ	29
Year in Review 1 マイクロRNAの診断治療の現状と展望	30
Year in Review 2 がん免疫療法の現状と展望	31
Year in Review 3 抗体療法の現状と進歩	32
Year in Review 4 新世代ゲノム解析技術によって浮上するがんの バックシートドライバー	33
Year in Review 5 創薬標的としての細胞内シグナル分子	35
Year in Review 6 メタボロミクスとがんの代謝	36
Symposium1 バイオマーカー	37
Symposium2 分子標的薬耐性	39
Symposium3 臨床における分子標的薬の問題点	41
Symposium4 新規分子と分子標的薬	43
特別Symposium 日本における産学連携の発展を目指して	46
Workshop 1 細胞死	48
Workshop 2 増殖因子・サイトカイン	50
Workshop 3 血管新生・低酸素	52
Workshop 4 耐性因子・感受性因子1	54
Workshop 5 転移・浸潤	56
Workshop 6 耐性因子・感受性因子2	58
Workshop 7 テロメア・テロメラーゼ活性、遺伝子治療	59
Workshop 8 マイクロRNA	61
Workshop 9 ケミカルバイオロジー	63
Workshop10 ドラッグデリバリーシステム	65
Workshop11 バイオマーカー	67
Workshop12 分化誘導・がん幹細胞・その他	69
ポスター賞	70
設立趣意書 (がん分子標的治療研究会)	78
日本がん分子標的治療学会 役員	79
日本がん分子標的治療学会 会則	82
入会申込書 (個人会員・学生会員)	86
入会申込書 (法人会員)	87

会員状況

(2012年8月9日現在)

名誉会員：	15名	
個人会員：	856名	
学生会員：	139名	
法人会員：	20社	(登録会員 310名)
合計	1,320名	

日本がん分子標的治療学会 (JAMTTC) の さらなる発展を目指して

理事長 宮園 浩平

東京大学大学院医学系研究科分子病理学分野

平成24年7月より曾根三郎・前理事長の後を受けて新理事長を拝命いたしました。どうぞよろしくお願
いします。

日本がん分子標的治療学会はがん分子標的治療研究会として平成9年に第1回総会を開催し、平成20年
11月1日付けで、日本がん分子標的治療学会と発展的に名称変更されました。初代理事長の鶴尾 隆博士
は設立当初からリーダーシップを発揮し、日本がん分子標的治療学会となった後も陣頭に立って学会の
発展に尽力していただきましたが、平成20年12月16日に志半ばでご逝去されたことは非常に残念であり、
本学会にとっても大きな損失でありました。その後、第2代理事長に曾根三郎博士が就任され、曾根博士
の多大なるご尽力のもと、本学会は幸いにも極めて順調に発展して参りました。第3代理事長に就任する
にあたり、鶴尾、曾根両博士が発展させて来られた日本がん分子標的治療学会を更に発展させていくこ
とができるよう、努力していきたいと考えております。

日本がん分子標的治療学会が学会として大きく飛躍していくには、鶴尾・曾根の両理事長がこれまで
積極的に取り組んで来られた産官学の連携、トランスレーショナルリサーチの推進、国際的なグローバ
リゼーションの推進を今後も基本的な方針として継承していくことは言うまでもありません。本学会の
大きな特徴の一つは産業界から多くのご参加をいただいていることであり、産学連携を通じて日本のが
ん分子標的治療研究をいかに発展させて行くかが求められております。これまで通り6月の学術集会に加
えて、今後も1月のTRワークショップを継続して開催することにより、産学連携とTRの発展を目指して
行きたいと考えております。また国際的なグローバルゼーションについても、今後も海外との交流をま
ます盛んにすることを目指して、検討を進めて行きたいと考えております。

本学会ではこれまで副理事長3名がおかれておりましたが、運営をより効率的に行うために副理事長制
を廃止し、今後は三つの委員会（総務委員会、財務委員会、学術委員会）を中心に運営していくことと
なりました。また、このほか、研究奨励賞選考審査委員会、倫理・利益相反委員会、広報委員会、選挙
管理委員会が設置されており、今後も活動を行って参ります。本学会は設立当初からお世話頂いている
公益財団法人がん研究会がん化学療法センターに引き続き事務局を設置しております。同センターのスタ
ッフの方々にボランティアに等しい形でご尽力頂いておりますが、今後も本学会の基本姿勢として会
費並びに参加費負担を出来るだけ抑え、若手会員が参加しやすい学会を目指していきたいと考えており
ますので皆様のご協力をお願いいたします。

平成24年6月27日～29日に北九州市で河野公俊会長のもとで開催された第16回学術集会は500名を超え
る参加者を集め盛会のうちに終了しました。また今回は本学会の初めての試みとして市民公開講座を6月
30日に北九州市で開催しましたが、200名を超える参加者を集めて大成功のうちに終了しました。がん分
子標的治療に対する社会の関心がさらに大きくなっていることが伺えます。本学会は比較的限られた規
模であることから大都市だけでなく地方でも学術総会を開催できることが特徴でもあります。今後も本
学会の特徴を生かし、次世代に向かって大きく飛躍するように微力ですが、努力したいと決意いたして
おります。会員の皆様方にはご協力並びにご支援の程よろしくお願い申し上げます。

(平成24年7月)

理事長退任あいさつ

曾根 三郎

JA高知病院・徳島大学

がん分子標的治療研究会として12年間リーダーシップを発揮してこられた鶴尾 隆先生は、がん分子標的治療学会（JAMTTC）の初代理事長に平成20年11月1日付けで就任されたが、肺がんのために志半ばで同年12月16日にご逝去された。鶴尾先生のご遺志である「本学会の継続発展」を最優先課題として受け止め、総務担当副理事長であった曾根が理事長代行に就任し、平成21年6月から理事長として3名の副理事長である新津洋司郎先生、宮園浩平先生、矢守隆夫先生に助けられ、本学会の事業活動を展開してきました。任期3年間にわたり貢献できたのも会員並びに役員の先生方の多大なるご支援並びにご協力のお蔭であったと心より御礼申し上げます。

平成21年には、徳島市で第13回学術集会の会長として故鶴尾 隆先生を追悼する形で特別シンポジウムを企画させて頂いた。また、鶴尾博士のご功績を称え、がん分子標的治療研究の一層の推進を計るために、学術賞として「日本がん分子標的治療学会 鶴尾 隆 賞」を創設させて頂いた。対象者は、がんの分子標的治療研究において顕著な業績をあげ、将来更なる研究の発展が期待される40歳代から50歳前半の本学会の会員とし、毎年一名選考するルールとした。第一回目の鶴尾 隆賞を受賞された宮園浩平博士が第三代目理事長に平成24年度から就任されたのも一つの自然の流れであり、本学会を今後とも次世代に向かってリードして頂けるものと確信している。

JAMTTCが学会として大きく飛躍していく上で、鶴尾理事長が推進されてこられた産官学の連携を基本軸に、基礎、臨床の医学系と薬学系会員並びに製薬企業所属の会員が連帯し、新知見をもとに情報交換を重ねながら、がん分子標的薬の創薬から育薬へと展開していくことが大切であると認識し、発展させてきた。2000年以後は多数のがん分子標的薬が開発され、臨床の場で使われており、バイオマーカーを指標とした個別化治療への実用化が急速に進んでいる。本学会の学術集会開催を通して地方の研究者の活性化と交流を深めることも大切であり、地方で積極的に開催されている点も本学会の特色である。また、本学会が近い将来、日本医学会の分科会として参画することは社会貢献に向けての大きなステップでもあり、宮園理事長のもとに是非とも取り組んで頂きたい課題でもある。

最後に、大所高所からご指導並びにご支援をして頂いたがん化学療法センターの菅野晴夫先生並びに、学会運営において縁の下の力持ちをして頂いた富田章弘博士、藤田直也博士、清宮啓之博士、佐々木正子様へ感謝申し上げます。

日本がん分子標的治療学会 *information*

1. 第17回日本がん分子標的治療学会学術集会は京都市で

第17回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2013年6月12日（水）～14日（金）に戸井雅和先生のご尽力によって、国立京都国際会館を会場として開催されます（4頁参照）。

2. 第8回トランスレーショナルリサーチワークショップを開催します

第8回TRワークショップ「キナーゼ阻害剤によるがん治療の革新」を2013年1月22日（火）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24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では、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。ぜひご利用下さい。

URL:<http://jamttc.umin.jp/>

5. 次回の発送は11月予定です

第17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

第17回日本がん分子標的治療学会学術集会のお知らせ

第17回日本がん分子標的治療学会 学術集会

会長 戸井 雅和

京都大学大学院医学研究科

第17回学術集会を担当させていただく京都大学の戸井雅和でございます。今回このような機会を与えていただき誠にありがとうございます。宮園浩平理事長、曾根三郎前理事長、河野公俊第16回学術集会会長、役員、評議員、会員の方に、心より感謝を申し上げます。

第17回日本がん分子標的治療学会学術集会は2013年6月12日（水）～14日（金）、国立京都国際会館での開催を予定しております。ご多忙のことと存じますが、ご予約の程、宜しくお願い申し上げます。

分子標的療法は大きな発展のまっただ中にあり、新規の治療標的に対する薬剤、新たな作用機作の薬物、新しい治療コンセプトなどが次々として出てきております。毒性軽減においても進展がみられます。その一方で、ヒトがん細胞の多様性、不安定性は想像以上のもので、非常に不均一、ダイナミックに変化することが分子遺伝子レベルで認識されるようになりました。これは、治療対象の選択、治療の個別化、耐性の克服等を考慮する上で極めて重要であり、治療法の構築、最適化に大きな影響を与えます。腫瘍の生物学的特性と治療に伴う変化の観察、宿主の状態と治療に対する反応の分析は、治療法開発と個別化を進める際に、必須であることを示唆していると思います。

このような観点から、新規治療標的探索、分子標的薬開発の最先端、最前線をレビューしてゆき、それらの可能性、実力や将来性について考えるとともに、現状における課題、unmet needsについても明らかにできればと思っております。また、コンパニオンアッセイ、効果予測、予後予測、毒性の予測、がんの病態、動態の分析など、予測とモニタリングに関する討議を深めたいと思います。

さらに、治療耐性克服のための戦略、複数の標的薬を用いる併用標的療法や、個別化治療の時代における臨床試験の組み方や進め方、解析手法等についても最新情報を得る機会を設けたいと存じます。

創薬、育薬の研究者、臨床試験の専門家、診断、イメージングのエキスパート、分子標的療法の開発に関わる様々な方々が膝を交えて意見交換ができ、若手の研究者医師も気軽に参加できるような場を準備したいと考えています。

四季折々が楽しめる京都ですので、多くの方々にご参集をいただきますよう、お願い申し上げますとともに、参加されたことのない研究者や臨床医の方にもお声がけをいただければ幸甚です。

交流の輪がひろがり、活発な会になるようにつとめてまいりますので、ご指導、ご鞭撻を賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

第17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： 分子標的治療の最前線と新薬開発：基礎と臨床のcoproduction

会 期： 2013年6月12日（水）～14日（金）

会 場： 国立京都国際会館

事 務 局： 京都大学大学院医学研究科

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54 TEL:075-751-3660

演題募集等： 後日演題募集要項を発送します。締切は2013年2月末日

鶴尾隆賞をいただいて

自治医科大学・東京大学大学院医学系研究科

間野 博行

此の度は平成23年度鶴尾隆賞を受賞させて頂きましたことを、日本がん分子標的治療学会の関係各位に心より御礼申し上げます。本学会の設立にご尽力された鶴尾隆博士のお名前を冠した賞を頂き、身が引き締まる思いです。

私は昭和59年に東京大学医学部医学科を卒業し、当時目白台にあった東大病院・分院で研修医生活をスタートしました。そこで最初に担当した患者さんは急性骨髄性白血病の男性でした。患者さんの白血病はFAB分類でM6に相当し、「赤白血病」と呼ばれていた極めて予後不良のタイプだったのです。そのため大量の抗がん剤による化学療法が開始されましたが、治療中発症した感染症がコントロールできず、多臓器不全が進展して患者さんは半年の闘病後亡くなられてしまいました。最後の2ヶ月ほどは指導医の先生と交代で当直するような毎日で、医師と言う仕事の厳しさを教えられる経験でした。

患者さんが亡くなったあと病理解剖が行われましたが、その結果、患者さんの死因は白血病ではなく全身の臓器に広がった真菌感染症だということが明らかになりました。驚いたことに、脳にも心筋にも腎臓にもカンジダ菌が広がっていたのです。その時に「こんな人間の耐久テストみたいな治療法を続ける限り、多くの患者さんは化学療法そのものによって命を落としてしまう。発がんの原因を直接抑えこむようなもっと洗練されたがん治療法を作れないものだろうか？」と強く思ったものです。振り返ってみれば、最初にこの患者さんを担当させて頂いたことがその後の私の仕事人生を決定づけたように思います。このときの経験に導かれるように私は血液内科医となり、がん研究を志すことになりました。

私は今から13年程前に自治医科大学に自分の講座を設立するチャンスを頂いた際、「自分がこれからフルに働ける時間は今までの研究人生と同じくらいしか残されていないだろう。では自分はその時間内で何をやりたいのだ？」と考えることを考えました。その時に明確に思ったことはやはり「がん治療の役に立ちたい」と言うことでした。例えばがんを治すことができなくても自分の研究によって誰かのがんが早期発見されるだけでも研究をした価値があるだろうと思ったのです。自分の残された研究者人生を使って、なんとかそのような研究に全力を尽くそうと考えました。

では具体的に、限られた研究費の枠の中で、いかに臨床に直結する優れた研究を行えるのでしょうか？ いろいろな試行錯誤の上にたどり着いた私の結論は、「がんを起こす遺伝子」を見つけることのできる機能アッセイ法を確立するしかないということでした。そこで、レトロウィルスを用いたcDNA発現ライブラリー法を開発し、それを用いて白血病・固形腫瘍などのがん遺伝子探索プロジェクトを開始したのです。肺がんの外科切除検体の解析は幸運にも、今回の受賞対象となった新しい融合型チロシンキナーゼEML4-ALKをもたらせてくれました。我々の発見したがん遺伝子産物に対するALK阻害剤もあつという間に海外では臨床試験が始まり、また我々は日本の患者を救うためにボランティアで陽性患者を見つける全国ネットワーク「ALK肺がん研究会」を構築して活動を行いました。最初のALK阻害剤であるクリゾチニブは、国際第III相試験が始まってまもない2011年8月に米国FDAから薬剤承認を受けましたが、2007年の我々のEML4-ALKの発見からわずか4年後の薬剤販売は、世界のがん治療薬開発史上圧倒的に最

速のスピードと言えます。また幸いにも2012年5月には日本におけるクリゾチニブの承認・販売も始まり、ついに日本人の肺がん患者さんも一般の臨床の中でALK阻害剤の恩恵を受ける事ができるようになりました。クリゾチニブに続いて様々なALK阻害剤が現在臨床試験を行っており、これらALK阻害剤は固形腫瘍に対して現在人類が入手できる最も有効な薬剤と言えます。

今回のEML4-ALKの発見と、それに続くALK肺がん研究会活動、また最終的な薬剤の承認の全てに関わったことは、我々の研究室のみんなにとって生涯忘れ得ない経験となりました。鶴尾隆賞の受賞を励みとして、今後とも新たな治療標的の発見に向けて邁進していきたいと存じます。

平成23年度研究奨励賞授与される

研究奨励賞を選考して

平成23年度 研究奨励賞選考審査委員長

河野 公俊

産業医科大学

本年度の研究奨励賞には4名の先生が応募されました。研究奨励賞選考審査委員会から推薦された受賞者は井上靖道氏（名古屋市立大学大学院薬学研究科）でした。井上氏の評価が群を抜いた評価で今年度は1名だけの受賞となりました。井上氏の研究は、がん遺伝子Skiに着目し、がん細胞における機能を解明したもので、阻害薬の開発にも着手しており、優れた研究と評価されての受賞です。

残念ながら受賞されなかった3研究も甲乙つけがたいものでありました。また将来性のある研究との評価であり、更なる研究の進展を期待するものです。一方で、独創性やがん分子標的治療との関連性のみならず、学会での発表の継続性等も評価基準にされた選考であったと思います。今回応募された先生方をはじめ、若い学会員の先生方には、今後発表等を通して学会の活性化に貢献して頂くことはもとより、御自身のキャリアアップとして、是非本学会の奨励賞に応募して頂きたいと思います。



日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

平成23年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

名古屋市立大学大学院薬学研究科

井上 靖道

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」を受賞させて頂き、誠にありがとうございます。御推挙頂きました理事長の曾根三郎先生、会長の河野公俊先生をはじめ日本がん分子標的治療学会の諸先生方に心より御礼申し上げます。

私は平成11年に名古屋市立大学薬学部を卒業し、その後、同大学院に進学し所属する研究室の小野 寄菊夫教授、林秀敏助教授（現名古屋市立大学大学院教授）のご指導の下、TGF- β の細胞内シグナル伝達分子であるSmadの機能調節に関する研究に従事し、特に細胞内シグナル伝達に関して興味を持ち研究を進めてまいりました。ちょうどその頃、グリベックやイレッサなどの分子標的薬が臨床の場で使われるようになり、薬学の世界に身を置いていた私にとって自分の行っている研究成果からいつしか薬となり社会に還元できたらと淡い夢を描いておりました。

学位取得の後、よりがんに対する理解を深めたいとの思いで、当時国立がんセンター研究所におられた田矢洋一部長（現シンガポール国立大学教授）の研究室の門を叩きました。田矢先生は、がん抑制遺伝子p53とRBの生理機能について焦点を定めて研究を進めておられ、私はRBのリン酸化とその活性制御というテーマで研究させて頂きました。RBはサイクリン依存性キナーゼによってリン酸化され不活化されることが知られていましたが、私はDNA損傷に応じてRBをリン酸化する新規キナーゼとして細胞周期チェックポイントに関わるChk2を同定し、そのリン酸化がRBを活性化させるという新たな制御機構を明らかにすることができました。がんセンターにおいて研究に従事している中で、細胞のがん化のメカニズムに強く興味を持つようになり、そのメカニズムを明らかにできれば、新たな分子標的治療につながるのではないかと今後進めて行く研究の方向性を自分なりに明確にできたように思います。

その後、TGF- β に関する研究に従事していた時よりご縁あって、(財)癌研究会癌研究所で研究室を主宰されておられた今村健志部長（現愛媛大学大学院教授）の下で研究を行う機会を得ることが叶いました。今村研では発がんからがん転移まで、がんの進展におけるTGF- β の複雑な生理作用の解析をインビボイメージングをはじめとする先進的な実験手法により研究が行われていました。私は、古くから知られるがん原遺伝子Skiによる細胞がん化の分子機構について着目し研究させて頂きました。Skiによる細胞がん化はTGF- β シグナルを負に制御することがその一因であると理解されておりましたが、一方でTGF- β 非依存的なSkiの細胞周期制御機構の存在も知られ、未だ不明な点も多く残されていました。私はSkiに結合する新たなタンパクとしてp53を見だし、Skiがp53と拮抗することで細胞がん化を促すのではないかと考え解析を進めたところ、Skiはスキャフォールドとしてヒストン脱アセチル化酵素SIRT1をp53ヘリクルートし協調的にp53の脱アセチル化を促すことを明らかにしました。また、Skiはp53活性を抑制することで抗がん剤抵抗性を示すこともわかり、Skiを標的とした分子標的治療の可能性が期待できました。そこでSkiを阻害する化合物の開発を進め、腫瘍抑制作用を有するいくつかのリード化合物を見だし、現在、これらの実用化を目指して研究を進めています。

最後に、平成23年2月から母校である名古屋市立大学大学院薬学研究科に講師として着任し、今までと変わらずがん研究に取り組んでおりますが、本奨励賞受賞となる研究は癌研究所において今村健志部長のご指導の下に行われたものであり、今村先生をはじめ、生化学部の諸先生方に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、何卒宜しくお願い申し上げます。

井上 靖道 (いのうえ やすみち)

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 医薬品代謝解析学分野

平成11年3月	名古屋市立大学薬学部薬学科 卒業
平成16年3月	名古屋市立大学大学院薬学研究科博士後期課程修了・博士（薬学）
平成16年4月	国立がんセンター研究所放射線研究部 リサーチレジデント
平成19年4月	財団法人癌研究会癌研究所生化学部 嘱託研究員
平成20年4月～平成21年3月	日本学術振興会特別研究員PD
平成21年4月	財団法人癌研究会癌研究所生化学部 研究員
平成23年2月	名古屋市立大学大学院薬学研究科医薬品代謝解析学分野 講師

承認された分子標的抗がん剤一覧 2012

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。その成果として、現在世界で30を超える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分子標的抗がん剤に関する情報を提供します。

次ページの表には、これまでに世界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（2012年8月10日時点）。本表にある34剤の内訳は、23剤が低分子医薬品、10剤がモノクローナル抗体医薬品、1剤が受容体/IgG抗体Fc融合タンパク質医薬品です。なお本表には、毒素や放射性物質で標識した抗体医薬品、抗体以外のタンパク質医薬品、全トランス型レチノイン酸（ATRA）などの分化誘導薬剤、サリドマイド系薬剤は含まれていません。

本表の抗がん剤34剤の内20剤はプロテインキナーゼを標的としています。すなわち、Trastuzumab、PertuzumabとLapatinibはHer2を、またGefitinib、Erlotinib、Cetuximab、PanitumumabおよびLapatinibはEpidermal growth factor receptor（EGFR）を、ImatinibはBcr-Ablとc-Kitチロシンキナーゼを標的としています。さらにはCrizotinibとRuxolitinibはそれぞれALKとJAKチロシンキナーゼを標的としています。最近では、単一標的に対して作用する、いわゆる“ピュアー”な作用をもつ薬剤に続いて、複数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、Axitinibといった“マルチターゲット”作用薬が登場しています。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Temozolimumus、Everolimusが腎細胞がんを適応として承認されています。また同じくセリン・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。

なおプロテインキナーゼ標的以外の薬剤としては、エピジェネティクス標的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剤が承認されています。

プロテインキナーゼ標的薬、エピジェネティクス標的薬以外の承認薬としては、モノクローナル抗体医薬品として、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、RANKLを抗原とするDenosumab、CTLA-4を抗原とするIpilimumab、CCR4を抗原とするMogamulizumabが承認されています。またVEGF受容体/IgG抗体Fc融合タンパク質医薬品であるZiv-afliberceptがBevacizumabに続く血管新生阻害薬として2012年8月に承認されています。さらに低分子医薬品としては、プロテアソーム阻害剤であるBortezomibとCarfilzomibが承認されている他、Hedgehog（Hh）シグナル伝達経路の阻害剤であるVismodegibが承認されています。

なお前回のNews Letter（No.16-1）のご報告以降、Mogamulizumab、Pertuzumab、Carfilzomib、Ziv-afliberceptの4剤が新たに承認されています。

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 (2012年8月10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/Erbitux *	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 1/2
Lapatinib/Tykerb	EGFR/Her2 **	乳がん	2007	2009
Temsirolimus/Torisel	mTOR **	腎細胞がん	2007	2010
Nilotinib/Tasigna	Bcr-Abl **	CML	2007	2009
Everolimus/Afinitor	mTOR **	腎細胞がん, SEGA, NET, 乳がん	2009	2010
Pazopanib/Votrient	Multi-kinases **	腎細胞がん, 軟部腫瘍	2009	申請中
Romidepsin/Istodax	HDAC	皮膚T細胞性リンパ腫	2009	未治験
Denosumab/Ranmark *	RANKL	多発性骨髄腫による骨病変及び 固形がん骨転移による骨病変	2010	2012
Ipilimumab/Yervoy *	CTLA-4	メラノーマ	2011	Phase 1
Vandetanib/Caprelsa	Multi-kinases **	甲状腺髄様がん	2011	Phase 3
Vemurafenib/Zelboraf	BRAF(V600E) **	メラノーマ	2011	治験準備中
Crizotinib/Xalkori	ALK **	非小細胞肺癌	2011	2012
Ruxolitinib /Jakafi	JAK **	骨髄線維症	2011	2011
Axitinib/Inlyta	Multi-kinases **	腎細胞がん	2012	2012
Vismodegib/Erivedge	Hh signaling	基底細胞がん	2012	未治験
<u>Mogamulizumab/Poteligeo</u> *	CCR4	成人T細胞白血病リンパ腫	Phase 1/2a	2012
Pertuzumab/Perjeta *	Her2 **	乳がん	2012	申請中
Carfilzomib/Kyprolis	Proteasome	多発性骨髄腫	2012	Phase 1/2
Ziv-aflibercept/Zaltrap *1	VEGF	大腸がん	2012	Phase 1

* 抗体医薬品 (*1 VEGF受容体/IgG抗体Fc融合タンパク質医薬品) ** キナーゼ標的
下線：日本発の分子標的抗がん剤

第16回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて

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平成24年6月27日から29日までの3日間、北九州市小倉で開催しました。山口先生が会長をされた学会が素晴らしく、参考にさせていただきました。特に会場が1か所で、移動による時間が少なく大変便利でしたので、その視点から今回の会場を決定しました。ただA会場は柱がありモニターで対応しましたが、一部会員に御不自由をおかけしました。申し訳ありませんでした。

前回の集会のテーマ「がん分子標的薬の実力と未来」を踏まえ、私を感じた問題点にプログラム委員から御意見を伺い、がん幹細胞や分子標的薬に対する耐性の問題にいかにより研究者が対応すべきか、さらに日本からさらなる分子標的薬の誕生をめざすためにいかに産学連携を構築していくかを問う目的で、今回「次世代分子標的治療のための研究戦略」をテーマに設定しました。プログラムの構成もすっきりしたものになったように思っています。基調講演は九大の赤司先生にがん幹細胞について、名大の直江先生に耐性について御講演を頂きました。基調講演にふさわしく格調高い御発表で、多くの会員が感銘を受けていました。早朝にもかかわらず2日間6題のYear in Reviewに多くの会員に参加して頂きました。4つのシンポジウムもテーマに沿ったタイトルで構成され23題の御講演を頂きました。昨年、野田先生が創薬研究の問題点を基調講演で指摘されましたので、産学連携を基盤にした創薬を目指した研究戦略を討議する特別シンポジウムを最後のプログラムに設定しました。プログラム委員並びにモデレーターの方々の御尽力に心から御礼申し上げます。48の口演がワークショップで取り上げられました。ポスターは85題が発表されました。この中から一割にあたる8題を優秀ポスター賞として懇親会で表彰させて頂きました。

北九州での開催という点から当初400名程度の参加者を見込んでいましたが、最終的には受付参加者数は505名と予想を上回る参加者数でありました。懇親会の受付数も114名と予想を上回りました。参加者の記憶に残る学術集会になったのかどうか自信はありませんが、改めて、参加して下さいましたすべての会員並びに参加者の方々に心より御礼申し上げます。

本学会も16回と回を重ねてきました。そして、現在では世界で30近い分子標的薬が臨床使用されている現状を考え、本学会の社会貢献として、がん患者さんへの情報提供は大切な使命と思いました。そこで学会として初めての市民公開講座を曾根理事長に提案し御許可いただき30日の午後に開催しました。タイトルとした「がんの分子標的治療を御存知ですか？」に、市民約200名が参加し講師の先生方から判り易く解説して頂きました。

最後に開催にあたって御協力いただいた学会事務局の方々、並びに御支援いただいた企業関係者の方々に御礼申し上げます。

第16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

造血器悪性幹細胞の成立機構

モデレーター

曾根 三郎 (JA高知病院)

造血器悪性幹細胞の成立機構

○赤司 浩一

九州大学病態修復内科 (第一内科)

基調講演2

分子標的治療と耐性：臨床からのメッセージ

モデレーター

山口 俊晴 (公益財団法人がん研究会有明病院)

分子標的治療と耐性：臨床からのメッセージ

○直江 知樹

名古屋大学大学院医学系 血液・腫瘍内科学

鶴尾賞受賞講演

モデレーター

田中 文啓 (産業医科大学医学部第2外科学)

○間野 博行

自治医科大学ゲノム機能研究部/東京大学大学院医学系研究科ゲノム医学講座

Year in Review 1

マイクロRNA

モデレーター

中川 昌之 (鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科泌尿器科)

マイクロRNAの診断治療の現状と展望

○落谷 孝広

国立がん研究センター 研究所

Year in Review 2

免疫療法

モデレーター

花桐 武志 (産業医科大学 医学部第二外科)

がん免疫療法の現状と展望

○田原 秀晃

東京大学 医科学研究所

Year in Review 3

抗体

モデレーター

前川 平 (京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部)

抗体療法の現状と進歩

○畠 清彦

がん化学療法センター臨床部

Year in Review 4

Non-oncogene addiction

モデレーター

田原 栄俊 (広島大学大学院 医歯薬保健学研究院細胞分子生物学研究室)

新世代ゲノム解析技術によって浮上するがんのバックシートドライバー

○稲澤 讓治

東京医科歯科大学難治疾患研究所

Year in Review 5

細胞内シグナル分子

モデレーター

梅澤 一夫 (愛知医科大学 医学部分子標的医薬探索講座)

創薬標的としての細胞内シグナル分子

○藤田 直也

(公財) がん研究会 がん化学療法センター

Year in Review 6

代謝

モデレーター

古川 龍彦 (鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科分子腫瘍学分野)

メタボロミクスとがんの代謝

○曾我 朋義

慶應義塾大学先端生命科学研究所

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)
木村 晋也 (佐賀大学医学部内科学講座 血液・呼吸器・腫瘍内科)

HDM2阻害剤のバイオマーカーとしてのp53

- 田部 陽子¹、小島 研介²
¹順天堂大学 臨床検査医学
²MDアンダーソン癌センター

がん免疫療法の開発とバイオマーカーの探索

- 中面 哲也
国立がん研究センター東病院 機能再生室

進行期腎細胞がんに対する分子標的治療とバイオマーカー

- 湯浅 健
公益財団法人 がん研究会泌尿器科

使い捨てチップ型・フローサイトメーターを用いた circulating tumor cell (CTC)検出システムの開発

- 小泉 史明¹、上原 由理¹、渡辺 勝²、山下 南海子³、藤村 祐³、西尾 香織³、澤田 武志¹、山本 昇⁴、軒原 浩⁴、藤原 豊⁴、神田 慎太郎⁴、堀之内 秀仁⁴、洪 泰浩²、田村 友秀⁴
¹国立がん 中央病院 計画治療病棟支援施設
²静岡県立がん 研 新規薬剤開発評価研究部

³株 オンチップ・バイオテクノロジーズ
⁴国立がん 中央病院 呼吸器内科

製薬業界における個別化医療の取り組み —医薬品開発におけるコンパニオン診断の役割—

- 田澤 義明
ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社

シンポジウム2 分子標的薬耐性

モデレーター

矢野 聖二 (金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科研究分野 金沢大学病院がん高度先進治療センター)
小野 眞弓 (九州大学大学院薬学研究院 創薬腫瘍科学講座)

標的分子内変異による薬剤耐性

- 曾田 学¹、間野 博行^{1,2}
¹自治医科大学 ゲノム機能研究部
²東京大学大学院 ゲノム医学講座

分子標的薬に対する側副経路活性化による耐性メカニズム

- 川内 伸司、矢野 聖二
金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科

第16回学術集会
日本がん分子標的治療学会
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：北九州市 西日本総合展示場 AIM3F
会 長：河野 公俊 (産業医科大学)

JAMTTC
http://jamttc.umin.jp

プログラム・抄録集

6月27日 (水)

	A会場	B会場	ポスター会場
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 造血管悪性幹細胞の成立機構 [モデレーター] 曾根 三郎 (JA高知病院) [演 者] 赤司 浩一 (九州大学)		
17	17:25-18:05 基調講演2 分子標的治療と耐性： 臨床からのメッセージ [モデレーター] 山口 俊晴 (がん研究会) [演 者] 藤江 知樹 (名古屋大学)		
18			18:10-19:00 ミキサー 参加費 無料 情報・意見交換のため 奮ってご参加下さい。
19			
20			
21			
22			

非小細胞肺癌における上皮増殖因子受容体(EGFR)標的薬剤に対する新規耐性獲得メカニズムの解明

○神田 利奈、小野 眞弓
九大・院薬・創薬腫瘍科学

Micro RNAによるゲフィチニブ耐性関連因子の調節

○鈴木 俊宏¹、入澤 愛¹、西尾 和人²、大森 亨³、兎川 忠靖¹、櫻庭 均¹
¹明治薬大 分析化学
²近畿大 医 ゲノム生物学
³昭和大 医 腫瘍分子生物学

耐性原因マーカーのモニタリングによるテイラーメイド治療

○荒金 尚子¹、中村 朝美¹、岩永 健太郎^{1,2}、小宮 一利¹、末岡 栄三朗³、木村 晋也¹
¹佐賀大学 医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科
²佐賀県立病院好生館 内科
³佐賀大学附属病院 検査部

シンポジウム3
臨床における分子標的薬の問題点

モデレーター

岡本 勇 (近畿大学医学部 内科学 腫瘍内科部門)
吉野 孝之 (国立がん研究センター東病院 消化管腫瘍科 消化管内科)

消化器がんにおける分子標的治療薬の問題点

○山崎 健太郎
静岡県立静岡がんセンター 消化器内科

臨床における分子標的薬の問題点—乳がん領域

○田村 研治
国立がん研究センター 乳腺科・腫瘍内科

肺がん分子標的治療の現状と今後の課題

○高山 浩一
九州大学 医学研究院 呼吸器内科学分野

網羅的がんゲノム変異解析の分子標的治療個別化への応用

○土原 一哉
国立がん研究センター東臨床開発センター

6月28日 (木)

	A会場	B会場	C会場	ポスター会場
8	8:20-9:50 Year in Review ^{p48} [1]マイクロRNA [モレーター] 中川 昌之 (鹿児島大学) [演 者] 落谷 孝広 (国立がん研究センター)			8:30-9:00 ポスター掲示
9	[2]免疫療法 [モレーター] 花岡 武志 (産業医科大学) [演 者] 田原 秀晃 (東京大学)			
10	[3]抗体 [モレーター] 前川 平 (京都大学) [演 者] 畠 清彦 (がん研究会)	9:50-10:30 ワークショップ1 ^{p64} 細胞死 [モレーター] 渡井 敏行 (京都府立医科大学) 吉田 安宏 (産業医科大学)	9:50-10:30 ワークショップ2 ^{p66} 増殖因子・サイトカイン [モレーター] 執印 太郎 (高知大学) 藤本 直浩 (産業医科大学)	
11	9:50-11:50 シンポジウム1 バイオマーカー [モレーター] 西尾 和人 (近畿大学) 木村 晋也 (佐賀大学)	10:30-11:10 ワークショップ3 ^{p68} 血管新生・低酸素 [モレーター] 佐藤 清史 (東北大学) 小嶋 聡一 (理化学研究所)	10:30-11:10 ワークショップ4 ^{p70} 耐性因子・感受性因子1 [モレーター] 杉本 芳一 (慶應義塾大学) 末岡 栄三朗 (佐賀大学)	
12	[1] 田部 陽子 (順天堂大学) [2] 中道 哲也 (国立がん研究センター) [3] 溝手 健 (がん研究会) [4] 小泉 史明 (国立がん研究センター) [5] 田澤 義明 (ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社)	11:10-11:50 ワークショップ5 ^{p72} 転移・浸潤 [モレーター] 大谷 直子 (がん研究会) 楢野 雅史 (大分大学)	11:10-11:50 ワークショップ6 ^{p74} 耐性因子・感受性因子2 [モレーター] 吉田 稔 (理化学研究所) 曾和 義広 (京都府立医科大学)	
13	12:00-13:00 ランチョンセミナー1 ATL治療における抗CCR4抗体「ボテジオ」のインパクト [演者] 宇都宮 興 (今村病院分院) [司会] 土田 肇三 (愛知県立大学) [共催] 協和発酵キリン株式会社	12:00-13:00 ランチョンセミナー2 分子標的治療薬の臨床薬理 [演者] 谷川原 祐介 (慶應義塾大学) [司会] 森 正樹 (大阪大学) [共催] 株式会社ヤクルト本社	12:00-13:00 ランチョンセミナー3 分子標的薬のバイオマーカーと個別化医療 [演者] 西尾 和人 (近畿大学) [司会] 西尾 秀隆 (産業医科大学) [共催] アストラゼネカ株式会社	
14	13:15-13:35 総会・鶴岡 隆 賞授与・研究奨励賞授与	16:15-16:55 [1] 細胞死 [モレーター] 迎 貴 (産業医科大学)	[4] 血管新生・低酸素1 [モレーター] 谷口 俊一郎 (信州大学)	
15	13:35-14:05 鶴岡 隆 賞授与講演 [演 者] 関野 博行 (自治医科大学) [モレーター] 田中 文彦 (産業医科大学)	[7] 転写因子・バイオマーカー1 [モレーター] 内海 健 (九州大学)	[10] 腫瘍免疫・増殖因子・サイトカイン [モレーター] 三塚 功士 (九州大学)	
16	14:10-16:10 シンポジウム2 分子標的薬耐性 [モレーター] 矢野 聖二 (金沢大学) 小野 眞弓 (九州大学)	[12] 細胞骨格・その他1 [モレーター] 浦本 秀隆 (産業医科大学)	[1] 八尾 良司 (がん研究所) [2] 近藤 豊 (愛知県がんセンター) [3] 根来 崇 (中外製薬株式会社) [4] 土井 俊彦 (国立がん研究センター) [5] 山本 徳之 (静岡がんセンター)	
17	[1] 曾田 学 (自治医科大学) [2] 竹内 伸司 (金沢大学) [3] 神田 利奈 (九州大学) [4] 鈴木 俊宏 (明治薬科大学) [5] 荒金 尚子 (佐賀大学)	16:55-17:35 [2] ケミカルバイオロジー [モレーター] 井本 正哉 (慶應義塾大学)	[7] がん幹細胞、ホルモン・レセプター [モレーター] 新家 一男 (産業技術総合研究所)	
18	[1] 曾田 学 (自治医科大学) [2] 竹内 伸司 (金沢大学) [3] 神田 利奈 (九州大学) [4] 鈴木 俊宏 (明治薬科大学) [5] 荒金 尚子 (佐賀大学)	[5] 血管新生・低酸素2、細胞周期 [モレーター] 松本 陽子 (崇徳大学)	[11] がん幹細胞、ホルモン・レセプター [モレーター] 伊藤 研一 (信州大学)	16:15-18:15 ポスター ディスカッション
	17:35-18:15 [3] 耐性因子・感受性因子 [モレーター] 伊藤 研一 (信州大学)	[8] バイオマーカー2 [モレーター] 富田 章弘 (がん研究会)	[13] 細胞骨格・その他2 [モレーター] 横溝 晃 (九州大学)	
	[6] 転移・浸潤、DNA複製・修復 [モレーター] 深木 育夫 (富山大学)	[1] がん幹細胞、ホルモン・レセプター [モレーター] 上野 俊光 (イーゼイ株式会社)	[1] 上野 俊光 (イーゼイ株式会社) [2] 金澤 佳人 (第一三共株式会社) [3] 青木 裕子 (中外製薬株式会社) [4] 廣橋 朋子 (ファイザー株式会社)	
	[9] マイクロRNA、ドラッグデリバリーシステム、がん遺伝子産物 [モレーター] 和田 守正 (長崎国際大学)	16:45-16:55 閉会式		
	18:30-20:30 フラミンゴカフェ (AIMビル2F)	懇親会・ポスター賞授与 参加費 2,000円		

6月29日 (金)

	A会場	B会場	C会場	ポスター会場
8	8:20-9:50 Year in Review ^{p50} [4] Non-oncogene addiction [モレーター] 田原 栄俊 (広島大学) [演 者] 稲澤 謙治 (東京医科歯科大学)			8:30-9:00 ポスター掲示
9	[5] 細胞内シグナル分子 [モレーター] 柳澤 一夫 (愛知医科大学) [演 者] 藤田 直也 (がん研究会)			
10	[6] 代謝 [モレーター] 吉川 龍彦 (鹿児島大学) [演 者] 曾我 朋義 (慶應義塾大学)	9:50-10:30 ワークショップ7 ^{p76} テロメア・テロメラーゼ活性・遺伝子治療 [モレーター] 岡本 勇 (近畿大学) 吉野 孝之 (国立がん研究センター)	9:50-10:30 ワークショップ8 ^{p78} マイクロRNA [モレーター] 井本 正哉 (慶應義塾大学) 西岡 安彦 (徳島大学)	
11	9:50-11:50 シンポジウム3 ^{p57} 臨床における分子標的薬の問題点 [モレーター] 岡本 勇 (近畿大学) 吉野 孝之 (国立がん研究センター)	10:30-11:10 ワークショップ9 ^{p80} ケミカルバイオロジー [モレーター] 長田 裕之 (理化学研究所) 清水 史郎 (慶應義塾大学)	10:30-11:10 ワークショップ10 ^{p82} ドラッグデリバリーシステム [モレーター] 櫻井 和朗 (北九州州立大学) 嶋本 顕 (広島大学)	
12	[1] 山崎 健太郎 (静岡がんセンター) [2] 田村 研治 (国立がん研究センター) [3] 高山 浩一 (九州大学) [4] 土原 一哉 (国立がん研究センター)	11:10-11:50 ワークショップ11 ^{p84} バイオマーカー [モレーター] 桑原 一彦 (熊本大学) 荒尾 徳三 (近畿大学)	11:10-11:50 ワークショップ12 ^{p86} 分化誘導、がん幹細胞、その他 [モレーター] 内藤 幹彦 (医薬品食品衛生研究所) 藤谷 幹浩 (旭川医科大学)	
13	12:00-13:00 ランチョンセミナー4 非小細胞肺癌の最新治療～ASC02012 update～ [演者] 笠原 寿郎 (金沢大学) [司会] 西尾 和人 (がん研究会) [共催] 日本エイライリー株式会社	12:00-13:00 ランチョンセミナー5 分子標的薬耐性のメカニズムと治療戦略 [演者] 矢野 聖二 (金沢大学) [司会] 田中 文彦 (産業医科大学) [共催] 中外製薬株式会社	12:00-13:00 ランチョンセミナー6 エビデンスからみた5-FUの作用機序と個別化 [演者] 川上 和之 (金沢大学) [司会] 林 和彦 (東京女子医科大学) [共催] 大鵬薬品工業株式会社	
14	13:15-15:15 シンポジウム4 ^{p59} 新規分子と分子標的薬 [モレーター] 秋永 土朗 (協和発酵キリン株式会社)			
15	15:15-16:45 特別シンポジウム ^{p67} 日本における産学連携の発展を目指して [モレーター] 矢野 隆夫 (がん研究会) 上野 俊光 (イーゼイ株式会社)			
16	16:45-16:55 閉会式			14:30-15:00 ポスター撤去

シンポジウム4 新規分子と分子標的薬

モデレーター

秋永 士朗 (協和発酵キリン株式会社 開発本部 国際開発統括)

清宮 啓之 (公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 分子生物治療研究部)

がん細胞紡錘体形成におけるTACC3の機能とがん分子標的治療への応用

○八尾 良司¹、矢守 隆夫²

¹がん研究所・細胞生物部

²がん化学療法センター・分子薬理部

がん細胞のエピゲノム異常を標的とした新しい治療戦略

○近藤 豊

愛知県がんセンター研究所 分子腫瘍学部

選択的class I PI3K阻害剤CH5132799

○根東 攝、田中 浩、青木 裕子

中外製薬株式会社 研究本部

PLK1を標的とした抗がん剤開発

○土井 俊彦

国立がん研究センター東病院

肺癌領域におけるc-Met阻害剤開発の現状

○山本 信之

静岡県立静岡がんセンター 呼吸器内科

特別シンポジウム

日本における産学連携の発展を目指して

モデレーター

矢守 隆夫 (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)

上仲 俊光 (エーザイ株式会社 オンコロジー創薬ユニット グローバルバイオロジー研究部)

エーザイ株式会社における産学連携の経験と今後の展開

○上仲 俊光

エーザイ株式会社

第一三共株式会社の国内アカデミアを対象としたオープンイノベーションの取り組み

○金澤 佳人

第一三共株式会社

日本における産学連携

○青木 裕子

中外製薬株式会社

日本のアカデミアと企業の協業

○廣橋 朋子

ファイザー株式会社

ワークショップ1

細胞死

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)

吉田 安宏 (産業医科大学 医学部 免疫学・寄生虫学講座)

アクラルビシンはp53非依存的にDR5の発現を誘導し、TRAIL感受性を増強する

○堀中 真野¹、吉田 達士¹、中田 晋¹、白石 匠^{1,2}、酒井 敏行¹

¹京都府立医大 院 分子標的癌予防医学

²京都府立医大 院 泌尿器科学

siGanplによるp53変異悪性腫瘍特異的な腫瘍増殖阻止

○桑原 一彦、阪口 薫雄

熊本大・院生命・免疫

ヒト線維肉腫細胞HT1080におけるASCによる増殖抑制メカニズムの解析

○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

mTOR標的薬cucurbitacin Dによる前立腺細胞株における細胞死誘導

○吉田 安宏、中西 司

産業医科大学 免疫学・寄生虫学

ワークショップ2

増殖因子・サイトカイン

モデレーター

執印 太郎 (高知大学 医学部泌尿器科学教室)

藤本 直浩 (産業医科大学 医学部泌尿器科)

SNRPEはARの発現制御を通して前立腺癌の増殖や進展に関与する

○庵地 孝嗣¹、田村 賢司¹、降幡 睦夫²、佐竹 宏文¹、蘆田 真吾¹、山崎 一郎¹、井上 啓史¹、執印 太郎¹

¹高知大学医学部泌尿器科学教室

²高知大学医学部病理学教室

NBR116716Aによるがん-間質相互作用を介したがん細胞の増殖抑制

○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

Thr-669リン酸化によるEGFRチロシンキナーゼのフィードバック阻害機構

○櫻井 宏明¹、済木 育夫²

¹富山大学・院薬・がん細胞生物学

²富山大学・和漢研・病態性化学

前立腺癌におけるMCP-1の発現制御に関する検討

○宮嶋 哲、城武 卓、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

ワークショップ3 血管新生・低酸素

モデレーター

- 佐藤 靖史 (東北大学 加齢医学研究所・腫瘍循環研究分野)
小嶋 聡一 (理化学研究所 基幹研究所 ケミカルバイオロジー研究領域 ケミカルゲノミクス研究グループ 分子リガンド生物研究チーム)

低酸素環境応答性の新規ドキシソルピシプロドラッグの開発

- 池田 豊¹、久野 光¹、長崎 幸夫^{1,2,3}
¹筑波大学数理部室系物性分子工学域
²筑波大学大学院人間総合科学研究科
³MANA

腫瘍微小環境を標的とした肺癌新規治療法の探索

- 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、池上 恒雄³、三方 林太郎¹、和田 勝之¹、石原 武¹、金井 文彦¹、今関 文夫¹、小俣 政男⁴、モーゼス ハロルド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東京大学医科学研究科
⁴山梨県立中央病院
⁵バンダービルト大学

がん微小環境ストレスに適応したミトコンドリアDNA欠損がん細胞株の樹立とその性状解析

- 小井土 大^{1,2}、芳賀 直実³、齋藤 さかえ^{1,4}、富田 章弘¹
¹(公財)がん研究会 がん化学療法センター
²東京大学大学院 新領域創成科学研究科
³SBIアラプロモ株式会社
⁴京都大学 医学研究科

ヒト癌細胞のROS産生および生存におけるチミジン異化作用の役割

- 田畑 祥^{1,3}、池田 龍二¹、山本 雅達²、古川 龍彦²、倉本 卓哉³、後東 久嗣⁴、埴淵 昌毅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

ワークショップ4 耐性因子・感受性因子1

モデレーター

- 杉本 芳一 (慶應義塾大学 薬学部 化学療法学講座)
末岡 榮三朗 (佐賀大学 医学部附属病院検査部)

血漿DNAを用いた非侵襲的EGFR遺伝子変異モニタリングシステムの確立

- 中村 朝美¹、荒金 尚子¹、岩永 健太郎²、末岡 榮三朗³、木村 晋也¹
¹佐賀大学 医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科
²佐賀県立病院好生館
³佐賀大学医学部附属病院 輸血部

MEK阻害剤によるがん細胞のHDAC阻害剤感受性増強の分子機構

- 尾崎 恵一、川崎 亮平、河野 通明
長崎大学院・歯学・細胞制御

KSHV関連リンパ腫に対する HDAC阻害薬と抗ウイルス薬の相乗効果の分子基盤

- 野口 耕司、片山 和浩、杉本 芳一
慶應義塾大学・薬学部・化学療法学講座

mTOR阻害薬は、EGFR変異陽性肺癌でのHGFによるEGFR-TKI耐性を克服する

- 石川 大輔¹、竹内 伸司¹、佐野 峻子¹、中川 学之¹、山田 忠明¹、松本 邦夫²、矢野 聖二¹
¹金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科
²金沢大学がん進展制御研究所腫瘍動態制御

ワークショップ5 転移・浸潤

モデレーター

- 大谷 直子 (公益財団法人がん研究会 がん研究所 がん生物部)
猪股 雅史 (大分大学 医学部第1外科)

新規PPAR γ アゴニストCS-7017はTGF β 2の発現抑制によりエルロチニブ耐性非小細胞肺癌細胞株の亢進した細胞遊走能を阻害する

- 芹澤 昌邦¹、渡辺 勝¹、鈴木 淳子¹、成岡 茜¹、村上 晴泰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

Interleukin-1 (IL-1) とその下流シグナルはヒト肺癌のリンパ管新生とリンパ節転移を促進する

- 柴田 智博¹、渡 公佑¹、河原 明彦²、村上 雄一^{1,4}、鹿毛 政義²、向田 直史³、小野 眞弓¹
¹九州大学大学院 薬学府 創薬腫瘍科学
²久留米大学病院 病理部
³金沢大学 がん進展制御研究所
⁴聖マリア健康科学研究科開設準備室

ヒト肝細胞癌の悪性進展への上皮間葉系転換 (EMT) の関与と新しい治療標的分子の探索

- 野田 正樹¹、渡 公佑¹、村上 雄一^{1,5}、和泉 弘人²、荒尾 徳三³、西尾 和人³、桑野 信彦⁴、小野 眞弓¹
¹九州大学 薬学研究院 創薬腫瘍科学講座
²産業医科大学 分子生物学教室
³近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室
⁴九州大学 薬学研究院 がん分子生物学
⁵聖マリア健康科学研究科開設準備室

Minodronateによる骨肉腫細胞でのRas/MEK/ERK経路及びRas/PI3K/Akt経路阻害を介した転移抑制効果

- 西田 升三¹、椿 正寛¹、駒居 真紀子¹、小川 直希^{1,2}、山添 譲³、向井 淳治²
¹近畿大・薬・薬物治療
²和泉市立病院薬剤部
³近畿大学医学部附属病院薬剤部

ワークショップ6

耐性因子・感受性因子2

モデレーター

吉田 稔 (理化学研究所 ケミカルゲノミクス研究グループ)
曾和 義広 (京都府立医科大学大学院 分子標的癌予防医学)

PI3K阻害剤の治療抵抗性に関わるIGF1Rの過剰発現とそれを利用したがん治療戦略

- 且 慎吾¹、磯山 翔^{1,2}、矢守 隆夫¹
¹がん研・化療センター・分子薬理
²全薬工業株式会社・中央研究所

MDR1及びsurvivinの過剰発現とBimの発現低下を介した多発性骨髄腫での多剤耐性獲得機序

- 駒居 真紀子¹、椿 正寛¹、小川 直希^{1,2}、山添 讓³、向井 淳治²、西田 升三¹
¹近畿大・薬・薬物治療
²和泉市立病院薬剤部
³近畿大学医学部付属病院薬剤部

抗肥満薬orlistatはホルモン不応性前立腺癌のTRAIL感受性を増強する

- 曾和 義広、堀中 真野、小山 真、酒井 敏行
京都府立医科大学 院 分子標的癌予防医学

P-糖タンパク質に対するユビキチンE3リガーゼFBXO15の同定と機能解析

- 片山 和浩、野口 耕司、杉本 芳一
慶應義塾大学・薬学部・化学療法学講座

ワークショップ7

テロメア・テロメラゼ活性、遺伝子治療

モデレーター

向田 直史 (金沢大学がん進展制御研究所 分子生体応答研究分野)
尾崎 恵一 (長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 細胞制御学)

NK細胞性腫瘍の機能特異的がん抑制遺伝子としてのFOXO3

- 瀬戸 加大
愛知県がんセンター研究所

テロメア蛋白質TRF1による染色体分配の制御

- 大石 智一、村松 由起子、清宮 啓之
がん研 化療セ 分子生物治療

神経膠腫幹細胞に対するテロメスタチンの選択的効果

- 岡部 幸子¹、新家 一男²、中野 伊知郎³、清宮 啓之¹
¹がん研・化療セ・分子生物治療
²産総研
³オハイオ州立大

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

- 三好 龍也¹、森田 博人¹、清宮 啓之³、嶋本 顕¹、新家 一男²、田原 栄俊¹
¹広島大学 細胞分子生物学研究室
²産業技術総合研究所
³財団法人癌研究会

ワークショップ8

マイクロRNA

モデレーター

井本 逸勢 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 人類遺伝学分野)
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 呼吸器・膠原病内科学分野)

Vorinostat誘導乳癌細胞増殖抑制におけるmiR-148a発現とその役割

- 上原 範久
関西医科大学 病理学第二講座

microRNA-143及びmiR-145の併用補充療法

- 安井 裕紀¹、赤尾 幸博²、野口 俊助³
¹岐阜大学 工学部 生命工学科
²岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科
³岐阜大学大学院 連合獣医学研究科

microRNA発現プロファイルによるHER2陽性乳がんに対するトラスツマブ感受性予測

- 佐藤 史顕¹、王 智鵬²、上野 貴之²、妙本 陽³、滝沢 聡子³、増田 慎三⁴、三上 芳喜²、佐治 重衡¹、清水 一治⁵、辻本 豪三⁵、戸井 雅和²
¹京都大学 医学研究科 標的治療腫瘍学
²京都大学 医学部 乳腺外科、病理診断部
³東レ (株) 先端融合研究所
⁴国立病院機構大阪医療センター 外科
⁵京都大学 薬学研究科

miR-125bはEwing肉腫の薬剤耐性に関与する

- 飯田 圭一郎、福土 純一、松本 嘉寛、藤原 稔史、岡田 悠子、古賀 美穂子、鍋島 央、岩本 幸英
九州大学病院 整形外科

ワークショップ9

ケミカルバイオロジー

モデレーター

長田 裕之 (理化学研究所基幹研究所 ケミカルバイオロジー研究領域)
清水 史郎 (慶應義塾大学 理工学部 応用化学科)

海洋シアノバクテリア由来新規マクロリドbiselyngbyaside類の構造と生物活性

- 大野 修¹、森田 真布¹、矢守 隆夫²、末永 聖武¹
¹慶應義塾大学 理工学部 化学科
²(公財)がん研究会 がん化学療法センター

新たなアンドロゲンアンタゴニストの探索のためのアプローチ

- 藤巻 貴宏、田代 悦、井本 正哉
慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科

細胞形態変化データベースを基盤としたがん分子標的薬の探索研究

- 二村 友史¹、川谷 誠¹、風見 紗弥香¹、富田 康司^{1,2}、渡辺 信元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

脂質修飾制御による選択的Wnt/ β -cateninシグナル阻害

- 西谷 直之、奥 裕介、上原 至雅
岩手医科大学 薬学部

ワークショップ10

ドラッグデリバリーシステム

モデレーター

- 櫻井 和朗 (北九州市立大学 国際環境工学部 環境生命工学科)
嶋本 顕 (広島大学大学院 医歯薬保健学研究院 細胞分子生物学研究室)

糖鎖をmimicするペプチドを用い腫瘍血管内皮細胞を標的とするドラッグデリバリーシステム

- 杉原 一廣
浜松医科大学 医学部 産婦人科学講座

腫瘍ホーミングペプチドを応用したDDSによる制がん分子標的技術

- 近藤 英作
愛知県がんセンター研究所・腫瘍病理学部

多糖を用いた抗原提示細胞特異的な核酸送達システムの開発

- 望月 慎一¹、櫻井 和朗^{1,2}
¹北九州市立大学
²JST, CREST

マウス大腸癌皮下腫瘍モデルにおけるドキシソルビン内包pH感受性ナノ粒子製剤の抗腫瘍効果

- 呉 しん、山本 浩文、西村 潤一、竹政 伊知朗、水島 恒和、池田 正孝、関本 貢嗣、土岐 祐一郎、森 正樹
大阪大学大学院外科学講座 消化器外科

ワークショップ11

バイオマーカー

モデレーター

- 桑原 一彦 (熊本大学大学院生命科学研究部 感染・免疫学講座 免疫学分野)
荒尾 徳三 (近畿大学医学部 ゲノム生物学教室)

大腸癌の新規バイオマーカーとしてのLINE-1メチル化レベルの意義とmicroRNA発現の網羅的解析

- 能正 勝彦¹、五十嵐 央祥¹、山本 博幸¹、須河 恭敬¹、國本 浩明¹、山本 英一郎¹、鈴木 拓^{1,2}、足立 靖¹、篠村 恭久¹
¹札幌医科大学 内科学第一講座
²札幌医科大学 分子生物学講座

レクチンアレイによるATL細胞糖鎖のプロファイリング

- 池辺 詠美、伊波 英克
大分大学 医学部 微生物学講座

抗体依存性細胞障害能 (ADCC)の個人差と抗体療法の効果予測研究

- 小泉 史明¹、小原 和彦²、温泉川 真由³、橋本 淳³、北村 悠香¹、上原 由理¹、井筒 浩²、田村 研治³、藤原 康弘³、三橋 将人⁴
¹国立がん 中央病院 計画治療病棟支援施設
²日立化成工業株式会社
³国立がん 中央病院 乳腺科・腫瘍内科
⁴Hitachi Chemical Research Center, Inc.

Apc^{Min/+}マウスの腫瘍サイズ決定に関する遺伝子の同定

- 和田 守正
長崎国際大学

ワークショップ12

分化誘導、がん幹細胞、その他

モデレーター

- 内藤 幹彦 (国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部)
藤谷 幹浩 (旭川医科大学内科学講座 消化器血液腫瘍制御内科学分野)

白血病細胞の分化誘導に伴うNM23発現抑制とLPA受容体 (EDG2) 発現誘導：分化と転移に共通する分子機構

- 角 純子、粕壁 隆
埼玉県立がんセンター

難治性白血病関連因子Evi1による慢性骨髄性白血病幹細胞制御

- 佐藤 智彦、黒川 峰夫
東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

腹膜炎起因の臓器障害を抑制し得るDNA結合タンパク抗体を用いた新たな治療法の開発

- 草野 徹¹、杉田 諭¹、中嶋 健太郎¹、平塚 孝宏¹、衛藤 剛¹、猪股 雅史¹、白石 憲男²、北野 正剛³、萩原 聡⁴
¹大分大学医学部消化器外科
²大分大学医学部地域医療学センター外科分野
³大分大学
⁴大分大学医学部麻酔科

DNA結合合成化合物を用いたインビボでの標的遺伝子発現調節の試み

- 永瀬 浩喜、越川 信子
千葉県がんセンター研究所 がん遺伝創薬

ポスターセッション1

細胞死

モデレーター

- 迎 寛 (産業医科大学 医学部 呼吸器内科学)

中鎖脂肪酸誘導体の抗がん活性とその作用メカニズム

- 篠原 悠¹、赤尾 幸博²
¹岐阜薬科大学
²岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科

ファイトケミカルの抗癌剤とのsensitizer効果とmicroRNA

- 熊崎 実南¹、赤尾 幸博²、野口 俊助³
¹岐阜大学 工学部 生命工学科
²岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科
³岐阜大学大学院 連合獣医学研究科

Hsp90阻害剤は消化管間質腫瘍細胞に対してsunitinibの抗腫瘍効果を増強する

- 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

膠芽腫増殖能に対するトリテルペノイド構造を持つcucurbitacin Dの効果

- 中西 司、吉田 安宏
産業医科大学 医学部 免疫・寄生虫学

Pioglitazoneによる抗がん剤殺細胞作用増強効果

- 椿 正寛¹、駒居 真紀子¹、小川 直希^{1,2}、山添 譲³、向井 淳治²、西田 升三¹
¹近畿大・薬・薬物治療
²和泉市立病院薬剤部
³近畿大学医学部附属病院薬剤部

インデノピラゾール化合物の細胞増殖抑制効果に関する研究

- 峯岸 秀充¹、矢守 隆夫²、中村 浩之¹
¹学習院大学理学部
²がん研究会がん化学療法センター分子薬理部

FLT3変異急性骨髄性白血病(AML)におけるCDC25A過剰発現

- 小島 研介、アンドリーフ マイケル
MDアンダーソンがんセンター分子血液治療学

ポスターセッション2 ケミカルバイオロジー

- 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 ケミカルバイオロジー研究室)

新規ゴルジ阻害剤AMF-26の作用機序と抗腫瘍効果

- 大橋 愛美¹、岡村 睦美¹、杉本 憲治²、旦 慎吾¹、矢守 隆夫¹
¹(公財)がん研究会 化療セ 分子薬理部
²大阪府立大学大学院 生命環境化学研究科

植物性アルカロイドconophyllineによる癌細胞薬剤耐性の軽減と標的タンパク質の結合解析

- 舟崎 慎太郎¹、宇梶 珠未¹、Sidthipong Kulrawee²、清水 史郎¹、梅澤 一夫¹
¹慶應義塾大学 理工学部 応用化学科
²Tomato and Herb Genome Valley Co.Ltd.

フェノール性水酸基を側鎖に有するグアニン四重鎖リガンドの創製

- 中村 貴大^{1,2}、飯田 圭介^{1,2}、大竹 輝美¹、新家 一男³、清宮 啓之²、長澤 和夫¹
¹東京農工大学大学院 生命有機化学講座
²(公財)がん研究会がん化学療法センター
³(独)産業技術総合研究所

p53-Mdm2の結合を阻害するエラジタンニン類

- 立田 大輔、飯島 正富、大庭 俊一、百瀬 功
微化研・沼津

スライシング阻害物質GEX1Aの標的蛋白質SAP155への作用に関する解析

- 長谷川 慎¹、佐々木 隆造¹、水上 民夫¹、吉田 稔²、吉田 哲郎³
¹長浜バイオ大学 バイオサイエンス学部
²理研 ケミカルゲノミクス研究グループ
³協和発酵キリン株式会社

3,6-Epidioxy-1,10-bisaboladiene誘導アポトーシスのメカニズム解析

- 坂本 良美、上杉 祥太、木村 賢一
岩手大学大学院 農学研究科

乳癌におけるエストロゲンレセプターの分解を誘導する分子SNIPER(ER)の開発

- 奥平 桂一郎、大岡 伸通、最上 (西巻) 知子、内藤 幹彦
国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部

ポスターセッション3 耐性因子・感受性因子

- モデレーター
伊藤 研一 (信州大学 医学部外科学第2)

EML4-ALK肺がんの肝細胞増殖因子による新たなALK阻害薬耐性機構

- 山田 忠明^{1,2}、竹内 伸司^{1,2}、中川 学之¹、南條 成輝^{1,2}、間野 博行³、矢野 聖二^{1,2}
¹金沢大学 がん進展制御研究所 腫瘍内科
²金沢大学附属病院がん高度先進治療センター
³自治医科大学 ゲノム機能研究部

MLH1発現低下とヒトglioma細胞のTMZ耐性獲得との関連

- 新里 能成^{1,2}、南 謙太郎²、田畑 祥^{2,4}、山本 雅達²、池田 龍二³、秋山 伸一^{2,4}、古川 龍彦²
¹鹿児島大院 医歯研 脳神経外科学
²鹿児島大院 医歯研 分子腫瘍学
³鹿児島大院 医歯研 薬物動態制御学
⁴徳島大院 腫瘍内科学分野

PI3K/mTOR阻害薬BEZ235によるEGFR遺伝子変異肺がん細胞におけるHGF誘導性薬剤耐性の克服効果

- 佐野 峻子¹、竹内 伸司¹、石川 大輔¹、中川 学之¹、山田 忠明¹、松本 邦夫²、矢野 聖二¹
¹金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科
²金沢大学がん研究所腫瘍動態制御分野

抗HER2抗体ペルツスマブとトラスツスマブのヒト卵巣がん異種移植片での作用解析

- 南雲 陽子
筑波大学 生命環境科学研究科

DEC2によるgemcitabine耐性膀胱癌細胞の耐性抑制

- 南 謙太郎^{1,2}、山本 雅達¹、小松 正治³、池田 龍二²、新里 能成⁴、田畑 祥^{2,5}、秋山 伸一⁵、古川 龍彦¹
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鹿児島大院 医歯研 脳神経外科学
⁵徳島大院 腫瘍内科学

EML4-ALK陽性肺癌におけるALK阻害剤とMEK阻害剤の併用効果の検討

- 谷崎 潤子¹、岡本 勇¹、竹澤 健¹、東 公一¹、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

PI3K阻害剤長期暴露による獲得耐性細胞の樹立と耐性化に関連する分子の同定

- 磯山 翔^{1,2}、且 慎吾¹、矢守 隆夫¹
¹がん研究会 がん化療センター 分子薬理部
²(株)全薬工業 中央研究所 薬理研究部

ポスターセッション4 血管新生・低酸素1

モデレーター

谷口 俊一郎 (信州大学大学院 医学系研究科分子腫瘍学)

血管新生阻害物質cortistatin A由来の抗がんリード化合物の創製研究

- 古徳 直之、河内 崇志、荒井 雅吉、小林 資正
大阪大学大学院薬学研究科

タンパク質架橋酵素トランスグルタミナーゼによるVASH1発現抑制作用を介する腫瘍血管形成の維持

- 小嶋 聡一¹、佐藤 靖史²
¹理研基幹研分子リガンド生物研究チーム
²東北大学加齢医学研究所腫瘍循環研究分野

低酸素・低栄養を特徴とするがん微小環境を標的としたブラジル産グリーンプロポリスの創薬化学研究

- 服部 久範、成瀬 康介、奥田 健介、永澤 秀子
岐阜薬科大学 薬化学研究室

新規クルクミン類縁体の血管新生阻害効果の可能性

- 杉山 俊輔¹、角道 祐一¹、田中正光³、栗山 正³、岩淵 好治⁴、石岡 千加史¹、柴田 浩行²
¹東北大学加齢医学研究所
²秋田大学大学院医学系研究科臨床腫瘍学講座
³秋田大学分子生化学講座
⁴東北大学大学院薬学研究科 薬学部

VEGF-AはNRP1を介してGIPC1/SYX複合体形成を誘導しRhoAを活性化させ、悪性上皮癌細胞の生存と増殖を促進する

- 吉田 亜佑美¹、清水 昭男^{2,3}、瀬尾 美鈴^{1,2}
¹京産大院 工学 生物学
²京産大 総合生命科学 生命システム
³ハーバード大 医 ボストン小児病院

N-myc downstream regulated gene-1 (NDRG1) はがん血管新生に重要な役割をはたす

- 渡 公佑¹、柴田 智博¹、河原 明彦²、村上 雄一^{1,4}、鹿毛 政義²、桑野 信彦³、小野 眞弓¹
¹九州大学大学院 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
⁴聖マリア健康科学研究所開設準備室

HIF活性化がん細胞を*in vivo*イメージングするためのBRET融合タンパク質プローブの開発

- 須加 智也、口丸 高弘、廣田 圭佑、門之園 哲哉、近藤 科江
東京工業大学大学院 生命理工学研究科

ポスターセッション5 血管新生・低酸素2、細胞周期

モデレーター

松本 陽子 (崇城大学大学院 工学研究科応用生命科学専攻)

可溶性RANKLによる骨転移形成促進モデルの構築とインビボイメージング評価

- 相川 友弥、口丸 高弘、星野 卓哉、門之園 哲哉、近藤 科江
東京工業大学 生命理工学研究科

胃癌におけるNDRG1の血管新生促進作用にIL-1/Ap-1が関与する

- 村上 雄一^{1,2}、渡 公佑²、河原 明彦³、小野 眞弓²
¹聖マリア健康科学研究所 開設準備室
²九州大学 大学院薬学研究院 創薬腫瘍科学
³久留米大学病院 病理部

低酸素誘導因子 (HIF) 阻害剤探索のためのハイコンテンツ・スクリーニング系の構築

- 胡 曉恬、服部 明、掛谷 秀昭
京大院薬 システムケモセラピー (制御)

Y-box binding protein-1は骨肉腫細胞の増殖を調節し、骨肉腫の臨床予後と関連する

- 岡田 悠子、松本 嘉寛、福士 純一、藤原 稔史、飯田 圭一郎、古賀 美穂子、鍋島 央、岩本 幸英
九州大学 整形外科

CDK阻害剤とオートファジー阻害併用による新たな抗腫瘍戦略

- 岡田 佳也、加藤 俊介、坂本 康寛、石岡 千加史
東北大学 加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野

ハイブリッドリポソームの肺がん細胞に対する細胞周期制御

- 行原 真美子、古水 雄志、松本 陽子、上岡 龍一
崇城大学大学院工学研究科応用生命科学専攻

p53codon72アレルpolymorphismとp53-p31 comet複合体関連解析

- 土生 敏行
京都大学 放射線生物研究センター

ポスターセッション6 転移・浸潤、DNA複製・修復

モデレーター

濟木 育夫 (富山大学 和漢医薬学総合研究所 病態生化学分野)

PARG機能阻害によるがん細胞株におけるアルキル化剤に対する致死感受性亢進

- 白井 秀徳、藤森 浩彰、岡島 泰久、益谷 美都子
国立がん研究センターゲノム安定性研究分野

癌抑制遺伝子KiSS-1産生ペプチド（メタスチン）の マウス膀胱癌肺転移抑制効果

- 菊地 栄次、宮嶋 哲、小坂 威雄、大家 基嗣
慶應義塾大学 医学部 泌尿器科

接着分子CD44を標的とした悪性胸膜中皮腫細胞株の 増殖、進展の制御の可能性

- 花桐 武志、安田 学、竹中 賢、岡 壮一、近石 泰
弘、永田 好香、下川 秀彦、重松 義紀、中川 誠、
浦本 秀隆、宗 知子、田中文啓
産業医科大学 医学部 第二外科

大腸癌における先進部C4.4A発現とEMTとの関連

- 大塚 正久、山本 浩文、大城 良太、呉 しん、西
村 潤一、竹政 伊知朗、水島 恒和、池田 正孝、
関本 貢嗣、土岐 祐一郎、森 正樹
大阪大学 外科学講座 消化器外科学

ASK1は実験的肺転移モデルにおいて転移を促進する

- 神山 美樹¹、武田 弘資^{1,2}、一條 秀憲¹
¹東大 院薬 細胞情報
²長崎大 院医歯薬 細胞制御

ヒト肺がん多臓器転移モデルにおけるMacrophage- stimulating protein の役割に関する検討

- 倉本 卓哉¹、後東 久嗣²、佐藤 正大¹、三橋 惇志²、
田畑 祥¹、西條 敦郎²、上原 久典³、ウェルム ア
ラナ⁴、埴淵 昌毅²、秋山 伸一¹、曾根 三郎²、西
岡 安彦²
¹徳島大学大学院 腫瘍内科学分野
²徳島大学大学院 呼吸器・膠原病内科学分野
³徳島大学大学院 環境病理
⁴ユタ大学 腫瘍科学分野

ヒトキメラ型抗ポドプラニン抗体による転移抑制機序 の解明

- 加藤 幸成¹、阿部 真治²、水口 和生²、西岡 安彦³
¹山形大学 医学部 分子腫瘍マーカー
²徳島大学 医学部・歯学部附属病院 薬剤部
³徳島大学大学院 呼吸器・膠原病内科学分野

ポスターセッション7

転写因子、バイオマーカー1

モデレーター

内海 健（九州大学大学院医学研究院 臨床
検査医学）

EMT関連遺伝子発現と肝細胞癌術後予後の解析

- 永井 知行^{1,2}、荒尾 徳三²、土師 誠二³、松本 和子²、
木村 英晴²、藤田 至彦²、吉田 修平²、加藤 寛
章^{2,3}、林 秀敏²、萩原 智¹、櫻井 俊治¹、上嶋 一
臣¹、工藤 正俊¹、西尾 和人²
¹近畿大学医学部附属病院 消化器内科学
²近畿大学医学部 ゲノム生物学教室
³近畿大学医学部附属病院 外科

HTLV-1感染細胞株に対するレスベラトロールの抗腫 瘍効果

- 伊藤 薫樹、小宅 達郎、石田 陽治
岩手医科大学 医学部 血液・腫瘍内科

BCR/ABLの白血病原性における転写因子C/EBPβの 関与

- 林 嘉宏^{1,2}、平位 秀世¹、八尾 尚幸¹、三浦 康生¹、
芦原 英司¹、前川 平¹
¹京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部
²滋賀医科大学医学部消化器血液内科

進行胃がんにおいて、YB-1の強発現は肝転移の進行 に関係し、無病生存期間の予測因子となりうる

- 秋山 正樹、和泉 弘人、久間 昭寛、北村 典章、山
口 享宏、河野 公俊
産業医科大学 医学部 分子生物学

膀胱癌細胞株におけるNF-κB阻害剤とシスプラチン 併用投与に関する基礎的検討

- 橋本 剛^{1,2}、堀口 裕¹、権藤 立男¹、中島 淳¹、
橘 政昭¹、菊地 栄次³、大家 元嗣³、鈴木 絵里子⁴、
梅澤 一夫⁵
¹東京医科大学 泌尿器科
²都立広尾病院
³慶應義塾大学医学部泌尿器科
⁴東京農工大学
⁵慶應義塾大学理学部応用化学科

マクロファージの浸潤はヒトEwing肉腫の予後不良の 予測因子である

- 藤原 稔史¹、福士 純一¹、松本 嘉寛¹、渡 公佑²、
小野 真弓²、桑野 信彦³、飯田 圭一郎¹、岡田 悠
子¹、岩本 幸英¹
¹九州大学 医学部 整形外科
²九州大学 薬学研究院 創薬腫瘍科学
³九州大学 薬学研究院 がん分子生物学

ポスターセッション8

バイオマーカー2

モデレーター

富田 章弘（公益財団法人がん研究会 がん
化学療法センター・ゲノム研究部）

食道扁平上皮癌におけるEGFR-familyの遺伝子増幅と EGFR遺伝子変異

- 加藤 寛章¹、荒尾 徳三²、林 秀敏²、吉田 修平²、
永井 知行²、松本 和子²、藤田 至彦²、木村 英晴²、
安田 卓司¹、奥野 清隆¹、塩崎 均¹、西尾 和人²
¹近畿大学 医学部 外科学教室
²近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室

転移性脳腫瘍の分子マーカー発現プロファイリング

- 西原 広史¹、湯澤 明夏²、菅野 宏美²、田中 伸哉²
¹北海道大学大学院医学研究科探索病理学講座
²北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野

FGFR2増幅胃癌の解析

- 松本 和子¹、荒尾 徳三¹、林 秀敏¹、吉田 修平¹、
藤田 至彦¹、加藤 寛章¹、永井 知行¹、木村 英晴¹、
山田 康秀²、西尾 和人¹
¹近畿大学医学部ゲノム生物学教室
²国立がん研究センター中央病院消化器内科

顕微質量分析による乳癌組織に存在する脂質分子のイメージング解析

- 川島 雅央¹、川口 展子¹、上野 貴之¹、深尾 典子^{2,3}、田中 耕一^{2,3}、寺澤 和哉³、辻本 豪三³、清水 一治³、戸井 雅和¹

¹京都大学医学研究科乳腺外科学

²島津製作所 田中最先端研究所

³京都大学薬学研究科最先端創薬研究センター

大腸癌におけるHS6ST2発現とその臨床的特徴

- 木村 英晴¹、波多邊 繁²、荒尾 徳三¹、林 秀敏¹、松本 和子¹、永井 知行¹、藤田 至彦¹、奥野 清隆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 外科学教室

膵がんにおいてGalNAc-T6の発現は予後良好を示す独立因子である

- 山口 享宏、和泉 弘人、久間 昭寛、北村 典章、秋山 正樹、河野 公俊
産業医科大学 医学部 分子生物学

国立がん研究センター中央病院における、バイオバンクへの協力依頼と患者の意思表示状況

- 友田 茉莉¹、加藤 健²

¹国立がん研究センター 学際的研究支援室

²国立がん研究センター中央病院 消化管内科

ポスターセッション9

マイクロRNA、ドラッグデリバリーシステム、がん遺伝子産物

モデレーター

和田 守正 (長崎国際大学 薬学部・薬学科・生命薬学分野・分子生物学研究室)

microRNA-18aは癌関連蛋白hnRNPA1の機能を阻害し大腸癌細胞にアポトーシスを誘導する

- 小西 弘晃、藤谷 幹浩、カメル マハモード、高後 裕
旭川医科大学消化器血液腫瘍制御内科学分野

膀胱癌における癌抑制型microRNA-1/microRNA-133aが制御する新規分子ネットワークの解明

- 山崎 丈嗣¹、日高 英雄¹、関 直彦²、中川 昌之¹
¹鹿児島大学歯学総合研究科 泌尿器科
²千葉大学大学院医学研究院 機能ゲノム学

腎細胞癌におけるmiR-1285のTGM2を介した癌抑制的機能

- 日高 英雄¹、山崎 丈嗣¹、関 直彦²、中川 昌之¹
¹鹿児島大学 泌尿器科学分野
²千葉大学大学院医学研究院 機能ゲノム学

成人T細胞白血病の病態進行評価における新規バイオマーカーとしての miR-155とmiR-126

- 石原 香織¹、佐々木 大介²、鶴田 一人²、長谷川 寛雄^{1,2}、柳原 克紀^{1,2}
¹長崎大学歯学総合研究科
²長崎大学病院検査部

ホウ素脂質リポソームの開発と中性子捕捉治療効果

- 中村 浩之
学習院大学理学部

RSK2^{Ser227}阻害による多発性骨髄腫に対する抗腫瘍効果

- 志村 勇司¹、杉谷 (山本) 未央¹、古林 勉¹、李 政樹²、塩津 行正³、飯田 真介²、黒田 純也¹
¹京都府立医大 血液・腫瘍内科
²名古屋市立大学大学院 腫瘍・免疫内科学
³協和発酵キリン株式会社

ポスターセッション10

腫瘍免疫、増殖因子・サイトカイン

モデレーター

三森 功士 (九州大学病院別府病院 外科)

グラニューライシン及びKsp37蛋白による、キラーT細胞誘導及び抗腫瘍効果

- 岡田 全司
NHO近畿中央胸部疾患センター

悪性胸膜中皮腫に対するヒトキメラ型抗ポドプラニン抗体NZ-8の抗腫瘍効果

- 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研究チーム

肺癌における微量EGFR-TKI耐性遺伝子変異の検出

- 藤田 至彦¹、須田 健一²、木村 英晴¹、松本 和子¹、荒尾 徳三¹、西條 長宏¹、谷田部 恭³、光富 徹哉²、西尾 和人¹
¹近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室
²愛知がんセンター胸部外科
³愛知がんセンター病院臨床検査部

トリプルネガティブ乳癌におけるVEGF/VEGFR-2シグナル阻害剤の有用性

- 青松 直撥、八代 正和、柏木 伸一郎、福岡 達成、高島 勉、川尻 成美、小野田 尚佳、石川 哲郎、平川 弘聖
大阪市立大学大学院 腫瘍外科

スキルス胃癌細胞に対するプロスタグランジンE2受容体阻害剤による増殖能抑制

- 福岡 達成、八代 正和、森崎 珠実、大北 仁裕、青松 直撥、長谷川 毅、平川 俊基、吉井 真実、松岡 順子、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

前立腺癌細胞と骨間質細胞の相互作用におけるBMPの機能解析

- 江幡 正悟、西森 光、宮園 浩平
東京大学大学院 医学系研究科 分子病理学

卵巣癌標的分子HB-EGFの脂質代謝異常関連遺伝子による発現制御機構

- 四元 房典^{1,2}、南 星旭^{2,3}、黒木 政秀^{1,2}、宮本 新吾^{2,3}
¹福岡大学医学部医学科生化学教室
²福岡大学基盤研究機関先端分子医学研究所
³福岡大学医学部医学科産婦人科学教室

ポスターセッション11

がん幹細胞、ホルモン・レセプター

モデレーター

新家 一男 (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細胞システム制
御解析チーム)

エストロゲン受容体陽性乳癌において、YB-1の発現
の変化が内分泌療法剤に対する感受性を変化させる

- 伊藤 勲子¹、和泉 弘人²、河野 公俊²、伊藤 研一¹
¹信州大学 医学部 乳腺内分泌外科
²産業医科大学 分子生物学教室

アスピリンはプロスタグランジン受容体EP3を介して
アンドロゲン受容体の発現を抑制し、前立腺癌の増殖
を抑制する

- 柏木 英志、横溝 晃、内藤 誠二
九州大学大学院 医学研究院 泌尿器科

癌胎児性中性アミノ酸トランスポーターLAT1の発現
低下に伴う癌細胞の遺伝子発現変化

- 林 啓太郎¹、遠藤 仁²、安西 尚彦¹
¹獨協医科大学医学部薬理学講座
²ジェイファーマ株式会社

OCT4偽遺伝子であるPOU5F1Bの胃がんでの増幅

- 林 秀敏^{1,2}、荒尾 徳三¹、松本 和子¹、吉田 修平¹、
藤田 至彦¹、加藤 寛章¹、永井 知行¹、木村 英晴¹、
山田 康秀³、中川 和彦²、西尾 和人¹
¹近畿大学医学部ゲノム生物学教室
²近畿大学医学部附属病院腫瘍内科
³国立がん研究センター 消化管内科

前立腺がん幹細胞を標的とする薬剤の探索系構築と化
合物スクリーニング

- 馬島 哲夫¹、木下 量子^{1,2}、岡部 幸子¹、清宮 啓之¹
¹(公財)がん研 がん化療セ 分子生物治療
²明治薬科大

Glioma Cancer Initiating Cell を標的としたTGF- β
シグナル阻害剤とBMP4の併用治療効果の検討

- 古室 暁義¹、生島 弘彬¹、江幡 正悟¹、渡部 徹郎¹、
鯉沼 代造¹、稲生 靖²、藤堂 具紀²、宮園 浩平¹
¹東京大学 大学院医学系研究科 分子病理学
²東京大学医学部附属病院 TRセンター

甲状腺癌におけるCD44の発現とALDH1活性

- 岡田 敏宏¹、伊藤 研一¹、小野田 尚佳²
¹信州大学医学部外科学第2
²大阪市立大学大学院腫瘍外科

ポスターセッション12

細胞骨格、その他1

モデレーター

浦本 秀隆 (産業医科大学 医学部第二外科)

ベンゾフェノン構造を有するジケトピペラジン型微小
管作用薬の機能評価とそれらを利用した結合様式解析
研究

- 山崎 有理¹、薬師寺 文華¹、臼井 健郎²、林 良雄¹
¹東京薬科大学 薬学部 薬品化学教室
²筑波大学大学院 生命環境科学研究科

新規HDAC/PI3K 2重阻害剤としてのロミデブシン
(FK228)類縁体の同定

- 西條 憲¹、加藤 正²、石岡 千加史¹
¹東北大学 加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野
²東北薬科大学 医薬合成化学教室

多環式セスキテルペン、 β -カリオフィレンによるATL
細胞の増殖抑制

- 伊波 英克
大分大学

去勢抵抗性前立腺癌に対するPI3K・mTORC1/2阻
害剤とドセタキセル併用効果についての検討

- 安水 洋太¹、宮嶋 哲¹、小坂 威雄¹、城武 卓²、菊
地 栄次¹、大家 基嗣¹
¹慶応義塾大学医学部泌尿器科学教室
²稲城市立病院泌尿器科

蛋白プレニル化抑制による腎癌細胞増殖抑制とmTOR
阻害薬との併用効果の検討

- 富崎 一向、藤本 直浩、松本 哲朗
産業医科大学医学部泌尿器科

ポスターセッション13

細胞骨格、その他2

モデレーター

横溝 晃 (九州大学大学院 医学研究院 泌尿器
科学分野)

ハイブリッド型アセトゲニン類の合成と抗腫瘍活性評価

- 小島 直人¹、大槻 一文¹、岡村 睦美²、矢守 隆夫²
¹大阪大学大学院薬学研究科
²(公財)がん研究会がん化学療法センター

新規に開発した温度応答性プロテインAクロマト樹脂
(開発名: TRPA) によるヒトモノクローナル抗体
AE6F4の精製例

- 小熊 一郎、奥山 和雄
旭化成メディカル株式会社

頸部食道癌におけるHuman Papilloma Virus感染の
頻度と予後に対する影響

- 深堀 理、加藤 健、山田 康秀、島田 安博
国立がん研究センター中央病院 消化管内科

腎細胞癌に対するeverolimus治療における薬剤性肺
障害についての検討

- 赤田 憲太郎¹、矢寺 和博¹、吉田 毅²、藤本 直浩²、
松本 哲朗²、迎 寛¹
¹産業医科大学 医学部 呼吸器内科学
²産業医科大学 医学部 泌尿器科学

当院におけるgefitinibの使用経験と副作用についての
検討

- 矢寺 和博、赤田 憲太郎、迎 寛
産業医科大学 医学部 呼吸器内科学

ランチョンセミナー1 ATL治療における抗CCR4抗体「ポテリ ジオ」のインパクト

モデレーター

上田 龍三 (愛知医科大学腫瘍免疫講座)

ATL治療における抗CCR4抗体「ポテリジオ」のイン
パクト

○宇都宮 興

公益財団法人慈愛会今村病院分院

ランチョンセミナー2 分子標的治療薬の臨床薬理

モデレーター

森 正樹 (大阪大学大学院 医学系研究科 消化
器外科学)

分子標的治療薬の臨床薬理

○谷川原 祐介

慶應義塾大学 医学部 臨床薬剤学

ランチョンセミナー3 分子標的薬のバイオマーカーと個別化医療

モデレーター

浦本 秀隆 (産業医科大学 第二外科)

分子標的薬のバイオマーカーと個別化医療

○西尾 和人

近畿大学医学部 ゲノム生物学教室

ランチョンセミナー4 非小細胞肺癌の最新治療～ASCO2012 update～

モデレーター

西尾 誠人 (公益財団法人 がん研有明病院 呼
吸器センター)

非小細胞肺癌の最新治療～ASCO2012 update～

○笠原 寿郎

金沢大学呼吸器内科

ランチョンセミナー5 肺がんの分子標的治療とバイオマーカー

モデレーター

田中 文啓 (産業医科大学医学部第2外科学)

肺がんの分子標的治療とバイオマーカー

○矢野 聖二

金沢大学附属病院 がん高度先進治療センター

ランチョンセミナー6 エピジェネティクスからみた5-FUの作用 機序と個別化

モデレーター

林 和彦 (東京女子医科大学化学療法緩和ケ
アー科)

エピジェネティクスからみた5-FUの作用機序と個別化

○川上 和之

金沢大学がん進展制御研究所腫瘍制御研究分野



基調講演1

造血器悪性幹細胞の成立機構

モデレーター 曾根 三郎 (JA高知病院)

演者 赤司 浩一 (九州大学 病態修復内科 (第一内科))

1. 造血幹細胞は遺伝子異常の集積場である

正常造血は、自己複製能をもつ正常造血幹細胞が、ニッチと呼ばれる微小環境で維持されている。白血病化には通常の癌化と同様、複数の遺伝子異常の集積が必要とされる。白血病幹細胞化に関わりのある複数の遺伝子異常の集積は、長期間にわたり自己複製をしながら維持される造血幹細胞分画に限られる。遺伝子異常を蓄積した造血幹細胞は、同じ遺伝子異常を持った多数の前駆細胞を産生し、多数の異常前駆細胞のひとつが、白血病幹細胞化の最後のトリガーとなる遺伝子異常をさらに獲得して白血病幹細胞化すると考えられる (図1)。このような多段階の血病化過程がヒト白血病で起こっていることが、t(8; 21) 急性骨髄性白血病や、慢性骨髄性

白血病、慢性リンパ球性白血病²⁾ などにおいて証明されている。

2. 白血病幹細胞成立に関わる遺伝子異常

白血病幹細胞の持つ遺伝子異常に関して現時点では、ヒト白血病検体を用い、増殖優位性をもたらす遺伝子異常 (クラスI) と分化障害をもたらす遺伝子異常 (クラスII) に大きく分けられている。白血病発症には、クラスIおよびクラスIIの異常がともに必要で、クラスIの異常にはBCR-ABL融合遺伝子やJAK2遺伝子異常、c-Kit変異、FLT3変異など、クラスII変異には、骨髄系転写因子の変異や関連融合遺伝子 (AML1-ETO、TEL-AML1など) がある。例えば、クラスIIの異常である8;21転座型AMLのキメラ遺伝子AML1-

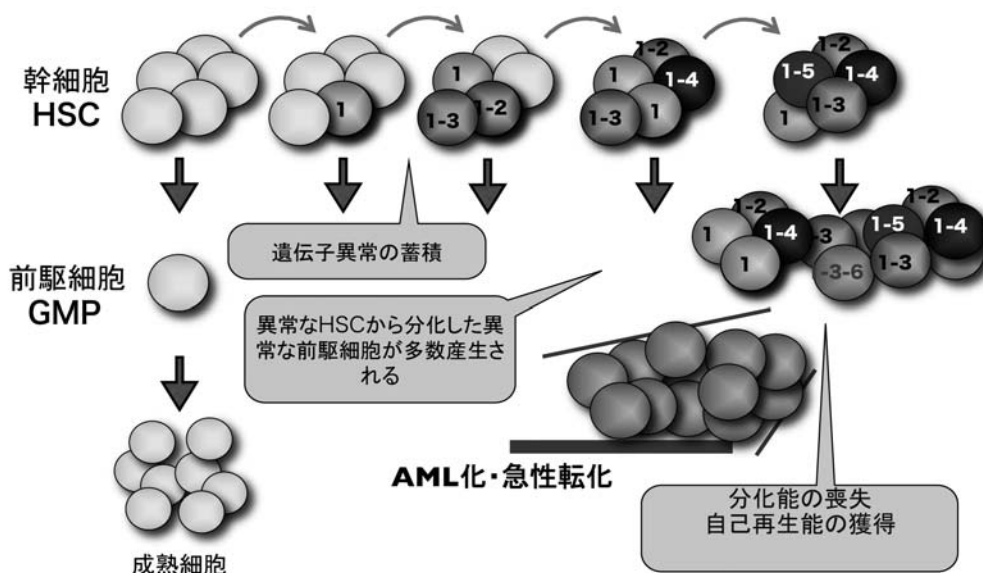


図1 骨髄系白血病の進行モデル

ETO (RUNX1-RUNXT1) において、約半数の症例でクラスIの異常であるc-Kit活性型変異が同時に見られる。赤司らは、AML1-ETOとc-Kit変異を同時に持つAML症例の寛解期骨髄中に、c-Kit変異を持たないAML1ETO陽性で正常の分化能を有する造血幹細胞が存在することを証明し、ヒト8;21転座AMLにおいて、AML1-ETOが造血幹細胞にまず獲得され、その後c-Kit変異が加わることにより、白血病幹細胞化するという白血病幹細胞化プロセスを明らかにした。

3. 白血病幹細胞を標的とした新規治療法の開発

白血病幹細胞は、CD34+CD38-分画に存在するが、その多くがG0期にあり、細胞周期依存性抗癌剤に抵抗性を示す。また白血病幹細胞は自己複製能および骨髄支持構造に関しても、正常造血幹細胞と類似した維持機構を有している。白血病幹細胞に対する治療標的分子候補としては、1) 細胞表面抗原、2) 自己複製関連分子、3) 細胞生存関連分子、4) ニッチとの相互作用に関与する分子、5) 細胞周期・分化関連分子などが挙げられる (図2)。

中でも、白血病幹細胞特異的な表面抗原が同定できれば、特異的な抗体療法の開発が可能で

ある。赤司らは、白血病幹細胞に特異的に発現する細胞表面抗原としてTIM-3を同定した。フローサイトメトリによりAML症例からCD34+CD38-白血病幹細胞分画を、正常コントロールよりCD34+CD38-白血病幹細胞分画を純化し、遺伝子発現プロファイリング解析にて正常造血幹細胞に発現しない遺伝子群を抽出した。TIM-3は白血病幹細胞においてmRNAレベルで正常造血幹細胞と比較して約13倍高発現しており、タンパクレベルにおいても、白血病幹細胞のみに発現が見られた (図3)。全34症例のFAB分類別AML患者サンプルでTIM-3発現を解析したところ、急性前骨髄球性白血病 (M3) を除く、すべてのFABタイプのAML幹細胞分画でTIM-3発現が認められた。以上の結果を踏まえ、細胞障害活性を有するマウスIgG2a抗ヒトTIM-3モノクローナル抗体を樹立し、ヒトAMLを移植した免疫不全マウスに投与した結果、マウス中のヒトAML細胞を根絶できることを明らかにした。AMLに対する化学療法成績は、約20年間大きな改善が得られていないが、白血病幹細胞を標的とする治療法はそのブレークスルーとなる可能性があり、様々なアプローチによる臨床研究への進展が期待されている。

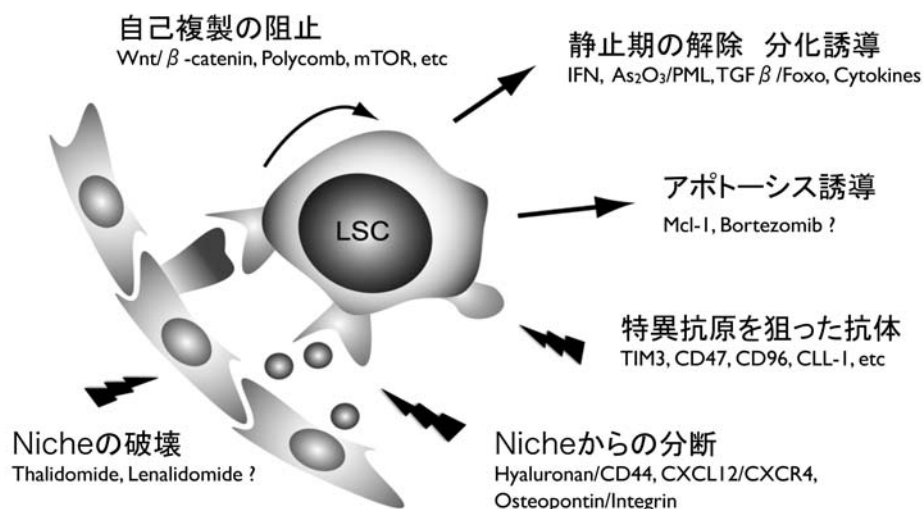


図2 AML幹細胞を標的とする新規治療法の可能性

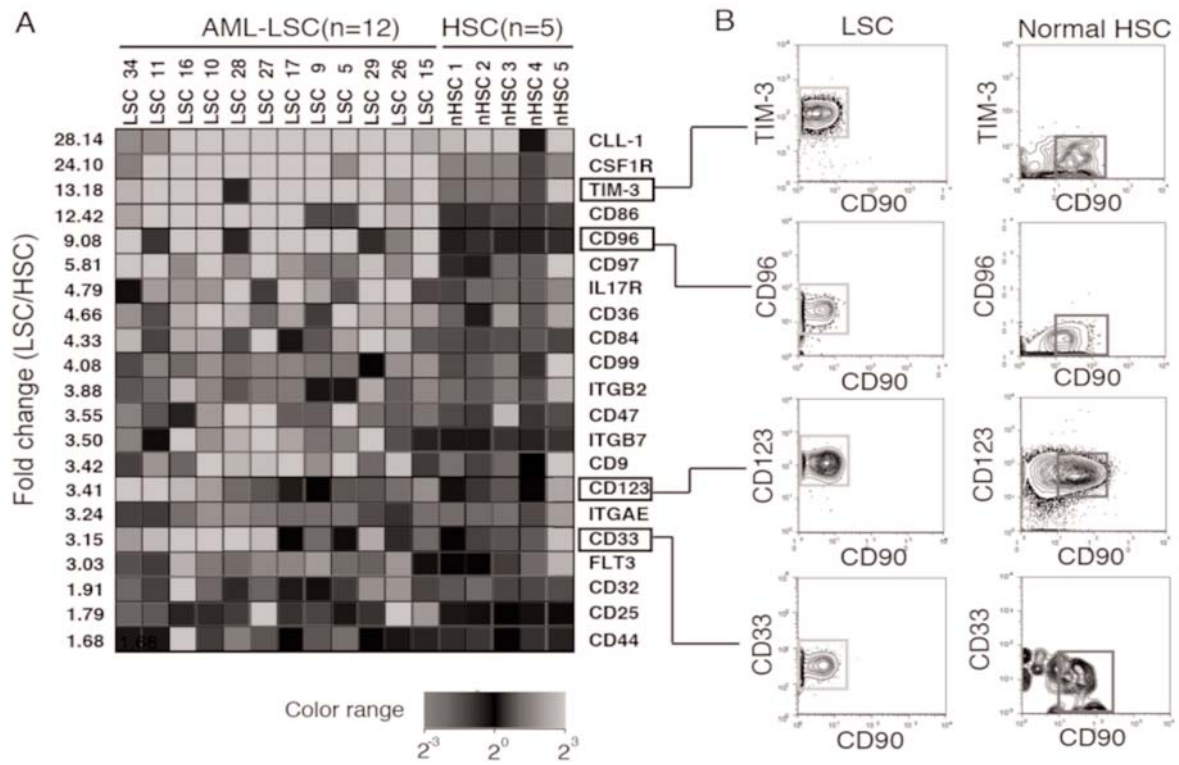


図3 マイクロアレイによるAML幹細胞特異的の表面抗原の検索



基調講演2

分子標的治療と耐性：臨床からのメッセージ

モデレーター 山口 俊晴 ((公財)がん研究会 有明病院)
演者 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)

基調講演2は、直江知樹教授による「分子標的治療と耐性：臨床からのメッセージ」であった。ご存じのように直江教授は血液腫瘍内科の大家であり、血液腫瘍に全く疎い小生には、司会は荷の重すぎる役どころであった。はるか昔の医学生の際に講義で得た、血液腫瘍のささやかな知識さえも年月とともに薄れてきており、頓珍漢な質問をしてしまうのではないかと、講演の時間までには緊張感が極度に高まっていた。しかし、隔々までよく通る声で淡々としながらも、時には熱意あふれるご講演が始まると、不安はどこかに吹っ飛び時間がたつのを忘れて聞き入ってしまった。高度でしかも最新の基礎から臨床の知見を、極めてわかりやすい言葉で伝えられ、聴衆の満足度も極めて高いものであった。

ご講演は、分子標的治療がそもそも標的とするがん分子を定め、それに対する薬剤を開発、臨床へと繋ぐものであるが、それとは反対に、臨床的な効果からその薬剤の標的とするものが明らかになったり、薬剤耐性のメカニズムを追い求める経過で、標的分子が明らかになる場合のあることの紹介から始まった。たとえば、中国ハルピングループの提唱した亜ヒ酸による急性前骨髄球性白血病の治療は、名大グループによりその耐性例が解析され、PML-RAR α を標的とした分子変異が見いだされたことを例にあげ、興味深く語られた。また、最後には最近注目されているcancer stem cellの残存を阻止する、標的分子に対する薬剤の開発こそが最終的な目標になりうることを説明された。

日頃より新薬の治験に関わっていても、有効性が低かったり耐性のために遠隔成績の格段の向上につながらない場合、たちまちその薬剤に対する興味を失ってしまう臨床家は多い。しかし直江先生のご講演は、著効例からばかりでなく、耐性例からも大きなヒントを臨床的に得ることができることを強調された。このご講演から、ただ臨床例を重ねればそのようなヒントが得られるのではなく、常に基礎科学の新しい知見を理解し自分のものとしていなければ、いつまでも目の前にある真理が見過ごされてしまうものであることを痛感させられた。本学会は基礎研究者だけでなく、企業、臨床家が集まり、がん分子標的治療の最終目標である癌の撲滅に向かうところに、そのユニークな存在価値がある。直江先生のご講演はまさに、本学会の意義を改めて強調することとなり、まさに基調講演にふさわしいものであった。紙面を借りて、直江先生に心から感謝する。



Year in Review 1 マイクロRNA マイクロRNAの診断治療の現状と展望

モデレーター 中川 昌之 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
泌尿器科)

演者 落谷 孝弘 (国立がん研究センター研究所
分子細胞治療研究分野)

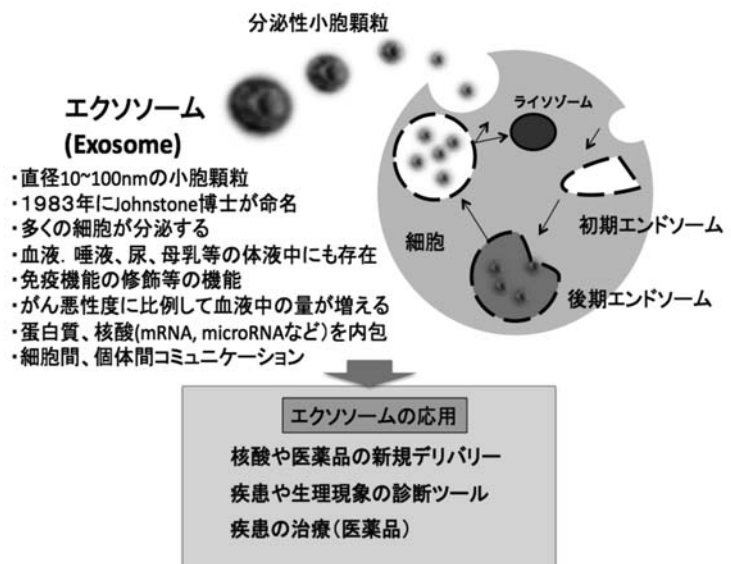
第16回日本がん分子標的治療学会は平成24年6月27日から29日にかけて北九州市で河野公俊会長(産業医科大学学長)の主催で開催された。その開幕直後に、落谷先生によるYear in Review「マイクロRNA」のレクチャーが行われた。落谷先生には、マイクロRNAの分泌機構とそれを応用した治療の可能性についてご講演いただいた。

non-coding RNAの一種であるマイクロRNAは、生命現象の微調整役として多くの遺伝子やタンパク質の発現制御に関与している。最近、細胞外に分泌されるタイプのマイクロRNA(分泌型マイクロRNA)が注目されており、例えば、がん患者と健常者とでは分泌型マイクロRNAのプロファイリングに大きな違いがみられ、その違いががんの新たなマーカーとして診断や治療に応用できる可能性が示唆されている。この場合に重要な点は、分泌型マイクロRNAは体液中を循環するが、エクソソームの様なナノサイズの小胞顆粒に包埋されるため、多くの消化酵素が存在する血漿・血清中でも安定であるということである。特にがんを始めとする疾患の病態や進行度合いなど、ヒトの生理状態によってその発現量や種類が大きく変化するため、血液を利用した非侵襲的な診断用バイオマーカーとしても期待されている。一般にエクソソーム中には100から300種類の蛋白質、100種類前後のmRNA、そして200種類を超えるマイクロRNAが内包されていると考えられている。講演の中では、肝がんや前立腺がんにおいてのマイクロRNAを用いたがん診断のほか、唾液中のマイクロRNA

を用いたストレス計測機器も紹介された。

一方、マイクロRNAを用いた核酸製剤医薬の開発も紹介された。かつてsiRNAを静脈内投与して臨床試験が開始されたが、現在では米国のベンチャー企業のみならず大手製薬メーカーもsiRNAのほかマイクロRNAを有効なシーズ候補として研究開発を進めているとのことであった。このような核酸製剤の開発対象はがんのみに限らず、アルツハイマーやC型肝炎などの疾患にも及び、デンマークのSantaris Pharmaceutical社ではすでにC型肝炎患者を対象に臨床試験が実施され、マイクロRNA122の抑制によりC型肝炎ウイルスの増殖抑制に成功しているということであった。現在、世界中でマイクロRNAを用いた前臨床試験が12件、臨床試験が2件実施されているということであり、この分野のさらなる発展が期待されている。

体液中のmicroRNAの多くはエクソソームによって細胞外に分泌される





Year in Review 2 免疫療法 がん免疫療法の現状と展望

モデレーター 花桐 武志 (産業医科大学医学部 第二外科)

演者 田原 秀晃 (東京大学 医科学研究所)

近年、免疫療法においても大規模な第3相試験が行われるようになり、2010年以降には、特定の悪性疾患については治療薬として承認されるものも認めるようになってきている。ヒト乳頭腫ウイルスによる子宮頸癌に対するワクチンが本邦において承認されたことはまだ記憶に新しい。これは感染免疫を利用した予防ワクチンであり特殊な事例ともいえるが、免疫療法ががん治療において治療の一選択肢となりえる権利を得たのがここ数年の流れと考えられる。

治療用のワクチンとしての第3相試験に進んだものは複数知られているが、中でもMAGE-A3、MUC-1、EGFを標的とした癌ワクチンは、それぞれの臨床試験が注目されており、MAGE-A3、MUC-1(Stimvax®)は非小細胞肺癌においてグローバルな第3相試験が進行中である。さらに、SivulucelT (Provenge®)は、前立腺がんにおいて第3相試験にて腫瘍縮小効果は認められなかったものの、全生存で有意差が認められ、樹状細胞を用いた免疫細胞療法として2010年に米国FDAで承認された。ただ、日本において行われた膀胱癌に対するVEGF-R2ペプチドとゲムシタピンの併用療法については、有効性が認められなかった。

各種抗体療法は、すでに様々ながんに対する標準治療として普及しているが、今回Ipilimumabが未治療の転移性メラノーマ患者を対象とした第3相試験の結果、Ipilimumabと標準的な化学療法(dacarbazine)の併用療法が化学療法単独と比較して全生存率が改善することが示された。この結果は、2011年のASCOで発表されNew England Journal of Medicineに掲載されている。

Ipilimumabは、免疫抑制を解除することにおいて抗腫瘍免疫を増強するというユニークな戦略であると同時に、免疫療法ががん治療における第一選択としての権利を得たという点で、意義深い進歩であった。

また本年度のASCOにおいて、programmed death 1 (PD-1)抗体療法が、メラノーマ、非小細胞肺癌、腎細胞癌において、持続的で高い高腫瘍効果を示すことが報告された。抗PD-1抗体は、T細胞に発現する抑制性受容体であるPD-1をブロックすることで細胞障害性T細胞が不活性化となる免疫的逃避を克服させる戦略である。この治療法においては、腫瘍細胞がPD-L1を発現していることがPD-1抗体の効果予測バイオマーカーとなる可能性が示された。PD-1とPD-L1が、がん免疫治療における重要なターゲットであることが示され、今後の展開が期待される。抗PD-1抗体については、被験者の5~9%ではあるが長期の病状安定が認められたという点も免疫療法の特徴として興味深い。

がん免疫療法は、単一療法ではなかなか効果が不十分であるので各種治療法を併用することが必要となると考えられるが、しっかりと科学的・客観的な臨床試験の結果を基に、今後の戦略を立てて行く必要があると考えられた。今回のYear in Reviewにおいて、がん免疫治療としての確かな進歩が示されたのと同時に、これからの免疫療法が進むべき方向性の一つが示されたと思われ、大変有意義な講演であった。



Year in Review 3 抗体 抗体療法の現状と進歩

モデレーター 前川 平 (京都大学医学部附属病院
輸血細胞治療部)

演者 畠 清彦 ((公財)がん研究会がん化学療法センター
臨床部)

がん分子標的治療薬の中でも抗体医薬は長足の進歩を遂げており、その治療効果には刮目すべきものがある。実際、抗体医薬品は世界で4兆円産業に急成長している。ヒトがん遺伝子HER2/neu (c-erbB-2) の遺伝子産物であるHER2蛋白を発現した乳がんや胃がんに対する、世界で最初のヒト化モノクローナル抗体治療薬であるtrastuzumab、CD20陽性B細胞性リンパ腫におけるrituximab、大腸癌や非小細胞肺癌に対する抗血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 抗体becacizumab、さらにKRAS野生型大腸癌に対するcetuximab、panitumumabなどが生存期間の延長をもたらしている。特筆すべきはATLLに対するわが国発の抗体医薬としてポテリジェント技術 (抗体にあるフコースと呼ばれる糖鎖を少なくする) を応用した抗CCR4抗体mogamulizumabが承認されたことであろう。現在、あらたなHER抗体pertumumabやCD22抗体医薬inotuzumab、第2世代のCD20抗体医薬ofatumumabが臨床試験中であり、標準的抗体医薬も新規に開発されたものに置き換わってゆくであろう。抗体医薬開発の鍵はその作用機序を如何にして高めるかと言うところにあり、完全ヒト化抗体、脱フコース化 (フコースを少なくするとADCC活性が高まる)、抗がん剤monomethyl auristatin Eとホジキンリンパ腫や未分化大細胞リンパ腫に発現するCD30抗原(Ki-1)に対する抗体を結合させたものに代表されるADC(antibody-drug conjugate)型抗体医薬など、種々の技術革新により抗体の高機能化が図られている。畠氏はこのような抗体医薬開発の現状を総括するとともに、今後の抗体医薬治療の発

展のために何が必要であるのか、実臨床の立場から抗体医薬有害事象管理のキーポイントについて言及した。さらに、実際にこれらの抗体医薬を投与するに際し、臨床医として日常の臨床現場での経験から診断の重要性、とくに患者検体における抗原の発現の正確な病理組織診断などに積極的にかかわることのできる、すなわちがん分子標的治療のrationaleに精通した病理医を育成することの重要性を強調した。最後に、がん分子標的治療をわが国で発展させ、多くの患者にあまねくあたらしい治療法の福音をとどけるために、とくにがん薬物療法専門医の育成が重要であるとの提言をおこなって講演を終えた。



Year in Review 4 Non-oncogene addiction

新世代ゲノム解析技術によって浮上する がんのバックシートドライバー

モデレーター 田原 栄俊 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院
細胞分子生物学研究室)

演者 稲澤 譲治 (東京医科歯科大学 難治疾患研究所)

【Oncogene addiction and Non-oncogene addiction】

本年度のYear in reviewでは、次世代シーケンサーの進歩と解析コストの削減が進み個人レベルでのゲノム解析がオーダーメイド医療に重要となることが考えられています。今後の分子標的治療を考える上で重要と考えられる「Non-Oncogene addiction」(非がん遺伝子中毒)についてご講演頂きました。

まず、最初にOncogene addiction と non-oncogene addictionについてわかりやすく解説して頂きました。Oncogeneとは、がん化に働く遺伝子の総称「がん関連遺伝子」として広く知られていますが、non-oncogeneという言葉は単独で使用されることはほとんどありません。一方、oncogene addiction (がん遺伝子依存) に対して、non-oncogene addictionという言葉は使用されています。

様々な腫瘍で、がん化やがんの増殖に重要な遺伝子変異 (Driver mutation) が発見されています。例えば、KRAS、EML4-ALK、EGFR、HER2、BCR-ABLなどが代表例ですが、このようながん driver mutationは、多くの場合Oncogene addictionを引き起こすことが多く、それらを標的にしたがん分子標治療薬の創薬がなされてきました。一方で、Oncogene addictionやNon-oncogene addictionのみならず、がん抑制遺伝子の機能がなく状態に依存しているTumor suppressor hypersensitivityも存在しています。PI3K 阻害剤、CDK阻害剤の効果はその状態に基づくものです。稲澤先生は、このような状況の中で、Poly-ADP-ribose-polymerase (PARP) の阻害剤に代表されるような、Synthetic Lethalityを標的にする薬剤は、新しいが

ん分子創薬の方向性として大きな可能性を秘めている点を指摘されています。2000年にWeinbergらが6つの代表的ながんの特徴Hallmarksを発表しましたが、2009年にCell紙でLuoとElledgeらは、Weinbergらの特徴を更に拡大した「Six Hallmarks of Cancer and Some Stress Phenotypes of Cancer」(図1) を提唱しています。つまり、がん細胞では、これらのストレスを指示し適合する「Non-oncogene addiction」を起こしており、今後のがん分子標的創薬において、「Non-oncogene addiction」が重要視されていくものと考えられます。

本レビューでは、さらにがんできソーム解析、全ゲノム解析で明らかにされてきているクロマチン修飾因子などエピゲノム関連遺伝子の変異にも言及し、「Epigenetic modifiers as the member of cancer-related genes emerging through new generation DNA sequencers」として、がん特異的なDNAメチル化がゲノムワイドに、特徴的に起きていることによって、がん抑制遺伝子のプロモーターのメチル化、がん抑制マイクロRNAの不活性化などのepigenetic eventがNon-oncogene addictionにおける「Backseat driver」として働いていることをご紹介頂きました。講演の最後のパートでは、「Clinical sequencing for personalized medicine」についてもレビュー頂き、技術的進歩の早い次世代シーケンサーの重要性和発展性に触れ、ごく最近明らかになり注目されている特徴的ながんゲノム構造異常の「Kataegis」についても紹介をして頂きました。

最後に、本講演のまとめとして、今後、Non-oncogene addictionのコンセプトのもとでの、さら

にがん治療標的分子探索が推進されること。2012度後半は次世代（新世代）型シーケンサーによるがんオミックス解析データが洪水のごとく出てくること。Clinical sequenceが医療の現場に導入されようとしており、教育やゲノム知識の涵養、インフラの整備は喫緊の課題であること。そして、オミックス情報の充実により、計算科学によるネットワーク解析やシステム生物学のアプローチで「思わぬがんの脆弱部位」が見

つかる可能性を指摘されています。つまり、基礎研究の成果をもとにしたがん分子標的のコンセプトの重要性、次世代シーケンサー技術の飛躍的向上とコストダウン化、さらに基礎研究の盲点を補うことが期待されるオミックス情報の重要性は、益々新しい分子標的薬を創出することのできる可能性を秘めてなど今後のがん分子標的の新たな方向性をレビュー頂きました。

Six Hallmarks of Cancer and Some Stress Phenotypes of Cancer

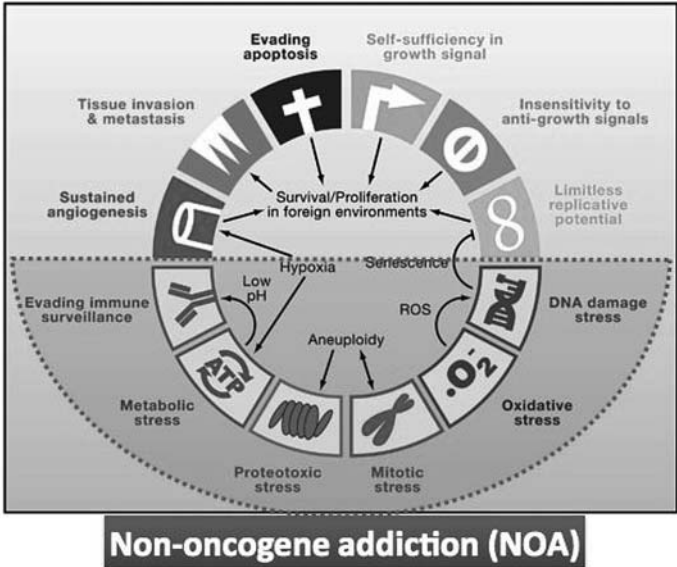


図1



Year in Review 5 細胞内シグナル分子 創薬標的としての細胞内シグナル分子

モデレーター 梅澤 一夫 (愛知医科大学医学部
分子標的医薬探索講座)

演者 藤田 直也 ((公財)がん研究会がん化学療法センター)

本年Year in Review 5では、(1) 創薬標的としての細胞内シグナル分子 (PI3K/Akt経路、Ras/Raf/MAPK経路など) (2) 注目すべき新規キナーゼなど (ALK fusion、ROS1 fusion、RET fusion、ROR1、Aki1、Akt3 fusion) (3) 獲得耐性に関わる分子機構 (EGFR-TKI、ALK阻害剤への耐性化機構) の3つのトピックスに関して、最近の研究進捗をまとめていただいた。以下にその発表内容を要約する。

(1) キナーゼを標的としたがん分子標的治療薬は、世界中で進められており、現在までに認可されたがん分子標的治療薬においても、標的がキナーゼであるものが最も多い。PI3K/Akt経路は多くのがんで活性化しているが、これはこの経路を抑制するがん抑制遺伝子PTENの遺伝子欠損や遺伝子変異が多く腫瘍で認められること、さらには近年見つけてきた活性型PI3K変異や活性型Akt変異があるためである。この経路を標的とした多くの薬剤が現在、臨床試験に入っている。もうひとつの主要な生存・増殖シグナルを伝達するRas/Raf/MAPK経路も多くのがんで活性化しているが、K-RasのほかB-Raf変異はメラノーマ (約60%) や甲状腺がん (40%) など高頻度に認められている。特にこの経路では、B-Raf阻害剤であるPLX4032が最近メラノーマ治療薬としてFDAより認可を受けている。またALK阻害剤を用いた検討から、JAK-STAT経路もEGFRをはじめとする受容体型チロシンキナーゼの下流に位置していることが明らかになってきた。(2) 注目すべき新規キナーゼとして第一に挙げられるのは、間野らが発見した肺がんにお

けるALK融合がん遺伝子である。ALK融合がん遺伝子は肺炎症性筋線維芽細胞性腫瘍 (TPM3-ALK)、食道扁平上皮がん (TPM3-ALK)、腎がん (TPM3-ALK)、大腸がん (C2orf44-ALK) にも見つかっている。こうしたALKを阻害する薬剤として既にCrizotinibが日本でも承認されている。EGFR経路を制御する分子としては、藤田らが発見したAki1も注目に値する。Aki1は、Akt経路の足場タンパク質 (Scaffold protein) として世界で初めて見出された分子であり、Akt, PDK1及びEGFRに結合することで、EGF刺激に伴うAktの活性化に関与する。Aki1をノックダウンにすることで、EGFR-TKI耐性になった肺がん細胞の腫瘍増殖が阻害された。(3) 他の抗がん剤と同様にキナーゼ阻害剤においても耐性化・再発が問題となっている。今後は耐性化を防ぐような投与スケジュール・薬剤投与方法などの検討が必要になると予想される。

以上のように、本講演では正にYear in Reviewとして、抗がん剤分子標的として注目されている多くのシグナル伝達およびその阻害剤が紹介された。



Year in Review 6 代謝 メタボロミクスとがんの代謝

モデレーター 古川 龍彦 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
分子腫瘍学分野)

演者 曾我 朋義 (慶應義塾大学先端生命科学研究所)

がん細胞で正常細胞とは代謝状態が異なっていることは以前から指摘されていたが、詳細な分子機構については不明の点がいまだ多く残されている。この数年で「がんの代謝」研究は急速な進歩を遂げている。

慶應義塾大学先端生命科学研究所の曾我朋義先生はキャピラリー電気泳動と質量分析を組み合わせたCE-MSを用いて、代謝物を網羅的に高速に解析する方法を確立された。この技術で世界最大の施設を運用して、がん研究を含めて現在100ほどの共同研究を行い、メタボロミクス研究の先端を走られている。最近の「がんの代謝」研究の進歩について概説いただいた。以下、その概要を示す。

がんの代謝研究は1920年代にOtto Warburg効果、解糖系の上昇と酸化的リン酸化の低下が報告され、がんにおける代謝の変化について盛んに研究された。しかし、その後はシグナル伝達系を中心としたがんの解析が注目を浴びて、代謝の観点での研究は下火となった。

2000年代になって新たなピリミジンキナーゼの発見など、Warburg効果に対する分子メカニズムが明らかになってきた。がんでの変異型イソクエン酸デヒドロゲナーゼ (IDH) の研究から α ケトグルタル酸 (α KG) から2ヒドロキシグルタル酸 (2HG) への変換が発見された。

実際、我々の変異型IDHを持つ胎児腎細胞についてのメタボローム解析でも2HGが検出することが可能であった。

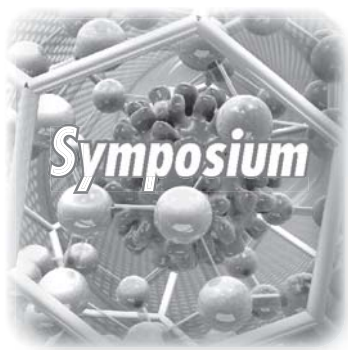
PHD (prolyl hydroxylase/ alfa keto glutarate dependent dioxygenase)は2価鉄 (Fe²) 含有タンパ

ク質で、 α KGを基質として、HIF1のプロリンを水酸化する。その結果HIF1はユビキチン化依存的な分解へと導かれる。腫瘍細胞では、酸化ストレスによるFe²の酸化、IDH変異によって基質である α KGの低下や2HGによるPHD阻害が起こり、HIF1 α 安定化を招いて、解糖系の上昇とTCAサイクルの抑制が起こる。

また腎がん患者から採取したがん組織では、脂肪滴の蓄積が見られた。グルタミン代謝の解析から正常細胞とは異なった代謝経路を確認できた。

グルタミン代謝の亢進もがんでは特徴的である。正常の細胞ではピルビン酸からアセチルCoAとクエン酸を介して、脂肪酸の合成に至るが、腫瘍細胞では α グルタミンから α KGを介して細胞質内のIDH1を逆回しにしてクエン酸に至る。あるいは、 α KGを介してミトコンドリア内を介してクエン酸を作る経路、が知られるようになった。グルタミンの¹³Cのラベル体を用いるとこれらの経路を区別することが可能である。

腫瘍細胞は増殖を続けるための核酸合成、脂質、タンパク質、抗酸化物質の合成を進める必要がある、その反応の速度から考えると解糖系は酸化的リン酸化の100倍速くATPを産生することができるので、少なくとも数倍能率良くATPを産生することができることから合理的である。最近メジャーなジャーナルにがんでの代謝研究が次々と報告されており、今後の急速な発展が期待される。



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)
木村 晋也 (佐賀大学医学部 内科学講座
血液・呼吸器・腫瘍内科)

本シンポジウムはバイオマーカーをテーマに、がん分子標的治療薬を含む種々の新しい治療法とそれに付随したバイオマーカーに関する最新の情報を我が国における先進的研究を実施されている先生方をお招きし発表いただいた。

まず順天堂大学の田部陽子先生が、古くて新しいバイオマーカーとしてのp53について発表された。p53蛋白のユビキチン連結酵素であるMDM2は、p53に対して負の量的制御を行うため、TP53遺伝子変異はMDM2阻害剤の有効性予測マーカーとして最も高い識別能を持つと報告されてきた。しかし、バイオマーカーとしてのTP53遺伝子変異の限界が明らかになりつつあると説明された。実際、造血器腫瘍を対象としたMDM2阻害剤RG7112の臨床第1相試験では、TP53遺伝子変異の有無による薬効の有意差は認められなかった。その原因としては、腫瘍細胞のみならず微小環境にもMDM2阻害剤が作用するからであると推測されていた。今後、生体内の複雑な細胞間相互作用の中での各薬剤の作用を反映するマーカーの登場が待たれる。

次いで、国立がんセンター東病院の中面哲也先生が、新しいがん免疫療法とそれに関わるバイオマーカーについて話された。発表者らは、肝細胞がんのがん胎児性抗原 GPC3を発見された。この発見をもとに、進行肝細胞がんを対象にGPC3ペプチドワクチンが作成され、臨床第1相試験が行われた。そして、GPC3ペプチドワクチンの投与により全33例中30例で(91%)においてGPC3ペプチド特異的CTLの増加が確認された。興味深いことに、GPC3ペプチド特異的CTLの誘

導頻度と全生存期間に有意な相関関係があることを見つげられた。現在、臨床第II相試験の症例登録が進行中であり、現在のところ1年生存率は良さそうであり期待される。さらに本免疫療法を進化させるためには、1年以内再発例と無再発例を見極めるバイオマーカーが必要であり、探索中であることを話されていた。

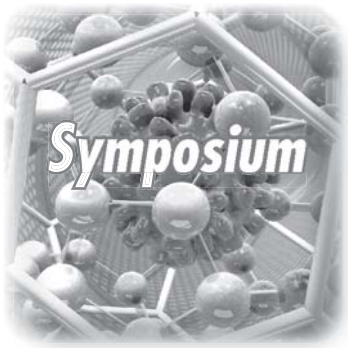
3番目は、がん研有明の湯浅健先生が、進行期腎細胞がんに対する分子標的治療に関するバイオマーカーについて報告された。腎がんの分子標的治療薬の予後・治療効果を予測する因子を、豊富な事件例をもとに、臨床因子、遺伝子多型、循環成長因子、循環血管内皮細胞などの方向から検討されていた。そして、1) 現行のバイオマーカー・予後因子は治療薬にかかわらず疾患特異的な予後因子が多い。2) 遺伝子因子や循環バイオマーカーに関しては、薬剤活性・薬剤暴露が高い方へ向かう因子が、副作用も多いが、薬剤効果も良好であると報告された。多くの新規分子標的薬が進行期腎細胞がんに関して用いられるようになってきたが、薬剤選択のバイオマーカーはまだ存在せず、今後の成果が待たれる。

4番目は、国立がんセンター中央病院の小泉史明先生が、各種CTC技術の紹介をされ、開発中のCTC補足技術の既存技術との比較データを示された。さらに、臨床サンプルを用いた検討結果を示された。今後実用化に向けて加速的にすすめることが期待された。

最後に、ロッシュ・ダイアグノクティクス(株)の田澤先生が、コンパニオン診断の現状と問題点について、特に規制面、創薬の観点から

ディスカッションされた。また、抗VEGFの治療効果予測のマーカー候補として、血中VEGF-Aの紹介をされ、その古くて新しいマーカーが脚光を浴びるに到った経緯等、分子標的薬のバイオマーカーと体外診断薬への応用についての、最近の知見を交えて紹介された。同時にバイオマーカーの発見から体外診断薬への道筋を専門家の立場から説明いただき、コンパニオン診断の実現性についても言及された。

全体を通じて活発な質疑応答がなされ、個々の新しい治療法・診断法への期待とバイオマーカーに関する関心の高さが集約されたシンポジウムとなった。



シンポジウム2 分子標的薬耐性

モデレーター 矢野 聖二 (金沢大学がん進展制御研究所
腫瘍内科研究分野/金沢大学病院
がん高度先進治療センター)

小野 真弓 (九州大学大学院薬学研究院
創薬腫瘍科学講座学)

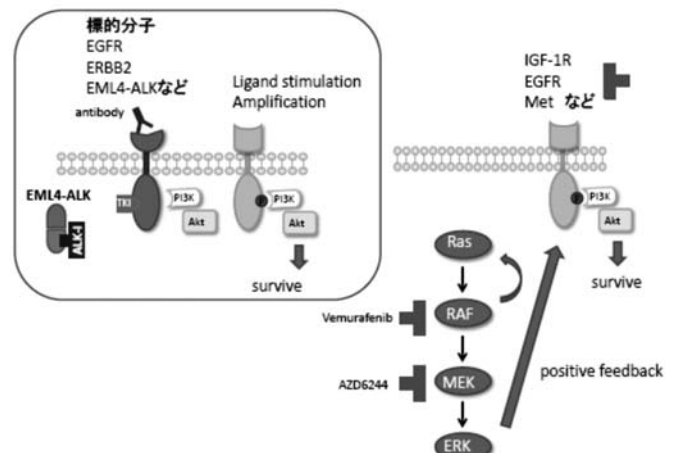
分子標的薬は標的を有する腫瘍に著効を示すが、単剤で進行期腫瘍を治癒せしめることは極めて困難であり、数ヶ月から数年後に耐性が生じ再発することが解決すべき次なる臨床の問題となっている。耐性の分子機構としては、1) 標的自身の変化、2) 側副経路の活性化、3) 標的下流の活性化、4) 細胞の形質転化、5) マイクロRNAなどによる制御などその他の機構に大別される。また、生じた耐性の原因因子を臨床的にいかに診断するかも重要な課題である。通常耐性の分子機構はがん種別、あるいは分子標的薬別に議論されることが多いが、本シンポジウムでは分子横断的な本学会の特徴を踏まえ、耐性機構別に5人のエキスパートに最新の知見を発表していただいた。

曾田 (自治医大) らは、「標的分子内変異による薬剤耐性」について小分子化合物と抗体における耐性について発表した。抗体の耐性としては、抗EGFR抗体であるセツキシマブ治療の際にEGFR細胞外領域の二次変異 (S492R) により抗体結合性が低下する機構が紹介された。小分子化合物の耐性としては、イマチニブ耐性におけるABLのT315I変異、ゲフィチニブ耐性におけるEGFRのT790M変異、クリゾチニブ耐性におけるALKのL1196Mが紹介された。これらは、いずれもATPが標的分子に結合する部位に生じる変異でゲートキーパー変異といわれている。本年1月に皮膚がんに対してFDAに認可されたHedgehog阻害薬GDC-0449においても、標的分子SMOのゲートキーパー変異D473Hで耐性が生じる。ゲートキーパー変異を有するがん細胞に有効性が期待される第2世代あるいは第3世代のABL阻害薬、EGFR阻害薬、ALK阻害薬の臨床試験が進んでいる

ことが紹介され、臨床効果が大きいと期待される場所である。

竹内 (金沢大) らは、「側副経路活性化による耐性メカニズム」について発表した。BRAFV600Eを有するメラノーマに著効するベムラフェニブ耐性においては、CRAFが活性化する機構が示された。また、ベムラフェニブがBRAFV600Eを有する大腸がんに対して著明な効果を示さない理由の一つとして、メラノーマにはほとんど発現のないEGFRやIGF-1Rが大腸がんには発現されており、EGFRやIGF-1Rからの側副経路活性化により耐性を示すことも紹介された。EGFR変異肺がんにおけるゲフィチニブやエルロチニブの耐性を来す側副経路活性化にはMet遺伝子増幅やHGFによるMetの活性化があり、少なくとも日本人症例においてはHGFによるMetの活性化がゲートキーパー変異と並び頻度の高い獲得耐性原因であった。また、HGFはMet/Gab1経路の活性化によりEGFR変異肺がんのVEGF発現を増強し、血管新生を促進することが示された。さらに、EGFR阻害薬に加えMetチロシンキナーゼ阻害薬を併用するこ

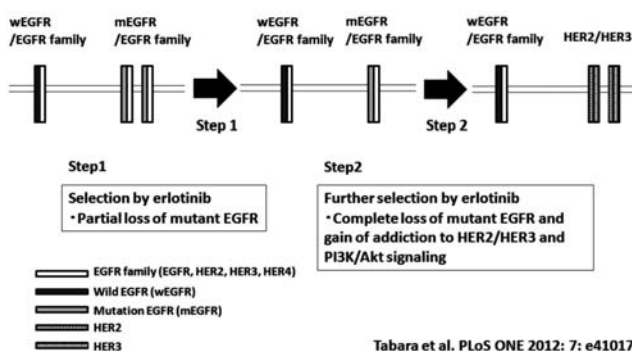
側副経路活性化による耐性機構



とで、HGF存在下でもゲフィチニブ感受性を回復させ、血管新生も阻害しEGFR変異肺がんの増殖を効率よく制御できることを示した。側副経路を阻害する耐性を解除する薬剤の併用により臨床試験をいかに組み立てていくかが課題としてあげられた。

神田（九州大）らは、EGFR阻害薬の新規耐性機構について発表した。欠失変異を有するPC9細胞からstep wiseにエルロチニブ耐性株（PC9/ER2-1）を単離し、耐性株ではEGFRのリン酸化が検出されず、欠失変異型EGFR遺伝子が完全に消失していることを確認した。耐性株はエルロチニブによりERKのリン酸化は抑制されるが、PI3K/Aktの活性化は抑制されなかった。耐性株においてsiRNAによるHER2のノックダウンは特異的にHER3のリン酸化の抑制を示し、HER2、HER3それぞれのノックダウンはエルロチニブによる効果的なAktのリン酸化抑制効果を示した。また、EGFRとHER2選択的阻害薬のラパチニブによっても耐性株のAktのリン酸化は効果的に抑制された。以上より、PC9細胞由来のエルロチニブ耐性株では欠失変異型EGFRの完全な消失によりEGFRのAktへの寄与が少なくなり、代償的にHER2/HER3シグナルがAktの活性化を担っていると考えられる。また、ゲフィチニブ投与後に耐性を獲得した臨床検体においても、delE746-A750欠失変異では8例中2例、L858R変異では3例中1例に活性化変異型EGFRの発現の消失が観察された。以上より、HER2及びHER3がEGFR-TKIsに対する耐性克服治療の有効な標的となることが期待される。

Our hypothetic model how complete or partial loss of mutant EGFR gene allele could be responsible for acquirement of erlotinib resistance

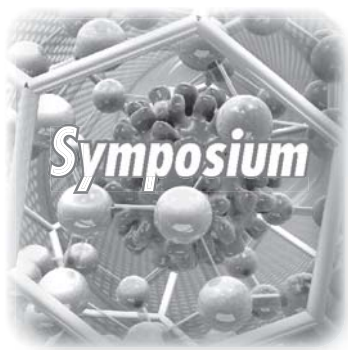


Tabara et al. PLoS ONE 2012; 7: e41017

鈴木（明治薬大）らは、マイクロRNAによるゲフィチニブ耐性機構を発表した。ゲフィチニブ耐性となったPC-9株と親株からRNAを抽出し、ヒトmiRNAアレイによってマイクロRNA発現を網羅的に解析した。その結果、ゲフィチニブ耐性株においてmiR-205の発現が上昇していることが明らかになった。データベース検索から、HER3がmiR-205の標的候補として抽出された。ゲフィチニブ耐性株においてmiR-205発現を抑制したところ、HER2およびHER3発現が上昇したことも確認されており、今後ゲフィチニブ耐性が誘導される詳細なメカニズム解析が期待される。miR-205がいかに制御されているのかも興味深い点である。また、miR-30b, 30c, 221, 222がEGFR, Metなど様々な分子発現を制御することによりゲフィチニブ耐性に関与することが報告されており（Nature 2012）、マイクロRNAによる耐性機構の複雑さが伺える。

荒金（佐賀大）らは、「耐性原因マーカーのモニタリングによるテイラーメイド治療」について発表した。分子標的薬耐性は種々の耐性原因により惹起されるが、耐性原因毎に治療は異なる。耐性化後にre-biopsyを行うことは実地臨床では困難なことが多く、容易に採取できる血液検体で耐性原因をモニターする試みは重要である。血漿200μlからmutation-biased PCR and quenching probe（MBP-QP）法を用いEGFRのゲートキーパー変異であるT790Mの検出を行った。Re-biopsyによる既報ではゲフィチニブやエルロチニブに獲得耐性となったEGFR変異肺がんの50～60%にT790Mがみられるとされているが、血漿を用いたMBP-QP法でも約50%の症例でT790Mが検出されており、血漿でもほぼ全例で検出できていると考えられる。T790M変異に対する次世代EGFR阻害薬を用いた臨床試験を行う際の症例スクリーニングにも本法は非常に有用であると期待される。

本シンポジウムでは、演者とモデレーターの6名中3名が女性で、本学会の中でも特色のあるセッションとなり活発な討論がなされた。世界的に分子標的薬耐性の研究は急速なスピードで進んでいるが、本学会の研究者が一丸となりわが国からオリジナリティーが高く耐性治療のパラダイムシフトをおこさせるような成果が発信されていくことを期待したい。



シンポジウム3 臨床における分子標的薬の問題点

モデレーター 岡本 勇 (近畿大学医学部 内科学 腫瘍内科部門)
吉野 孝之 (国立がん研究センター東病院
消化管腫瘍科 消化管内科)

本シンポジウムにおいては、消化器癌、乳癌、肺癌の各エキスパートの先生方より、各臓器癌における分子標的治療薬の臨床開発状況とそれらの問題点について発表して頂き、さらにこれらの問題点の解決に迫るstrategyとして期待される次世代DNAシーケンサーを用いたトランスレーショナル研究の現状を国立がん研究センター東病院臨床開発センター 土原一哉先生よりご講演頂いた。

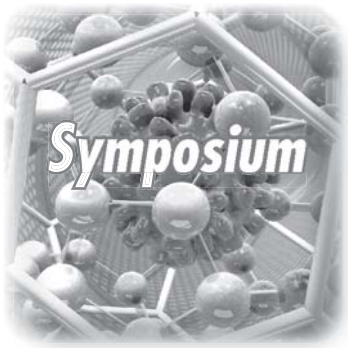
静岡がんセンター消化器内科山崎健太郎先生からは、消化器癌領域における分子標的治療薬(大腸がんに対するBevacizumab、Cetuximab、Panitumumab、Aflibercept、Regorafenib、胃がんに対するTrastuzumab、膵がんに対するErlotinib、肝細胞がんに対するSorafenib、GISTに対するImatinib、膵内分泌腫瘍に対するEverolimus、Sunitinib)の現状が報告された。これら薬剤に関するバイオマーカーの開発は満足できる状況ではなく、現時点で有用性が証明され実地臨床で使用可能なのは、治療効果予測因子としての抗EGFR抗体に対するKRAS遺伝子変異、Trastuzumabに対するHER2タンパク/遺伝子過剰発現、Imatinibに対するc-kit遺伝子変異しかない。今後、消化器がん領域における新薬開発や個別化医療を進めていくためには、addictive oncogeneや薬剤耐性機序を含めたバイオマーカーの探索、検証と同時にこれらのバイオマーカーの検査系の確立を積極的に行わなくてはならず、そのためには基礎、臨床の研究者間だけの協力ではなく企業や国も交えた体制作りが必要であるとされた。

国立がん研究センター中央病院田村研治先生からは、転移性HER2陽性乳癌に対する複数のHER2-targeted therapyの最新の臨床試験の結果が報告された。未承認HER2抗体(ペルツズマブ、TDM-1)の前向き比較試験における無増悪生存期間延長の観点からは、初回治療におけるstandardがトラスツズマブ/タキサンからトラスツズマブ/ペルツズマブ/タキサンへ、さらにペルツズマブ/TDM-1に変わりつつある。術前化学療法の大規模比較第III相試験(Neo ALTTO, NeoSphere)の結果からは、2種類のHER2阻害剤+タキサンの組み合わせにより、高い病理学的寛解割合が得られている。一方、術後補助化学療法の第III相試験(ALTTO)においては、ラパチニブ単独療法が中間解析の段階で、コントロール群に対して無再発生存期間の延長を期待できないとして早々に脱落した。これらの話題の他、ホルモン陽性進行乳がんに対するエベロリムス(mTOR阻害剤)の比較第III相試験(BOLERO-2)や、HER2陰性乳がんに対するペバシズマブの承認における問題点などについても触れ、乳がん領域における分子標的薬の問題点について考察がなされた。

九州大学呼吸器内科学高山浩一先生からは、本年3月に肺がんに対する新たな分子標的薬であるCrizotinibが本邦において正式に承認されたことが報告された。同薬剤は受容体型チロシンキナーゼの1種であるAnaplasticlymphoma kinase(ALK)へのATP結合を阻害することでその活性を抑制し、抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。肺がんにおけるALKの関与は2007年に間野

らによって初めて報告され、遺伝子転座による EML4遺伝子との融合遺伝子として発見された。最近の創薬技術の進歩は目覚ましいものがあり、標的遺伝子の発見からわずか 3年で薬剤の開発に成功し、ALK遺伝子異常を有する肺がん患者へ恩恵をもたらしている。一方で同薬剤の問題点も指摘されており、一部の患者では L1196M といった Gatekeeper mutationの獲得による耐性化が既に知られている。これまで EGFRTKIで経験してきたように、同薬剤も今後は耐性の克服が大きな課題となることが指摘された。

最後に国立がん研究センター東病院臨床開発センター土原一哉先生より、次世代DNAシーケンサーの登場により、患者ごとのゲノムワイドの変異解析が現実的なものとなりつつあることが報告された。国際コンソーシアム (ICGC) ががんゲノムのカタログ情報を収集している一方、個々の研究室レベルでも網羅的ながんゲノム変異解析が可能となり、当センターでも日本人肺腺癌97例の全エクソン解析を行っている。これらの大規模な解析から、これまでmajor cancerとされてきたがん種においても、個々の遺伝子変異プロファイルは多岐にわたることが示されている。分子標的治療の個別化に資するバイオマーカー探索にはこうした多様性を念頭に置く必要がある。大規模シーケンス技術を応用したバイオマーカー探索のため、国立がん研究センター東病院を中心に、抗EGFR抗体薬奏功・無効例のゲノム解析を行うBREAC試験、および分子標的薬治療前後の生検材料の比較を行うABC試験を計画、実行している。今後さらに変異データの2次解析の方法論の確立や、「がんゲノム診断学」を担う研究者の養成も行いがん個別化医療の実現にむけて取り組んでいくことが示された。



シンポジウム4 新規分子と分子標的薬

モデレーター 秋永 士朗 (協和発酵キリン株式会社 開発本部
国際開発統括)

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)

近年、製薬業界の研究開発が全体的に収斂傾向にあるなかで、がん分野は活況を呈しており、2011年にはVemurafenibやCrizotinibをはじめ、注目の新薬が米国で相次いで承認された(Crizotinibは2012年に日本でも承認)。今や、制がん創薬シーズとしての分子標的は、いわゆる”Hallmarks of Cancer”の分類をも越え、400種あまりに及んでいる。標的設定とリード化合物獲得の重要性がいつそう高まる中で、我が国では、アカデミア発の研究シーズを商業化する、橋渡しの強化が大きな課題となっている。このような背景を踏まえ、本シンポジウムでは、優れたがん生物学から新規標的分子の発見に至った基礎トピックを2題、first-in-humanからPhase IIIまで、注目すべき治験薬のホットな動向を3題、計5題を取り上げた。多忙をきわめる演者の先生方から、それぞれ以下の通り、素晴らしいご講演をいただいた。

がん研究所の八尾博士は、TACC3 (transforming acidic coiled-coil-containing 3) と呼ばれる紡錘体制御因子ががん治療の分子標的となることを示した。八尾博士はこれまでに遺伝子改変マウスを用い、TACC3が軸骨格形成時の椎板間葉細胞の分裂に必須の役割を果たすことを示していた。今回、同遺伝子が様々ながんで過剰発現していること、ある種のがんの予後因子もしくは腫瘍マーカーとして報告されていることに着目し、種々のヒトがん細胞株におけるTACC3の機能を解析した。その結果、TACC3が中心体微小管重合に関与することを新たに見出した。重要なことに、この機能は正常細胞も含めて普遍的

に認められるものではなく、ある種のがん細胞が選択的に獲得したものである可能性が示唆された。そこで博士はさらに、p53欠損胸腺リンパ腫モデルを動員し、がんに対するTACC3欠損の影響を個体レベルで検証した。その結果、TACC3の欠損(コンディショナルノックアウト)が同リンパ腫のアポトーシスを引き起こし、速やかな腫瘍退縮を導くことを見出した。細胞レベルのデータから予想されたとおり、正常胸腺でTACC3を欠損させても異常は生じなかった。以上の結果から八尾博士は、TACC3ががん治療の分子標的になると結論づけ、同タンパク質の機能を阻害する薬剤の探索を進めている。TACC3阻害剤は、既存の微小管阻害剤の問題点を克服する革新的創薬シーズとなることが期待される。本発表は、ハイレベルながん生物学研究から見出された因子ががん治療の分子標的となることを示した、見事な成功例である。

愛知県がんセンター研究所の近藤博士は、がん細胞のエピゲノム異常が治療標的となることを示した。近藤博士は、DNAメチル化の異常ががんの病態に寄与することを踏まえ、まずDNAメチル化集積の程度で肺腺がんを3群に分類した。標的遺伝子を絞り込んで解析したところ、興味深いことに、高メチル化群はEGFR変異と相互排他的な関係にあり、しかも男性・ヘビースモーカーで占められることが判明した。これを踏まえ、肺がん細胞株に対する脱メチル化剤DAC (2'-deoxy-5-azacytidine) の効果を検討したところ、EGFR野生株はDNAメチル化の集積が高・中程度であり、DACに高感受性を示すこと

が確認された。これらの明快な結果から博士は、EGFR等の遺伝子異常が認められない肺腺がんの多くはDNAメチル化に異常を抱えており、したがってエピゲノム治療薬が有望であると結論づけた。博士はさらにヒストンのメチル化にも着目し、H3K27メチル化酵素EZH2による可塑的な遺伝子発現不活化機構が、がん幹細胞の可塑的な分化・脱分化を制御することを示した。重要なことに、EZH2もしくはその標的遺伝子の発現抑制は、脳腫瘍幹細胞の増殖と進展を顕著に抑制した。さらに、EZH2阻害剤は脳腫瘍幹細胞の腫瘍形成能を低下させた。これらの結果から、エピゲノムの制御異常によって生存適応しているがんに対して、エピゲノム治療薬が新たな治療戦略として利用できる可能性が示された。本発表は、チロシンキナーゼ阻害剤の非適用症例を含む、広いがん種の治療に光を与えるものであり、また、がん幹細胞の可塑性に迫る基礎研究としても秀逸で非常に刺激的なものであった。

中外製薬の根東博士はクラスI PI3K選択的阻害剤CH5132799の創薬について発表した。この薬剤の特徴はクラスI PI3K、中でも変異型PI3K α (H1047R、H545K、E542K)により選択的な阻害活性を示す点 (IC₅₀ 10nM以下、 α 野生型は14nM)であり、 α 以外のクラスI PI3Kについては δ のIC₅₀は500nM、 γ は38nMである。このような特性を反映し、中外製薬のがん細胞株パネル (約300株のがん細胞株)でのスクリーニングの結果、高感受性を示す細胞ではPIK3CAの変異が高頻度で確認されており、中でも代表的なErbB2陽性炎症性乳がん株KPL-4 (PIK3CA H1047R変異)については、ヌードマウス同所移植モデルにおいて、腫瘍の退縮が観察されているが、作用メカニズムを反映しK-ras変異を有する細胞株 (Calu-1、MDA-MB-231)での抗がん活性はかなり限定的であった。このような魅力的な基礎試験結果を踏まえて、本薬剤は既に臨床試験に進んでおり、今年のASCOでPhase I試験の途中経過が発表されており (演題番号3022)、投与スケジュールは一日一回或いは二回の経口投与であり、未だ最大

耐用量には到達していない。しかしながら、48 mg一日二回投与のcohortにおいて、PIK3CAの変異を持つ卵巣がん患者の1例においてFDG-PETでのSUV及び血漿中CA125の50%を超える減少が確認されており、明らかな有効性の兆しが見られている。PI3K阻害剤の開発の現況についてもレビューし、これまでに報告されている、変異等によってPI3Kシグナルの亢進が確認されている症例での奏功例は8例程度であり、競合は激しいものの本薬剤が今後期待出来るとした。興味深いことに、多くのチロシンキナーゼ阻害剤で耐性誘導に関与するgatekeeper変異をPI3Kに導入してもPI3K阻害剤に対して強い耐性は示さないという文献が紹介された。また、Herceptinとの相乗的併用効果、Tarcevaとの併用効果、更には自社MEK阻害剤との併用効果等の基礎試験結果も紹介され、将来的な併用での開発戦略の一端が示された。

国立がん研究センターの土井博士はMSD社のM期チェックポイントセリンスレオニンキナーゼPLKの阻害剤MK-1496のFirst-time-in-human (FIH)試験結果を発表。MSD社で実施された非臨床毒性試験の結果、好中球減少などの血液毒性が用量規制因子となることが予め予測されたことから、週に1回および2回投与の2種類の投与スケジュールを採用し、開始用量20mgとして通常の3+3デザインでの増量を行った。その結果、週1回投与のスケジュールでは120mgまで増量しても全く毒性が発現しなかったことから、週2回経口投与のスケジュールを優先することとした結果、80mgの用量が最大耐用量に決定された。投与量規制因子は非臨床試験の結果から予測された通り好中球減少症および血小板減少症であった。本Phase I試験は海外メガファーマの薬剤を日本でFIH試験に進めるというかなりchallengingな試験であり、protocolのデザイン段階でも海を越えた議論が展開される等、かなりご苦労をされたエピソードも紹介された。薬物動態試験についても、採決が深夜にまで及ぶことから一般的に治験ではあまり採用されない投与開始後12時間の

時点も含まれるなど、Phase I専門ユニットにしか出来ない特徴も紹介された。MSD本社での非臨床薬理試験の結果、がん抑制遺伝子Rbが欠損する腫瘍細胞株においてMK-1496の感受性が高いことが臨床試験開始後に明らかとなり、後からProtocolを改訂して腫瘍のRb statusについても検討したが、残念ながら効果との間に明確な相関はなかった。臨床効果については、非常に興味深いことに再発・進行小細胞肺癌および頭頸部がんの1例ずつPRが確認されており、中でも小細胞肺癌ではRbの欠損が確認されている。残念ながらMSD社の判断でこれ以上の開発は中止されたが、他社のPLK阻害剤中でもベーリンガーインゲルハイム社のBI2536ではDLTは同様な血液毒性を有するものの、臨床的有効性も確認されており、PLKががんの分子標的として重要な存在であることを強調。

静岡県がんセンターの山本信之博士は肺がん領域でのc-met阻害剤の開発状況をレビュー。HGF-Met経路の活性化は多くの腫瘍で報告されており、多くのHGF-Met経路阻害剤の開発が進められている。肺がん中でも非小細胞肺癌では、c-Met遺伝子の増幅、c-Met蛋白の過剰発現が報告されており、更にEGFRチロシンキナーゼ阻害剤耐性でのc-Met遺伝子の増幅とc-Met阻害剤併用による耐性解除および野生型EGFRとc-Metのクロストークが報告されており、HGF-Met経路は非小細胞肺癌の新規治療標的として注目を集めている。その中で、非小細胞肺癌においてEGFRチロシンキナーゼ阻害剤との併用でPhase II以降の試験に進んでいる3薬剤の開発状況を順次紹介。最初の薬剤は抗HGF抗体Ficlatuzumab (AV-299)で、アジア人(合計188人)で未治療、Non or light smokerの条件でのGefitinibとの併用ランダム化Phase II試験を実施されたが、腫瘍評価項目である奏効率および副次評価項目であるPFS共に有意な差は認められないことが明らかとなった。次にRoche/Genetech/中外製薬が開発中の抗c-Met中和抗体MetMabのErlotinibとの併用ランダム化Phase II試験結果が紹介された。本試験において

は、全例の比較ではMetMab併用によるPFSおよびOSの延長は見られなかったものの、c-Met高発現の群においてはMetMabとErlotinibとの併用で明らかなPFSおよびOSの延長が見られ、Phase III試験に進んでいる。最後に博士自らがその臨床試験を行っているARQ 197の開発状況につて、日本でのPhase I試験において単剤でもNSCLCで有効性が見られている点、ARQ 197の代謝酵素であるCYP2C19のSNP (EMおよびPM)により最大耐用量が異なり、Phase III試験での推奨用量がEMとPMで異なるというPGアプローチを紹介。NSCLCにおいてARQ 197はErlotinibとの併用ランダム化Phase II試験において、全例では有意なPFSの延長を示さなかったものの、非腺がん或いはEGFR野生型の群では有意なPFSの延長が見られたことから、欧米およびアジアで2本のPhase III試験 (MARQUEEおよびATTENTION)に進んでることが紹介された。

本学会の研究会時代、学術集会のウリは何かという議論の中で、「一會場で、全ての参加者が、全ての演題を聴ける」という意見があった。学会の成功発展とともに、今や口演は3会場にまで拡大したが、ともすれば、自身の立ち位置から遠いセッションは最近どうも疎遠で・・・、という状況も少なくなっているのではあるまいか。本シンポジウムでは、そのようなささやかな問題提起(杞憂?)も交え、「ライフ・イノベーションの一体的な推進」(三省協働)の骨子を意識し、基礎から臨床まで、産・学がひとつのコンテキスト(セッション)で議論してみる、という趣旨を盛り込ませていただいた。各演者の素晴らしいご発表とフロアからの活発な質疑に支えられ、誠に盛況であった。この場を借りて御礼申し上げたい。



特別シンポジウム

日本における産学連携の発展を目指して

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)

上仲 俊光 (エーザイ株式会社オンコロジー創薬ユニット
グローバルバイオロジー研究部)

本シンポジウムが学会期間の最終日の最終セッションに開催されたことは、今後の日本における産学連携の発展を占う上で極めてよい試金石となった。今回は、「製薬企業」側から会場の「アカデミアの先生方」に提案を行う形式をとった。そのために、提案をする企業側の発表の中には「産学連携を発展させていくための具体的提言」が含まれていることが求められる一方で、聴講して戴いたアカデミアの先生方にも「その発表を真摯に受止めて聴く姿勢」が必要であった。この両方が満たされなければ、最終日の夕方の学会会場に、多くの参加者をひき止めることなど難しいと考えていた。結果としては、各演者の方々が、それぞれの発表並びにパネルディスカッションにおいてきちんと各社が本音を交えてご発表頂き、かつ、会場のアカデミアの先生方もその発表や発言を最後まで真剣に聴講し考えて頂いたことから、最後まで会場全体の熱気を感じながら本セッションを進めて行くことが出来た。全ての参加者の皆様に改めて熱く御礼を申し上げたい。

本シンポジウムを企画する際に、「企業サイドから提言する」ことを意図して日本国内の製薬メーカー複数社に声を掛けたところ、第一三共、中外製薬、ファイザーの三社の方々から演者了承の回答を頂いた。そのためセッションの構成としては、エーザイ、第一三共、中外製薬、ファイザーの順で各社の「産学連携」に関する経験や基本的な考え方などを発表し、その後パネルディスカッションを行なう形式をとった。エーザイの発表では、「臨床病態を反映した動物

モデル、それらを活用した臨床戦略の提示」や「研究機関特有の評価プラットフォームの創薬研究への適用」などの経験を通して、「日本独自の高質なknowledgeの取り込み」の大切さを説いた。第一三共の発表では、昨年開始したTaNeDSという研究公募制度によって、「これまでアクセスできていなかった創薬シーズ（研究標的、技術）を汲み取ることができた」、「新規の創薬シーズ獲得を目指した研究テーマを採択できた」、「DSのオープンイノベーション展開を社内外に広めることができた」という3つの成果が紹介された。また中外製薬の発表では、リュウマチ領域での「アクテムラ」、がん領域での「WT-1ワクチン」、そして最近話題の「ALKキナーゼ阻害剤」の開発成功経験を通して、アカデミアへの期待すべきことが述べられた（後述）。更に、ファイザーの発表では、アカデミアとの共同研究では「動物モデル」を重視しつつも、「Pharmacologic Audit Trail」におけるこれからの共同研究の可能性について言及され、PK/PDモデル、in vivoイメージング技術、新たな診断技術、ex vivoにおける生体組織、細胞分析技術など、幅広くアカデミアと協働していくことの価値が提唱された。

各社のプレゼンテーションでは、日本のアカデミアに「何を求めているのか」に関してかなり本音の部分までを発表して頂いたことから、アカデミアの先生方や各企業間においても非常にinformativeなセッションになったように感じている。特に、会社毎でOpen Innovationにアクセスする組織やシステムは異なってはいるものの、四社ともが共通して「初期の創薬コンセプトや

標的分子]、「技術基盤や疾患動物モデル」などに対して、非常に積極的にアプローチをしようとしている姿勢を示していた。更に、日本のアカデミアに対して要望したいこととしては、！会社の創薬戦略に合致した内容であること、「インパクト・ファクターの高い一流ジャーナルへの投稿がされていること（Proof of Conceptが取れていない段階での連携が厳しいことから）、# Clinical Science力の向上を目指して欲しいこと、などが演者側から提示された。更に、第一三共で昨年開始されたTaNeDSという研究公募制度は、「創薬コンセプトのvalidation段階から産学が連携して共同研究を遂行する」という、一歩踏み込んだ産学連携を志向しており、これから次々と出てくる採択研究の成果に注目が集まっている。

その一方で、産学連携の阻害要因についても、パネルディスカッションの中で少し垣間見えた。TaNeDSの初年度に各領域の研究者に審査をお願いした際「オープンイノベーションの最大の抵抗勢力は自社の研究者である」と印象を持たれたようだが、エーザイでも似たような感覚を持っている。また、実際の交渉の窓口となる各大学・研究機関の産学連携系の機能などについて、改革を希望する意見が出された。更に、今回は敢えて議論には加えなかったが、産官学連携の官が果たすべき役割についても、アカデミア・サイドと企業サイドの双方から要望すべきことは多いと感じる。

日本のアカデミアが（欧米のアカデミアやベンチャーに比べても）特に優れた部分、すなわち研究の「緻密性」や出来上がりの「洗練性」などは、創薬研究を成功させるための必須要項の一つであるという考え方は、今回参加しているメーカー四社の共通認識であり、「これから益々日本のアカデミアとの産学連携を発展させていきたい」という強い意思を感じる事が出来た。このトレンドを確かなものとしていく上で、日本がん分子標的治療学会が果たす役割は極めて大きく、引き続き本学会の先生方からの

ご支援・ご指導を戴きながら産学連携の議論を深めていきたいと考えている。



ワークショップ 1 細胞死

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)

吉田 安宏 (産業医科大学医学部
免疫学・寄生虫学講座)

細胞死研究の発展に伴い、現在ではプログラムされた細胞死＝アポトーシスという構図が必ずしも成り立たなくなっている。アポトーシスを代償するかのようにはネクローシス、オートファジーという細胞死が誘導され、それらが重なり合う複雑な現象として観察されるためである。それらのKey分子が徐々に判明してきてはいるものの、その詳細なメカニズムを解明することは、分子標的治療において重要な研究課題である。アポトーシス誘導経路にはFASやTNF受容体に代表されるDeath 受容体などからの外因性経路と、DNA損傷や抗がん剤などにより誘引される内因性経路に大別できる。本セッションでは、新たな視点から細胞死を誘導する物質、分子に着目した4題の演題が報告され、アポトーシス、或いはアポトーシス様の現象について、W1-1では外因性経路から、W1-2、3、4では内因性経路の視点からの発表がなされた。

W1-1では、抗がん剤として使用されているアクリルビシンのTRAIL感受性増強に関する報告があった。堀中 (京都府立医大) らは、抗腫瘍性サイトカインであるTRAIL増強効果に関して、その受容体であるDR5の発現増強剤を数多く見出してきたが、今回はアクリルビシンとその類縁抗がん剤であるドキソルビシンとを比較することにより、それらのDR5発現誘導効果を検討した。まず、ヒトT細胞白血病細胞株Jurkatとヒト肺癌細胞株A549を用いて、これら二剤に対するTRAIL感受性効果を比較したところ、アクリルビシンの方がドキソルビシンよりも強いTRAIL感受性増強効果を示した。さらにそのメカニズムを

解析したところ、アクリルビシンのみがDR5のプロモーターを強力に活性化することを明らかにした。以上のことから、ドキソルビシンよりも副作用の少ないアクリルビシンの方が、TRAIL感受性増強においてはより有効であることから、臨床上也有利である可能性が示唆された。

W1-2では、mRNA核外輸送に関与するGANPのsiRNAを用いた報告があった。桑原 (熊本大) らはGANPのノックダウンにより、人為的にDNA損傷を誘導し、癌細胞を死滅させるか検討を行った。その結果、たいへん興味深いことにp53変異細胞では細胞にネクローシスやアポトーシスを起こしたにも関わらず、p53正常細胞に対してはアポトーシスを起こさなかった。in vivoにおいてもganp siRNAは腫瘍増大に対する抑制効果を示した。これらのことから、p53変異細胞に対してganp siRNAが治療効果を持ちうる可能性が示唆された。

W1-3では、ASCによる増殖抑制メカニズムに関する報告があった。北沢 (信州大) らは、インフラマゾーム形成のアダプター分子として知られるASCに着目し、その新たな機能としてヒト線維肉腫細胞HT1080に対する細胞増殖阻害効果を見出した。通常、ASCはカスパー1の活性化を通し、IL-1前駆体から成熟IL-1へのプロセッシングに関与している。HT1080細胞はASCを発現していない細胞で、そこにASCを導入すると、カスパー1非依存的に細胞増殖が阻害された。興味深いことに、このASCの機能は細胞の密度と関係しており、高密度で細胞増殖阻害効果が認められた。また、この効果にはASCのCARDドメイ

ンは関与していないことを示唆する知見も報告された。これらのことから、ASCは、インフラマゾームを介したアポトーシスを誘導するものの、カスパーズ1は関与せず、またその現象は細胞間相互作用にも影響を及ぼしていることが示唆され、今後の新たな治療標的分子になる可能性が考えられた。

W1-4では、ウリ科植物のカラスウリに含まれるトリテルペノイド骨格を持つククルビタシンDのmTOR活性阻害効果に関する報告があった。吉田（産業医大）らは、以前、白血病細胞株に対して、ククルビタシンDがアポトーシスを誘導し、その様式はプロテアソーム活性阻害であることを報告している。今回は前立腺癌細胞株を用い、ククルビタシンDの他の標的としてAktの下流に位置し、オートファジー誘導にも関与しているmTORを見出した。興味深いことに3種類の細胞株（PC3、DU145、LNCaP）で、mTORのリン酸化を抑制し細胞死を誘導するが、その様式には違いが見られた。PC3に対しては上流のAktの脱リン酸化の結果によるmTOR抑制であったのに対し、LNCaPではAktの発現低下に伴うmTOR発現低下により、抑制効果を発揮していた。また細胞死はアポトーシスとオートファジーの混在する様式を示唆するデータが示された。mTORのsiRNA導入によりがん細胞の増殖抑制が認められたことから、分子標的としてのmTORの有用性が示唆され、治療戦略の一つとして考えられる。

一般的にがん治療において、細胞周期を停止させることによる細胞増殖の抑制と、アポトーシスなどによる細胞死の誘導が重要であると考えられる。今回の発表においては外因性経路と内因性経路の双方からの細胞死に関する発表が行われた。細胞死を起こす戦略としては、分子を標的とした基礎的研究から、植物成分や既存の抗がん剤を用いたものまで多岐にわたったため、今後の基礎的研究のみならず、臨床研究にもヒントを与えることになったのではないかと期待している。



ワークショップ 2 増殖因子・サイトカイン

モデレーター 執印 太郎（高知大学医学部 泌尿器科学教室）
藤本 直浩（産業医科大学医学部 泌尿器科）

前立腺癌の増殖の多くは男性ホルモンと Androgen Receptor (AR) が関与しており、現在の前立腺癌治療薬は殆どこの経路を標的としている。しかしながら、男性ホルモン経路以外にも関与しており、未解明な部分が多い。その中には、前立腺癌と間質細胞との関係、また、サイトカインシグナルなどの存在が指摘されている。本ワークショップでは前立腺癌に関するものが3題（1題、2題、4題目）、EGFRの機能に関するものが1題（3題目）あった。

まず、高知大学医学部泌尿器科の庵地孝嗣らはWS2-1で正常前立腺がん細胞とhigh gradeの前立腺がん細胞をLMMで採取し、cDNAマイクロアレイを用い悪性度の高い前立腺癌でもっとも発現の高いSNRPEの前立腺癌の増殖への関与と分子標的蛋白としての可能性を発表したものであった。SNRPEはAR特異的なsplicingに関与する蛋白であり、SNRPEの発現亢進でAndrogen-axisのmRNA(PSA、NKX3.1、TMRPSS2 mRNA)の発現亢進が認められ、knockdownすると逆に抑制された。文献的な解析も含めるとSNRPA-Eの蛋白はリング上の構造をとりAR特異的なsplicingにおけるSNRPEの機能が示唆された。そのため、これを標的にすればARの産生を押さえることができ分子標的となり得る。しかしまだCRPC(ホルモン非依存性前立腺癌)へのSNRPE関与についての質問があったが、その発表がなくその点を今後、追求する必要があると考えられた。

微生物化学研究所の川田学らはWS2-2で前立腺癌細胞株DU-145と前立腺間質細胞の共培養下で増殖を促進する液性因子を抑制する、かびの

培養液から発見された新規低分子化合物NBRI1676Aの機能を解析した研究を報告した。以前より前立腺癌の増殖に関与する間質から分泌される蛋白に関与が指定される点から興味深い発表である。前立腺癌細胞(DU147)は前立腺間質細胞(PrSC)と共培養した場合と癌細胞単独で培養した系でNBRI1676Aの効果を比較した結果、癌細胞と間質細胞を共培養した場合にNBRI1676Aの癌細胞増殖を有意に抑制した。この効果は前立腺癌だけではなく肺癌や胃癌、大腸癌細胞を用いた場合にもみられた。しかし、残念ながらこの液性蛋白の同定までは至っていなかった。

富山大学大学院医学薬学研究部がん細胞生物学の櫻井宏明らはWS2-3で乳がん細胞株MDA-MB-468を用いEGFReceptorのSer/Thrリン酸化の機能解析の結果を報告した。EGFR機能解析における二量体形成における結合の際の非対称性の観点からをThr601の二量体形成における役割を、種々mutantを作成して検討した。EGFRやErbB3のリガンドで細胞を刺激するとThr69、Ser-1046/1047のリン酸化が誘導されるが、恒常的なEGFRのチロシン自己リン酸化はリガンド刺激により逆に脱リン酸化された。ERK経路の阻害剤(U0126)によりThr-669のリン酸化を抑制するとチロシン脱リン酸化も抑制された。一方Ser-1046/1047のリン酸化はチロシンの脱リン酸化に関与していなかった。非対称性におけるリン酸化Thr601はERKなどからの標的にもなり得る部位であり、細胞膜直下で二量体形成に重要な役割を果たしておりこの部位を標的にすれば二量体

形成を阻害できうると考えられ、今後、分子標的治療が行える可能性を示唆した興味深い発表であった。

慶應義塾大学医学部泌尿器科の宮嶋哲らはWS2-4で、前立腺癌で発現するMCP-1について発表した。MCP-1は多彩な機能を有するCC-chemokineであり、癌の進展に及ぼす影響が報告されている。この発表では、前立腺癌の臨床検体で高悪性度の症例で単球細胞由来のMCP-1の発現が高く、マクロファージの浸潤も有意に多くみられた。前立腺全摘除後の再発においてMCP-1の高発現はPSAとともに、再発の独立した予後因子であった。さらにMCP-1を特異的に発現する前立腺癌の細胞株でさらに機能解析がなされていた。

このようにホルモン依存性や非依存性の前立腺癌やその他上皮生腫瘍においてsignal pathwayを細胞内また細胞外を含む経路で解析することにより新しい増殖経路やそれを阻害する方法が可能であることが示唆された。



ワークショップ 3 血管新生・低酸素

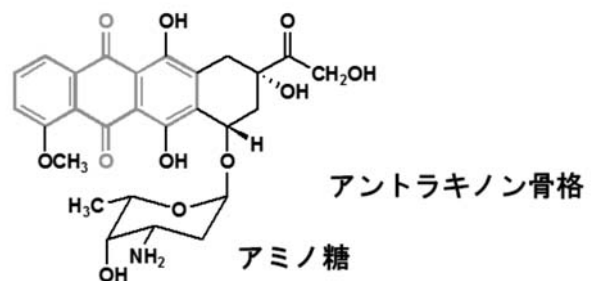
モデレーター 佐藤 靖史 (東北大学加齢医学研究所
腫瘍循環研究分野)

小嶋 聡一 (理化学研究所 基幹研究所 ケミカルバイオロ
ジー研究領域 ケミカルゲノミクス研究グ
ループ 分子リガンド生物研究チーム)

がん組織における慢性および急性の低酸素環境は、腫瘍特有のものであり、血管新生の亢進、アポトーシスの回避、がん細胞の増殖亢進、薬剤耐性、転移・浸潤に関与し、がんの治療不良や悪性化に深く関わっている。血管新生・低酸素を選択的に制御する薬剤やデリバリー手法は、がんの悪性化を抑え、抗がん効果を高める分子標的治療法にとって極めて重要である。本ワークショップでは、新規低酸素状態選択的抗がん剤の合成と化学療法剤の併用療法に関する研究報告1題ずつと、最近注目を集めつつある微小環境ストレスによるがん細胞における代謝経路の変化に関連した研究報告2題が発表された。

W3-1 まず、筑波大の池田らにより、本年4月のAACRにおいて膀胱癌患者でのPhase IIbの結果が報告された低酸素感受性抗癌剤TH-302分子(Threshold Pharmaceuticals社)(図1)中で低酸素状態の還元反応により抗がん剤を放出する2-nitroimidazol-5-yl methylシステムにドキシソルピシ

ン(アドリアマイシン)のアミノ糖(図2)を利用することにより低酸素感受性のドキシソルピシンのプロドラッグ(正常酸素状態ではもとのドキシソルピシンの1/100以下の細胞毒性)の合成に成功したことが報告された。今後、in vivoモデルにおけるがん細胞や腫瘍血管新生に対する薬効、ならびに体内動態を含め詳細な検討が期待される。



ドキシソルピシン(アドリアマイシン)

図2

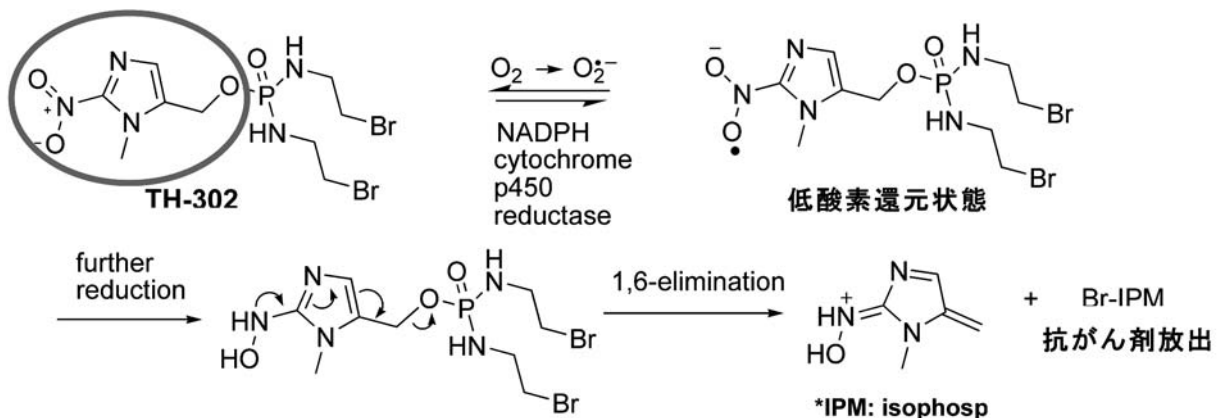


図1

W3-2 次に、千葉大の多田らにより、東大の伊地知らが作製したヒト膵癌の組織像をよく近似する膵癌を発症する分化型膵腺管癌発症モデルマウス(Ptflacre/+;LSL-KrasGi2D/+; Tgfbr2flox/flox：膵臓上皮特異的変異型Kras遺伝子発現+TGF-β II型受容体ノックアウトモデル。Krasの活性化とTGF-βシグナルのブロックにより、臨床の膵癌をよく近似した線維化の著明な管状腺癌を呈する)を用いてVEGFRs, PDGF, cKITなどのreceptor tyrosine kinases (RTK) 阻害分子標的薬Axitinib、SunitinibおよびアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB: candesartan、telmisartan、losartan、valsartan、olmesartan) の単剤投与、およびGemcitabineと Axitinib/ SunitinibまたはCandesartan/ Telmisartanの併用投与の比較・治療実験の成績が報告された。Axitinib、Sunitinib治療でcaspase-3上昇を伴う延命効果、GemcitabineとAxitinib/ SunitinibまたはCandesartan/ Telmisartanの併用で単剤投与よりもさらなる延命効果が得られた。Candesartan/ Telmisartan治療では、微小血管密度、腫瘍周囲の線維化、マクロファージ浸潤の抑制が観察され、これらの結果よりGemcitabineとRTK阻害分子標的薬やARBとの併用療法は、癌細胞に加えて、がん細胞周囲の腫瘍微小環境を標的とすることで膵がんの治療に大変有望であることが示唆された。癌細胞と血管内皮細胞、線維芽細胞における選択的TGF-βシグナルの制御という観点からも大変興味深く、他のモデルでの効果の検証を含め、今後の研究の発展を期待したい。

W3-3 固形がんでは、血管形成不全のため、正常な組織にはみられない微小環境(低酸素やグルコース飢餓状態などのストレス環境)が存在する。グルコース飢餓状態でがん細胞が生き残るため

の小胞体ストレス応答にはミトコンドリアDNAが必要である。がん研究会がん化学療法センターの小井土らは、グルコース飢餓という微小環境ストレスに対するがん細胞の適応応答(ストレス応答)に着目し、グルコース飢餓に対して高感受性を有し、微小環境ストレス応答不全に陥ったミトコンドリアDNA欠損細胞 ρ^0 細胞は、グルコース欠乏時にストレス応答が起こらず、容易に死滅し、ゼノグラフトモデルにおいて造腫瘍性が非常に低いこと、これに対して、今回同細胞をヌードマウスへの移植を繰り返すことで樹立した、高造腫瘍性を有するミトコンドリアDNA欠損細胞 ρ^0 /xeno細胞は、グルコース飢餓に対して耐性を獲得していることを報告した。 ρ^0 /xeno細胞は、がん微小環境ストレス下における代謝制御機構の解析や栄養飢餓環境下で選択的な細胞毒性を示す化合物群の探索などに大いに有用であると期待される。

W3-4 多くの腫瘍で高発現するチミジンボスホリラーゼ(TP)は、活性酸素(reactive oxygen species ; ROS)の産生を増加させ、転写因子NF- κ Bを活性化し、IL-8の発現を亢進することにより、がんの血管新生、増殖、転移およびアポトーシス耐性に関与するが、鹿児島大/徳島大の田畑らは、TPによりチミジンから生成する2-deoxy-D-ribose-1-phosphateの分解産物である2-deoxy-D-ribose (図3円の囲み部分)が2-deoxy-D-ribose-5-phosphate (dR5P)に変換されたあと、2-deoxy-D-ribose-5-phosphate aldolase (DERA)によって解糖系中間産物であるglyceraldehyde-3-phosphate (G3P)に変換され、解糖およびペントースリン酸経路に利用されることで、がんの増殖に関与している可能性を示した。TPは、その新たな役割が示されたことで、分子標的として益々重要である。

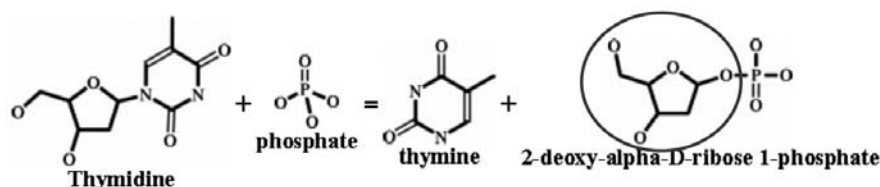


図3



ワークショップ 4 耐性因子・感受性因子1

モデレーター 杉本 芳一（慶應義塾大学薬学部 化学療法学講座）
末岡栄三朗（佐賀大学医学部附属病院 検査部）

イントロダクション

がん分子標的薬は特定の標的に対して働くため、その薬が有効な患者を選別することは非常に重要である。このため標的分子の発現や遺伝子変異の有無などを調べるコンパニオン診断薬が用いられるようになってきているが、現状では感度や精度の面で十分ではないことも多く、診断法の開発は急務である。またがん分子標的薬の効果は種々の耐性因子・感受性因子に影響されるため、そうした因子（バイオマーカー）の同定と、その知見に基づいた分子標的薬の効果増強や耐性克服に関する研究が活発に行われている。

本ワークショップでは、がん分子標的薬の有効性の診断のための患者モニタリング、がん分子標的薬の効果増強、がん分子標的薬耐性の克服について、4つの研究が紹介された。

サマリー

佐賀大学の中村らは、血漿DNAを用いた非侵襲的EGFR遺伝子変異モニタリングシステムについて報告した。EGFR-TKI治療後の再発例に対して、再発がんがEGFR活性化変異陽性であるかどうかの診断はその後の治療法を選択のために重要である。このモニタリングは、血漿DNAを用いた非侵襲的な診断が望ましい。本研究では、EGFRのexon 19の15塩基欠失とexon 21のL858R変異のそれぞれに対する、quenched probeを用いた新しいPCR法を開発し、血漿DNAを用いた評価を行った。野生型EGFR遺伝子が混在する検体中で肺がん細胞由来の活性化変異型EGFR遺伝子を

検出する場合はその感度が問題となるが、PCR clamp法などの従来の方法では、活性化変異型EGFR遺伝子が1~5%存在しないと検出できなかった。これに対して今回の方法では、0.1~0.3%の感度で活性化変異型EGFR遺伝子を同定できることが示された。このモニタリングシステムは簡便かつ高感度であり、今後の臨床応用が期待される。

長崎大学の尾崎らは、MEK阻害薬によるがん細胞のHDAC阻害薬感受性の増強について報告した。ヒト大腸がん細胞HT-29などでは、MEK-ERK経路の活性化がみられる。HDAC阻害薬はHT-29細胞でアポトーシス促進因子Bimと抑制因子 Mcl-1遺伝子を同時に誘導した。これにMEK阻害薬を併用すると、ERKによるBimの分解とMcl-1の安定化が抑制され、がん細胞をアポトーシスに導くことが示された。さらに、HDAC阻害薬とMEK阻害薬は転写因子FOXO3を介してTBP-2/TXNIPの発現を誘導した。このTBP-2が抗酸化タンパク質thioredoxinを不活化することにより、活性酸素を蓄積させて細胞のアポトーシスを増強すると結論された。近年、BRAF阻害薬とMEK阻害薬の併用などが試みられているが、本研究のようなメカニズムに基づいた分子標的薬の併用は、今後ますます重要になってくるであろう。

慶應義塾大学の野口らは、KSHV関連リンパ腫に対するHDAC阻害薬と抗ウイルス薬の相乗効果について報告した。Kaposi's sarcoma-associated herpes virus (KSHV) はリンパ腫などの原因となる発がんウイルスである。ウイルス由来転写調節因子RTAは、KSHV感染リンパ腫でのKSHVの

溶解感染を誘導する。本研究では、ボリノスタットなどのHDAC阻害薬が、RTAの転写活性の増大と、RTAタンパク質のアセチル化の亢進の2つの作用をもつことが明らかになった。KSHV感染リンパ腫細胞に対して、HDAC阻害薬と抗ウイルス薬シドフォビルは相乗効果を示した。これにより、HDAC阻害薬と抗ウイルス薬の併用が、RTAのアセチル化と溶解感染の誘導を介して、KSHV関連リンパ腫に対する治療効果を向上させる可能性が示唆された。

金沢大学の石川らは、mTOR阻害薬がHGFによるEGFR-TKI耐性を克服することを報告した。EGFR活性化変異陽性肺癌にはEGFR-TKIが有効であるが、耐性の出現が問題となっている。EGFR-TKI耐性には、EGFRのT790M変異、METの遺伝子増幅、がん微小環境中のHGF産生の亢進によるMET-PI3K-AKT経路の活性化が報告されている。本研究では、mTOR阻害薬であるテムシロリムスとエベロリムスが、EGFR活性化変異陽性肺癌細胞株のPC-9およびこれにHGF遺伝子を導入したPC-9/HGFに対して、*in vitro*および*in vivo*で強い増殖抑制効果をもつことが示された。これは、mTOR阻害薬がHGFの下流のPI3K-AKT経路を阻害することによりHGFの作用をキャンセルしたためと考えられ、EGFR-TKI耐性肺癌に対する新しい治療戦略として期待される。

まとめ

本ワークショップでは、EGFR遺伝子変異のモニタリング、MEK阻害薬によるHDAC阻害薬の感受性増強、KSHV関連リンパ腫に対するHDAC阻害薬と抗ウイルス薬の相乗効果、mTOR阻害薬によるEGFR-TKI耐性の克服、の4つの研究が紹介された。がん分子標的薬の耐性因子・感受性因子の同定・診断・治療効果の向上に関する研究がさらに進み、実際のがん治療に役立つようになることを期待したい。



ワークショップ5 転移・浸潤

モデレーター 大谷 直子 ((公財)がん研究会 がん研究所
がん生物部)

猪股 雅史 (大分大学医学部 第1外科)

がんの浸潤・転移は様々なプロセスを経て成立するため、その制御には各ステップにおける種々のアプローチ法が考えられる。また、がん細胞は間質、さらには生体に存在する様々な分子・遺伝子産物との相互作用によって形成されるため、がんの征圧は、がんの多様性を踏まえた治療戦略を立てる必要がある。今回、がんの転移・浸潤の各プロセスにおける分子をターゲットとし、そのメカニズム解析やがんの抑制効果に関する4つの演題が発表された。いずれも有効ながん分子標的治療薬につながる大変興味深い報告であり、それぞれ盛況なDiscussionが行われた。

まず第1席目では、静岡がんセンター研究所の芹沢らがPPAR γ アゴニスト (CS-7017) を用いた非小細胞肺癌細胞株の細胞遊走能の阻害について報告を行った。同薬剤は、現在海外でEGFRチロシンキナーゼ阻害剤との併用にて非小細胞肺癌細胞癌を対象とした第II相試験が行われているが、今回、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤の耐性獲得株においても細胞遊走能を阻害するという新知見を示した。この効果にはTGF β 2の発現抑制を認めることからTGF β 2シグナル伝達系の抑制が関与している可能性も報告した。本発表について、本薬剤の細胞増殖に及ぼす影響やゲフィチニブ耐性細胞株での実験結果を踏まえたメカニズム解析について質疑応答が行われた。

第2席は、九州大学薬学部の柴田らが、IL-1とその下流シグナルに着目しヒト肺癌細胞におけるリンパ管新生とリンパ節転移の制御につながる知見を発表した。本発表はリンパ節項転移肺

癌細胞 (HML) と低転移株 (LML) との比較検討する方法を用いており、HML 群は有意にIL-1 α 、VEGF-A、VEGF-Cの発現量の亢進を認め、さらにIL-1Rアンタゴニスを用いて、マクロファージ浸潤数、腫瘍内血管密度、リンパ管密度、*in vivo*における腫瘍増殖、リンパ節転移が抑制されたことなどを示した。これらの知見から、IL-1とその下流シグナルが分子標的治療のターゲットに成り得る可能性が示されたが、会場から、*in vivo*モデルにおける腫瘍組織像の変化やヒト肺癌リンパ節転移の臨床像との違いについてなど、質疑応答が行われた。

第3席、演題名「ヒト肝細胞癌の悪性進展への上皮間葉系転換 (EMT) の関与と新しい治療標的分子の探索」では九州大学薬学部の野田らが、“nodule in nodule” 像を示した肝癌切除手術標本から、高分化型のHAK-1Aと低分化型のHAK-1Bの2種類のHCC細胞株をそれぞれ独立に樹立し、それら2つの細胞株の性質を比較した結果を発表した。HAK-1B細胞はHAK-1A細胞に比べ、*nude*マウスへの生着能が高く、*in vivo*での増殖速度が増強していた。また、マイクロアレイの結果HAK-1B細胞は分化マーカーが低く、インテグリンなどのEMT関連因子の発現が増加しており、HAK-1B細胞はEMTを起こした未分化型肝細胞癌であることが示唆された。特にインテグリンの発現増加が顕著で、インテグリンが未分化肝癌の増殖能を制御する分子標的になりうる可能性を示した。

セッション最後の演題である第4席、演題名「Minodronateによる骨肉腫細胞でのRas/MEK/ERK

経路及びRas/PI3K/Akt経路阻害を介した転移抑制効果」では、近畿大学薬学部の椿らが、骨粗しょう症の治療薬として知られるMinodronateの新しい増殖抑制作用の機構を示した。MinodronateはRas分子のプレニル化を抑制し、Ras分子の細胞膜への移行を阻害するために、Rasの下流シグナルであるRas/MEK/ERK経路、及びRas/PI3K/Akt経路が阻害され、骨肉腫細胞株の増殖や転移を抑えることを明らかにした。Ras分子の修飾阻害という興味深い結果であったが、フロアからの質問で、骨肉腫の臨床サンプルではRasの活性化はほとんど見られないので、この結果は、実際の臨床サンプルとは合わないのではないかというコメントがあった。骨肉腫細胞株以外でもこのような結果が得られるのかどうか検討が待たれる。

以上、本セッションでは、分子標的薬の耐性癌細胞株における浸潤能の獲得、リンパ行性転移に関するサイトカインIL1、肝癌細胞のEMT、MinodronateによるRasシグナル抑制、という4演題が発表されたが、どの演題も将来、転移抑制のための分子標的となりうるポテンシャルのある分子を同定していた。癌転移の抑制は、がん死から人命を救うために必須であり、各研究の今後の発展を期待したい。



ワークショップ6 耐性因子・感受性因子2

モデレーター 吉田 稔 (理化学研究所
ケミカルゲノミクス研究グループ)
曾和 義広 (京都府立医科大学大学院
分子標的癌予防医学)

イントロダクション

癌の化学療法を考える上で、癌細胞に対する抗癌剤の効果を規定する要因である感受性、あるいは耐性（自然耐性と獲得耐性）を考慮することは極めて重要である。特に臨床的には、投与当初は有効性を示していても、次第に耐性を生じ、十分な効果が得られなくなる獲得耐性の問題が大きな課題であり、本大会においても多くの演題が報告されていた。

本セッションでは、化学療法に対する耐性に関与する分子（W6-2）、分子標的抗癌剤であるPI3K阻害剤に対する耐性機構（W6-1）、代表的な耐性を担う分子であるP-糖タンパク質の発現制御機構（W6-4）、および分子標的バイオ抗癌剤であるTRAILの感受性増強（W6-3）が報告された。以下に本セッションで発表された研究成果を紹介する。

サマリー

分子標的抗癌剤であるPI3K阻害剤ZSTK474に対する耐性機構を解明するため、旦（がん研）らは、耐性細胞を樹立し、その耐性細胞ではIGF1Rが高発現していることを見出し、さらにIGF1R発現がZSTK474の耐性に関与すること、またその耐性はIGF1R阻害剤との併用により克服できることを報告した。

駒井（近畿大）らは、多発性骨髄腫細胞に化学療法に用いる抗癌剤を処理して耐性細胞株を樹立し、親細胞との比較から遺伝子発現の変動している分子群の同定を行った。その結果、細胞内からの薬物排出ポンプであるMDR1、抗アポトーシス分子であるsurvivinの発現亢進と、アポトーシス促進に働くBimの発現低下を報告した。

サイトカインでもあり分子標的バイオ抗癌剤としても臨床開発中のTRAILの感受性を増強させるために、曾和（京都府医大）らは、抗肥満薬orlistatを癌細胞に投与することでROS依存的にTRAILのレセプターであるDR5の発現を亢進させ、その結果、TRAILとorlistatの併用が有用であることを報告した。

細胞内からの薬物排出を行うことで薬物耐性を担う分子であるP-糖タンパク質（P-gp）の発現制御機構として、ユビキチン化に依存したタンパク質分解による制御機構が推測されていたが、片山（慶応大）らは、P-gpへの結合分子を精製・同定することで、ユビキチンE3リガーゼであるFBXO15がP-gpに結合していることを見出した。FBXO15のノックダウン、過剰発現はそれぞれP-gpの増加と減少をもたらし、抗癌剤への感受性も変化させたことから、FBXO15がP-gpのユビキチンE3リガーゼとして働いていると結論した。

まとめ

抗癌剤の耐性の問題は、癌の化学療法が従来の細胞傷害性抗癌剤から分子標的抗癌剤に移り変わったとしても依然、重要な克服すべき課題である。分子標的創薬だけでなく、抗癌剤耐性の克服においても、それらを制御する分子機構を明確にし、その分子を標的とする戦略が重要であることが、本ワークショップでの講演から示唆された。さらに個別化医療を考える上でも、抗癌剤の感受性・耐性を投与前に診断することや、耐性獲得時にも耐性獲得の機構を診断することで、それらに応じた適切な対応を実施すれば、より有効な治療が可能となるであろう。



ワークショップ テロメア・テロメラーゼ活性、遺伝子治療

モデレーター 向田 直史 (金沢大学がん進展制御研究所
分子生体応答研究分野)

尾崎 恵一 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
細胞制御学)

ナチュラルキラー (NK) 細胞性腫瘍はNK細胞マーカーであるCD16・CD56を細胞表面に発現しているリンパ球性腫瘍で、約1/3の症例において6q21が欠失していることを、瀬戸らはすでに報告している。欠失している6q21領域に存在する遺伝子のうち、*PRDM1*遺伝子ならびに*FOXO3*遺伝子の発現が、NK細胞性腫瘍において減弱していることを瀬戸らは今回明らかにした。さらに、tet-OFFシステムを用いて*PRDM1*遺伝子あるいは*FOXO3*遺伝子を、種々の白血病細胞株に瀬戸らは遺伝子導入した。*PRDM1*の発現誘導によって、ほとんどすべての白血病細胞株の増殖が抑制されたのに対して、*FOXO3*の発現誘導ではNK細胞株においてのみ増殖が抑制された。遺伝子導入された*FOXO3*の細胞局在を検討したところ、非NK細胞株では*FOXO3*が細胞質内に存在したのに対して、NK細胞株では*FOXO3*が核内に活性型として存在していて、Aktを阻害することによって細胞質内に移行することを見出した。*FOXO3*は慢性骨髄性白血病細胞の幹細胞の維持への関与が報告されているが、NK細胞性腫瘍においても同様の役割を果たしているかについては、今後の検討課題として残った。いずれにしても、以上の結果から、AKT-FOXO3経路がNK細胞性腫瘍の標的分子である可能性を瀬戸らは提唱した。

テロメア結合タンパク質TRF1が、テロメア動態の制御のみならず、細胞分裂に関与していることが示唆されている。過剰に発現したAurora-AがTRF1に結合して、TRFのリン酸化を引き起こすことによって、微小管・動原体の動態の制御が不能になることによって、四倍体形成・中心

体数の増加を引き起こすことを、大石らはすでに報告している (Cancer Res 2010; 70: 2041)。さらに、TRF1の枯渇によって、細胞分裂期の核膜崩壊から分裂後期への侵入の促進と微小管による動原体の捕捉の過度の増強が起きることも大石らは報告しているが、これらの現象がTRF1の枯渇がテロメリック結合を引き起こすことによることを証明した。さらに、TRF1枯渇によってAurora Bの基質の一つであるCENP-Aのリン酸化が減弱しているとともに、Aurora Bの動原体への局在が低下していることも認めた。以上の結果から、TRF1はAurora Bの動原体局在の誘導を通して、微小管による動原体の捕捉を調整して、染色体安定性の維持に働く可能性を、大石らは提唱した。

がん幹細胞における特異的なマーカーやその機能を解析することが、今後新たながんの診断や治療につながる可能性がある。岡部らは、がん幹細胞におけるテロメア・テロメラーゼ活性に注目した。特にがん幹細胞のテロメア動態およびテロメア標的薬剤に対する感受性については、十分な理解が得られていないことから、ヒト神経膠腫幹細胞モデルを用い、テロメラーゼ阻害剤であるテロメスタチンの影響を調べた。

幹細胞性を維持したヒト神経膠腫由来のスフェア (非接着球面培養) 細胞に対して、血清存在下の接着培養細胞では幹細胞性が消失しており、テロメラーゼ活性が著しく低下することを見出した。そこで、これらスフェア細胞および接着細胞に対するテロメスタチン感受性を調べ

たところ、スフェア細胞がより高い感受性を示すことを明らかにした。以上より、岡部らは、テロメスタチンが、がん幹細胞に対してより選択的に作用し、がん幹細胞治療戦略として有用であることを提唱した。テロメスタチンの作用が、細胞のテロメラーゼ活性レベルに依存するだけでなく、がん幹細胞選択性が高いことについての分子機序の解明が今後の検討課題といえる。

真核生物の染色体末端保護構造であるt-loop形成に必須であるテロメア結合タンパク質TRF2のテロメアDNAへの結合阻害は、がん細胞にアポトーシスを誘導するなど新規抗がん剤開発のための標的として注目されている。そこで、三好らは、彼らの開発した簡便かつ迅速にテロメアDNAとタンパク質結合を評価可能なTelomere DSE-FRET assayを用いて、テロメアへのTRF2結合阻害物質の探索を行い、産業技術総合研究所との共同研究によるスクリーニングの結果、TRF2結合阻害物質を2種類取得した。そのうち、化合物Aは、TRF2のテロメアDNA結合ドメインに作用し、細胞増殖抑制効果や、アポトーシス誘導能をもつことが明らかにされた。

そこで、三好らは、今回得られたTRF2結合阻害物質の新規抗がん剤としての可能性を提唱した。TRF2結合阻害物質の正常細胞への影響やがん細胞選択性等についての今後の詳細な検討が待たれる。



ワークショップ 8 マイクロRNA

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 呼吸器・膠原病内科学分野)
井本 逸勢 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部 人類遺伝学分野)

マイクロRNAのワークショップでは、4演題が採択され発表が行われた。

上原 (関西医科大学) は、ヒト乳がん細胞株MDA-MB-231をHDAC阻害剤であるvorinostatで処理するとアポトーシスが誘導されることを見出していたが、これがmiR-148aの発現誘導を介して生じる可能性について発表した。すなわち、vorinostatやTSA処理により発現上昇するマイクロRNAをマイクロアレイによりスクリーニングしたところいくつかの既知のがん抑制性マイクロRNAを含む18種類のマイクロRNAが検出され、さらにこれらの乳がん細胞株パネルでの発現を確認すると、正常乳腺上皮細胞に比較してbasal-likeなサブタイプの乳がん細胞株で発現が著明に低下するマイクロRNAとしてmiR-148aを同定した。本マイクロRNAをMDA-MB-231に遺伝子導入すると、basal-likeな細胞株に特徴的な高い運動能・浸潤能が抑制されると共に、HDAC阻害剤に対する感受性も亢進した。本発表は、HDAC阻害剤の抗がん効果の標的分子の解明のみならず、がん分子標的としてのmiR-148aの可能性を示唆する重要な知見を提供するものである。今後、HDAC阻害剤によるmiR-148aの発現上昇機序、標的遺伝子を含めて詳細な分子機序、あるいはHDAC阻害剤の作用におけるmiR-148aの占める割合 (必要十分性) などが明らかにされることが期待される。

安井ら (岐阜大学) は、5q32領域でクラスターとして共発現されるmiR-143とmiR-145に関して、各マイクロRNAの作用機序を詳細に検討することでがんに対する併用補充療法の可能性を

検討した結果を発表した。すなわち、両マイクロRNAが発現低下している膀胱がん細胞株T24にそれぞれのマイクロRNAを導入すると単独でも細胞増殖が抑制されると共に、併用した場合の相乗効果が認められた。この結果から、細胞増殖にかかわるPI3K/AKT経路に着目して標的分子をデータベースで検索すると、miR-143ではAKTが、miR-145ではAKTの上流因子のILKが候補の一つとして推定された。miR-143の導入によりAKTタンパク発現の抑制が認められ、miR-145の共導入でさらに抑制効果が増強した。一方、miR-145の導入ではILKタンパク発現の抑制が認められた。これらの効果はルシフェラーゼに各遺伝子の標的領域をつないだリポーターアッセイで確認され、直接の標的分子であることが示唆されており、併用効果の重要な分子機序と考えられる重要な知見を提供するものである。一方で、細胞増殖抑制効果に比較して、タンパク発現抑制作用、特に相加的な抑制作用が弱いことから、標的タンパクが他にある可能性があることや、単一の経路上の分子に作用するモデルで細胞増殖抑制の相乗効果が十分に説明できないことなどから、さらなる検討を期待する。

佐藤ら (京都大学、他) は、機能性分子としてのみならずバイオマーカーとしてマイクロRNAの重要性が注目されていることから、マイクロRNAプロファイルによるHER2陽性乳がんに対するトラスツズマブ感受性予測の構築を試み、症例数を抄録の35例から83例に増やした結果を発表した。トラスツズマブ治療を行い感受性の有無の判明している治療前針生検のFFPE検体を

用いてマイクロアレイで発現プロファイルを取得し、予測アルゴリズムを構築し、これが高い予測精度を持つことをLeave-one-out検証法で示しており、今後有用な術前のトラスツズマブ感受性予測法となりうることが示唆される重要な知見を提供した。別のサンプルセットでの検証、得られた遺伝子セット特異的なPCRなどの測定方法での再現性、施設間での差の検討などによりアルゴリズムの頑健性が確認できれば、今後臨床への応用が期待される。

飯田ら（九州大学）は、Ewing肉腫の化学療法の際に問題となる薬剤耐性に関して、その病態形成の分子機序を明らかにするために、Ewing肉腫耐性株において特徴的な発現を示すマイクロRNAとしてmiR-125bを同定し、発現亢進したmiR-125bがアポトーシス関連因子を抑制して薬剤耐性が成立することを発表した。すなわち親株に比べてドキシソルビシン耐性株で最も発現亢進していたmiR-125bに着目して、本マイクロRNAの遺伝子導入で感受性抑制が、遺伝子抑制で感受性増加が生じることを確認し、さらに標的分子の探索によりデータベースで予測された中でp53やBAKなどのアポトーシス関連因子が直接の標的である可能性を見出しており、miR-125bあるいはその標的分子が今後薬剤耐性例における分子標的となり得るという重要な知見を提供した。臨床例での薬剤耐性においてどの程度本マイクロRNAの異常が関与しているか、など、今後臨床応用に向けてさらなる研究が期待される。

以上のように、本ワークショップでは、様々ながんについて、マイクロRNAの診断マーカーや治療標的としての可能性が提示・議論された。オリジナリティー・質ともに高いこれらの研究は、将来、我が国から新たながんの診断、治療効果予測、治療法が発信されることを予感させ、マイクロRNA研究ががん治療の実応用段階に踏み出してきていることを示唆していた。



ワークショップ 9 ケミカルバイオロジー

モデレーター 長田 裕之 (理化学研究所基幹研究所
ケミカルバイオロジー研究領域)
清水 史郎 (慶應義塾大学理工学部 応用化学科)

【イントロダクション】

ケミカルバイオロジーは化学の力で生物学を理解・制御する学問分野である。がん分子標的治療におけるケミカルバイオロジーの位置づけは、がん悪性化に関与する分子に対する特異的阻害剤を取得してその効果を評価したり (リバースケミカルバイオロジー)、興味深い表現型を誘導する薬剤を取得してその標的分子を同定したり (フォワードケミカルバイオロジー) することで新薬創出を目指すものである。

本学術集会では、第14回学術集会から「ケミカルバイオロジー」のセッションが設けられ、3回目を迎える今回は、新規化合物の紹介や新たな薬剤探索の手法などが紹介され、活発な議論が交わされた。

【発表内容サマリー】

大野 (慶應義塾大・理工) らは採集したシアノバクテリアが生産する新規物質、biselyngbyaside 類の生物活性に関する報告をした。Biselyngbyaside、biselyngbyaside A、およびbiselyngbyaside Bの3種類の化合物は類縁体であり、糖を持たないbiselyngbyaside Aが、細胞増殖抑制活性が最も強く、アポトーシス誘導活性も高かった。矢守 (がん研) らとの共同研究により、39種のヒトがん細胞パネルスクリーニングを行った結果、thapsigarginと相同性が見られたため、小胞体から細胞質へのカルシウム放出を検出したところ、biselyngbyaside類にその活性が見られた。

藤巻 (慶應義塾大・理工) らは、新規アンド

ロゲンアンタゴニストの探索を行った。その方法としてアンドロゲン受容体の一次配列を基に*in silico*スクリーニング、*in vitro*での結合実験を行った結果、#3001607 (KO3) がヒットした。KO3はアンドロゲンの1つであるDHT依存的なPSA mRNAの増加を抑制し、さらに、アンドロゲン依存的な前立腺がん細胞の増殖を選択的に阻害した。

二村 (理研・ケミカルバイオロジー) らは、細胞が薬剤の作用に応じて特異的な形態変化を示すことに着目し、形態変化データベースの構築を報告した。様々な作用既知の化合物を細胞に処理し、独自に開発したアルゴリズムに基づく71のパラメータで系の構築を行った。実際に、新規に見出した微小管作用薬NPD6689が、今回構築した系で評価した結果、作用予測と一致した。これらのことから、標的分子が不明な薬剤に対して、形態変化プロファイリングが有効であることが示された。

西谷 (岩手医大・薬) らは、ゼブラフィッシュを用いてWnt/ β -catenin経路の阻害剤探索について報告した。ゼブラフィッシュはWntシグナルを人工的に活性化させると胚で眼形成不全が起こる。この不全を回復させる化合物のスクリーニングを文部科学省化学療法基盤支援活動のSCADS標準阻害剤キットを用いて行った。本スクリーニングでは、*in vivo*で行える点、96-wellプレートで行える点、細胞毒性物質を排除できる点などが優れている。5種のヒット化合物のうち、geranylgeranyltransferase (GGTase) 阻害剤が候補化合物としてヒットした。これらのことから、

GGTaseと β -cateninの機能的相互作用が示唆された。

【まとめ】

以上のように、本ワークショップでは海洋天然物からの新規物質探索やバイオインフォマティクス、さらにゼブラフィッシュを用いたアッセイ系が紹介され、いずれも興味深い化合物が発見されている。これら化合物が、がん分子標的治療薬として応用されることで、ケミカルバイオロジー研究の重要性が増していくことが期待される。



ワークショップ 10 ドラッグデリバリーシステム

モデレーター 櫻井 和朗 (北九州市立大学国際環境工学部
環境生命工学科)

嶋本 顕 (広島大学大学院 医歯薬保健学研究院
細胞分子生物学研究室)

ドラッグデリバリーシステムには薬剤の患部への送達性、標的細胞への特異性を高め、副作用を抑えて薬効を高める機能が求められる。標的細胞へ効率的に送達させる試みとして、細胞膜表面の受容体に対するリガンドや抗体が、ドラッグデリバリーシステムの送達分子として開発される一方、製造やコストの面からより安価な送達分子が求められている。また、分子標的薬全盛の現在でも、既存の抗癌剤を安価に、そして有効に利用するために、ドラッグデリバリーシステムの開発は重要な課題である。本ワークショップではこれらの課題に対する取り組みとして、合成可能なペプチドと多糖を送達分子とするドラッグデリバリーシステムと、安価に製造可能なビークルとしての炭酸アパタイトに関する4題が発表された。

浜松医科大学の杉原らは、腫瘍血管内皮細胞にのみ薬剤を運ぶ高い集積性を持ち、副作用がない抗がん剤の開発につながるペプチドを開発した。腫瘍血管内皮細胞に特異的に発現しているアネキシン1に着目し、これと強い親和性を持つペプチドIF7 (IFLLWQR) を新規DDSキャリアとして開発した。担がんマウスに蛍光修飾IF7を静脈投与すると、インビボイメージングより、数秒で蛍光が腫瘍間質に広がる様子が観察された。また、ルシフェラーゼを形質導入したがん細胞 (HCT116-Luc) をマウスに皮下移植し抗がん剤であるSN38を結合させたIF7-SN38を同様に投与することで抗腫瘍効果を検討した。IF7-SN38投与群では、腫瘍の増殖を抑制し、さらには腫瘍の完全な消失も病理組織学的検討で確認

できた。SN38で得られる抗腫瘍効果と比べると、IF7-SN38では投与量が1/8まで減量することが可能であった。特に血液検査や肝腎機能検査での異常も見られなく、副作用も全くないことがわかった。一般的に抗がん剤は静脈投与すると血液中で薄まるため、高濃度にせざるを得ず、正常な組織に副作用を引き起こしてしまう。今回のこのシステムでは、正常な組織にはダメージを与えることなく腫瘍全体に広がり、がん細胞特異的な攻撃が可能となったため、低投与量でも抗腫瘍効果が認められたのだとわかる。また、新生血管を作るあらゆる臓器のがんに有効で、様々な薬剤との組み合わせも可能であり、今後の抗がん治療に期待できるものである。

愛知県がんセンター研究所の近藤らは、細胞特異的な細胞透過性ペプチド (CPP) を探索した。CPPは非細胞傷害性でマクロピノサイトーシスやあるいはエンドサイトーシスといった生理的機構を介して広汎な細胞を対象に細胞内に透過する機能を持つアミノ酸の特異的配列である。これまで、CPPとしては、TATやポリアルギニンがよく知られているが、これらには細胞特異性がなく正常細胞にも等しく取り込まれてしまい、DDSキャリアの一部として使用した場合、副作用の懸念がある。そこで、特殊なランダムペプチド・ライブラリーをソースとしてヒト各種がん細胞を対象とした広汎なスクリーニングを行うことにより、このライブラリー中から腫瘍好性に透過するCPPを開発した。白血病のがん細胞を移植したマウスに、抗がん剤を結合させたCPPを投与すると、投与していないマウスと比較す

ると、マウスの生存期間の延長、及びがん細胞の増殖抑制が確認された。これまでにターゲットがん細胞として、大腸がん、乳がんなど特定の10種類近いがんに対し、CPPが開発されている。こうした細胞特異的なCPPを用いたDDS素材は開発されておらず、また、ペプチドをベースとしていることから生分解性で毒性が低いという医学上の強い利点もあり、今後の新たな腫瘍標的医療技術として大いに期待できるものである。また、腫瘍は悪性化し、正常細胞内に浸潤・混在することを考えると、特定の細胞種のみ、あるいは悪性腫瘍の系統別に選択的に取り込みを示すCPPの開発は、次世代医療技術の開発に非常に有用であることが伺える。

北九州市立大学の望月らは、シゾフィラン (SPG) ・核酸複合体の核酸キャリアとして可能性について報告した。シゾフィラン (SPG) ・核酸複合体は β -グルカン受容体であるdectin-1を介してマクロファージや樹状細胞に特異的に取り込まれる。劇症肝炎モデルマウスにTNF- α を標的とするアンチセンス核酸の複合体を投与し、血中TNF- α の抑制効果と生存率の向上を示すことにより、SPG・核酸複合体の核酸送達システムとしての有効性を明らかにした。がん治療への応用として、がん細胞株におけるdectin-1の発現解析を行い、dectin-1陽性がんの標的の可能性を示唆した。さらに、siRNAの標的抑制効果についても言及し、SPG・siRNA複合体として細胞に取り込ませた場合にも、細胞内でRISCを形成しRNAi効果を発揮することを明らかにした。今後は、dectin-1陽性細胞を用いたin vitro, in vivoにおけるSPG・siRNA複合体の効果について、がん治療への展開を期待したい。

大阪大学の呉らは、pH感受性アパタイトの抗癌剤デリバリーシステムの可能性について報告した。ドキシソルビシンを内包したpH感受性アパタイトナノ粒子 (Apa-DXR) は培養液中や血液の中世条件下では安定であるが、細胞に取り込まれると、エンドソーム内の酸性環境下では速やかに崩壊して、抗癌活性を発揮する。in vitroに

おいては、大腸がん細胞に対して、DXRを培地中に添加した場合と比較して、Apa-DXRはより低濃度での増殖抑制効果を示した。また、ヌードマウスの皮下腫瘍モデルでは、尾静脈投与によりDXRが有効性を示さない低濃度で、Apa-DXRの抗腫瘍効果が確認された。この効果はApa-DXRナノ粒子の腫瘍への送達性によるものであり、およそ40 nm前後の粒子径からEPR効果による効率的な腫瘍蓄積性と推察された。Apa-DXRは、炭酸アパタイト粒子が形成される過程で、溶液中に共存するDXRが受動的に粒子に取り込まれることによって形成されると考えられる。したがって、DXRの粒子への取り込み効率は非常に低く、製剤化には改善を要するポイントである。また、他の抗癌剤や核酸との組み合わせによる製剤の効果についても興味のあるところである。

以上のように、これらの研究発表の内容はいずれもドラッグデリバリーシステムとして非常に興味深いものである。今後はどのような薬剤との組み合わせが製剤として可能で効果的であるか、どのようながん種に対して特異性を示すのか、などの課題に対して応用を視野に入れた開発に期待したい。



ワークショップ 11 バイオマーカー

モデレーター 桑原 一彦 (熊本大学大学院生命科学研究部
感染・免疫学講座 免疫学分野)

荒尾 徳三 (近畿大学医学部 ゲノム生物学教室)

バイオマーカーはゲノミクス、プロテオミクス、グライコミクスなどの基本技術を用いて解析され、これまで多くの情報が蓄積されてきている。特異性の高い分子標的薬の開発には優れたバイオマーカーが必要であるが、それに加えて診断や治療効果予測などにも有用であり、そのためにはこれまでの成果の詳細な検討に加え、新規マーカーの開発も重要になる。本セッションでは、基礎・臨床研究からの4つの演題の発表があった。

能正ら (札幌医科大学・内科学第一講座) は、「LINE-1メチル化レベルの低下した大腸癌は悪性度が高い」、というこれまでの解析をさらに進め、LINE-1メチル化低下に関与するmiRNAを網羅的に解析した。外科切除された849例の大腸腺腫・癌のメチル化を対象とし、早期大腸腫瘍と進行癌のメチル化を比較した結果、前者のメチル化は後者に比べて有意に高値であった。しかし、早期大腸腫瘍の中で側方発育型は進行癌と同程度の低メチル化であり、このタイプが低メチル化進行癌に進展することが示唆された。またmiRNAアレイ解析で、LINE-1メチル化レベルの低下した大腸癌で特徴的な発現をする複数のmiRNAを同定した。これらのmiRNA群が大腸癌の新しいバイオマーカーとなる可能性が示され、今後の研究の進展が期待される。

池辺ら (大分大学・医学部・微生物学) は、昨年引き続き成人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細胞は病型によって細胞凝集性が異なり、これはレクチン結合性の強弱に起因すると考えられる。

45種類のレクチンを配したアレイを用いてATL細胞を含む血液腫瘍細胞と正常T細胞におけるプロファイリングを行い、ATL細胞の病型によって異なる発現をするレクチンを明らかにした。ATLは予後が極めて悪い血液系腫瘍であり、その病型を早期に診断することがその後の治療成績にも重要となる。今回得られた成果を詳細に検討することで、ATLの早期診断に用いられるバイオマーカーとしてのレクチンの意義が明示され、診断へとつながることを期待したい。

小泉ら (国立がんセンター・中央病院・支援施設) は、抗体治療の効果予測バイオマーカー確立を目的として、抗体依存性細胞傷害能 (ADCC) の定量化を試みるアッセイ系 (ex vivo Hem A assay) を構築した。この方法は、全血をIgG刺激後サイトカイン・ケモカインの遺伝子発現を、リアルタイムPCRを用いて定量的に再現性良く検出するものであるが、健常者に対してADCCとよく相関すること、3遺伝子が有用であることが示された。さらに、トラスツズマブ治療の臨床試験において、奏功例 (pCR) では有意に発現が高いことを明らかにした。抗体治療のADCCを評価する系として臨床応用が期待される。

和田ら (長崎国際大学) はAPC^{Min/+}マウスを用いた大腸がんマウスモデルにおいて、腫瘍のサイズによる遺伝子発現プロファイルの差異をマイクロアレイにより解析した。その結果、腫瘍サイズが小から中に移行する際にはERBB2シグナル経路が活性化し、腫瘍サイズが中から大に移行する際にはunspecific monooxygenaseのシグナ

ル経路が亢進することが明らかになった。大腸がんの多段階発がんモデルにおいて、これら特定された経路の異常は遺伝子変異の蓄積以外にも遺伝発現レベルでの異常が腫瘍進展に寄与することを示す所見となり得る。

以上のように、本セッションではmiRNA、レクチン、抗体依存性細胞傷害能（ADCC）、遺伝子発現などの解析結果から得られた新規バイオマーカーが報告された。これらの成果が薬剤開発、診断や治療効果予測へと今後つながることを期待したい。



ワークショップ 12 分化誘導・がん幹細胞・その他

モデレーター 藤谷 幹浩 (旭川医科大学内科学講座
消化器血液腫瘍制御内科学分野)
内藤 幹彦 (国立医薬品食品衛生研究所
機能生化学部研)

本セッションでは、白血病細胞の分化誘導因子 NM23、造血幹細胞制御因子 Evi1、抗ヒストン抗体による炎症制御、及び Pyrrole-Imidazole 化合物による変異 allele 特異的転写制御に関する研究報告がなされた。

W12-1では、埼玉県立がんセンターの角らが白血病細胞における分化誘導因子 NM23 とリゾフォスファチジン酸 (LPA) 受容体 EDG2 の発現制御について報告した。NDP キナーゼとしても知られる NM23 は、がん細胞の転移能を抑制する事が知られている。角らは、白血病細胞を ATRA で myeloid 系に分化誘導すると、NM23 の発現は顕著に減少し、EDG2 発現は逆に増加することを見出した。また乳がん細胞 MCF7 を ATRA 処理すると、白血病細胞と同様に NM23 の減少と EDG2 の増加が認められ、MCF7 細胞の運動能が亢進した。これらの結果から、ATRA に応答して NM23 と EDG2 の発現を制御する共通の因子が存在する可能性、又は NM23 が転写因子として EDG2 の発現を抑制する可能性などが考えられる。また MCF7 細胞では運動能の亢進が見られることから、LPA 産生酵素である Autotaxin の発現制御にも興味を持たれるところである。

W12-2では、東京大学医学部附属病院の佐藤らが Evi1 による慢性骨髄性白血病 (CML) 幹細胞制御について報告した。ABL 阻害剤 イマチニブ は慢性期の CML に対しては著効を示すが、急性転化を起こした CML に対しては有効率が低下する。CML の急性転化時には、造血幹細胞での発現が高い Evi1 が活性化していることが知られている。佐藤らは、慢性期 CML モデルでは Evi1 はコロニー形成能が高い CML 幹細胞にのみ発現していること、一方 CML 急性転化モデルでは Evi1 は分化の進んだ骨髄前駆細胞に過剰発

現している事を示した。Evi1 高発現細胞は増殖能が高く、白血病細胞の悪性化における機能が注目される。

W12-3では、大分大学医学部の草野らがリンカーヒストンである H1 に対する中和抗体を用いた腹膜炎治療の効果について報告した。演者らは LPS 誘発マウス腹膜炎モデルにおける敗血症性肺障害に対して、H1 の中和抗体である SSV を投与することで、肺障害およびマウス生存率が有意に改善することを明らかにした。さらに、その作用機序について炎症関連サイトカインの抑制が関係していることを示した。今後、作用メカニズムの詳細な解析を加えることで、新しい敗血症治療の開発に結び付くものと期待される。

W12-4では、千葉がんセンター研究所の永瀬らが DNA 結合合成化合物を用いた標的遺伝子発現調節について報告した。演者らは転写因子結合部位を標的とした DNA 結合合成化合物を開発し、実験動物モデルにおいて腫瘍増殖抑制や転移抑制作用を発揮することを明らかにした。また、がん細胞における遺伝子変異に特異的に結合する DNA 結合合成化合物を用いることで、変異遺伝子の発現を特異的に抑制する手法を開発中であり、今回は変異 k-ras 遺伝子を標的とした遺伝子発現調節の試みについて報告された。さらに、がん抑制遺伝子の異常メチル化についても、今後のターゲットになるものと期待される。

本セッションでは以上の4演題が発表された。いずれも、臨床応用への道筋が明確に示された優れた報告であり、フロアからの質問を含め活発な討論がなされた。これらの研究成果が、いち早く日常診療に応用されることを期待したい。



平成23年度 日本がん分子標的治療学会 ポスター賞

金沢大学附属病院 がん高度先進治療センター
山田 忠明

この度は、「第16回日本がん分子標的治療学会学術集会優秀ポスター賞」を賜り大変光栄に存じます。会長の河野公俊先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会の諸先生方に感謝申し上げます。

今回、私が発表しました研究課題は、「EML4-ALK肺がんの肝細胞増殖因子による新たなALK阻害薬耐性機構」です。近年の肺がん分子標的治療を語る上で、2007年に自治医科大学の間野博行教授らによって発見されたEML4-ALK融合遺伝子による肺がんは最もインパクトがある研究成果であります。その阻害薬であるクリゾチニブは2011年に米国、2012年3月に我が国でも承認され、今後の実地臨床での活躍が期待されております。しかしその一方で他の分子標的治療薬と同様に、本薬剤においても薬剤耐性が出現し、その克服は重要な課題であります。近年、ALK阻害薬の耐性機構として、EML4-ALKの2次的変異や遺伝子増幅などが報告され、その耐性克服薬として次世代ALK阻害薬による治療効果が前臨床試験で示されています。2012年の米国臨床腫瘍学会（ASCO）では、次世代ALK阻害剤のひとつであるLDK378がクリゾチニブ耐性症例に対して良好な治療成績を示したことが報告されました。

これまでに我々の研究室では、METのリガンドであるHGFがDriver oncogeneを有する肺がんにおいて薬剤耐性に関与することを報告してまいりました。そこで本研究では、EML4-ALK肺がん細胞における次世代ALK阻害薬耐性誘導作用へのHGFの関与について検討を行いました。

EML4-ALK融合蛋白を有するヒト肺腺がん細胞株やEML4-ALK遺伝子改変マウス由来肺腺がん細胞株では、次世代選択的ALK阻害薬であるTAE684やALK発現抑制により細胞増殖が阻害されましたが、HGFはその受容体であるMetをリン酸化し、下流のAktおよびERK1/2経路を活性化させることでTAE684に対する薬剤耐性を誘導することをin vitroおよびin vivoにおいて明らかにしました。さらに、HGFによるALK阻害薬耐性はMet阻害薬との併用により完全に解除されたことから、HGF/Met阻害薬の併用によりこの耐性機構を克服できる可能性が示唆されました。

昨年度にいただきました本学会研究奨励賞に続き、この度、優秀ポスター賞を受賞させていただいたことは今後の励みになりますとともに身が引き締まる思いです。今後とも当科のモットーでもあります「臨床への還元を目指したがん研究」を實踐できるように、鋭意努力してまいりますので、本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。

最後に、本研究は金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科研究分野の矢野聖二教授、金沢大学がん進展制御研究所腫瘍動態制御分野の松本邦夫教授、自治医科大学ゲノム機能研究部の間野博行教授および曾田学先生をはじめ、当研究室の皆様のご指導・ご協力のもとで行われたものであります。この場をお借りして深く御礼申し上げます。



平成23年度
日本がん分子標的治療学会
ポスター賞

徳島大学HBS研究部呼吸器・膠原病内科学講座
倉本 卓哉

この度は「第16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「ヒト肺がん多臓器転移モデルにおけるMacrophage-stimulating protein (MSP) の役割に関する検討」です。

Macrophage Stimulating Protein (MSP) は血中において、マクロファージの走化性や運動性を賦活するタンパク質として同定されました。主に肝細胞から非活性化体であるpro-MSPとして放出され、種々のプロテアーゼにより切断を受けることで活性化体であるMSPとなります。活性化したMSPはc-Metと高い相同性を有するレセプターチロシンキナーゼであるRonと結合し下流にシグナルを伝えます。近年、乳がんにおいてMSPは骨、肺、リンパ節、肝臓転移等に重要な役割を担っていることが報告されております。

今回、我々は臓器微小環境下におけるMSPの役割を検討する為にmouse MSPをヒト小細胞肺がん由来株SBC-5細胞に過剰発現させ転移に対する影響を検討いたしました。

まず、レトロウイルスを用いてSBC-5細胞にmouse MSPを過剰発現させSBC-5-MSPを作製いたしました。

次に本細胞を用いてヒト肺がん多臓器転移モデルにおける役割を検討いたしました。その結果、SBC-5-MSPにおいて、親株、コントロール株に比べて有意に肝転移結節数の増加が認められました (Table 1)。そこで、MSPの転移促進メカニズムを解明する為に、肝転移結節における血管内皮細胞及びマクロファージ細胞の染色を実施いたしました (Figure 1)。その結果、SBC-5-MSP株において、親株、コントロール株に比べて有意に血管内皮細胞及びマクロファージ細胞の増加を認めました。

以上のことから、mouse MSPは肝臓特異的な臓器微小環境において血管内皮細胞及びマクロファージ細胞の遊走能を活性化することで肺がんの肝転移を促進すると考えられました。

今後、さらに研究を進めることで、肺がんにおけるMSP-RONシグナルをターゲットとした薬剤開発を推進できればと考えております。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研究に邁進していきたいと考えております。最後に、本研究は徳島大学呼吸器・膠原病内科学講座、西岡安彦教授、並びに研究室の皆様のご指導とご協力の下で行われたものであり、この場を借りて、深く御礼申し上げます。

Table 1. MSP過剰発現株における肺がん多臓器転移への影響

Cell line	Incidence	Liver Weight (g)	No. metastatic colonies		
			Liver	Lung	Bone
SBC-5	6/6	1.3(1.0-2.2)	70.2(50-136)	28.7(15-48)	5.5(4-8)
SBC-5 Vector	8/8	1.5(1.2-2.4)	65.7(32-133)	26.1(8-54)	4.3(3-6)
SBC-5 MSP	7/7	1.5(1.3-1.9)	107.4(59-139)	24.3(10-47)	4.7(3-7)

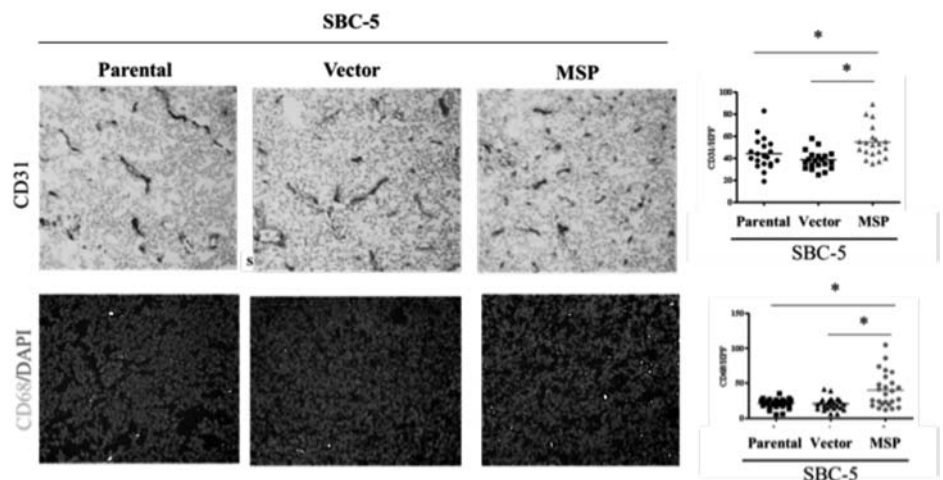


Figure 1. SBC-5-MSPの肝転移結節における、CD31及びCD68陽性細胞数



平成23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

大橋 愛美

この度は、「第16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。選考委員の先生方をはじめ、本学会の諸
先生方に心より御礼申し上げます。受賞対象研
究は、「新規ゴルジ阻害剤AMF-26の作用機序と
抗腫瘍効果」です。

近年、細胞の機能解析の対象として小胞輸送
が注目されています。私たちは、「ゴルジ阻害剤
でArf1 - GEF相互作用を阻害するBrefeldin A
(BFA) が抗腫瘍活性を示す」という報告に基づ
き、抗がん剤の新たな標的としてゴルジ体に注
目しました。そこで、BFAと化学構造式は異なる
が作用機序が同じ化合物を見出すため、「JFCR39
ヒトがん細胞パネルの細胞増殖阻害活性データ
(フィンガープリント) がBFAと類似した化合物」
を*in silico*で探索し、新規化合物AMF-26を見出
しました。

AMF-26が予測どおり小胞輸送を阻害するかど
うか、ライブセルイメージングで検証した実験
は、特に印象に残っています。クラスリン軽鎖-
GFP発現細胞では、トランスゴルジ網 (TGN) に
おいて約100秒周期でクラスリンが集積-拡散す
ること、BFA処理によりその運動が消失するこ
とが報告されていました。AMF-26処理細胞をライ
ブセルイメージング解析した結果、クラスリン
の集積-拡散運動が徐々に遅延し、消失とほぼ
同時にゴルジ体マーカーが細胞質内へ拡散した
動画が得られ、*in silico*によるメカニズム予測の
精度の高さが示されました。

更に詳細に検討した結果、AMF-26はArf1の活

性を阻害し、小胞体-シスゴルジ間・TGN・リ
サイクリングエンドソームのいずれの膜小胞輸
送局面においても、BFA様に阻害することがわか
りました。さらに重要なことに、ヌードマウス
にヒト乳がんBSY-1細胞株を移植した*in vivo*がん
モデルで抗がん効果を検定したところ、AMF-26
はがんの完全退縮を起こし、強力な抗がん効果
を持つことが明らかとなりました。これらの結
果から、膜小胞輸送系（特にゴルジ）はがん治
療の標的として有望であること、AMF-26は、そ
の阻害剤として分子標的抗がん剤のリードとな
ることが示されたと考えております。

最後に、本研究は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・前部長の矢守
隆夫先生、主任研究員の旦慎吾先生、並びに研
究室の皆様のご指導とご協力の下に行われたも
のであり、この場をお借りして感謝申し上げま
す。また、大阪府立大学・杉本憲治先生、北里
大学・広野修一先生をはじめ共同研究者の諸先
生に御礼申し上げます。



平成23年度
日本がん分子標的治療学会
ポスター賞

東京工業大学大学院 生命理工学研究科

須加 智也

この度は、「第16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。受賞対象研究は、「HIF活性化がん細胞をin vivoイメージングするためのBRET融合タンパク質プローブの開発」です。

ほぼ全ての固形腫瘍内に存在する低酸素微小環境では、低酸素誘導因子 (HIF) が活性化し、がんの浸潤や転移を引き起こし、患者の生存率を著しく低下させることが知られております。したがって、HIFが活性化しているがんを感度良く検出し、治療法を開発する事はがん研究において重要です。我々は、HIFが活性化したがん細胞を非侵襲的かつ高感度に検出可能な光イメージングプローブを構築し、腫瘍モデルマウスでの評価・研究に有用な創薬支援ツールの開発を目指してきました。今回、細胞膜透過ドメイン (PTD) と酸素依存的分解ドメイン (ODD) に、ウミシイタケルシフェラーゼ (Rluc) を結合した融合タンパク質を近赤外蛍光色素 (NIRF dye) で標識した新規プローブPTD-ODD-Rluc-NIRF dye (POR-N) を構築しました (図)。

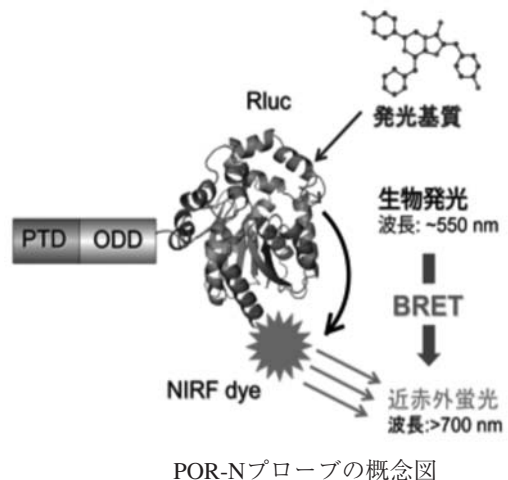
本プローブの特徴は二つあります。一つ目はPTD機能によりプローブが細胞膜を通過し、細胞内の生体分子活性を利用して標的的特異性を獲得していることです。細胞内には非常に多くの治療標的候補分子が存在しており、今後、PTDは細胞内の分子標的薬を開発する上で非常に有効な手法となると考えられます。細胞内に送達されたPOR-Nは、有酸素細胞内では、細胞の酸素センサーであるプロリン水酸化酵素によって、ODDが水酸化修飾を受けた結果、ユ

ビキチン-プロテアソーム系で分解されます。しかし、HIFが活性化する低酸素下では、POR-Nは分解を逃れ、安定化することで標的細胞特異的に局在することができます。

二つ目の特徴は、プローブからの光シグナル発信の仕組みです。Rlucと基質との化学反応で得られたエネルギーを生物発光共鳴エネルギー移動 (BRET) として用いることにより、励起光無しに組織透過性の高い近赤外光シグナルを発信する事ができます。BRETを用いることで、これまでのプローブで問題になっていた励起光照射による分解プローブからのシグナルや生体組織由来の自家蛍光を最小限に抑え、標的細胞特異的なシグナルを短時間に得る事が可能となりました。実際にマウス皮下腫瘍モデルにPOR-Nプローブを投与し、1時間後にHIF活性を有するがん組織細胞からの特異的なシグナルを検出することに成功しました。

今後、本プローブを、自然発症モデルなどの多くのがんモデルにおけるHIF活性の検出に応用していくと同時に、PTDやBRETを用いて、新たな標的分子のイメージングプローブの開発も進めていきます。

まだ研究を始めて間もなく知識も経験も不十分であるため、一からすべてを学んでいく過程で様々な苦勞を致しましたが、指導教員の近藤科江先生を始め、様々な先生方にご指導いただくことで、研究を進めてくることができました。また、本大会では、多くの先生方から貴重なご助言を賜りました。今後の研究に生かすとともに、荣誉ある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23年度
日本がん分子標的治療学会
ポスター賞

九州大学大学院薬学研究院創薬腫瘍科学講座
渡 公佑

この度は第16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「N-myc downstream regulated gene-1 (NDRG1) はがん血管新生に重要な役割を果たす」です。

NDRG1はがん遺伝子N-myc、C-mycや、がん抑制遺伝子p53、さらにはHIF-1 α など様々な因子により発現が調節されている遺伝子であり、細胞のストレス応答に関与することが報告されております。またNDRG1遺伝子欠損マウスでは、マスト細胞の分化・成熟が抑制されていることも報告されております (Taketomi et al., J Immunol. 2007)。このようにNDRG1は、細胞の成熟にも重要な役割を果たしていると考えられております。

これまで我々はNDRG1がヒト膵癌の増大や血管新生、マクロファージの集積を抑制することを報告してきました。このことはNDRG1の発現と癌の悪性化との間に密接な関連がある可能性を示唆しています。しかしながら、NDRG1の詳細な機能に関しては未だ不明な点が多く残っております。

このような背景のもと本研究では、NDRG1遺伝子欠損マウスを用いて、がんの血管新生や転移におけるNDRG1の役割を解明することを目的として研究をおこなっています。

まずLLC/3LL及びB16/BL6細胞株の皮下移植実験では、野生型マウスと比較してNDRG1欠損マウスにおいて腫瘍の増大が抑制され、腫瘍内へのマクロファージ浸潤数、微小血管密度の減少

が観察されました。

NDRG1欠損マウスにおける因子の発現検討のための血清中のタンパクアレイでは、マクロファージ分化促進因子であるM-CSFやマクロファージ関連因子の発現が低下していました。特に血管・リンパ管新生因子VEGF-A,-B,-C,-Dの発現量もNDRG1欠損マウス由来マクロファージにて有意に減少しておりました。

さらにNDRG1欠損マウスにおける血管新生能の検討では、マウス角膜法におけるVEGF-A誘導の血管新生能が著明に抑制され、また背部皮下法においてVEGF産生がん細胞誘導の血管新生能も野生型マウスより有意な減少を観察しました。

以上の結果をもとに、NDRG1のがん血管新生とがん関連マクロファージにおける役割について詳細な機構の解明を今後おこなっていき、新たながん治療標的分子となり得るかについて検討を行っていきたいと考えております。

最後に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。



平成23年度
日本がん分子標的治療学会
ポスター賞

東京大学大学院医学系研究科 分子病理学分野
古室 暁義

この度は、日本がん分子標的治療学会ポスター賞を賜り、選考委員、関係の皆様にご心より感謝申し上げます。

今回、私が受賞させていただきました発表演題は「Glioma Cancer Initiating Cellを標的としたTGF- β シグナル阻害剤とBMP4の併用治療効果の検討」です。

膠芽腫(Glioblastoma Multiforme: GBM)は脳腫瘍の中でも極めて悪性度が高く、5年生存率も10%未満と大変予後の悪いがんです。浸潤性が強いことと、脳という重要な器官のため、外科的施術によって全てのがん細胞を取り除けないことが、予後不良の原因となっています。治療法に化学療法と放射線治療を行います。治療成績はここ数十年顕著な改善が見られていません。その理由として、近年、GBMの中にごん幹細胞(Glioma Stem Cell: GSC)が存在し、抗がん剤や放射線治療に対して非常に抵抗性を示す性格があるためではないかと考えられています。このため、がん幹細胞を標的とした治療の開発が急務となっており、最近では膠芽腫の治療としてGSCの分化を用いた治療戦略が注目されています。

我々はGSCのstemnessの維持にtransforming growth factor (TGF)- β が関与し、TGF- β シグナル阻害剤を作用させることによって、GSCの腫瘍形成能が著しく阻害されることを明らかにしました。一方、やはりTGF- β ファミリーに属する骨形成因子(BMP)4がGSCの増殖抑制と分化促進を介して腫瘍形成能を低下させることも報告されましたが、両者の併用に関する報告はありませんでした。そこで、我々はGSCに対するTGF- β シグ

ナル阻害剤とBMP4の併用効果について検討いたしました。

GSCに対してBMP4を作用させたところ、スフィア形成が抑制され、GSCのマーカーであるCD133、神経幹細胞のマーカーであるOlig2, Nestin, Sox2の発現が低下することが分かりました。また、BMP4に加えて、さらにTGF- β シグナル阻害剤(LY-364947)を加えると、Nestinの発現が協調的に低下し、両者の併用によりGSCのstemnessが損なわれている可能性が考えられました。GSCの細胞株(TGS-04)を用いてマウス頭蓋内移植モデルを行い、腫瘍形成能について検討したところ、BMP4とTGF- β シグナル阻害剤で処理した細胞では、腫瘍形成が抑制傾向にあることが分かりました。以上の結果から、TGF- β シグナル阻害剤とBMPの併用がGBMに対する新たな治療法となることが示唆されました。

今後はより効果的なBMPシグナルの増強とTGF- β 阻害剤の検討を行い、GBMに対する治療法の確立を目指します。

最後に本研究は東京大学 大学院医学系研究科 分子病理学分野 宮園浩平教授、ならびに研究室の皆様のご指導とご協力のもと、また東京大学 医科学研究所 先端医療研究センター 先端がん治療分野 藤堂具紀教授・稲生靖准教授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23年度 日本がん分子標的治療学会 ポスター賞

近畿大学医学部ゲノム生物学

藤田 至彦

本研究の目的は、ゲフィチニブなどEGFR-TKIに対する耐性を獲得した非小細胞肺癌患者の約半数に見られるEGFR遺伝子の二次変異 (T790M) が、EGFR-TKIによる治療前からわずかながら存在するか否かというこれまでの論争に決着をつけることであった。そのためには患者から採取した微量のがん組織をもとに、遺伝子変異の検出感度の最大限高い方法で解析する必要があった。そこで思いついたのがコロニーハイブリダイゼーション法 (CH法) である。

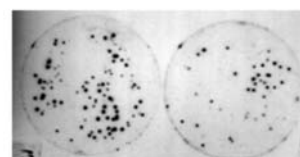
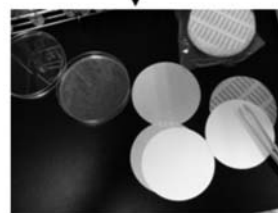
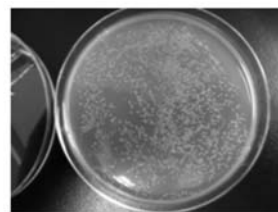
CH法は、DNA断片を持つ無数の大腸菌から目的のDNAをスクリーニングする手法であり、遺伝子クローニングが全盛期だった1980から90年代にかけて多用された。当時、大学院生だった私も10センチのプレート100~枚分に相当する寒天培地に大腸菌やファージを日常的に撒いた記憶がある。またスクリーニング用プローブの標識には、当時のあらゆる分子生物学的実験に欠かせなかったラジオアイソトープ(RI)を使用した。こうして、今では信じられないくらい煩雑で有害な実験により、数百万個のクローンから目的とするcDNAを数個単離したのである。

がんにおける変異検出にハイブリダイゼーション法を応用した例も1990年代までは見受けられたが、今世紀に入ってからほとんどその姿を消した。それに取って代わったのが、飛躍的な進歩を遂げた蛍光プローブによるリアルタイムPCR法である。Scorpion Arms(SA)法をはじめとするこれら新手法は操作が簡便であり、ハイスループットな測定が可能である反面、感度が低いという弱点がある。今回の目的に適った検出

感度の高い解析法という点では、SA法の1%に対して、数百万分の1 (0.0001%) の検出を見込めるCH法のほうに分があるのではないか、というのが最初の着想であった。そこで (DNA断片をもつ) 大腸菌のプレートへの播種、フィルターへの転写、プローブのRI標識、ハイブリダイゼーション、洗浄、オートラジオグラフィーという一連の操作を症例ごとに行った。とても煩雑で時間のかかる作業ではあったが、学生時代に戻った気分で楽しく実験に打ち込んだ。

こうして、SA法では検出不可能であった変異型アレル (T790M) の治療前からの存在がCH法で証明できた。CH法は、患者一人ひとりの診断にもちいるにはハイスループット性に劣るが、レアな変異を検出する目的では、この昔ながらの方法もまだまだ捨てがたいかなあと思う。

このたび、第16回日本がん分子標的治療学会学術集会特別賞を受賞させていただきました。会長の河野公俊先生をはじめ、学会の諸先生方に心より御礼申し上げます。





平成23年度
日本がん分子標的治療学会
ポスター賞

慶應義塾大学大学院理工学研究科

舟崎 慎太郎

この度は、「日本がん分子標的治療学会・ポスター賞」を受賞させていただきまして、誠にありがとうございます。会長の河野公俊先生をはじめ、本学会の諸先生方に心から感謝申し上げます。

conophyllineは*Ervatamia microphylla*の葉より単離されるピンカアルカロイドで、本研究室より抗癌作用や抗糖尿病作用が報告されているユニークな低分子化合物です(図1)。近年、本研究室においてその標的分子としてER膜タンパク質であるARL6IP1が同定されました。ARL6IP1は抗アポトーシスタンパク質としての作用が報告されていますが、細胞内での重要な役割やその作用機構は未知であります。本研究では、まずconophyllineによるARL6IP1の抗アポトーシス作用への影響について調べました。そしてconophyllineは、単独では毒性を示さない濃度で、ERストレスを誘導するBrefeldin Aによるアポトーシ

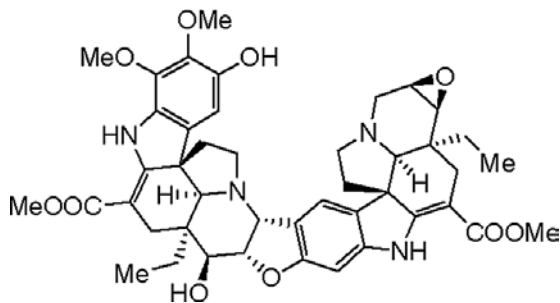


図1 conophyllineの構造

スを亢進させ、さらにARL6IP1過剰発現細胞でのアポトーシス耐性をキャンセルすることがわかりました。よって、conophyllineはARL6IP1の機能を阻害することが示唆されました。

次に、conophyllineによるARL6IP1機能の阻害作用についてより詳細に調べるためconophyllineにビオチニル基を導入した誘導体を合成し、ARL6IP1の欠損変異体との結合解析を行いました。意外なことに、最も結合に感受性が高い部分はARL6IP1の42-86aaの膜貫通領域にあることがわかりました。さらなる解析を進めたところconophyllineとARL6IP1の結合は中央のループ部位(87-133)である可能性が高いことがわかりました(図2)。一方で膜貫通領域の有無が結合に重要な役割を占めることから、ARL6IP1のER膜上での構造の安定性がconophyllineとの結合にも重要であることが示唆されました。このことより、conophyllineは癌細胞の薬剤耐性獲得に関してARL6IP1の抗アポトーシス作用機構の解明にも役立つと考えられます。

最後になりますが、本研究は、慶應義塾大学の梅澤一夫先生、清水史郎先生のご指導のもとに行いました。また共同発表者の慶應義塾大学の西山繁先生、斉藤毅先生にはビオチン化体の合成に関しましてご指導、ご協力していただきました。ここに深く感謝いたします。

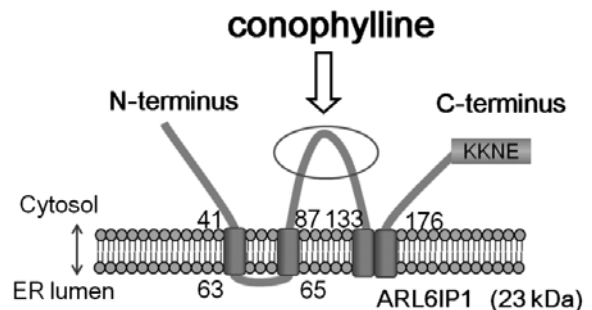


図2 ARL6IP1の中央ループに結合して機能を阻害する。

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療率への貢献度は、未だに満足すべき状況に達しておらず、現在の抗がん剤では十分な治療効果が得られないがんもまだ多くあります。こうした中で、がん化学療法に「分子標的治療」という新しい概念が芽生えてきました。すなわち、がんの特徴的な分子（これを分子標的と呼ぶ）の機能を解明し、基礎的研究成果をもとにある分子標的に対し特異的な治療法（分子標的治療）を考えようというものであります。

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

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

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

平成8年7月吉日

「がん分子標的治療研究会」設立発起人

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

日本がん分子標的治療学会 役員

理事長

宮園 浩平 (東京大学大学院医学系研究科)

理事

任期3年 (平成26年度(2015年)学術集会終了日まで)

長田 裕之 (理研基幹研究所)

間野 博行 (自治医科大学)

宮園 浩平 (東京大学大学院医学系研究科)

上田 龍三 (愛知医科大学医学部)

西岡 安彦 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス)

山口 俊晴 (がん研究会明病院)

秋永 士朗 (協和発酵キリン株式会社)

任期2年 (平成25年度(2014年)学術集会終了日まで)

今村 健志 (愛媛大学学院医学研究科)

冨田 章弘 (がん研究会がん化学療法センター)

西尾 和人 (近畿大学医学部)

石岡千加史 (東北大学加齢医学研究所)

畠 清彦 (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)

上仲 俊光 (エーザイ株式会社)

任期1年 (平成24年学術集会終了日まで)

杉本 芳一 (慶應義塾大学薬学部)

藤田 直也 (がん研究会がん化学療法センター)

吉田 稔 (理研基幹研究所)

曾根 三郎 (JA高知病院・徳島大学)

戸井 雅和 (京都大学大学院医学研究科)

矢野 聖二 (金沢大学がん進展制御研究所)

平井 洋 (大鵬薬品工業株式会社)

監事

新津洋司郎 (札幌医科大学)

青木 裕子 (中外製薬)

評議員

青木 裕子 (中外製薬)

赤羽 浩一 (第一三共)

秋永 士朗 (協和発酵キリン)

秋山 伸一 (徳島大院)

秋山 徹 (東大分生研)

新井 裕幸 (グラクソ・スミスクライン)

石岡千加史 (東北大加齢研)

石川 冬木 (京大院生命)

和泉 弘人 (産業医大)

磯江 敏幸 (協和発酵キリン)

一條 秀憲 (東大院薬)

伊藤 研一 (信州大医)

伊藤 薫樹 (岩手医大)

稲澤 譲治 (東医歯大難治研)

井上 正宏 (大阪府立成人病セ)

猪股 雅史 (大分大医)

今村 健志 (愛媛大院医)

井本 逸勢 (徳島大院ヘルスバイオ)

井本 正哉 (慶大院理工)

入村 達郎 (東大院薬)

上田 龍三 (愛知医大医)

上仲 俊光 (エーザイ)

上原 至雅 (岩手医大薬)

薄井 紀子 (慈恵医大)

内海 健 (九大院医)

梅澤 一夫 (愛知医大医)

尾崎 惠一 (長崎大院総合)

尾崎 倫孝 (北大院保健科学)

大谷 直子 (がん研がん研究所)

大塚 雅巳 (熊本大院薬)

大家 基嗣 (慶大医)

岡田 全司 (近畿中央胸部疾患セ)

岡本 勇 (近畿大医)

岡本 一也 (日本化薬)

長田 裕之 (理研基幹研)

小野 真弓 (九大院薬)

小俣 政男 (山梨県立中央病院)

掛谷 秀昭 (京大院薬)

片桐 豊雅 (徳島大疾患ゲノム研)

加藤 淳二 (札幌医大)

金倉 譲 (大阪大医)

川田 学 (微化研)

川谷 誠 (理研基幹研)

木村 賢一 (岩手大農)

木村 晋也 (佐賀大医)

桑原 一彦 (熊本大院生命科学)

高後 裕 (旭川医大)

小路 弘行 (PRISM BioLab)

河野 公俊 (産業医大)

河野 通明 (長崎大薬)

小嶋 聡一 (理研)

小平 浩 (ヤクルト本社)

近藤 英作 (愛知県がんセンター)

近藤 科江 (東工大院)

近藤 亨 (愛媛大医)

済木 育夫 (富山大和漢医薬)

酒井 敏行 (京都府立医大)

阪口 薫雄 (熊本大医)

櫻井 宏明 (富山大院薬)

佐々木康綱 (昭和大医)

佐藤 昇志 (札幌医大)

佐藤 靖史 (東北大加齢研)

佐谷 秀行 (慶大医)
 珠玖 洋 (三重大医)
 柴田 浩行 (秋田大医)
 渋谷 正史 (上武大学)
 島田 安博 (国立がん研究センター)
 嶋本 顕 (広島大院医歯薬総合)
 清水 史郎 (慶大理工)
 執印 太郎 (高知大医)
 周藤 智 (北大院薬)
 辛 栄成 (アストラゼネカ)
 新家 一男 (産業技術総合研)
 末岡 栄三朗 (佐賀大医)
 杉本 芳一 (慶大薬)
 杉山 雄一 (理研)
 清木 元治 (東大医科研)
 清宮 啓之 (がん研がん化学療法セ)
 関戸 好孝 (愛知県がんセンター)
 瀬戸 加大 (愛知県がんセンター)
 曾根 三郎 (JA高知病院・徳島大)
 曾和 義広 (京都府立医大院)
 高井 義美 (神戸大医)
 高橋 俊二 (がん研有明病院)
 竹山 邦彦 (サノフィ・アベンティス)
 田代 悦 (慶大理工)
 田中 真二 (東医歯大院医歯学総合)
 田中 伸哉 (北大院医)
 田中 秀和 (塩野義製薬)
 田中 文啓 (産業医大)
 田中 裕 (中外製薬)
 谷合 央 (日本イーライリリー)
 谷口 俊一郎 (信州大院医)
 谷口 維紹 (東大生産技術研)
 田沼 靖一 (東京理科大薬)
 田原 栄俊 (広島大院医歯薬総合)
 玉田 満 (日東電工)
 田村 友秀 (国立がん研究センター)
 旦 慎吾 (がん研がん化学療法セ)
 照井 康仁 (がん研がん化学療法セ)
 戸井 雅和 (京大院医)
 富田 章弘 (がん研がん化学療法セ)
 内藤 幹彦 (国立衛研)
 直江 知樹 (名大院医)
 中川 和彦 (近畿大医)
 中川 昌之 (鹿児島大院医歯総合)
 中村 浩之 (学習院大理)
 中村 祐輔 (東大医科研)
 中森 正二 (大阪医療センター)
 新津 洋司郎 (札幌医大)
 西尾 和人 (近畿大医)
 西岡 安彦 (徳島大院ヘルスバイオ)
 西河 芳樹 (日本ベーリンガー)
 西谷 直之 (岩手医大薬)
 西山 正彦 (埼玉医大)
 野口 耕司 (慶大薬)
 橋本 祐一 (東大分生研)
 畠 清彦 (がん研がん化学療法セ)
 花岡 文雄 (学習院大)
 早川 洋一 (東京理科大薬)
 板東 勝啓 (バイエル薬品)
 引地 裕一 (武田薬品工業)
 平井 洋 (大鵬薬品工業)
 平岡 真寛 (京大院医)
 藤江 昭彦 (アステラス製薬)
 藤田 直也 (がん研がん化学療法セ)
 藤本 直浩 (産業医大)
 藤谷 幹浩 (旭川医大)
 藤原 康弘 (国立がん研究センター)
 伏谷 伸宏 (北大院水産)
 古川 龍彦 (鹿児島大院総合)
 堀江 重郎 (帝京大医)
 本間 良夫 (島根大医)
 前川 平 (京大医病院)
 前原 喜彦 (九大院医)
 馬島 哲夫 (がん研がん化学療法セ)
 松島 綱治 (東大院医)
 松田 彰 (北大院薬)
 松本 陽子 (崇城大院工)
 間野 博行 (自治医大)
 水上 民夫 (長浜バイオ大)
 三森 功士 (九大別府病院)
 宮坂 昌之 (阪大院医)
 宮澤 恵二 (山梨大院医工)
 宮園 浩平 (東大院医)
 迎 寛 (産業医大)
 向田 直史 (金沢大がん研)
 百瀬 功 (微化研)
 森 正樹 (大阪大医)
 八木田 秀雄 (順天堂大医)
 矢口 信一 (全薬工業)
 八代 正和 (大阪市立大院)
 安川 正貴 (愛媛大医)
 矢野 聖二 (金沢大がん研)
 山口 俊晴 (がん研有明病院)
 山田 忠明 (金沢大がん高度先進治療セ)
 山本 雅 (沖縄科学技術大学院大)
 矢守 隆夫 (医薬品医療機器総合機構)
 横溝 晃 (九大院医)
 吉田 稔 (理研基幹研)
 吉田 安宏 (産業医大)
 吉野 孝之 (国立がんセンター)
 渡邊 俊樹 (東大院新領域創成科学)
 綿矢 有佑 (岡山大薬)
 和田 守正 (長崎国際大)

法人会員

アステラス製薬株式会社
アストラゼネカ株式会社
エーザイ株式会社
協和発酵キリン株式会社
グラクソ・スミスクライン株式会社
サノフィ・アベンティス株式会社
塩野義製薬株式会社
全薬工業株式会社
大鵬薬品工業株式会社
武田薬品工業株式会社

第一三共株式会社
中外製薬株式会社
日東電工株式会社
日本イーライリリー株式会社
日本化薬株式会社
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
バイエル薬品株式会社
PRISM BioLab株式会社
株式会社ヤクルト本社
ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

名誉会員

石塚 雅章 (微化研)
加藤 隆一 (慶大)
金丸龍之介 (河原町病院)
北川 知行 (がん研)
桑野 信彦 (九州大)
西條 長宏 (日本臨床腫瘍学会)
菅野 晴夫 (がん研)
杉村 隆 (国立がん研究センター)

高久 史磨 (日本医学会)
高橋 利忠 (愛知がんセンター)
寺田 雅昭 (国立がん研究センター)
豊島 聡 (医薬品機構)
濱岡 利之 (四天王寺国際仏教大)
福岡 正博 (和泉市立病院がんセンター)
村松 正實 (埼玉医大)

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
平成24年6月27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 公益財団法人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
理事	21名
評議員	200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. 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（総務、財務、学術など）の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。理事長に事故のある場合、総務担当理事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. 評議員は、理事会の活動を補佐する。
6. 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。
7. 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。
8. 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、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。
3. 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。上記の学術集会会長、学術集会副会長（次期学術集会会長）は理事として処遇し、定数外とする。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。
4. 選挙において得票が同数の場合は年長者を優先する。
5. 選評議員は、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。
6. 監事は理事会が会員の中から指名し、本人の了承を得て委嘱する。なお、監事の1名は個人会員から、もう1名は法人会員代表者から選任することを原則とする。監事の任期は3年とし、再任を妨げない。
7. 名誉会員は、理事の推薦を受け、理事会で選出され、理事長が委嘱するものとする。
8. 役員任期は、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：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、監事2名および定数外の理事（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。なお、学術集会時の理事会には、新任の理事も参加並びに議決に参加できるものとする。理事会は理事長を議長として開催する。理事会は理事会構成員の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、理事会の議決、もしくは、監事の要請があった時には、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ヵ年とする。

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（役員の設定）

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）

本会の解散は、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

1. この申込書に必要事項をご記入いただき、下記あて郵便もしくはFAXにてお送り下さい。
2. 入会申込書受領後1週間前後で会費振込用紙をお送り致しますので、最寄りのゆうちょ銀行・郵便局よりお振込下さい。
3. 会費は200,000円です。(本会の会計年度は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。