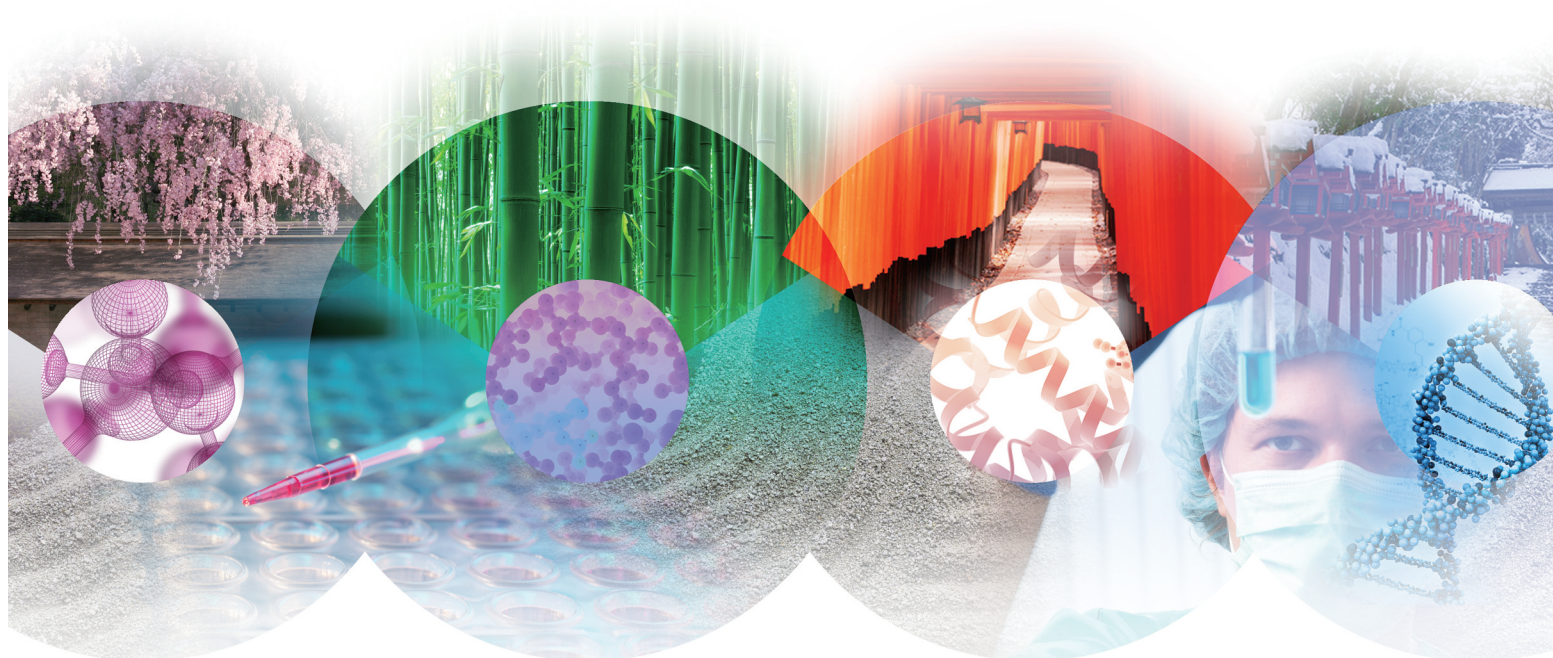


# JAMTTC News Letter

No.17-2 Sept. 2013

## トピックス (P3参照)

1. 第18回学術集会は仙台市で
2. 平成25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

Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer

理事長 宮園浩平

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: 5418) 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
日本がん分子標的治療学会Information . . . . .	2
第18回日本がん分子標的治療学会学術集会開催のお知らせ (石岡 千加史) . . . . .	3
ニュース：承認された分子標的抗がん剤一覧 2013 (水上 民夫) . . . . .	4
平成24年度鶴尾隆賞受賞にあたって (吉田 稔) . . . . .	6
平成24年度研究奨励賞授与される . . . . .	8
第17回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて (戸井 雅和) . . . . .	11
第17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 . . . . .	12
サマリー	
基調講演 1 がん分子標的治療薬とバイオマーカーの開発の現状と課題 . . . . .	25
基調講演 2 悪性転換抑制遺伝子の探索と応用 . . . . .	26
Year in Review 1 キナーゼ阻害薬とその耐性化機構 . . . . .	28
Year in Review 2 mTORシグナルとがん幹細胞 . . . . .	29
Year in Review 3 がんゲノム解析と分子標的治療 . . . . .	30
Year in Review 4 エピジェネティクス創薬研究の流れと課題 . . . . .	31
Year in Review 5 分子イメージング . . . . .	34
Year in Review 6 細胞内ストレス . . . . .	36
シンポジウム 1 新規創薬 Checkpoint阻害剤・細胞内シグナル阻害剤 . . . . .	37
シンポジウム 2 新規分子標的薬と創薬基盤 . . . . .	39
シンポジウム 3 バイオマーカー . . . . .	41
シンポジウム 4 がん免疫療法の新展開 . . . . .	42
特別シンポジウム 基礎から臨床への新展開 . . . . .	45
ワークショップ 1 血管新生・低酸素 . . . . .	47
ワークショップ 2 増殖因子・サイトカイン . . . . .	49
ワークショップ 3 がん幹細胞 . . . . .	51
ワークショップ 4 バイオマーカー . . . . .	53
ワークショップ 5 マイクロRNA . . . . .	55
ワークショップ 6 耐性因子・感受性因子(1) . . . . .	57
ワークショップ 7 ケミカルバイオロジー . . . . .	59
ワークショップ 8 転写因子 . . . . .	61
ワークショップ 9 細胞周期 . . . . .	63
ワークショップ 10 がん遺伝子産物 . . . . .	65
ワークショップ 11 細胞死 . . . . .	67
ワークショップ 12 耐性因子・感受性因子 (2) . . . . .	69
ポスター賞 . . . . .	71
設立趣意書 (がん分子標的治療研究会) . . . . .	76
日本がん分子標的治療学会 役員 . . . . .	77
日本がん分子標的治療学会 会則 . . . . .	80
入会申込書 (個人会員・学生会員)	
入会申込書 (法人会員)	

---

### 会員状況

(2013年9月3日現在)

名誉会員：	16名	
個人会員：	848名	
学生会員：	133名	
法人会員：	21社	(登録会員 293名)
合計	1,290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し、早くも1年が経ちました。ご存知の通り、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を変更しました。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され、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されましたが、平成20年12月16日にご逝去されたことは非常に残念であり、本学会にとって大きな損失でした。その後は幸いにも、第2代理事長の曾根三郎博士のご尽力によって、本学会は順調に発展し現在に至っています。会員の皆様には本学会の発展のためにご協力いただき、この場を借りてお礼を申し上げます。

日本がん分子標的治療学会の基本方針は、産官学の連携、トランスレーショナルリサーチの推進、国際的なグローバル化の推進であり、今後もこの3つの方針を継承し、発展させていく所存です。本学会は産業界から多くのご参加をいただいておりますが、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います。本年1月に開催されました第8回TRワークショップは間野博行理事に実行委員長をお願いし、多くの参加者を得て盛会のうちに終了しました。今後も毎年6月の学術集会と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。

本学会は昨年度より副理事長制を廃止し、三つの委員会（総務委員会、財務委員会、学術委員会）を中心に運営して参りました。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、活動を行っております。最近の利益相反に関する社会の関心の高まりに対応するために、倫理・利益相反委員会ではこれまで臨床研究のみを発表のさいの申告事項としていたのを、来年度からは基礎研究を含むすべての研究において利益相反を申告していただくこととしました。また、申告の対象期間を1年間から2年間に延長し、より透明性の高いものとして行くこととなりました。会員の皆様のご協力をお願いいたします。

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はホランテ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25年6月12日～14日に国立京都国際会館で戸井雅和会長のもとで開催された第17回学術集会は600名近い参加者を集め盛会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注目度がさらに高まっていることが伺えます。国内の学会が京都で開催されることは比較的少なくなってきたこともあり、アットホームな雰囲気で開催されたことも本学会の特徴と思います。平成26年は石岡千加史会長のもとで仙台で第18回学術集会が開催される予定です。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引き続き努力していきたいと考えております。会員の皆様方にはさらなるご協力とご支援の程よろしくお願い申し上げます。

(平成25年7月)

# 日本がん分子標的治療学会 *information*

## 1. 第18回日本がん分子標的治療学会学術集会は仙台市で

第18回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2014年6月25日（水）～27日（金）に石岡千加史先生のご尽力によって、仙台市情報産業プラザ（AER）、ホテルメトロポリタン仙台を会場として開催されます（3頁参照）。

## 2. 第9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9回TRワークショップ「日本発核酸医薬創生をめざして」を2014年1月17日（金）都市センターホテル（東京）にて開催いたします。

## 3. 平成25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18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：5418）FAX:03-3570-0484

E-mail:[jamttc@jfc.or.jp](mailto:jamttc@jfc.or.jp)

# 第18回日本がん分子標的治療学会学術集会のお知らせ

## 第18回日本がん分子標的治療学会 学術集会

会長 石岡 千加史

東北大学加齢医学研究所

日本がん分子標的治療学会（JAMTTC）は1996年（平成8年）に日本がん分子標的治療研究会として設立され、2008年（平成20年）に学会に移行しました。早いもので設立後17年が経過し、会員数は1,300名を超える学会に成長しました。毎年開催される学術集会への参加者数も増加の一途をたどり、わが国に於けるがん分子標的治療の研究成果の発表と有用な情報交換の場としてその役割を果たして参りました。

この度、第18回日本がん分子標的治療学会学術集会（JAMTTC 2014）を平成26年6月25日（水）から27日（金）の3日間、仙台にて開催する運びとなりました。

第18回学術集会（JAMTTC 2014）では、最新の分子解析により明らかになってきたがんの多様性に対する治療法開発に関して、分子標的治療薬による治療効果の増強や耐性克服の研究が一層重要になっていると考えて、「多様ながんの分子機構に立脚した新しい分子標的治療戦略」 Novel strategies of molecular target therapies based on diverse molecular networks in cancerをテーマに、最新のがん分子標的治療の話題を、創薬、バイオマーカー探索、標的分子探索、薬剤感受性と耐性克服、合成致死などのテーマを基礎、臨床領域から多くの演題を募集して、医学、薬学の領域を越えて幅広い討論の場とし、がん患者の治療成績の向上に少しでも役立つような学術集会を目指しています。

がん制圧のための分子ネットワークの解明と社会ネットワークの構築が必要であると考え『Targeting cancer with molecular and social networks』をメインテーマといたしました。飛躍的に発展するがんの分子機構の解明による分子標的治療の発展やバイオマーカーの開発に焦点を当て、最近の研究動向を探るほか、がん医療の質を向上させるために必要な社会ネットワークについて、患者の視点を取り入れ、専門領域を越えて考える会にしたいと考えております。本学術集会では日本国内にとどまらず、世界各国から臨床腫瘍学の分野において幅広く活躍されている先生方をお招きし、会員・非会員を含めて5,000名を超える参加者を見込んでおります。従来のプログラムをさらに充実発展させ、参加される先生方にとって有意義な学会となるよう、様々な企画を検討しております。

今後、プログラムの詳細内容は随時更新し、準備を進めてまいります。2014年6月、参加者の研究成果を内外に発信できる場として、また、最新のがん分子標的治療研究の情報を入手できる場として、皆様を仙台にお迎えすることを事務局一同心よりお待ち申し上げます。

### 第18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： 多様ながんの分子機構に立脚した新しい分子標的治療戦略  
会 期： 2014年6月25日（水）～27日（金）  
会 場： 仙台市情報産業プラザ（AER）、ホテルメトロポリタン仙台  
事 務 局： 東北大学加齢医学研究所臨床腫瘍学分野内  
〒980-8575 仙台市青葉区星陵町4-1 TEL：022-717-8543  
演題募集等： 後日演題募集要項を発送します。締切は2014年2月末日

## 承認された分子標的抗がん剤一覧 2013

1980年代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、これらの遺伝子の産物を標的とした抗がん剤の創薬が活発に進められてきました。1997年以降、その成果として、がん遺伝子産物などをターゲットとする分子標的抗がん剤が多数登場し、現在世界で40を超える薬剤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。

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（2013年8月15日時点）。本表にある47剤を化学的特性で分類すると、30剤が低分子医薬品、17剤が抗体医薬品（1剤の血管内皮細胞増殖因子（VEGF）受容体/IgG抗体Fc融合タンパク質を含む）となります。なお本表には、抗体以外のタンパク質医薬品、核酸医薬品、内分泌療法剤、全トランス型レチノイン酸（ATRA）などのビタミンA誘導体、サリドマイド系薬剤は含まれていません。

標的別に見ると、全47剤の60%に相当する28剤がキナーゼを標的とします。28剤のうち、5剤はモノクローナル抗体医薬品であり、Trastuzumab、Trastuzumab emtansineとPertuzumabはHer2を、CetuximabとPanitumumabは上皮成長因子受容体（EGFR）を抗原とします。残りの23剤は低分子性のキナーゼ酵素阻害剤です。23剤のうち、7剤（Sorafenib、Sunitinib、Pazopanib、Vandetanib、Axitinib、Regorafenib、Cabozantinib）は複数のプロテインキナーゼに対して阻害作用をもつ“マルチターゲット”型阻害剤です。残りの16剤のうち、11剤（Imatinib、Dasatinib、Nilotinib、Bosutinib、Ponatinib、Gefitinib、Erlotinib、Lapatinib、Afatinib、Crizotinib、Ruxolitinib）はBcr-Abl、Kit、EGFR、Her2、ALK、JAKなどのチロシンキナーゼ活性を持つがん遺伝子産物を標的とするチロシンキナーゼ阻害剤です。残る5剤はセリン・スレオニンキナーゼ阻害剤であり、2剤（Temozolimumab、Everolimus）はmTORを、2剤（Vemurafenib、Dabrafenib）はBRAF（V600E変異）を、1剤（Trametinib）はMEKを標的とします。

全47剤の承認薬のうちキナーゼ標的薬以外の残り40%に相当する19剤の内訳を見ると、11剤はモノクローナル抗体医薬品です。それらの抗原を見てみると、Rituximab、Ibritumomab tiuxetan、Tositumomab、Ofatumumabの4剤はCD20を、Brentuximab vedotinはCD30を、Gemtuzumab ozogamicinはCD33を、AlemtuzumabはCD52を、BevacizumabはVEGFを、DenosumabはRANKLを、IpilimumabはCTLA-4を、MogamulizumabはCCR4を抗原とします。また19剤のうち1剤はVEGF受容体/IgG抗体Fc融合タンパク質医薬品であるZiv-afliberceptであり、残りの7剤は低分子医薬品です。7剤のうち、4剤はエピゲノム薬であり、DNAメチルトランスフェラーゼ（DNMT）阻害剤のAzacitidine、Decitabineとヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤のVorinostat、Romidepsinです。その他の3剤は、プロテアソーム阻害剤であるBortezomibとCarfilzomib、Hedgehogシグナル伝達経路の阻害剤であるVismodegibです。

なお前回のNews Letter（No.17-1）のご報告以降、Trastuzumab emtansine、Dabrafenib、Trametinib、Afatinib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（2013年8月15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 <sup>*1</sup>	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫, MCL	1997	2001
Trastuzumab/Herceptin <sup>*1</sup>	Her2 <sup>**</sup>	乳がん, 胃がん	1998	2001
Gemtuzumab ozogamicin/Myelotarg <sup>*2</sup>	CD33	再発・難治性 AML	2000	2005
Alemtuzumab/Campath <sup>*1</sup>	CD52	慢性リンパ性白血病	2001	Phase 1
Imatinib/Gleevec	Bcr-Abl/Kit <sup>**</sup>	CML, GIST, Ph+ALL	2001	2001
Ibritumomab tiuxetan/Zevalin <sup>*3</sup>	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫, MCL	2002	2008
Tositumomab/Bexxar <sup>*3</sup>	CD20	再発・難治性非ホジキンリンパ腫	2003	未治験
Gefitinib/Iressa	EGFR <sup>**</sup>	非小細胞肺がん (EGFR 遺伝子変異陽性)	2003	2002
Bortezomib/Velcade	Proteasome	多発性骨髄腫, MCL	2003	2006
Bevacizumab/Avastin <sup>*1</sup>	VEGF	大腸がん, 非小細胞肺がん, 乳がん, グリオブラストーマ, 腎細胞がん, 卵巣がん, 悪性神経膠腫	2004	2007
Cetuximab/Erbix <sup>*1</sup>	EGFR <sup>**</sup>	大腸がん, 頭頸部がん	2004	2008
Erlotinib/Tarceva	EGFR <sup>**</sup>	非小細胞肺がん, 膵がん	2004	2007
Azacitidine/Vidaza	DNMT	骨髄異形成症候群	2004	2011
Sorafenib/Nexavar	Multi-kinases <sup>**</sup>	腎細胞がん, 肝細胞がん	2005	2008
Sunitinib/Sutent	Multi-kinases <sup>**</sup>	GIST, 腎細胞がん, NET	2006	2008
Dasatinib/Sprycel	Bcr-Abl/Src <sup>**</sup>	CML, Ph+ALL	2006	2009
Panitumumab/Vectibix <sup>*1</sup>	EGFR <sup>**</sup>	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 <sup>**</sup>	乳がん	2007	2009
Temsirolimus/Torisel	mTOR <sup>**</sup>	腎細胞がん	2007	2010
Nilotinib/Tasigna	Bcr-Abl <sup>**</sup>	CML	2007	2009
Everolimus/Afinitor	mTOR <sup>**</sup>	腎細胞がん, SEGA, NET, 乳がん, 腎血管筋脂肪腫	2009	2010
Pazopanib/Votrient	Multi-kinases <sup>**</sup>	腎細胞がん, 悪性軟部腫瘍	2009	2012
Ofatumumab/Arzerra <sup>*1</sup>	CD20	慢性リンパ性白血病	2009	2013
Romidepsin/Istodax	HDAC	皮膚 T 細胞性リンパ腫	2009	Phase 1/2
Denosumab/Ranmark <sup>*1</sup>	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, 骨関連事象予防, 骨巨細胞腫	2010	2012
Ipilimumab/Yervoy <sup>*1</sup>	CTLA-4	メラノーマ	2011	Phase 3
Vandetanib/Caprelsa	Multi-kinases <sup>**</sup>	甲状腺髄様がん	2011	Phase 3
Vemurafenib/Zelboraf	BRAF(V600E) <sup>**</sup>	メラノーマ (BRAF/V600E)	2011	Phase 1/2
Brentuximab vedotin/Adcetris <sup>*2</sup>	CD30	再発・難治性ホジキンリンパ腫, 未分化大細胞リンパ腫	2011	申請中
Crizotinib/Xalkori	ALK <sup>**</sup>	非小細胞肺がん	2011	2012
Ruxolitinib /Jakafi	JAK <sup>**</sup>	骨髄線維症	2011	2011
Axitinib/Inlyta	Multi-kinases <sup>**</sup>	腎細胞がん	2012	2012
Vismodegib/Erivedge	Hh signaling	基底細胞がん	2012	未治験
Mogamulizumab/Poteligeo <sup>*1</sup>	CCR4	成人 T 細胞白血病リンパ腫	Phase 3	2012
Pertuzumab/Perjeta <sup>*1</sup>	Her2 <sup>**</sup>	乳がん	2012	2013
Carfilzomib/Kyprolis	Proteasome	多発性骨髄腫	2012	Phase 1/2
Ziv-aflibercept/Zaltrap <sup>*4</sup>	VEGF	大腸がん	2012	Phase 1
Bosutinib/Bosulif	Bcr-Abl/Src <sup>**</sup>	CML	2012	Phase 3
Regorafenib/Stivarga	Multi-kinases <sup>**</sup>	大腸がん, GIST	2012	2013
Cabozantinib/Cometriq	Multi-kinases <sup>**</sup>	甲状腺髄様がん	2012	Phase 1
Ponatinib/Iclusig	Bcr-Abl(T315I) <sup>**</sup>	CML, Ph+ALL	2012	Phase 1/2
Trastuzumab emtansine/ Kadcyla <sup>*2</sup>	Her2 <sup>**</sup>	乳がん	2013	申請中
Dabrafenib/Tafinlar	BRAF(V600E) <sup>**</sup>	メラノーマ (BRAF/V600E)	2013	未治験
Trametinib/Mekinist	MEK <sup>**</sup>	メラノーマ (BRAF/V600E/K)	2013	未治験
Afatinib/Gilotrif	EGFR/Her2 <sup>**</sup>	非小細胞肺がん (EGFR/exon19del, L858R)	2013	申請中

\*1 非修飾抗体、\*2 抗体薬物複合体、\*3 放射性物質標識抗体、\*4 VEGF 受容体 / IgG 抗体 Fc 融合タンパク質

\*\* キナーゼ標的

下線：日本発の分子標的抗がん剤を示す

## 鶴尾先生と微生物に導かれたがん化学療法の分子標的研究

独立行政法人理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室  
吉田 稔

平成24年度日本がん分子標的治療学会鶴尾賞の受賞の榮譽に浴し、学会関係の皆様にご心より御礼申し上げます。また、本研究は長年にわたる共同研究者の皆様のご努力とご援助の賜であり、ここに深く感謝申し上げます。

私は昭和56年に東京大学農学部農芸化学科を卒業し、同大学院に進んで別府輝彦先生の薫陶を受けながら微生物の生産する抗がん活性物質の研究を開始いたしました。戦後のペニシリン工業化に端を発するわが国の天然物創薬研究は、世界のトップを走ってきたと言っても過言ではなく、多くの抗生物質、抗がん剤が日本で開発されました。その流れの中で私は白血病細胞分化誘導物質の探索に取り組んだのです。それが今日につながるトリコスタチンA (TSA) の研究でした。私はTSAが細胞内のヒストンの高アセチル化を誘導することを見いだしたのをきっかけに、その標的がヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) であることを見だし、最終的にTSAは生化学的にも遺伝学的にもHDACを唯一の標的とする初めての特異的阻害剤であることを示すことが出来ました。TSA自身は抗がん剤にはなりませんでしたが、この一連の仕事からHDACががん化学療法の新しい分子標的になると確信し、当時タンパク質精製もクローン化も出来ていなかったHDAC分子の同定と新たなHDAC阻害剤の開発を目指した研究へと向かいました。鶴尾隆先生とお会いしたのはちょうどその頃でした。平成6年にスタートした文部省重点領域研究「がんの戦略的先端研究」では、鶴尾先生が班長をされた柱「新しい治療法の開発」の中の計画研究代表者の一人として参加することができ、鶴尾先生に導かれながら、応用微生物からがんの生物学へと研究の展開を図ることができたのだと思います。

そのさなかの平成7年に私は体調不良を訴えて検査を受けると、不幸にもかなり進行した大腸がんが診断され、ただちに東大病院に入院、手術を受けることになりました。翌年には再発して再手術を余儀なくされ、化学療法を含めた長い闘病生活による苦しい時代を過ごすことになりました。その間、鶴尾先生にはお会いするたびに、「君は日本のがん研究のために大事な人だからがんばれ」と強く励ましていただきました。また、当時鶴尾研に所属されていた外科医の石黒達昌先生（小説家としても有名）は、入院中の私の担当医の一人になってくださり、適切なご指導と激励をいただきました。闘病による研究の遅れもあり、阻害剤を利用したHDACクローンはハーバード大のチームに先を越されましたが、その後の研究により臨床につながる新規HDAC阻害剤に関して大きな成果を得ることができたのは不幸中の幸いでした。それは藤沢薬品工業（当時）で発見された抗がん物質FK228が細胞内で還元されて活性化される新規の作用メカニズムを持ったHDAC阻害剤であることを明らかにしたものです。FK228は米国に導出され、2009年にFDAからT細胞リンパ腫治療薬として認可されるに至っています。

がんとの闘いにおいては常に再発の不安とともに生きることとなります。私の場合、家族や同僚の支えもあり、幸運にも病気を克服することができましたが、この経験によって改めて新しいがん化学療法の必要性を痛感させられました。すなわち新しい分子標的が決定的に不足していたのです。鶴尾先生の先見性は、がんの分子標的を同定する研究の重要性に最も早くから気づいていたことにあります。ヒト



ゲノムも決まっていなかった当時としては、強い抗腫瘍活性を示す化合物の作用標的分子を決定することでがんの分子標的を見いだす研究が重要であると考え、レプトマイシンBやFR901464の作用機構研究に取り組みました。その結果明らかになった標的分子は、当時としてはがん細胞に選択的に作用する標的とは考えにくいタンパク質核外移行受容体CRM1やスプライシング因子SF3bでした。しかし、これらは現在、抗がん剤標的として認知され、阻害剤の臨床試験が進んでいます。膨大な多様性を持つ天然生理活性物質の中には、がん治療のための新しい標的がまだ多く隠されていると思われ、その同定を続ける努力を怠るわけにはいきません。一方で今後はがんゲノム情報とケミカルバイオロジーを組み合わせた分子標的研究を進めていくことも重要であると考えています。

かつて鶴尾先生のおられた東大分生研の研究室と私が所属していた醗酵学教室は渡り廊下でつながった建物の同じ2階で目と鼻の先にありました。そのため、日頃からご指導頂く機会に恵まれていました。このたび鶴尾先生のお名前を冠した賞をいただいたことを励みに、またかつてのご厚情に報いるためにも、分子標的解明のための研究をさらに発展させる決意を新たにしたところです。

## 平成24年度研究奨励賞授与される

### 研究奨励賞を選考して

平成24年度 研究奨励賞選考審査委員長

戸井 雅和

京都大学大学院医学研究科

平成24年度の日本がん分子標的治療学会研究奨励賞は、名古屋大学医学系研究科血液・腫瘍内科学の野口俊助先生が受賞されました。受賞対象の研究タイトルは「RNase 耐性化学修飾 micro RNA-205 を用いたメラノーマに対する新規治療法の開発」です。今年度も、多彩で意欲的な研究が候補に挙げられました。いずれも独創性に富み、将来性を感じさせる研究ばかりでしたが、審査選考委員会の慎重な選考を経て理事会での検討の結果、今回は野口先生に授与されることと決定いたしました。

ご研究の一端は第17回学術集会において発表されました。イヌおよびヒトメラノーマ細胞においてがん抑制性に機能するmiR-205に着目し、生体内で効果的な人工miR-205分子を作製して、その抗腫瘍効果を*in vitro*、*in vivo*で検証されています。ヒトメラノーママウス移植腫瘍を用いた実験系においては、人工miRの体内安定性及び抗腫瘍効果が確認されており、臨床応用可能性の高さが十分に感じられました。実際に、選考委員からは基礎から臨床への展開が展望される研究であるとか、核酸医薬の臨床応用が期待される研究であるなどの評価がありました。今後も引き続き研究を推進され、より一層の成果を上げられることを期待します。

来年度も新進気鋭、次代のがん分子標的治療を開拓する研究者の方々の多数の応募があることを祈念しております。



## 日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

### 平成24年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

名古屋大学医学系研究科血液腫瘍内科学  
野口 俊助

この度、栄誉ある日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を授与して頂き、理事長の宮園浩平先生、会長の戸井雅和先生をはじめ学会会員の諸先生方に心より御礼申し上げます。

私は、獣医腫瘍学をバックグラウンドにもち、現在も研究の傍ら獣医臨床に勤しんでいる身であります。おそらく臨床獣医学を基礎に持つ研究者がこのような賞を受賞できることは非常に稀だと思いますし、獣医学研究者自体の絶対数が日本では非常に少ないため、本ニュースレターをお読みになる先生方には少々奇異に感じられる方もおられるかと思えます。しかしながら、私に研究奨励賞を授与して頂いたということは、本学会が獣医腫瘍学研究の今後に期待を寄せて頂いているのだと勝手に解釈し、非常に光栄であると同時に身の引き締まる思いでございます。本ニュースレターへの寄稿という機会を与您ていただきましたので、この場をお借りして腫瘍研究における獣医腫瘍学の在り方について私の考えを述べさせていただきます。

私のように特に臨床獣医学に携わる研究者は、当然のことながら伴侶動物つまりペットの病気を治すために臨床研究を行う場合が多いです。そのため、従来より獣医学研究は他分野とは隔絶された研究分野であることは否定できません。他分野での成果を獣医学研究に取り入れることはあっても獣医学研究の成果が他分野で応用されることは非常に稀でした。しかしながら、昨今比較腫瘍学という概念が欧米を中心に浸透しつつあります。実は、ペットにも高齢化に伴いヒトと同様の腫瘍が発生し、多くのペットが悪性腫瘍によって命を落としています。比較腫瘍学というのはペットに自然発生した腫瘍をヒト腫瘍のモデルとして捉え、病態の相違を解析し新規治療法の臨床試験に活用しようという考え方です。新薬がヒトを対象とした臨床試験に至るまでには、基礎研究として動物実験による毒性の評価や、移植腫瘍や遺伝子改変マウス等のげっ歯類を用いた抗腫瘍効果の検証が不可欠です。しかし、げっ歯類を用いた評価系は特に効果判定の面において、正確にヒトを反映しているとは言えません。そこで、ヒトのそれと類似した腫瘍を自然発生するペットが着目されました。発生した腫瘍は人工的に発生させるものと違ってヘテロな細胞集団であり、微小環境も類似しています。したがって、ペットの腫瘍がヒト腫瘍と同じ分子メカニズムで発生し進行するならば、ペットを用いた臨床試験結果は人での臨床試験結果に類似するはずで、私は獣医師としてペットを単なるヒトのモデル動物とは決して捉えてはいたませんが、比較腫瘍学の考え方は獣医学研究の成果を他分野へ発信するためには不可避であるとも考えています。ペットの腫瘍の分子病態メカニズムを解析し、ヒトの腫瘍に類似するメカニズムに効果を示す新規薬剤を探索し、獣医臨床で成果をあげることが、獣医学と医学の双方に貢献するための獣医腫瘍学研究者の使命であると考えています。

私は現在名古屋大学血液・腫瘍内科学研究室で研究員としてお世話になっていますが、10月から山口大学共同獣医学部臨床獣医学講座の准教授として赴任することが決まっています。今後も獣医腫瘍学研究の発展に微力ながら尽力し、本学会のような腫瘍研究に携わる先生方が集まる場において、毎年新知見を発表できるように日々努力して参る所存でございます。

最後になりましたが、本研究奨励賞の受賞テーマについてご指導賜りました岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科の赤尾幸博教授ならびに本賞応募の際に推薦して頂きました国立病院機構名古屋医療センター院長の直江知樹先生にこの場をお借りして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も、今後ともご指導ご鞭撻の程宜しくお願い申し上げます。

**野口 俊助** (のぐち しゅんすけ)

名古屋大学 医学系研究科 血液腫瘍内科学

---

- 2003年3月 岐阜大学農学部獣医学科卒業
- 2003年4月 一般動物病院勤務
- 2009年4月 岐阜大学大学院連合獣医学研究科入学
- 2012年3月 同上修了・博士（獣医学）
- 2012年4月 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科・研究員
- 2013年2月 名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学・研究員
- 2013年10月 山口大学共同獣医学部臨床獣医学講座・准教授

# 第17回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて

## 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回日本がん分子標的治療学会学術集会を2013年6月12日（水）～14日（金）（国立京都国際会館）開催をさせていただき、ご指導、ご支援、ご厚情に深く心から感謝を申し上げます。宮園浩平理事長、役員の方、評議員、会員、関係の方々に厚く御礼を申し上げます。

分子標的治療の最前線と新薬開発をテーマに、基礎と臨床のcoproductionをサブテーマとして、基礎と臨床からの基調講演、6つのYear in Review、4つのシンポジウムと1つの特別シンポジウム、ワークショップ、ポスターの構成で合計167題のご講演、ご発表をいただきました。また、9つのセミナーの開催も行うことができました。600名に及ぶ参加者があり、素晴らしい講演発表と活発な討議に支えられ、また当初は台風が懸念されたものの3日間好天に恵まれ、無事に終了させていただくことができました。改めてご協力に感謝致します。

分子標的探索と前臨床への展開、主要な標的分子に関する創薬の最前線、ゲノム医学の最先端、新しいエピジェネティクス創薬、細胞内ストレス応答、分子イメージングなどを主題に議論が展開され、注目される阻害薬、低分子薬、抗体医薬、免疫療法、またバイオマーカー、特にコンパニオンアッセイに関し現状と展望を含む討議が行われました。特別シンポジウム、基礎から臨床への新展開では、臨床開発の現場から臨場感のある発表が続き、熱心な討議が行われました。がん治療における新しいパラダイム、また課題、腫瘍の不均一性、多様性と形質変化、治療耐性との関連性などを実感しました。

基礎と臨床の輪、アカデミアと実業界の輪などいろいろな交流の輪を今回の学術集会のひとつのテーマとしておりましたが、アカデミア、企業から多くの初参加がありました。今後、さらなる交流の輪の発展を期待しております。そして新しい分子標的治療が生まれればと思います。

翌15日土曜日には、市民公開講座を開催致しました。抗がん薬、標的薬の最先端、大腸がん、肝がん、乳がんにおける分子標的薬治療、集学的治療の現状、開発型臨床研究と臨床疫学研究に関する講演が行われました。講座参加者との質疑も活発に行われ、近未来の治療の展望等についても話が及び、好評をいただきました。

開催にあたりましては、プログラム委員会委員の多大なご支援をいただきました。前学術集会事務局からは貴重なご助言を頂き、また、学会事務局から手厚いご支援をいただきました。本当に有り難うございました。御礼を申し上げます。

さらに、地元の研究者、参加者の方々に深甚なる謝意を申し上げます。最後に、学術集会事務局の佐治重衡准教授、横井雅子さんの尽力に感謝します。

明日の発展につながればと祈念します。

今後ともよろしくご依頼申し上げます。

# 第17回日本がん分子標的治療学会学術集会報告

## 発表演題一覧

### 基調講演1

#### がん分子標的治療薬とバイオマーカーの開発の現状と課題

モデレーター

宮園 浩平 (東京大学大学院 医学系研究科  
病因・病理学専攻 分子病理学分野)

#### がん分子標的治療薬とバイオマーカーの開発の現状と課題

○石岡 千加史

東北大学 加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野

### 基調講演2

#### 悪性転換抑制遺伝子の探索と応用

モデレーター

曾根 三郎 (JA高知病院)

#### 悪性転換抑制遺伝子の探索と応用

○野田 亮

京都大学 医学研究科 分子腫瘍学領域

### Year in Review 1

#### キナーゼ阻害薬とその耐性化機構

モデレーター

武藤 誠 (京都大学)

#### キナーゼ阻害薬とその耐性化機構

○藤田 直也

(公財)がん研究会 がん化学療法センター

### Year in Review 2

#### mTORシグナルとがん幹細胞

モデレーター

畠 清彦 (公益財団法人がん研究会有明病院  
血液腫瘍科)

#### mTORシグナルとがん幹細胞

○平尾 敦

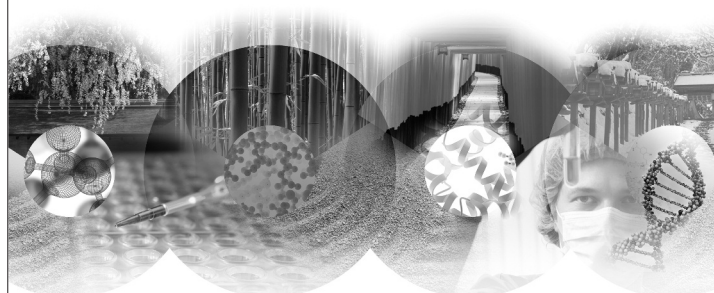
金沢大学 がん進展制御研究所

## 第17回学術集会 プログラム・抄録集 日本がん分子標的治療学会 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)・13日(木)・14日(金)

会 場: 国立京都国際会館

会 長: 戸井 雅 和 (京都大学大学院医学研究科 外科学講座 乳腺外科)



**JAMTTC**  
http://jamttc.umin.jp

日本がん分子標的治療学会(JAMTTC)  
理事長 宮園浩平

【JAMTTC事務局】  
〒135-8550 東京都江東区有明3-9-31  
(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@fcr.or.jp

6月12日(水)

抄録掲載ページ

	第1会場 (Annex Hall)	104号室	
14		14:00-15:30 理事会	
15	15:30-16:30 評議員会		
16			
17	16:45-17:25 基調講演1 がん分子標的治療薬と バイオマーカーの開発の現状と課題 [モデレーター] 宮園 浩平 (東京大) [演 者] 石岡 千加史 (東北大加齢研)		D48
17	17:25-18:05 基調講演2 悪性転換抑制遺伝子の探索と応用 [モデレーター] 曾根 三郎 (JA高知病院) [演 者] 野田 亮 (京都大)		D49
18			
19			
20			
21			
22			

## Year in Review 3 がんゲノム解析と分子標的治療

モデレーター

直江 知樹 (独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター)

### がんゲノム解析と分子標的治療

○油谷 浩幸

東京大学 先端研 ゲノムサイエンス

## Year in Review 4 エピジェネティクス創薬研究の流れと課題

モデレーター

矢守 隆夫 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) / 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)

### エピジェネティクス創薬研究の流れと課題

○吉田 稔

理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室

## Year in Review 5 分子イメージング

モデレーター

平岡 眞寛 (京都大学大学院医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用治療学)

### 分子イメージング研究の流れ

○近藤 科江

東工大 生命理工 生体分子機能工学

## Year in Review 6 細胞内ストレス

モデレーター

河野 公俊 (産業医科大学)

### 細胞内ストレス：がん細胞の特徴的代謝とストレス応答

○富田 章弘

(公財)がん研究会 がん化学療法センター

6月13日 (木)

	第1会場 (Annex Hall)	第2会場 (Room D)	第3会場 (Room E)	ポスター会場
8	8:20-9:50 Year in Review [1]キナーゼ阻害薬とその耐性化機構 [モレレーター] 武藤 隆 (京都大学) [演 者] 藤田 晋也 (がん研究会)			8:00-9:30 ポスター掲示
9	[2]mTORシグナルとがん幹細胞 [モレレーター] 苗 清彦 (がん研究会) [演 者] 平尾 敦 (金沢大学)			
10	[3]がんゲノム解析と分子標的治療 [モレレーター] 直江 知樹 (名古屋医療センター) [演 者] 油谷 浩幸 (東京大学)	9:50-10:30 ワークショップ1 血管新生・低酸素 [モレレーター] 近藤 科江 (東京工業大学) 大家 基朝 (慶應義塾大学)	9:50-10:30 ワークショップ2 増殖因子・サイトカイン [モレレーター] 藤岡 弥太郎 (滋賀医科大学) 平井 洋 (大塚薬品工業株式会社)	
11	9:50-11:50 シンポジウム1 新規創薬 Checkpoint阻害剤・細胞内シグナル阻害剤 [モレレーター] 石川 冬木 (京都大学) 清宮 啓之 (がん研究会)	10:30-11:10 ワークショップ3 がん幹細胞 [モレレーター] 朝川 平 (京都大学) 井上 正彦 (大阪成人病センター)	10:30-11:10 ワークショップ4 バイオマーカー [モレレーター] 木村 晋也 (佐賀大学) 富田 章弘 (がん研究会)	
12	[1] 清宮 啓之 (がん研究会) [2] 中山 聡一 (九州大学) [3] 遊辺 信元 (理化学研究所) [4] 中井 隆一郎 (協和発酵キリン株式会社) [5] 有馬 好美 (慶應義塾大学)	11:10-11:50 ワークショップ5 マイクロRNA [モレレーター] 田原 栄俊 (広島大学) 佐藤 史朗 (京都大学)	11:10-11:50 ワークショップ6 耐性因子・感受性因子(1) [モレレーター] 向田 直史 (金沢大学) 杉本 芳一 (慶應義塾大学)	
13	12:00-13:00 ランチョンセミナー1 ヒトT細胞白血病ウイルス1型の病原性発現機構と治療戦略 [同会] 上田 隆三 (愛知医科大学) [演者] 松岡 雅雄 (京都大学) [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 Luminal-進行再発乳癌の治療戦略 [同会] 大野 貞司 (九州がんセンター) [演者] 増田 健三 (大阪医療センター) [共催] アストラゼネカ株式会社	12:00-13:00 ランチョンセミナー3 NSGLOにおけるBevacizumabの最新の知見と今後の展望 [同会] 木浦 勝行 (岡山大学) [演者] 上月 裕孝 (四国がんセンター) [共催] 中外製薬株式会社	
14	13:15-13:35 総会・鶴尾 隆寛授賞式 13:35-14:05 鶴尾 隆寛受賞講演 [モレレーター] 戸井 雅和 (京都大学) [演 者] 吉田 稔 (理化学研究所)	[1] 細胞死1 [モレレーター] 内藤 幹彦 (国立医薬品食品衛生研究所)	[1] 細胞死1 [モレレーター] 内藤 幹彦 (国立医薬品食品衛生研究所)	
15	14:10-16:10 シンポジウム2 新規分子標的薬と創薬基盤 [モレレーター] 酒井 雅行 (京都府立医科大学) 掛谷 秀祐 (京都大学)	[2] 細胞死2 [モレレーター] 一條 秀憲 (東京大学)	[2] 細胞死2 [モレレーター] 一條 秀憲 (東京大学)	
16	[1] 長田 裕之 (理化学研究所) [2] 藤野 朋寿 (慶應義塾大学) [3] 岡本 勇 (九州大学) [4] 高瀬 保孝 (エーザイ株式会社) [5] 酒井 敏行 (京都府立医科大学)	[3] 耐性因子・感受性因子 [モレレーター] 馬島 哲夫 (がん研究所)	[3] 耐性因子・感受性因子 [モレレーター] 馬島 哲夫 (がん研究所)	
17	[1] 池田 裕明 (三重大学) [2] 竹馬 俊介 (京都大学) [3] 平家 勇司 (国立がん研究センター) [4] 土原 一彰 (国立がん研究センター) [5] 石塚 真治 (福岡大学)	[4] 転移・凝濁 [モレレーター] 濱木 育夫 (富山大学)	[4] 転移・凝濁 [モレレーター] 濱木 育夫 (富山大学)	
18	17:25-18:25 イブニングセミナー1 肺癌・乳癌に対する分子標的治療薬開発から学んだこと。そしてその未来 [同会] 苗 清彦 (がん研究会) 西岡 宏彦 (徳島大学) [演者] 若田 広治 (愛知県がんセンター) 光原 徹哉 (近畿大学) [共催] 中外製薬株式会社	[5] 血管新生・低酸素1 [モレレーター] 小野 真弓 (九州大学)	[5] 血管新生・低酸素1 [モレレーター] 小野 真弓 (九州大学)	
		[6] 血管新生・低酸素2 [モレレーター] 青木 裕子 (中外製薬株式会社)	[6] 血管新生・低酸素2 [モレレーター] 青木 裕子 (中外製薬株式会社)	
		[7] 増殖因子・サイトカイン [モレレーター] 山田 忠明 (金沢大学)	[7] 増殖因子・サイトカイン [モレレーター] 山田 忠明 (金沢大学)	
		[8] タミカバルバイオロジー1 [モレレーター] 清水 史郎 (慶應義塾大学)	[8] タミカバルバイオロジー1 [モレレーター] 清水 史郎 (慶應義塾大学)	
		[9] タミカバルバイオロジー2・DDS・分子イメージング [モレレーター] 今村 健志 (愛媛大学)	[9] タミカバルバイオロジー2・DDS・分子イメージング [モレレーター] 今村 健志 (愛媛大学)	
		[10] 細胞周期・DNA修復 [モレレーター] 大谷 直子 (がん研究会)	[10] 細胞周期・DNA修復 [モレレーター] 大谷 直子 (がん研究会)	
		[11] 転写因子・がん分子メカニズム [モレレーター] 内海 健 (九州大学)	[11] 転写因子・がん分子メカニズム [モレレーター] 内海 健 (九州大学)	
		[12] バイオマーカー・臨床試験 [モレレーター] 岡本 勇 (九州大学)	[12] バイオマーカー・臨床試験 [モレレーター] 岡本 勇 (九州大学)	16:20-17:20 ポスター ディスカッション
17	17:25-18:25 イブニングセミナー2 Development of Histone Methyltransferase Inhibitors for the Treatment of Genetically Defined Cancers [同会] 近藤 豊 (愛知県がんセンター) [演者] Heike Keilhack (Epizyme Inc.) [共催] エーザイ株式会社			

6月14日 (金)

	第1会場 (Annex Hall)	第2会場 (Room D)	第3会場 (Room E)	ポスター会場
7		7:30-8:10 モーニングセミナー 全自動遺伝子解析装置の臨床応用 [同会] 矢野 聖二 (金沢大学) [演者] 木村 晋也 (佐賀大学) [共催] アークレイマーケティング株式会社		
8	8:20-9:50 Year in Review [4] エピジェネティクス創薬研究の流れと課題 [モレレーター] 矢守 隆夫 (PMDA/がん研究会) [演 者] 吉田 稔 (理化学研究所)			
9	[5] 分子イメージング [モレレーター] 平岡 眞寛 (京都大学) [演 者] 近藤 科江 (東京工業大学)			
10	[6] 細胞内ストレス [モレレーター] 河野 公俊 (産業医科大学) [演 者] 富田 章弘 (がん研究会)	9:50-10:30 ワークショップ7 ケミカルバイオロジー [モレレーター] 井本 正哉 (慶應義塾大学) 新塚 一男 (産業技術総合研究所)	9:50-10:30 ワークショップ8 転写因子 [モレレーター] 和泉 弘人 (産業医科大学) 野口 耕司 (慶應義塾大学)	
11	9:50-11:50 シンポジウム3 バイオマーカー [モレレーター] 石岡 干加史 (東北大学) 西野 私人 (近畿大学)	10:30-11:10 ワークショップ9 細胞周期 [モレレーター] 水上 長夫 (長浜大学) 秋家 士朗 (協和キリン株式会社)	10:30-11:10 ワークショップ10 がん遺伝子産物 [モレレーター] 稲澤 治浩 (東京医科歯科大学) 上野 貴之 (京都大学)	
12	[1] 柴田 節弘 (国立がん研究センター) [2] 小泉 史明 (国立がん研究センター) [3] 坂井 和子 (近畿大学) [4] 榎野 和子 (株式会社エス・オールエル) [特別発表] 中川 和彦 (近畿大学)	11:10-11:50 ワークショップ11 細胞死 [モレレーター] 内藤 幹彦 (国立医薬品食品衛生研究所) 川田 秀 (微生物化学研究会)	11:10-11:50 ワークショップ12 耐性因子・感受性因子(2) [モレレーター] 矢野 聖二 (金沢大学) 片山 重平 (がん研究会)	
13	12:00-13:00 ランチョンセミナー4 医療ニーズ探索研究：Technology-pushからNeeds-pull型へ [同会] 山口 俊樹 (がん研究会) [演者] 西山 正彦 (群馬大学) [共催] 株式会社セルトン	12:00-13:00 ランチョンセミナー5 アロマターゼ阻害剤耐性機序と新規治療の可能性 [同会] 佐々木 康綱 (昭和大学) [演者] 林 尊一 (東北大学) [共催] ノバルティス ファーマ株式会社	12:00-13:00 ランチョンセミナー6 創薬のための立体構造解析 [同会] 梅澤 一夫 (愛知医科大学) [演者] 村田 直士 (千葉大学) [共催] ファイザー株式会社	
14	13:15-15:00 シンポジウム4 がん免疫療法の新展開 [モレレーター] 上田 隆三 (愛知医科大学) 平塚 勇司 (国立がん研究センター)			
15	[1] 池田 裕明 (三重大学) [2] 竹馬 俊介 (京都大学) [3] 平家 勇司 (国立がん研究センター) [4] 土原 一彰 (国立がん研究センター) [5] 石塚 真治 (福岡大学)			
16	15:00-16:45 特別シンポジウム 基礎から臨床への新展開 [モレレーター] 岡野 博行 (東京大学) 大津 敦 (国立がん研究センター)			14:30-15:00 ポスター撤去
17	[1] 岡野 博行 (東京大学) [2] 河野 隆志 (国立がん研究センター) [3] 永野 修 (慶應義塾大学) [4] 土原 一彰 (国立がん研究センター) [5] 大津 敦 (国立がん研究センター)			
18	16:45-16:55 ポスター賞・閉会式			

## シンポジウム1

### 新規創薬 Checkpoint阻害剤・細胞内シグナル阻害剤

#### モデレーター

石川 冬木 (京都大学大学院 生命科学研究科 統合生命科学専攻 細胞周期学)  
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)

#### グアニン4重鎖リガンドによる神経膠腫幹細胞のターゲットニング

- 清宮 啓之<sup>1</sup>、岡部 幸子<sup>1</sup>、村松 由起子<sup>1</sup>、中村 貴大<sup>1,2</sup>、飯田 圭介<sup>2</sup>、矢守 隆夫<sup>3</sup>、長澤 和夫<sup>2</sup>、新家 一男<sup>4</sup>、中野 伊知郎<sup>5</sup>  
<sup>1</sup>がん研・化療セ・分子生物治療  
<sup>2</sup>東京農工大・院・生命有機化学  
<sup>3</sup>がん研・化療セ・分子薬理  
<sup>4</sup>産総研  
<sup>5</sup>オハイオ州立大

#### 次世代プロテオミクスによる癌代謝と細胞周期の統合的理解：90年来の謎に挑む

- 中山 敬一  
九大・生医研・分子医科学

#### タンパク質間相互作用阻害物質のハイスループット探索系による細胞周期阻害物質探索

- 渡辺 信元<sup>1,2</sup>、長田 裕之<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>理研 バイオプローブ応用研究ユニット  
<sup>2</sup>理研 長田抗生物質研究室

#### M期キネシンEg5阻害剤Litronesib/LY2523355 (Ph1)

- 中井 龍一郎  
協和発酵キリン 研究本部 探索研究所

#### がん細胞におけるCDK4/6の役割とCDK4/6阻害剤の抗がん剤としての可能性について

- 有馬 好美、佐谷 秀行  
慶應義塾大学医学部先端研遺伝子制御

## シンポジウム2

### 新規分子標的薬と創薬基盤

#### モデレーター

酒井 敏行 (京都府立医科大学大学院 医学研究科 分子標的癌予防医学)  
掛谷 秀昭 (京都大学大学院 薬学研究科 医薬創成情報科学専攻 システムケモセラピー 制御分子学)

#### 細胞形態とプロテオーム変化を指標にした新規抗がん剤の分子標的予測

- 長田 裕之、二村 友史、室井 誠  
理研 ケミカルバイオロジー

#### がん抑制遺伝子の変異とがんの代謝

- 曾我 朋義  
慶應義塾大学先端生命科学研究所

#### サバイビンを標的としたEGFRチロシンキナーゼ阻害剤に対する耐性克服

- 岡本 勇<sup>1</sup>、岡本 邦男<sup>2</sup>、清水 俊雄<sup>2</sup>、中川 和彦<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>九州大学病院呼吸器科・ARO  
<sup>2</sup>近畿大学腫瘍内科

#### 非タキサン系微小管ダイナミクス阻害剤Halaven (Eribulin Mesylate)の作用様式研究

- 高瀬 保孝  
エーザイ オンコロジー創薬ユニット

#### RB再活性化スクリーニングによる新規MEK阻害剤 trametinibの発見

- 酒井 敏行  
京都府立医科大学分子標的癌予防医学

## シンポジウム3

### バイオマーカー

#### モデレーター

石岡 千加史 (東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学)  
西尾 和人 (近畿大学 医学部ゲノム生物学)

#### RNAシーケンシングによる融合遺伝子同定

- 柴田 龍弘<sup>1</sup>、新井 康仁<sup>1</sup>、十時 泰<sup>1</sup>、吉田 朗彦<sup>2</sup>、薦 幸治<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>国立がん研セ がんゲノミクス研究分野  
<sup>2</sup>国立がん研セ 臨床検査部

#### 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、ソートシステムの開発

- 小泉 史明<sup>1</sup>、小林 雅之<sup>2</sup>、洪 泰浩<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>国立がん 中央病院 計画治療病棟支援施設  
<sup>2</sup>株 オンチップ・バイオテクノロジーズ  
<sup>3</sup>静岡がんセ 研 新規薬剤開発評価研究部

#### 個別化multiplexの体外診断薬承認に向けて

- 坂井 和子<sup>1</sup>、富田 秀太<sup>1</sup>、光富 徹哉<sup>2</sup>、中川 和彦<sup>3</sup>、西尾 和人<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>近畿大学医学部ゲノム生物学教室  
<sup>2</sup>近畿大学医学部外科学教室  
<sup>3</sup>近畿大学医学部腫瘍内科

#### コンパニオン診断に用いられる臨床検査の現状について

- 蝶野 和子  
株式会社エスアールエル

#### 特別発言

- 中川 和彦  
近畿大学医学部附属病院 腫瘍内科



## シンポジウム4 がん免疫療法の新展開

### モデレーター

上田 龍三 (愛知医科大学 腫瘍免疫寄附講座)  
平家 勇司 (独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科)

### T細胞輸注療法 — 遺伝子改変T細胞の利用 —

○池田 裕明  
三重大学大学院医学系研究科 がんワクチン治療学/遺伝子・免疫細胞治療学講座

### がん免疫における免疫抑制受容体PD-1

○竹馬 俊介  
京都大学医学研究科免疫ゲノム医学講座

### 抗PD-1抗体、抗CTLA-4抗体の臨床開発

○平家 勇司、北野 滋久  
国立がん研究センター中央病院

### CCR4抗体のトランスレーショナルリサーチ

○石田 高司<sup>1</sup>、上田 龍三<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>名古屋市立大学 医学部 腫瘍・免疫内科  
<sup>2</sup>愛知医科大学 医学部腫瘍免疫寄附講座

### 抗CCR4抗体薬の臨床成績

○石塚 賢治  
福岡大学 医学部 腫瘍・血液・感染症内科

## 特別シンポジウム 基礎から臨床への新展開

### モデレーター

間野 博行 (東京大学大学院医学系研究科生化学・分子生物学講座 細胞情報学)  
大津 敦 (独立行政法人 国立がん研究センター東病院 臨床開発センター)

### 発がん原因の発見がもたらす新たな分子標的療法

○間野 博行  
東大院医・細胞情報

### RET融合遺伝子：遺伝子情報に基づいた肺腺がんの個別化医療拡大の試み

○河野 隆志<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>国立がん研究セ研・ゲノム生物  
<sup>2</sup>国がん早期探索臨床研究セ・TR分野

### 酸化ストレス回避機構を標的とした癌幹細胞治療戦略

○永野 修、佐谷 秀行  
慶應義塾大学 医学部 先端研 遺伝子制御

### ゲノム診断によるがん個別化医療

○土原 一哉  
国立がん研究センター EPOC TR分野

### 日本における早期開発試験

○大津 敦  
国立がん研究センター早期探索研究センター

### 日本における早期開発試験

○おかだ 敦  
国立がん研究センター早期探索研究センター

## ワークショップ1 血管新生・低酸素

### モデレーター

近藤 科江 (東京工業大学大学院 生命理工学研究科 生体分子コース 生体機能制御工学)  
大家 基嗣 (慶應義塾大学医学部 泌尿器科学)

### VEGF-A/NRP1シグナルは、ヒト悪性上皮がん細胞の増殖をオートクリンによって促進する

○吉田 亜佑美<sup>1</sup>、清水 昭男<sup>2,3</sup>、瀬尾 美鈴<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>京産大院 工学 生物工学  
<sup>2</sup>京産大 総合生命科学研究科 生命システム  
<sup>3</sup>ハーバード大 医 小児科

### miR-499送達による統合的抗血管新生療法

○安藤 英紀<sup>1</sup>、浅井 知浩<sup>1</sup>、出羽 毅久<sup>2</sup>、南野 哲男<sup>3</sup>、奥 直人<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>静岡県大院薬  
<sup>2</sup>名工大院工  
<sup>3</sup>阪大院医

### Neuropilin-1を介した細胞膜透過ペプチド融合プローブの血管透過機構の解析

○門之園 哲哉、口丸 高弘、近藤 科江  
東京工業大学生命理工学研究科

### 尿路上皮癌に対する光力学治療における抗血管新生機構およびフェロキレターズ阻害による治療効果増強

○井上 啓史、福原 秀雄、執印 太郎  
高知大学 医学部 泌尿器科

## ワークショップ2 増殖因子・サイトカイン

### モデレーター

醍醐 弥太郎 (滋賀医科大学医学部附属病院・腫瘍センター)  
平井 洋 (大鵬薬品工業株式会社つくば研究センター 第一研究所)

### 選択的FGFR阻害剤TAS-2985の創製

○平井 洋、五月女 裕、中鶴 陽子、藤田 英憲、宇津木 照洋  
大鵬薬品工業株式会社 つくば研究センター

### セリン/スレオニン残基のリン酸化によるEGF受容体の活性化制御

○田中 智大、櫻井 宏明  
富山大学・院薬・がん細胞生物学

### TGF-βは小細胞肺がんの進展を抑制する

○村井 文彦、江幡 正悟、宮園 浩平  
東京大学大学院 医学系研究科 分子病理学

### ゲムシタビンによるヒトすい臓がん細胞株でのケモカイン、CXCL8/IL-8発現誘導

○宋 瑤、向田 直史  
金沢大がん進展制御研究所 分子生体応答

## ワークショップ3

### がん幹細胞

#### 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 分子細胞治療センター)  
井上 正宏 (大阪府立成人病センター 生化学部)

#### 急性骨髄性白血球細胞に対するヘッジホッグ阻害剤 PF-04449913による効果およびバイオマーカーの検討

- 福島 庸晃<sup>1</sup>、南 陽介<sup>2</sup>、直江 知樹<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>名古屋大学 医学部 血液・腫瘍内科  
<sup>2</sup>神戸大学 医学部 輸血部/腫瘍・血液内科

#### TNF- $\alpha$ の自己分泌能と高いプロテアソーム活性によるNF- $\kappa$ Bの恒常的活性化が骨髄性白血球幹細胞の増殖に重要な役割を担う

- 籠谷 勇紀、吉見 昭秀、黒川 峰夫  
東京大学 医学部 血液・腫瘍内科

#### RNAiスクリーニングおよび遺伝子発現データを用いた統合的解析による前立腺がん幹細胞生存因子の同定

- 馬島 哲夫<sup>1</sup>、湯浅 健<sup>2</sup>、清宮 啓之<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>(公財)がん研 がん治療セ 分子生物治療  
<sup>2</sup>(公財)がん研 がん研有明病院 泌尿器科

#### スフェロイドがん細胞培養法における増殖とHER3シグナル

- 井上 正宏  
大阪府立成人病センター 生化学部

## ワークショップ4

### バイオマーカー

#### モデレーター

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)  
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)

#### 大腸癌におけるEGFR関連遺伝子解析とその抗EGFR抗体薬に対する効果予測マーカーとしての有用性

- 下平 秀樹<sup>1,2</sup>、添田 大司<sup>1,2</sup>、渡辺 みか<sup>3</sup>、小峰 啓吾<sup>1,2</sup>、西條 憲<sup>1,2</sup>、井上 正広<sup>1,2</sup>、高橋 信<sup>1,2</sup>、鈴木 貴夫<sup>4</sup>、蒲生 真紀夫<sup>5</sup>、加藤 俊介<sup>1,2</sup>、石岡 千加史<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>東北大学病院 腫瘍内科  
<sup>2</sup>東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野  
<sup>3</sup>東北大学病院 病理部  
<sup>4</sup>仙台医療センター 腫瘍内科  
<sup>5</sup>大崎市民病院 腫瘍内科

#### 肺癌における個別化医療の推進を目的とした網羅的遺伝子変異解析の試み

- 芹澤 昌邦<sup>1</sup>、洪 泰浩<sup>1</sup>、釵持 広知<sup>2</sup>、井坂 光宏<sup>3</sup>、成岡 茜<sup>1</sup>、鈴木 淳子<sup>1</sup>、和久田 一茂<sup>2</sup>、阿部 将人<sup>4</sup>、林 勇<sup>4</sup>、遠藤 正浩<sup>5</sup>、中島 孝<sup>4</sup>、大出 泰久<sup>3</sup>、赤松 弘朗<sup>2</sup>、村上 晴泰<sup>2</sup>、高橋 利明<sup>2</sup>、山本 信之<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>静岡がんセンター研究所 新規薬剤開発評価  
<sup>2</sup>静岡がんセンター 呼吸器内科  
<sup>3</sup>静岡がんセンター 呼吸器外科  
<sup>4</sup>静岡がんセンター 病理診断科  
<sup>5</sup>静岡がんセンター 画像診断科

#### 糖輸送タンパク質を分子標的とする新規抗がん治療薬の探索

- 北川 隆之<sup>1</sup>、佐京 智子<sup>1</sup>、渡辺 勝<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>岩手医科大学 薬学部 細胞病態生物学講座  
<sup>2</sup>静岡がんセンター研究所

#### PI3K阻害剤ZSTK474の感受性予測バイオマーカーの探索

- 磯山 翔<sup>1,2</sup>、吉見 直<sup>1,2</sup>、岡村 睦美<sup>1</sup>、且 慎吾<sup>1</sup>、矢守 隆夫<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>がん研究会 がん治療センター 分子薬理部  
<sup>2</sup>株式会社全薬工業 中央研究所

## ワークショップ5

### マイクロRNA

#### 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)  
佐藤 史顕 (京都大学大学院医学研究科 標的治療腫瘍学講座)

#### レスベラトロールによるmiR-34a/E2F3/Sirt1カスケードを介した抗がん作用

- 熊崎 実南<sup>1</sup>、野口 俊助<sup>2</sup>、山田 名美<sup>3</sup>、篠原 悠<sup>4</sup>、赤尾 幸博<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>岐阜大学大学院 工学研究科 生命工学専攻  
<sup>2</sup>岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科  
<sup>3</sup>岐阜大学大学院 連合獣医学研究科  
<sup>4</sup>岐阜薬科大学大学院 生薬学研究室

#### 大腸癌におけるmiR-145の発現異常とWnt/ $\beta$ -cateninシグナル恒常的活性化メカニズム

- 山田 名美<sup>1,2</sup>、野口 俊助<sup>2</sup>、熊崎 実南<sup>3</sup>、篠原 悠<sup>4</sup>、赤尾 幸博<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>岐阜大学大学院 連合獣医学研究科  
<sup>2</sup>岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科  
<sup>3</sup>岐阜大学大学院 工学研究科 生命工学専攻  
<sup>4</sup>岐阜薬科大学大学院 薬科学科

#### PRPF19の発現抑制による細胞老化誘導とがん分子標的としての可能性

- 塩谷 文章、志戸岡 友希、田原 栄俊  
広島大学大学院 医歯薬保健学研究院

#### 淡明細胞型腎細胞癌におけるmiR-629の高発現と核酸創薬に向けた機能解析

- 神宮司 健太郎、上田 裕子、川上 竜司、辻川 和丈  
大阪大学大学院薬学研究科細胞生理学分野

## ワークショップ6

### 耐性因子・感受性因子 (1)

#### 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)  
杉本 芳一 (慶應義塾大学 薬学部化学療法  
学講座)

#### 分子標的治療による小細胞肺癌の抗癌剤耐性の克服

- 南 俊行、木島 貴志、大谷 安司  
大阪大学 呼吸器・免疫アレルギー内科学

#### Exon19欠失型EGFR変異肺癌細胞株におけるerlotinib抵抗性獲得の機序解析

- 古垣 耕、原田 直樹  
中外製薬(株) 育薬研究部

#### 新規足場蛋白Akt1を標的としたEGFR遺伝子変異陽性肺がんの制御

- 山田 忠明<sup>1</sup>、竹内 伸司<sup>1</sup>、藤田 直也<sup>2</sup>、矢野 聖二<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科  
<sup>2</sup>(公財)がん研究会 がん化学療法センター

#### Integrinβ1/Akt経路活性化を介した肺癌における新規エルロチニブ耐性獲得メカニズム

- 神田 利奈<sup>1</sup>、渡 公佑<sup>1</sup>、河原 明彦<sup>2</sup>、鹿毛 政義<sup>2</sup>、  
浦本 秀隆<sup>3</sup>、岡本 勇<sup>4</sup>、中川 和彦<sup>4</sup>、桑野 信彦<sup>5</sup>、  
小野 真弓<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>九州大学大学院薬学研究院創薬腫瘍科学講座  
<sup>2</sup>久留米大学病院 病理部  
<sup>3</sup>産業医科大学第二外科  
<sup>4</sup>近畿大学医学部附属病院内科学腫瘍内科部門  
<sup>5</sup>九州大学薬学研究院がん分子生物学研究室

## ワークショップ7

### 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)  
新家 一男 (独立行政法人産業技術総合研究  
所 バイオメディカル研究部門次世代ゲノム  
機能研究グループ)

#### Glutathione S-transferase P1-1 阻害活性を有するアセトアミド誘導体の同定

- 河村 達郎、室井 誠、川谷 誠、長田 裕之  
理研 長田抗生物質研究室

#### ポリフェノール結合タンパク質の同定と比較による、アピゲニンの抗腫瘍性サイトカインTRAIL感受性増強機構の解明

- 飯泉 陽介、酒井 敏行  
京都府立医科大学 分子標的癌予防医学

#### がんと間質の共培養系から発見した抗ピロリ菌活性を有する新規抗がん物質Intervenolin

- 川田 学、大庭 俊一、雨宮 昌秀、増田 徹  
微生物化学研究所 沼津支所

#### VCP阻害物質キサントフォームによる抗がん活性評価

- 井本 正哉、田代 悦  
慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科

## ワークショップ8

### 転写因子

#### モデレーター

- 和泉 弘人 (産業医科大学 産業生態科学研究  
所 呼吸病態学)  
野口 耕司 (慶應義塾大学薬学部 大学院薬  
学研究科)

#### ERα活性化制御分子ERAP1を標的とした内分泌療法耐性乳癌の治療戦略

- 吉丸 哲郎、小松 正人、松尾 泰佑、片桐 豊雅  
徳島大学 疾患プロテオゲノム研究センター

#### 新規合成リン糖誘導体TMPPの標的分子とその抗腫瘍効果のメカニズム

- 中村 悟己、梶村 春彦  
浜松医科大学 医学部 腫瘍病理学講座

#### 生物発光イメージングによるマウス4T1細胞の腫瘍微小環境における転写因子NFκBを介した炎症性シグナル活性化の時空間的解析

- 高橋 恵生<sup>1,2</sup>、永井 直<sup>1</sup>、済木 育夫<sup>3</sup>、入村 達郎<sup>1</sup>、  
早川 芳弘<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>東京大学大学院薬学系研究科生体異物学  
<sup>2</sup>東京大学大学院医学系研究科分子病理  
<sup>3</sup>富山大学和漢医薬総合研究所病態生化学

#### がんウイルスKSHV由来の転写調節因子RTA/ORF50に対するHDAC阻害剤とBromodomain阻害剤の効果

- 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

## ワークショップ9

### 細胞周期

#### モデレーター

- 水上 民夫 (長浜バイオ大学 バイオサイエ  
ンス学部遺伝子生命科学コース)  
秋永 士朗 (協和キリン株式会社)

#### PARP10阻害剤による細胞分裂期進行阻害

- 竹本 靖<sup>1</sup>、八代田 陽子<sup>1</sup>、斎藤 臣雄<sup>2</sup>、長田 裕之<sup>2</sup>、  
吉田 稔<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>理研・吉田化学遺伝学研究室  
<sup>2</sup>理研・長田抗生物質研究室  
<sup>3</sup>理研・創薬シード化合物探索基盤ユニット

#### 分子標的薬やフラボンによるRB非依存的なG1期停止の誘導

- 友杉 充宏、曾和 義広、田中 良一、小山 真、酒  
井 敏行  
京都府立医大・院・分子標的癌予防医学

#### SAP155と FUSE-binding protein-interacting repressor の相互作用は細胞周期と増殖をリンクする

- 松下一之<sup>1</sup>、吉田 稔<sup>2</sup>、野村 文夫<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>千葉大学 医学研究院 分子病態解析学  
<sup>2</sup>理研 基幹研究所ケミカルゲノミクス

## 乳癌発症におけるmRNA核外輸送複合体分子GANP異常の関与

- 桑原 一彦、阪口 薫雄  
熊本大学大学院生命科学研究部免疫学分野

## ワークショップ10 がん遺伝子産物

### モデレーター

- 稲澤 謙治（東京医科歯科大学難治疾患研究所 ゲノム応用医学研究部門（分子細胞遺伝））  
上野 貴之（京都大学大学院医学研究科）

### ゲノムワイドな網羅的遺伝子発現情報解析を用いたトリプルネガティブ乳癌(TNBC)の分子特性および新たな治療標的の探索

- 小松 正人<sup>1</sup>、吉丸 哲郎<sup>1</sup>、松尾 泰佑<sup>1</sup>、中村 祐輔<sup>2</sup>、片桐 豊雅<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター  
<sup>2</sup>シカゴ大学血液・腫瘍内科

### 新規糖転移酵素BCGT1による小胞体ストレス応答制御を介した乳癌細胞増殖機構の解明

- 松尾 泰佑、吉丸 哲郎、片桐 豊雅  
徳島大学 疾患プロテオゲノム ゲノム制御

### 新規IGF-1R/IR阻害剤KW-2450は乳癌細胞でラパチニブ、レトロゾール、4-ヒドロキシタモキシフェンの抗腫瘍効果を増強する

- 梅原 浩司、秋永 士朗  
協和発酵キリン株式会社

### Y-box結合タンパク-1(YB-1)はヒト胃癌においてHER2/ErbB2発現とラパチニブの感受性を制御する

- 柴田 智博<sup>1</sup>、菅 仁史<sup>1</sup>、村上 雄一<sup>1,2</sup>、渡 公佑<sup>1</sup>、河原 明彦<sup>3</sup>、鹿毛 政義<sup>3</sup>、和泉 弘人<sup>4</sup>、桑野 信彦<sup>5</sup>、小野 真弓<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>九州大学 薬学研究院 創薬腫瘍科学  
<sup>2</sup>聖マリア健康科学研究所開発準備室  
<sup>3</sup>久留米大学病院 病院病理部  
<sup>4</sup>産業医科大学 医学部 分子生物学  
<sup>5</sup>九州大学 薬学研究院 がん分子生物学

## ワークショップ11 細胞死

### 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）  
川田 学（公益財団法人微生物化学研究会 微生物化学研究所 沼津支所）

### p53-Mdm2結合阻害物質であるgeraniinの*in vivo*抗腫瘍効果

- 立田 大輔、大庭 俊一、飯島 正富、百瀬 功  
微化研・沼津

### 新規クルクミンアナログによる皮膚T細胞性リンパ腫の薬物療法の開発

- 小峰 啓吾<sup>1</sup>、岩渕 好治<sup>2</sup>、柴田 浩行<sup>1</sup>、大塚 和令<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>秋田大学医学系研究科臨床腫瘍学  
<sup>2</sup>東北大学薬学系研究科合成制御化学

## 新規3-デセン酸誘導体AIC-47によるオートファジーを介した抗がん作用

- 篠原 悠<sup>1</sup>、野口 俊助<sup>2</sup>、熊崎 実南<sup>3</sup>、山田 名美<sup>4</sup>、赤尾 幸博<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>岐阜薬科大学大学院 生薬学研究室  
<sup>2</sup>岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科  
<sup>3</sup>岐阜大学大学院 工学研究科 生命工学専攻  
<sup>4</sup>岐阜大学大学院 連合獣医学研究科

### CXADR(CAR)は扁平上皮癌増殖・転移抑制のための新規標的分子である

- 近藤 英作、斎藤 憲  
愛知県がんセンター 研究所 腫瘍病理

## ワークショップ12 耐性因子・感受性因子(2)

### 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/金沢大学附属病院がん高度先進治療センター）  
片山 量平（公益財団法人がん研究会がん化学療法センター 基礎研究部）

### 新規AKT選択的阻害剤TAS-117は単独およびパクリタキセルとの併用により抗腫瘍作用を示す

- 下村 俊泰、米倉 和比古、岩沢 善一、宇津木 照洋  
大鵬薬品工業株式会社 つくば研究センター

### RANK/RANKLによる多発性骨髄腫での抗がん剤耐性獲得機序

- 椿 正寛<sup>1</sup>、駒居 真紀子<sup>1</sup>、寫岡 弘高<sup>1</sup>、坂本 洸太郎<sup>1</sup>、小川 直希<sup>1,2</sup>、眞下 恵次<sup>1,3</sup>、藤原 大一郎<sup>1,3</sup>、山添 譲<sup>4</sup>、向井 淳治<sup>2</sup>、西田 升三<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>近畿大・薬・薬物治療  
<sup>2</sup>和泉市立病院薬剤部  
<sup>3</sup>日本赤十字和歌山医療センター薬剤部  
<sup>4</sup>近畿大学医学部附属病院薬剤部

### Tivantinib(ARQ197)の抗腫瘍効果に関わる新規分子標的の同定

- 青山 暁<sup>1,2</sup>、片山 量平<sup>1</sup>、矢守 隆夫<sup>1,3</sup>、大原 智子<sup>1</sup>、藤田 直也<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>（公財）がん研究会 がん化学療法センター  
<sup>2</sup>東京大学大学院 新領域創成科学研究科  
<sup>3</sup>（独）医薬品医療機器総合機構

### 新規MEK阻害剤trametinibなどによるRB再活性化により大腸癌細胞株に対する5-FU感受性が増強される

- 渡邊 元樹、曾和 義広、酒井 敏行  
京都府立医科大学 分子標的癌予防医学

## ポスターセッション1

### 細胞死1

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)

PC3及びLNCaP前立腺癌細胞において、HSP90はクルビタシンDが誘導する細胞死に対し相反する作用を持つ

○宋 媛、中西 司、吉田 安宏  
産業医科大学・免疫学・寄生虫学

HSP90阻害剤 (17-DMAG) はATL細胞のTax分解とアポトーシスを誘導し、マウスにおけるプロウイルス産生・多臓器浸潤を阻止した

○池辺 詠美<sup>1</sup>、堀 光雄<sup>2</sup>、長谷川 寛雄<sup>3</sup>、伊波 英克<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>大分大学 医学部 微生物学講座  
<sup>2</sup>茨城県立中央病院 地域がんセンター  
<sup>3</sup>長崎大学 医歯薬総合病態解析診断学講座

成人T細胞白血病リンパ腫に対するHeat shock protein 90阻害薬NVP-AUY922の抗腫瘍効果

○谷口 広明<sup>1</sup>、長谷川 寛雄<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>長崎大学病院 血液内科  
<sup>2</sup>長崎大学病院 検査部

Hsp90を標的としたAntp-TPRハイブリッドペプチドによるグリオーマ細胞死のメカニズムの解析

○堀部 智久、川上 浩司  
京都大学 大学院医学研究科 薬剤疫学分野

HDAC/PI3K dual inhibitorとしてのRomidepsin(FK228)新規類縁体の開発と最適化

○李 仁<sup>1</sup>、西條 憲<sup>1</sup>、下平 秀樹<sup>1</sup>、成田 紘一<sup>2</sup>、加藤 正<sup>2</sup>、石岡 千加史<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>東北大学 加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野  
<sup>2</sup>東北薬科大学 医薬合成化学

タモキシフェン類縁体RID-SB8によるROS依存性なアポトーシスの誘導

○郭 文智<sup>1</sup>、椎名 勇<sup>2</sup>、矢守 隆夫<sup>1</sup>、且 慎吾<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>がん研究会がん化学療法センター分子薬理部  
<sup>2</sup>東京理科大学理学部応用化学部

ヒト肺がん細胞でのTivantinibとErlotinibの増殖、c-Metシグナル、アポトーシスに対する併用効果

○小泉 文人<sup>1</sup>、秋永 士朗<sup>2</sup>、石田 浩幸<sup>2</sup>、高橋 健<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>協和発酵キリン薬理研究所  
<sup>2</sup>協和発酵キリン開発本部

## ポスターセッション2

### 細胞死2

モデレーター

一條 秀憲 (東京大学大学院薬学系研究科細胞情報学)

大腸がんに対するカチオン性脂質含有ハイブリッドリポソームの制がん効果

○日野 元貴、市原 英明、松本 陽子  
崇城大学 大学院 応用生命科学専攻

トレハロース含有リポソームのがん細胞に対するアポトーシス誘導

○曹 娥、松本 陽子  
崇城大学大学院工学研究科応用生命科学専攻

BisphosphonatesによるRas経路阻害を介したBim発現増加でのアポトーシス誘導機序

○寫岡 弘高<sup>1</sup>、椿 正寛<sup>1</sup>、駒居 真紀子<sup>1</sup>、坂本 洗太郎<sup>1</sup>、小川 直希<sup>1,2</sup>、眞下 恵次<sup>1,3</sup>、藤原 大一郎<sup>1,3</sup>、山添 譲<sup>4</sup>、向井 淳治<sup>2</sup>、西田 升三<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>近畿大・薬・薬物治療  
<sup>2</sup>和泉市立病院薬剤部  
<sup>3</sup>日本赤十字和歌山医療センター薬剤部  
<sup>4</sup>近畿大学医学部附属病院薬剤部

ヒトT細胞性白血病細胞においてクルビタシンDが誘導するapoptosisに対しautophagyは相反的な作用を起こす

○中西 司、宋 媛、吉田 安宏  
産業医科大学 医学部 免疫学・寄生虫学

glyoxalase経路の抑制によるTRAIL感受性の増強

○堀中 真野、谷口 浩也、酒井 敏行  
京都府立医大・院・分子標的癌予防医学

細胞がネクローシスで死ぬかアポトーシスで死ぬかを制御するマイクロRNAの探索とその機能解析

○佐藤 聡、金 惠淑、綿矢 有佑  
岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科

膀胱癌細胞に対する経口2型糖尿病治療薬メトホルミンの殺細胞効果の検討

○萩原 正幸、菊地 栄次、宮嶋 哲、大家 基嗣  
慶應義塾大学医学部 泌尿器科学

## 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

馬島 哲夫 (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)

悪性脳腫瘍の光線力学診断と治療をめざしたABCG2阻害剤のデザイン

○井上 裕貴<sup>1</sup>、小金井 美穂<sup>1</sup>、佐野 和美<sup>1</sup>、池上 洋二<sup>1</sup>、藤城 高広<sup>2</sup>、木村 誠吾<sup>2</sup>、梶本 宜永<sup>2</sup>、宮武 伸一<sup>2</sup>、黒岩 敏彦<sup>2</sup>、石川 智久<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>明治薬科大学 薬物体内動態学教室  
<sup>2</sup>大阪医科大学 脳神経外科学教室  
<sup>3</sup>理研横浜研究所 オミックス基盤研究領域

変異選択的EGFR-TKI TAS-2913の創製

○加藤 正徳、宮寺 和孝、米倉 和比古、宇津木 照洋  
大鵬薬品工業株式会社 つくば研究センター

新規経口型HSP90阻害剤TAS-116の創製 - 高い腫瘍移行性に起因する抗腫瘍効果と眼毒性の回避

○小玉 康生、村岡 弘美、米倉 和比古、大久保 秀一、宇津木 照洋  
大鵬薬品工業株式会社 つくば研究センター

## スタチン系薬剤によるシスプラチン耐性克服

- 和泉 弘人<sup>1</sup>、山口 享宏<sup>2</sup>、久間 昭寛<sup>2</sup>、北村 典章<sup>2</sup>、秋山 正樹<sup>2</sup>、河野 公俊<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>産業医科大学産業生態科学研究所呼吸病態学  
<sup>2</sup>産業医科大学 医学部 分子生物学  
<sup>3</sup>産業医科大学

## 多発性骨髄腫でのシグナル伝達活性化を介した多剤耐性獲得機序

- 駒居 真紀子<sup>1</sup>、椿 正寛<sup>1</sup>、瀧岡 弘高<sup>1</sup>、坂本 洗太郎<sup>1</sup>、小川 直希<sup>1,2</sup>、眞下 恵次<sup>1,3</sup>、藤原 大一郎<sup>1,3</sup>、山添 譲<sup>4</sup>、向井 淳治<sup>2</sup>、西田 升三<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>近畿大・薬・薬物治療  
<sup>2</sup>和泉市立病院薬剤部  
<sup>3</sup>日本赤十字和歌山医療センター薬剤部  
<sup>4</sup>近畿大学医学部附属病院薬剤部

## タモキシフェン耐性乳癌の抗癌剤感受性の変化

- 渡邊 隆之、岡田 敏宏、伊藤 研一  
信州大学 医学部 乳腺・内分泌外科

## PP5/PPP2R3CによるP-糖タンパク質/ABC1の発現制御

- 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

## ポスターセッション4

### 転移・浸潤

#### モデレーター

濟木 育夫 (富山大学和漢医薬学総合研究所 病態生化学分野)

#### Cortactinの活性調節を介したKeap1およびSIRT2によるがん細胞運動性制御機構

- 前田 里子<sup>1</sup>、伊藤 昭博<sup>1,2</sup>、吉田 稔<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>(独)理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室  
<sup>2</sup>科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業

#### アクアポリン3の過酸化水素透過を介した乳癌細胞遊走・転移のメカニズム

- 里岡 大樹、竹馬 真理子  
京都大学医学研究科

#### 腎細胞癌におけるGalNacT3の発現と臨床病理学因子との検討

- 久間 昭寛<sup>1</sup>、和泉 弘人<sup>2</sup>、北村 典章<sup>1</sup>、山口 享宏<sup>1</sup>、秋山 正樹<sup>1</sup>、河野 公俊<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>産業医科大学分子生物学  
<sup>2</sup>産業医科大学産業生態科学研究所呼吸病態学  
<sup>3</sup>産業医科大学

#### Lysine-specific demethylases (LSD1, LSD2)によるTFPI2 (tissue factor pathway inhibitor 1)発現の制御

- 長谷川 慎、佐々木 隆造、水上 民夫  
長浜バイオ大学

## StatinsによるRho/ROCK/c-Fos経路阻害を介した転移抑制効果

- 坂本 洗太郎<sup>1</sup>、椿 正寛<sup>1</sup>、駒居 真紀子<sup>1</sup>、瀧岡 弘高<sup>1</sup>、小川 直希<sup>1,2</sup>、眞下 恵次<sup>1,3</sup>、藤原 大一郎<sup>1,3</sup>、山添 譲<sup>4</sup>、向井 淳治<sup>2</sup>、西田 升三<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>近畿大・薬・薬物治療  
<sup>2</sup>和泉市立病院薬剤部  
<sup>3</sup>日本赤十字和歌山医療センター薬剤部  
<sup>4</sup>近畿大学医学部附属病院薬剤部

## ASK1は血小板機能の制御を介して肺転移モデルにおけるがん転移に關与する

- 神山 美樹、名黒 功、一條 秀憲  
東大 院薬 細胞情報

## NOJ/SCIDマウスを用いたヒト肺がん転移モデルの確立

- 佐藤 明美<sup>1</sup>、荒金 尚子<sup>1</sup>、小林 直美<sup>1</sup>、出 勝<sup>1</sup>、横尾 眞子<sup>1</sup>、末岡 榮三朗<sup>2</sup>、岡田 誠治<sup>3</sup>、木村 晋也<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>佐賀大学 医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科  
<sup>2</sup>佐賀大学附属病院 検査部  
<sup>3</sup>熊本大学エイズ学研究センター

## ポスターセッション5 血管新生・低酸素1

#### モデレーター

小野 真弓 (九州大学大学院薬学研究院 創薬腫瘍科学)

#### 天然物からのKDRチロシンキナーゼ阻害活性を指標とした血管新生阻害物質の探索

- 永澤 生久子<sup>1</sup>、鈴木 俊宏<sup>2</sup>、西尾 和人<sup>3</sup>、小山 清隆<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>明治薬科大学 生薬学教室  
<sup>2</sup>明治薬科大学 分析化学教室  
<sup>3</sup>近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室

#### 悪性胸膜中皮腫同所移植マウスモデルにおける抗VEGF治療耐性化メカニズムの検討

- 三橋 惇志<sup>1</sup>、後東 久嗣<sup>1</sup>、西條 敦郎<sup>1</sup>、倉本 卓哉<sup>1</sup>、田畑 祥<sup>1</sup>、埴淵 昌毅<sup>1</sup>、矢野 聖二<sup>2</sup>、曾根 三郎<sup>1</sup>、西岡 安彦<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>徳島大学大学院 呼吸器・膠原病内科学分野  
<sup>2</sup>金沢大学 がん進展制御研究所 腫瘍内科

#### 遺伝子発現情報プロファイリングを利用した新規血管新生阻害剤gnetin Cの作用機序解析

- 国政 和宏<sup>1,2</sup>、富田 章弘<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>(財)がん研 がん化学療法セ ゲノム  
<sup>2</sup>武庫川女大 国際健康開発研

#### 乳癌細胞における血管内皮増殖因子(VEGF)関連microRNAの解析

- 木曾 末厘乃<sup>1,2</sup>、佐藤 史顕<sup>2</sup>、蒲 風玲<sup>2</sup>、佐治 重衡<sup>2</sup>、戸井 雅和<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>京都大学大学院医学研究科 乳腺外科学分野  
<sup>2</sup>京都大学大学院医学研究科 標的治療腫瘍学

## Endothelin受容体拮抗剤による肺癌脳転移抑制効果の検討

○埴淵 昌毅<sup>1</sup>、大塚 憲司<sup>1</sup>、後東 久嗣<sup>1</sup>、倉本 卓哉<sup>1</sup>、三橋 惇志<sup>1</sup>、西岡 安彦<sup>1</sup>、曾根 三郎<sup>2</sup>、フィドラー イザイアー J.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>徳島大学大学院呼吸器・膠原病内科学分野

<sup>2</sup>JA高知病院

<sup>3</sup>MDアンダーソンがんセンター

## EGFRを介するがん化シグナルと低酸素刺激のクロストークにより引き起こされる小胞体ストレスにおけるMMP10の機能

○金森 茜、門之園 哲哉、口丸 高弘、近藤 科江  
東京工業大学 生命理工学研究科

## BiFC法を利用した新規IRE1 $\alpha$ 活性化阻害剤探索系の構築

○田代 悦、井本 正哉  
慶大・理工・生命情報

## ポスターセッション6 血管新生・低酸素2

モデレーター

青木 裕子 (中外製薬株式会社)

## ジアリールカルボラン骨格を有するHIF-1阻害剤の開発

○松川 卓也、峯岸 秀充、中村 浩之  
学習院大学理学部

## 低酸素誘導転写因子HIFを標的としたタンパク質POP33の隣臓がんにおける薬効評価

○Hoang Thi Hong Ngoc、石川 龍太郎、金森 茜、口丸 高弘、門之園 哲哉、近藤 科江  
東京工業大学 生命理工学研究科

## 低酸素誘導因子 (HIF) 活性化経路を阻害する放線菌由来verucopeptinの絶対立体配置の決定

○吉村 彩、西村 慎一、服部 明、掛谷 秀昭  
京都大学 薬学研究科

## がん微小環境における低酸素・低栄養ストレス応答を標的とする創薬化学研究

○成瀬 康介、奥田 健介、永澤 秀子  
岐阜薬大 創薬化学 薬化学

## 新規HIF活性化分子Mint3のマクロファージでのがん悪化における役割

○坂本 毅治、清木 元治  
東大医科研 腫瘍細胞社会学

## 腫瘍微小環境ダイナミクスをイメージングするマルチレポーターシステムの構築

○相川 友弥、中川 賢治、口丸 高弘、星野 卓哉、石川 龍太郎、門之園 哲哉、近藤 科江  
東京工業大学 生命理工学研究科

## 低酸素微小環境がスキルス胃癌増殖に及ぼす影響からみた治療標的分子

○木下 春人、八代 正和、渡辺 真央、大北 仁裕、森崎 珠実、福岡 達成、青松 直撥、長谷川 毅、李 友浩、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 医学部 大学院 腫瘍外科

## ポスターセッション7 増殖因子・サイトカイン

モデレーター

山田 忠明 (金沢大学附属病院がん高度先進治療センター)

## TNF- $\alpha$ オートクライン阻害による抗がん剤感受性増強効果

○西田 升三<sup>1</sup>、椿 正寛<sup>1</sup>、駒居 真紀子<sup>1</sup>、鷲岡 弘高<sup>1</sup>、坂本 洸太郎<sup>1</sup>、小川 直希<sup>1,2</sup>、眞下 恵次<sup>1,3</sup>、藤原 大一期<sup>1,3</sup>、山添 譲<sup>4</sup>、向井 淳治<sup>2</sup>

<sup>1</sup>近畿大・薬・薬物治療

<sup>2</sup>和泉市立病院薬剤部

<sup>3</sup>日本赤十字和歌山医療センター薬剤部

<sup>4</sup>近畿大学医学部附属病院薬剤部

## FGF9が肺上皮細胞株および肺癌細胞株に及ぼす影響の検討

○石岡 宏太<sup>1</sup>、副島 研造<sup>1</sup>、猶木 克彦<sup>1,2</sup>、黒田 葵<sup>1</sup>、荒井 大輔<sup>1</sup>

<sup>1</sup>慶應義塾大学医学部呼吸器内科

<sup>2</sup>慶應義塾大学医学部腫瘍センター

## EGF受容体チロシンキナーゼ鍵分子MTHFD2は、葉酸代謝と肺がん細胞の増殖を制御する

○西村 建徳、中田 飛鳥、後藤 典子  
東京大学 医科学研究所

## 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

○富崎 一向、藤本 直浩  
産業医科大学 医学部 泌尿器科学

## 尿路上皮癌におけるニコチンの腫瘍増大に対する影響の検討

○弓削 和之、菊地 栄次、萩原 正幸、安水 洋太、小坂 威雄、宮嶋 哲、大家 基嗣  
慶應義塾大学 医学部 泌尿器科学教室

## 新規(-)-DHMEQ誘導体の分子デザインとサイトカイン分泌の抑制

○Sidthipong Kulrawee、宇梶 珠未、梅澤 一夫  
愛知医科大学 医学部

## プロスタグランジンD2は胃癌細胞増殖を抑制する

○福岡 達成、八代 正和、木下 春人、森崎 珠実、青松 直撥、長谷川 毅、平川 俊基、櫻井 克宣、豊川 貴弘、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

## ポスターセッション8 ケミカルバイオロジー1

モデレーター

清水 史郎 (慶應義塾大学理工学部 生物化学)

### DSE-FRET法を用いたNF- $\kappa$ B阻害剤ハイスループットスクリーニング系の構築

- 宮城 徹<sup>1,2</sup>、三好 龍也<sup>1</sup>、塩谷 文章<sup>1</sup>、田原 栄俊<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>広島大学大学院医歯薬学総合研究科  
<sup>2</sup>日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センタ

### 天然化合物ライブラリーを用いた神経膠芽腫特異的ターゲット物質のスクリーニング

- 加賀谷 紀貴<sup>1</sup>、岡部 幸子<sup>2</sup>、清宮 啓之<sup>2</sup>、中野 伊知郎<sup>3</sup>、新家 一男<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>産総研 BIRC  
<sup>2</sup>がん研 化療セ  
<sup>3</sup>オハイオ州立大

### 糸状菌由来新規抗がん活性物質pyrrolizilactoneの標的的同定

- 川谷 誠、青野 晴美、二村 友史、室井 誠、渡辺 信元、長田 裕之  
理研 長田抗生物質研究室

### オミックス解析を用いた肝癌予防薬非環式レチノイドの殺癌細胞作用標的分子同定の試み

- 秦 咸陽、小嶋 聡一  
理化学研究所 分子リガンド生物研究チーム

### 脱SUMO化酵素SENP1阻害剤の探索

- 伊藤 昭博<sup>1,2</sup>、掛谷 秀昭<sup>3</sup>、吉田 稔<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室  
<sup>2</sup>科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業  
<sup>3</sup>京都大学大学院薬学研究科

### アミノ酸代謝を変調する天然化合物の探索研究

- 狩野 明彦、西村 慎一、掛谷 秀昭  
京都大学 薬学研究科 制御分子学分野

### NF-kappaB阻害剤(-)-DHMEQはMMP-2依存性のマスト細胞浸潤を抑制する

- 野間 成人<sup>1</sup>、清水 史郎<sup>1</sup>、梅澤 一夫<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>慶應義塾大学 理工学部 応用化学科  
<sup>2</sup>愛知医科大学

### 海洋産マクロリドbiselyngbyaside類によるアポトーシス誘導機構の解析

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

## ポスターセッション9 ケミカルバイオロジー2・DDS・分子イメージング

モデレーター

今村 健志 (国立大学法人愛媛大学 大学院 医学系研究科 分子病態医学)

### Survivin阻害薬YM155による骨髄腫細胞の殺細胞効果に関する検討

- 伊藤 薫樹、小宅 達郎、石田 陽治  
岩手医科大学 血液・腫瘍内科

### 放線菌が産生するアンスラサイクリン系抗がん物質barminomycinが示す作用の二面性

- 上杉 祥太、木村 賢一  
岩手大学大学院 連合農学研究科

### ゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ阻害剤による $\beta$ -catenin核移行の阻害

- 西谷 直之、奥 裕介、上原 至雅  
岩手医科大学 薬学部 微生物薬品創薬学

### 細胞内に局在するタンパク質を標的としたプロテインノックダウン効果の検討

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

### 化学修飾人工microRNA-205を用いたメラノーマに対する新規治療法の開発

- 野口 俊助<sup>1,2</sup>、熊崎 実南<sup>3</sup>、篠原 悠<sup>4</sup>、直江 知樹<sup>2</sup>、赤尾 幸博<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>岐阜大学 大学院 連合創薬医療情報研究科  
<sup>2</sup>名古屋大学 医学系研究科 血液腫瘍内科  
<sup>3</sup>岐阜大学 大学院 工学研究科  
<sup>4</sup>岐阜薬科大学

### 生体吸収性ゼラチンハイドロゲルを用いたEGFR2R-lyticハイブリッドペプチドの徐放化による体内動態の向上

- 阿栄 高娃、堀部 智久、川上 浩司  
京都大学大学院医学研究科薬剤疫学

### 生体深部観察用2光子励起顕微鏡の開発と生体がんイメージング

- 今村 健志<sup>1,2,3,4</sup>、日浅 陽一<sup>5</sup>、疋田 温彦<sup>1,2,4</sup>、大嶋 佑介<sup>1,2,3</sup>  
<sup>1</sup>愛大・医・分子病態医学  
<sup>2</sup>科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業  
<sup>3</sup>愛大・医・先端医療創成センター  
<sup>4</sup>愛大・PROS・バイオイメージング部門  
<sup>5</sup>愛大・医・消化器・内分泌・代謝内科学

### 新規近赤外蛍光プローブの開発とがんイメージングへの応用

- 古賀 繁宏<sup>1,2,3</sup>、渡部 祐司<sup>2</sup>、日浅 陽一<sup>4</sup>、疋田 温彦<sup>1,3</sup>、大嶋 佑介<sup>1,3,5</sup>、本蔵 直樹<sup>1,3</sup>、今村 健志<sup>1,3,5</sup>  
<sup>1</sup>愛大・医・分子病態医学  
<sup>2</sup>愛大・医・消化管・腫瘍外科学  
<sup>3</sup>科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業  
<sup>4</sup>愛大・医・消化器・内分泌・代謝内科学  
<sup>5</sup>愛大・医・先端医療創成センター



## ポスターセッション10 細胞周期、DNA修復

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)

ROCK-LIMK1はAurora Aを活性化し、中心体の恒常性維持に寄与する

○奥 裕介、西谷 直之、上原 至雅  
岩手医科大学 薬学部 微生物薬品創薬学

ハイブリッドリボソームの肺がん細胞に対する細胞周期停止およびアポトーシス誘導によるがん抑制機構

○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

PARG機能阻害によるDNA損傷に対する致死感受性亢進の機構

○原田 博美、藤森 浩彰、白井 秀徳、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

ALKBH3を分子標的とした膀胱癌治療創薬

○上田 裕子<sup>1</sup>、神宮司 健太郎<sup>1</sup>、川上 竜司<sup>1</sup>、古川 龍彦<sup>2</sup>、辻川 和丈<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>大阪大・院・薬・細胞生理  
<sup>2</sup>鹿児島大・院・医歯研・分子腫瘍学

膀胱癌の核酸治療創薬を目指したAlkB homolog 8ノックダウンによる表現型解析

○川上 竜司、神宮司 健太郎、上田 裕子、辻川 和丈  
大阪大学 薬学研究科 細胞生理学分野

テロメア蛋白質TRF1による姉妹染色分体のコヒージョン維持

○大石 智一、村松 由起子、清宮 啓之  
(公財)がん研 がん化療センター 分子生物治療

テロメスタチンによる神経膠腫幹細胞のDNA損傷と増殖抑制

○岡部 幸子<sup>1</sup>、新家 一男<sup>2</sup>、中野 伊知郎<sup>3</sup>、清宮 啓之<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>がん研・化療センター 分子生物治療  
<sup>2</sup>産総研  
<sup>3</sup>オハイオ州立大

## ポスターセッション11 転写因子、がん分子メカニズム

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)

ATL細胞におけるTax1bp1の異所性過剰発現とその機序

○八尋 隆明<sup>1</sup>、池辺 詠美<sup>1</sup>、堀 光雄<sup>2</sup>、伊波 英克<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>大分大学 医学部 微生物学講座  
<sup>2</sup>茨城県立中央病院 地域がんセンター

転写因子C/EBPβは骨髄系分化・増殖の誘導によりCML幹細胞を減少させる

○林 嘉宏<sup>1,2</sup>、平位 秀世<sup>1</sup>、横田 明日美<sup>1</sup>、八尾 尚幸<sup>1</sup>、三浦 康生<sup>1</sup>、芦原 英司<sup>1,3</sup>、前川 平<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部  
<sup>2</sup>滋賀医科大学医学部消化器血液内科  
<sup>3</sup>京都薬科大学病態生理学分野

Stem cell factor SALL4のbasal-like乳癌細胞における機能解析

○伊東 潤二<sup>1</sup>、松本 純明<sup>1,2</sup>、戸井 雅和<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>京大・院・医 MIC DSKプロジェクト  
<sup>2</sup>京大・院・医 乳腺外科

上皮細胞株を用いたアンプリコン17q12-21のスクリーニングによる新規がん遺伝子HNF1Bの同定と機能解析

○松井 貴香<sup>1</sup>、仙波 憲太郎<sup>1</sup>、藤元 次郎<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>早稲田大学生命医科学科  
<sup>2</sup>バイオ産業情報化コンソーシアム

がん転移抑制遺伝子NM23の多彩な機能とそれを修飾するペプチドアプタマーの開発

○角 純子、粕壁 隆  
埼玉県立がんセンター

悪性中皮腫におけるPAPPAの機能解析と分子標的治療法開発の検討

○黄 俊、田畑 祥、埴淵 昌毅、西岡 安彦  
徳島大学院ヘルスバイオサイエンス研究部

癌-間質相互作用を標的とした次世代膀胱癌治療の探索

○多田 素久<sup>1</sup>、伊地知 秀明<sup>2</sup>、宮林 弘至<sup>2</sup>、浅岡 良成<sup>2</sup>、毛利 大<sup>2</sup>、池上 恒雄<sup>3</sup>、三方 林太郎<sup>1</sup>、金井 文彦<sup>1</sup>、モーゼス ハロルド<sup>4</sup>、小俣 政男<sup>5</sup>、横須賀 収<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>千葉大学 医学部 消化器内科  
<sup>2</sup>東京大学 医学部 消化器内科  
<sup>3</sup>東京大学 医科学研究所  
<sup>4</sup>バンダービルト大学  
<sup>5</sup>山梨県立中央病院

## ポスターセッション12

### バイオマーカー・臨床試験

---

#### モデレーター

岡本 勇（九州大学病院呼吸器科・ARO次世代医療センター）

微小管ダイナミクス阻害抗がん剤「エリ布林メシル酸塩」の乳がんに対する臨床効果の特徴（2つの臨床第III相試験の結果から）

○野本 研一

エーザイ株式会社オンコロジー創薬ユニット

微小管ダイナミクス阻害抗がん剤「エリ布林メシル酸塩」の転移阻害に関係する新規作用メカニズムの解析

○松井 順二

エーザイ株式会社オンコロジー創薬ユニット

網羅的遺伝子発現解析による大腸がんの新規バイオマーカー開発

○高橋 信<sup>1</sup>、井上 正広<sup>1</sup>、大内 康太<sup>2</sup>、添田 大司<sup>1</sup>、  
下平 秀樹<sup>2</sup>、三浦 康<sup>3</sup>、渡辺 みか<sup>4</sup>、加藤 俊介<sup>1,2</sup>、  
石岡 千加史<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>東北大学病院 腫瘍内科

<sup>2</sup>東北大学 加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野

<sup>3</sup>東北大学大学院 生体調節外科学分野

<sup>4</sup>東北大学病院 病理部

High-grade 前立腺癌で高発現するSHISA2の同定と機能解析

○田村 賢司、庵地 孝嗣、山崎 一郎、井上 啓史、執  
印 太郎

高知大学 医学部 泌尿器科学教室

Quenching probe法を用いたBRAF遺伝子変異検出システムの確立と本邦悪性黒色腫におけるBRAF変異の臨床的特徴

○出 勝<sup>1</sup>、荒金 尚子<sup>1</sup>、佐藤 明美<sup>1</sup>、木村 晋也<sup>1</sup>、末  
岡 栄三朗<sup>2</sup>

<sup>1</sup>佐賀大学医学部血液・呼吸器・腫瘍内科

<sup>2</sup>佐賀大学医学部附属病院検査部

胃癌におけるPICT1の予後予測因子としての有用性と治療標的としての可能性

○内 龍太郎<sup>1,2</sup>、三森 功士<sup>1</sup>

<sup>1</sup>九州大学病院別府病院外科

<sup>2</sup>九州大学病院耳鼻咽喉科

ERC/Mesothelinは消化器癌における重要な予後予測因子である

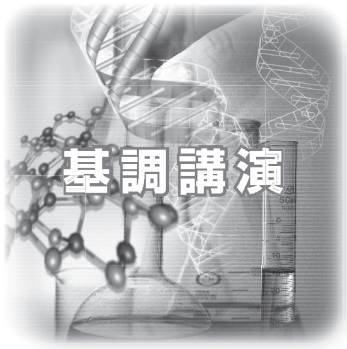
○西原 広史<sup>1</sup>、樋野 興夫<sup>2</sup>、藤堂 省<sup>3</sup>、田中 伸哉<sup>4</sup>

<sup>1</sup>北海道大学 大学院医学研究科 探索病理

<sup>2</sup>順天堂大 医学部 分子病理病態

<sup>3</sup>北海道大学 大学院医学研究科 第一外科

<sup>4</sup>北海道大学 大学院医学研究科 腫瘍病理



## 基調講演 1

# がん分子標的治療薬と バイオマーカーの開発の現状と課題

モデレーター 宮園 浩平 (東京大学大学院医学系研究科  
分子病理学分野)

演者 石岡千加史 (東北大学加齢医学研究所臨床腫瘍学分野)

基調講演は最近では日本分子標的治療学会の初日の夕方に開催することが定着し、毎回多くの聴衆を集めている。近年の分子標的治療の進歩について様々な立場からご講演いただくことが恒例となっており、今年も石岡千加史教授と野田亮教授の基調講演を拝聴した。

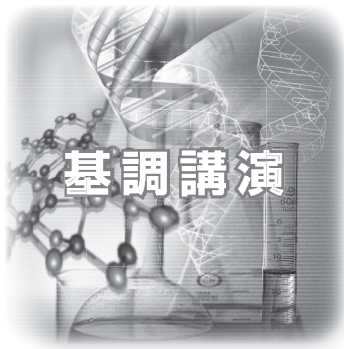
基調講演1は石岡千加史教授による「がん分子標的治療薬とバイオマーカーの開発の現状と課題」であった。ご存知のように石岡先生は、東北大学加齢医学研究所臨床腫瘍学分野教授として長年にわたって難治がんの制御を目指したがん薬物療法の開発や分子診断・分子治療の技術の開発を研究テーマに、基礎的、臨床的研究に取り組んで来られた。石岡先生は本学会はもちろん、日本癌治療学会、臨床腫瘍学会で理事を務めるなど多くの学会で要職を務めておられ、我が国の腫瘍学、とくに臨床腫瘍学の第一人者である。平成26年の第18回本学会学術集会の会長を仙台で開催されることが決定しており、本基調講演はそういった意味でもタイムリーなものであった。

がんの分子標的治療薬の探索と臨床開発が盛んになり毎年複数の新規薬剤が承認されている。しかし、薬剤開発には長い時間と大きな費用がかかり臨床試験開始から承認に至るまでの成功率は5~10%以下である。一方、がんの分子機構は複雑で、1つのがん腫においても発がん過程やその後の増殖・進展の過程は患者により多種多様である。このため、効果的な治療薬の開発には、ドライバー分子などの有望な分子を標的にした分子標的薬の開発とともに、その薬剤が

真に有効または無効ながんを持つ患者を層別化するバイオマーカーの開発が必要である。

*HER2*遺伝子増幅による過剰発現を有する乳癌に対するトラスツズマブ、*Ph1*陽性慢性骨髄性白血病(遺伝子転座による*BCR-ABL*融合遺伝子)におけるイマチニブの開発の成功は、その後、胃癌(*HER2*陽性)や*GIST*(*KIT*または*PDGFR*変異陽性)への適応拡大に繋がった。さらに最近、*V600E*変異陽性悪性黒色腫に対する*BRAF*阻害薬ベムラフェニブや*ALK*転座陽性非小細胞肺癌に対するクリゾチニブはコンパニオン診断薬とともに治療の個別化のための薬剤と診断薬の同時開発の成功例である。一方、変異が高頻度の*KRAS*、*EGFR*、*PIK3CA*や*TP53*遺伝子の産物に対する分子標的の開発が期待されるが、個別化治療の実現には様々な課題があると言えよう。本講演では石岡先生の自験例を交えて現状と課題についてご発表いただいた。

本学会はアカデミアの基礎研究者、臨床研究者、そして産業界から多くの研究者が参加し、熱心に議論を行なうことが最も大きな特徴である。がん分子標的薬剤をより有効に臨床応用するために、近年ではバイオマーカーの重要性が盛んに議論されており、石岡先生のご講演は本学会に相応しい、会員にとって極めて意義のあるものであった。紙面を借りて、あらためて石岡先生に感謝したい。



## 基調講演 2 悪性転換抑制遺伝子の探索と応用

モデレーター 曾根 三郎 (JA高知病院)

演者 野田 亮 (京都大学医学研究科 DSK悪性制御研究ラボ)

癌細胞と正常細胞とを人為的に融合させても腫瘍特性を獲得しないという発見は、1969年に Harris & Kleinにより報告され、腫瘍への形質転換を抑制する機構が関与していることを示唆した。1989年、Nodaらは悪性転換抑制遺伝子 Transformation suppressor geneの存在を正常のヒト繊維芽細胞からのcDNA expression libraryを用いて v-K-ras/NIH3Tへの導入実験にて確認した (図1)。その効果はReversion-inducing cysteine-rich

protein with Kazal motif (RECK) にて介されること (図2)。さらに、Reckはmembrane-anchored serine protease inhibitorでMMPファミリーのひとつであり (図3)、RECK-Hisダイマーとして膜上に存在している。RECK-HisタンパクはMMP7を介してのfibronectin cleavageを阻害する効果を示し、他のMMP活性も制御する作用が報告されている。

Nodaらは、最初に、RECKが癌と関わるか?をテーマに設定した。そこでRECK発現の程度を人正常細胞株と癌細胞株について調べた結果、癌細胞株のいくつかに発現が見られるが全体的に低いこと。さらに、膵癌および大腸癌のRECK発現状態を解析し、RECK発現が低い癌患者は予後が悪い傾向にあり、MMP-9発現が高いとさらに予後が悪いことを報告した。肺癌、メラノーマでもRECK mRNAレベルの低下がみられることを示した。また、乳癌の予後予測因子として、DNAメチレーションの解析からRECKは再発までの期間と負の相関がみられる6つの遺伝子のひとつ

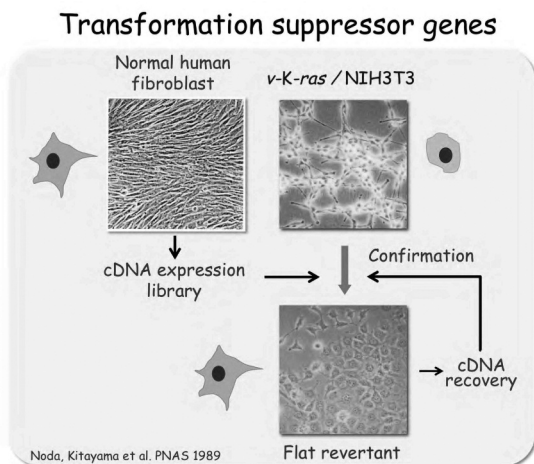


図 1

## RECK

Reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motif

```

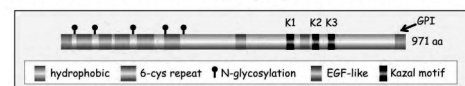
MATVRASLRG ALLLLAVAG VAEVAGGLAP GSAGALCCNH SKDNQMCRDV CEQIFSSKSE
SRLKHLLQRA PDYCPETHVE IWNCMNSSLP GVFKKSDGWV GLGCELLEAIA LECRQACKQA
SSKNDISKVC RKEYENALFS CISRNEMGSV CCSYAGHHTN CREYCQAIFR TDSSPGPSQI
KAVENYCASI SPQLIHCVNN YTQSYPMRNP TDSLYCCDRA EDHACQNAK RILMSKKTTEM
EIVDGLIEGC KTQPLPQDPL WQCFLESSQS VHPGVTVHPP PSTGLDGAKL HCCSKANTST
CRELCTKLYS MSWGNQTSWQ EFDRFCEYNP VEVSMILTCLA DVREPCQLGC RNLYCTYTNFN
NRPTLFRSC NAQSDQGMN DMKLNKSGSI KMPFINIPVL DIKKQPEMW KAIACSLQIK
PCHSKSRGSI ICKSDCIEIL KCGDQNKFP EDHTAESICE LLSPTDDLKN CIPLDTYLRP
STLGNIVEEV THPCNPNPCP ANELCEVNRK GCPSGDPCLP YFCVQGCKLG EASDFIVRQG
TLIQVPSSAG EVGCYKICSC QSGLELNCM EMHCIDLQKS CIVGGKRKSH GTSFSIDCNV
CSCFAGNLVC STRLCLSEHS SEDDRRTFTG LFCNCADQFV PFCGQNGRTY PSACIARCVG
LQDHQFEFGS CMSKDPCNPN PCQKNQRCIP KPQVCLTFD KFGCSQYECV PQLACDQVQ
DPVCDTDHME HNNLCTLYQR GKSLSYKGPC QPFCRATEPV CGHNGEYSS VCAAYS DRV
VDYYGDCQAV GVLSEHSSVA ECASVKCPSL LAAGCKPIIP PGACCPCLAG MLRVLFDRKEK
LDTIAKVTNK KPITVLEILQ KIRMHVSVQP CDVFGYFSIE SEVILIIIPV DHYPKALQIE
ACNKEAKIE SLINSDSPTL ASHVPLSALI ISQVQVSSV PSAGVRRARPS CHSLLPLSL
GLALHLLWY N (971 aa)
  
```

→ Hydrophobic domain      Kazal motif      Cysteine = 98  
(serine protease inhibitor)

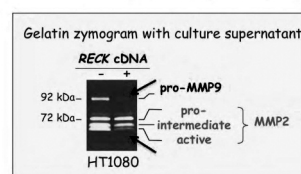
Takahashi et al. PNAS 1998

図 2

The primary structure suggests that RECK is a membrane-anchored serine protease inhibitor



Often found in serine proteases inhibitors



→ but some early data implicated RECK in the regulation of gelatinases (MMP2 & 9)

図 3

つであることが明らかにされた。次に、RECK発現を抑制すれば悪性化につながるかどうか？について検討し、メラノーマ細胞のRECK発現を抑制すると癌進展が増強することを示した。一方、RECKの生理学的レベルでの発現が個体発生にどのように影響するかを検討した結果、RECK発現がないマウスを作製すると、複数の欠陥 (arrested vascular maturation, disturbed tissue integrity, precarious neuronal differentiation, elevated gelatin activities) が生じるために子宮内で胎児期に死ぬことを明らかにした。そこで、viable hypomorphic Reck mutantマウスを作製し、RECKの生理学的な意義について検討している。

癌ではRECK発現が抑制されており、MMP発現は高いのが特徴である (図4)。癌治療にRECKは使えるか？をテーマに検討した。癌抑制遺伝子であるRB, p53な癌化した細胞では変異が見られていることから、それらの制御は一般的に難

しい。しかし、RECK発現を増強する化合物があれば、癌の悪性化を制御することが可能であり、治療的に使える可能性が考えられる。Reck-promoterを分子標的とする化合物のスクリーニングを行った結果、MEK阻害剤であるhypothemycinが候補化合物として見つかった。HT1380, A549, S"460などの癌細胞株を用いてスクリーニングを行い、いくつかの候補化合物も見つけている。その一つとして、disulfiramが同定され、癌転移抑制効果を実験的に確認しており、Reck。以上から、Reckは癌治療薬の開発に向けて有用なマーカーであり、かつ有効な癌制御分子であることが明らかにされた。現在、野田博士らのグループは、大日本住友製薬と京都大学との協働プロジェクトとして、低分子創薬、バイオ医薬品創薬に向けて第一期5年間のDSKプロジェクトを推進されており (図5)、その成果を期待したい。

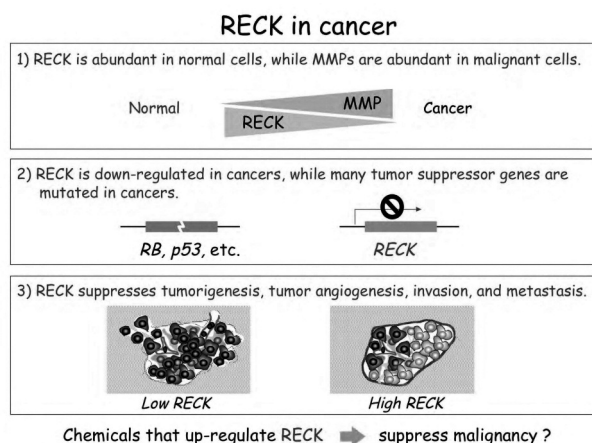


図 4

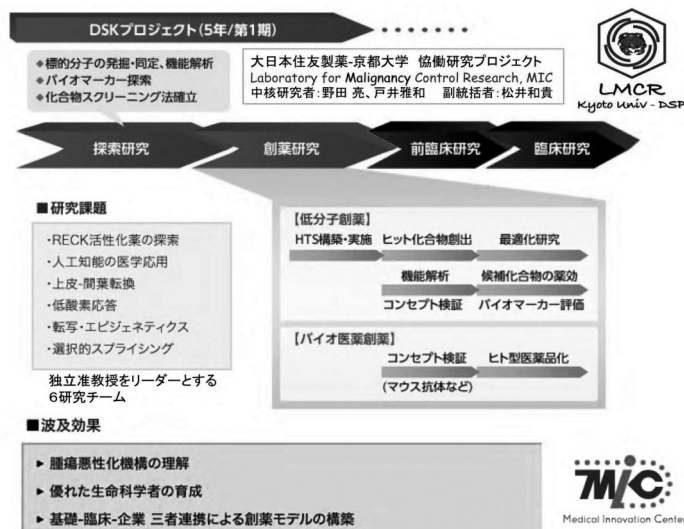


図 5



## Year in Review 1 キナーゼ阻害薬とその耐性化機構

モデレーター 武藤 誠 (京都大学大学院医学研究科  
生体防御医学遺伝薬理)

演者 藤田 直也 ((公財)がん研究会がん化学療法センター)

本発表では、近年加速されつつあるがん分指標的の同定と対象患者の層別化の為の診断技術の開発所謂Dx/Rx Codevelopmentの進捗状況などについてこの一年に話題になったトピックス、特に本年度の米国癌学会(AACR)米国臨床腫瘍学会(ASCO)で発表された報告が幾つか紹介された。例えば第二世代のALK阻害薬としてのLDK378(Novartis)については、本年3月にFDAがBreakthrough Therapyに指定していたが、crizotinib(Pfizer)耐性のNSCLCにも有効であるとの第一相試験結果が報告された。また、日本からAF802の(Chugai)第一・二相(24+46例)の治験結果が5月に発表され、約94%で腫瘍縮小効果があったと報告されている。また、AF802耐性変異についても報告があった。一方、ALKと類似のATPポケットを持つことが分かっているROS1の阻害薬がROS1-rearrangedの肺がんだけでなくALK fusionのNSCLCにも有効であることが報告された。

一方、Ret fusion変異としてKIF5B-RETがNSCLCだけでなく、一部の乳がんにも報告され、上記の分子標的治療薬の適応となることが示唆された。また、MAGI3-Akt3 fusionの乳がんにはAKT阻害薬が適用となるが耐性克服が一つの課題となろう。一方Her2陰性estrogen陽性の進行乳がんに対してCDK4/6 inhibitorであるpalbociclib(PD0332991, Pfizer)が有効との報告もあった。

本年度の新しい傾向として、第一世代標的薬で耐性となった腫瘍にも有効な新薬が報告されはじめたことで、CMLのimatinibやdasatinib耐性のAbl-T315I変異に対しても有効とされてきた

ponatinib (ARIAD) が実際の臨床治験で極めて効果的であることが実証された。



## Year in Review 2 mTORシグナルとがん幹細胞

モデレーター 畠 清彦 ((公財) がん研究会有明病院 血液腫瘍科)  
演者 平尾 敦 (金沢大学 がん進展制御研究所)

mTORは現在もっとも注目されている、抗がん剤抵抗性または耐性の機序であり、薬剤開発もさかんである。日本ではまだ腎臓がんしか承認されていないが、世界的には乳癌、pNETなど承認され、今後その他のがんでも承認が進行するだろう。一方AKTはperifosineの臨床試験が、大腸癌、骨髄腫と続けてnegative studyに終わり、どうなるかわからない。しかしまだバイオマーカーとしてリン酸化したAKTが用いられている事がある。平尾教授は、卒業大学が後輩になる関係もあって、以前より存じているが、講演は始めて伺った。まずmTORの名前の由来であるRapamycinの解説から、基礎に始まって多くの細胞内の生物学的作用、機序に関わっている事を概説され、白血病やglioblastomaの例を中心に、PTEN K/Oマウスでの発癌、シグナルがどうなるのかを説明され、ミトコンドリアなどにも影響を与えていることを自験例からも示された。T細胞性急性リンパ性白血病がmTOR依存性に増殖していること、ここは急性骨髄性白血病とは異なる事を解説された。臨床の私にもわかりやすかった。PI3K/HDACとのdual inhibitorなどの開発も行われており、今後さらに注目される。



## Year in Review 3 がんゲノム解析と分子標的治療

モデレーター 直江 知樹 (独立行政法人国立病院機構  
名古屋医療センター)

演者 油谷 浩幸 (東大先端研ゲノムサイエンス)

がん組織におけるゲノム変異あるいはゲノム脱制御に関する知見は、その著しいゲノム解析技術の進歩によって、急速に拡大しつつある。油谷先生は生命情報を統合解析し、疾患のメカニズムを統合的に理解することを目指されている日本を代表する研究者であり、このレビューに最もふさわしい演者である。

まず、がんゲノム研究の国際組織であるTCGA、ICGCのプロジェクトがリアルタイムで利用できるようになっていること、ゲノムワイドの解析技術が進歩しコストや時間が下がっていることから、がんゲノム研究は新たな変異の発見から、がん病態の理解や診断・治療への応用の時代へとさしかかっていることが紹介された。これまでに得られた知見から、ドライバー変異はがんの種類に比較的特徴的で、基本的にはがん遺伝子、がん抑制遺伝子、DNA integrity遺伝子の異常と理解され、がん治療のためのバイオマーカーとなりうるが、特に、前者を標的にいくつかの創薬が成功あるいは開発中であることも示された。また今日的な問題として、臓器によるゲノム変異の違い、腫瘍組織内での不均一性、腫瘍進展過程でのclonal evolution、epigeneticsを理解していくことの重要性を話された。例として、前立腺がん組織における変異の違いや、BRAFパドックス (BRAF変異陽性メラノーマのBRAF阻害剤に対する感受性と同じ変異を有する大腸がんの非感受性) にも触れられた。最終的には治療法は塩基情報にのみ頼ることなく、病理形態学、ゲノム、エピゲノムを統合させながら診断を深化させていく必要性を強調されたのは印象

的であった。言い換えればデータ収集よりもデータ解釈の時代であると言えるかもしれない。

我が国でも油谷先生らも参加されながらゲノムプロジェクトが進められており、日本人のがんゲノムデータも充実してこよう。きちんと臨床情報とリンクさせながら、がんゲノムの理解を深めつつ、個別化に向けた研究が必要であろう。





## Year in Review 4 エピジェネティクス創薬研究の流れと課題

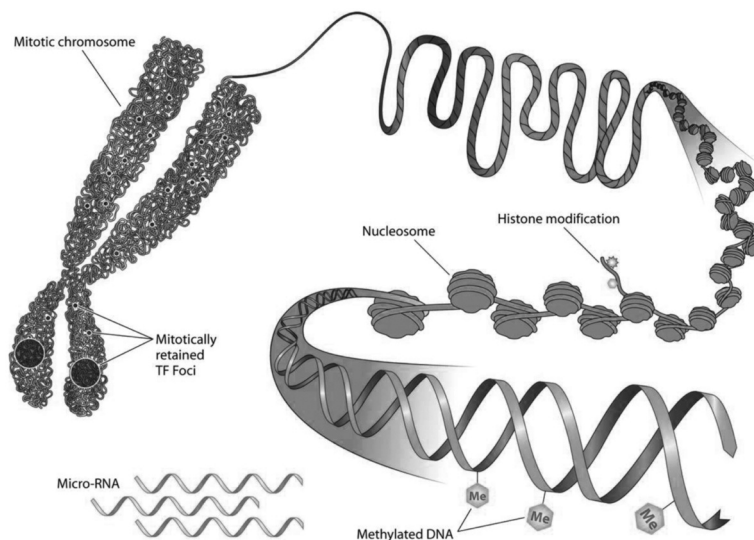
モデレーター 矢守 隆夫 (医薬品医療機器総合機構)  
演者 吉田 稔 (独立行政法人理化学研究所)

吉田稔先生は、本年度日本がん分子標的治療学会鶴尾隆賞を受賞されました。ご自身のホームグラウンドである化学遺伝学をベースに世界をリードする研究を展開され、がん分子標的治療研究領域へも強いインパクトを与え、本学術賞を受賞されたことに敬意を表し、心よりお祝い申し上げます。このYear in Reviewは、受賞の翌朝、エピジェネティクス分野の第一人者である吉田稔先生による講演です。以下に内容をご紹介します。

【背景】われわれの体を構成するそれぞれの細胞は同じセットのゲノム遺伝子を有するにもかかわらず、各組織で異なった遺伝子発現パターンが記憶され、細胞分裂を経てもそれぞれの形質が維持される。このようなゲノムDNAに直接書き込まれていない遺伝情報の継承をエピジェネティクスと呼ぶ。エピジェネティクスの本体は、クロマチンの後天的な化学修飾である(図1)。

これらの遺伝子発現の記憶は、DNA塩基配列そのものの変化ではないので、加齢やストレスなどの要因によって変化し、その異常が多くの疾患と関わっているのではないかと推定される(図2)。そうであれば、低分子化合物によってエピジェネティクスを制御できれば、疾患の治療や予防につながると期待される(図3)。

化合物によるエピジェネティクス調節の歴史は、1990年、トリコスタチンA (TSA) が特異的にヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) を阻害するという発見に始まる。以後、ヒストンアセチル化の重要性が明らかになっていくとともに、様々な構造のHDAC阻害剤が発見・合成され、医薬品としての開発も行われてきた。現在では2種類のHDAC阻害剤VorinostatおよびRomidepsinが米国FDAで悪性リンパ腫 (CTCL) 治療薬として認可され、化合物によるエピジェネティクス治療の流れがさらに加速された。



Mol Cell Biol, Vol. 30, No. 20, 4758-4766, 2010

図1 エピジェネティクスとは？

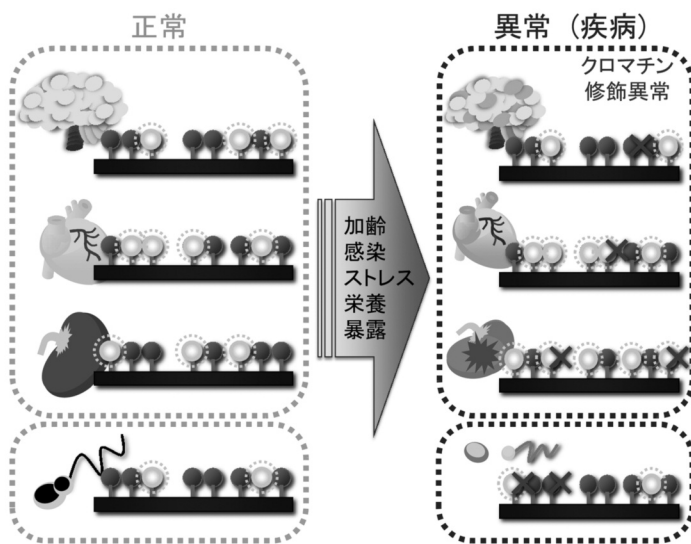
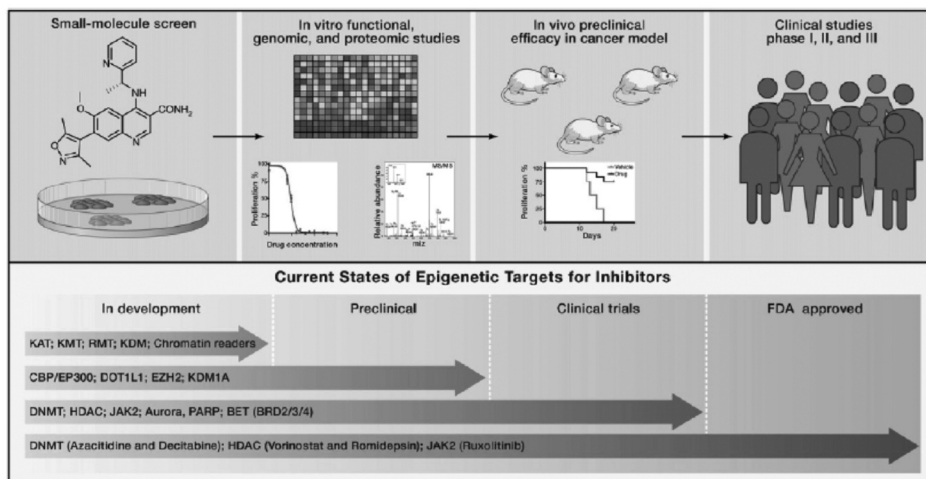


図2 疾患におけるエピジェネティクスの異常は新たな創薬標的に

【エピジェネティクス創薬】本講演では、主にヒストンの修飾によるエピジェネティクスの仕組みとそれに基づく創薬と展望が解説された。4種類のヒストン（H2A, H2B, H3, H4）の各2分子からなるコアヒストンは多様な翻訳後修飾を受ける（図4）。これらは一種の遺伝暗号情報として特定の染色体領域における遺伝子発現を制御しているものと考えられ、エピジェネティックコードとも呼ばれる。中でも最も古くから研究されているのはアセチル化である。これまでに多種類のアセチル化酵素（HAT）と脱アセチル化酵素（HDAC）が同定されており、それらがDNAまたはクロマチン結合因子によって特定のクロマチン領域にリクルート



Dawson MA & Kouzarides T, Cell 150, 12, 2012

図3 続々と登場するエピジェネティクス医薬品候補

Modification	Abbreviation	Reader Domains	Function
Acetylation	K-ac	Bromodomain/Tandem, PHD fingers	transcription, repair, replication, and condensation
Methylation (lysine)	K-me1, K-me2, K-me3	Chromodomain, Tudor domain, MBT domain, PWWP domain, PHD fingers, WD40/β propeller	transcription and repair
Methylation (arginine)	R-me1, R-me2s, R-me2a	Tudor domain	transcription
Phosphorylation (serine and threonine)	S-ph, T-ph	14-3-3, BRCT	transcription, repair, and condensation
Phosphorylation (tyrosine)	Y-ph	SH2 <sup>a</sup>	transcription and repair
Ubiquitylation	K-ub	UIM, IUIM	transcription and repair
Sumoylation	K-su	SIM <sup>a</sup>	transcription and repair
ADP ribosylation	E-ar	Macro domain, PBZ domain	transcription and repair
Deimination	R→Cit	unknown	transcription and decondensation
Proline isomerisation	P-cis↔P-trans	unknown	transcription
Crotonylation	K-cr	unknown	transcription
Propionylation	K-pr	unknown	unknown
Butyrylation	K-bu	unknown	unknown
Formylation	K-fo	unknown	unknown
Hydroxylation	Y-oh	unknown	unknown
O-GlcNAcylation (serine and threonine)	S-GlcNAc; T-GlcNAc	unknown	transcription

Modifications: me1, monomethylation; me2, dimethylation; me3, trimethylation; me2s, symmetrical dimethylation; me2a, asymmetrical dimethylation; and Cit, citrulline. Reader domains: MBD, methyl-CpG-binding domain; PHD, plant homeodomain; MBT, malignant brain tumor domain; PWWP, proline-tryptophan-tryptophan domain; BRCT, BRCA1 C terminus domain; UIM, ubiquitin interaction motif; IUIM, inverted ubiquitin interaction motif; SIM, sumo interaction motif; and PBZ, poly ADP-ribose binding zinc finger.  
<sup>a</sup>These are established binding modules for the posttranslational modification; however, binding to modified histones has not been firmly established.

Cell 150, 12, 2012

図4 多様なヒストン修飾

されることにより、可逆的かつ部位特異的にアセチル化レベルを制御している。ヒストンアセチル化は主として転写促進に働くのに対し、メチル化は転写に対して正と負の両方の作用を持つ。いずれの場合にもメチル化ヒストンを認識するタンパク質によってメチル化情報が読みとられているものと考えられている。そのほか、リン酸化、ADP-リボシル化、ユビキチン化、SUMO化といった多彩な翻訳後修飾を受けるが、アセチル化、メチル化を含めたこれらの翻訳後修飾が互いに協調してネットワークを形成していることがわかりつつある。すなわち、エピジェネティックコードの書き込み、消去、読み取りを制御するこれらの酵素群が、エピジェネティクス創薬のための標的分子となる（図5）。がんで、これらの酵素群で種々の異常があることが知られている。たとえば、Bリンパ腫等ではヒストンH3K27メチル化酵素EZH2の活性型変異が見つかり、異常なメチル化亢進が見られる。エピジェネティクス創薬として抗がん活性を示す種々の阻害剤が紹介された。以下に最近開発中のものを抜粋する。

【種々のエピジェネティクス酵素阻害剤】  
HDAC はヒトで18種類同定され、クラスI~IIIに分けられる。クラスI、IIについては活性中心の亜鉛を作用点とする阻害剤が Vorinostat、Romidepsinをはじめ多数開発されている。クラス

IIIの酵素は酵母Sir2に相同性を持ち、NAD<sup>+</sup>を基質としてニコチンアミドを副生成物とする。寿命や代謝制御に関わるとして注目されている。SIRT1/2阻害剤Tenovin-6は、慢性骨髄白血病のアポトーシスを誘導する。HAT阻害剤としては、p300HATの阻害剤C646がある。ヒストンメチル基転移酵素に関しては、G9aの阻害剤UNC0638、EZH2の阻害剤EPZ005687、Dot1Lの阻害剤EPZ004777などが、一方、ヒストン脱メチル化酵素については、LSD-1の阻害剤S2101、JmjCの阻害剤2-HGなどがある。読み取りタンパク質については、ヒストンのアセチル化リジンを認識し、制御タンパク質を集めてクロマチン構造や遺伝子発現を制御する機能が知られているBRD4プロモドメインの阻害剤としてJQ1、GSK525762が開発中である。

エピジェネティクス創薬のための戦略として、適切な標的エピジェネティクス因子の特定、簡便な活性評価系の開発とそれを用いたHTS、評価のための細胞パネル・酵素パネル、化合物ライブラリーと創薬化学（産学連携）が重要である（図6）。さらに、理研の創薬基盤についての紹介もなされた。

以上、エピジェネティクス創薬研究の流れと課題について、たいへんわかりやすく解説していただき現状が良く理解できました。吉田稔先生の一層のご活躍を期待しております。

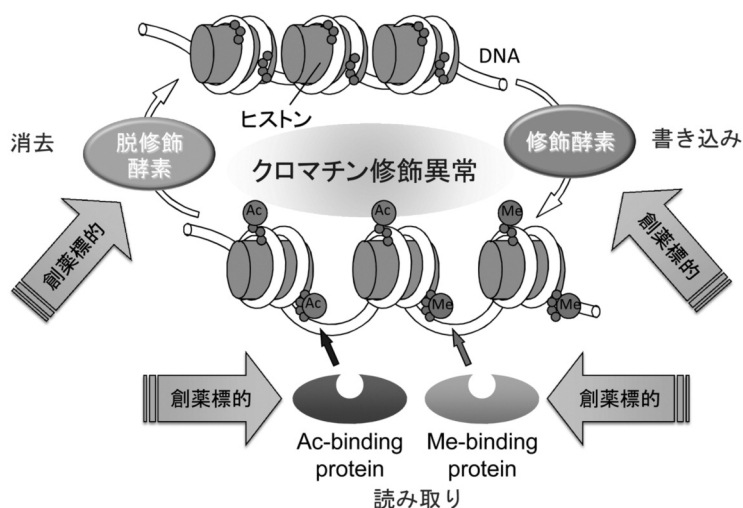


図5 エピジェネティクス創薬のための標的分子

- ✓ 適切な標的エピジェネティクス因子の特定
- ✓ 簡便な活性評価系の開発とそれを用いたHTS
- ✓ 評価のための細胞パネル・酵素パネル
- ✓ 化合物ライブラリーと創薬化学（産学連携）

図6 エピジェネティクス創薬のための戦略



## Year in Review 5 分子イメージング：分子イメージング研究の流れ

モデレーター 平岡 真寛 (京都大学大学院医学研究科)  
 演者 近藤 科江 (東京工業大学大学院生命理工学研究科)

分子イメージングは、細胞や分子レベルでの生物学的・生化学的プロセスを非侵襲的に生体イメージングする技術であり、生命機能の統合的理解に道を開くとともに、がん分子標的治療においては、治療標的分子の可視化という観点から非常に関連が深い重要な研究分野である。

本Year in Reviewでは、本年度の日本分子イメージング学会大会長を務めた近藤より、まず、分子イメージング研究における世界各国の情勢と研究内容の動向について、世界分子イメージング学会 (World Molecular Imaging Congress : WMIC) でのデータに基づき説明があった。日本における分子イメージング研究は、欧米に比べて規模が小さく、アジアにおいても韓国が日本をしのぐ勢いで研究が進んでいることが報告された (図1)。

次に研究内容についての報告があった。研究分野は、「イメージング機器・技術開発」、「プローブ開発」、「臨床評価」の3分野に大別でき、いずれの分野でも疾患対象としてはがんが約60%でトップであり、続いて脳、心臓の機能や疾患を対象とした研究が進められている。「イメージング機器・技術開発」では、現在得られている体内の情報をより正確に、詳細に、安全に、非侵襲的に収集することと、現在見えないものを見る新たな機器・技術開発を目的として、様々な診断機器の長所を活かし、欠点を補う診断機器の融合化 (マルチモーダルイメージング) 研究が盛んに行われており、最近のトピックとしては、PET-RMI複合機が研究段階から臨床現場への導入が始まり、臨床評価データが報告され始めている。光イメージング研究は、この10年で

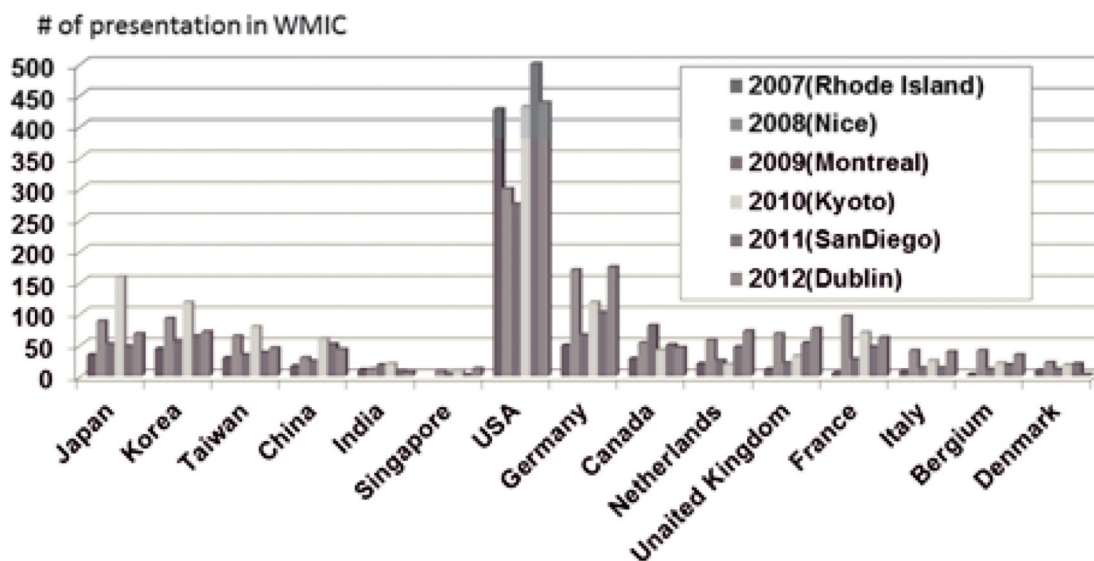


図1 WMICでの発表演題数

最も大きな展開をみせた分野で、当初は小動物を対象とした非侵襲的イメージング機器を用いたプローブ開発や薬剤評価研究が多かったが、最近では開発された光イメージングプローブの臨床応用に関する研究が増えてきた。臨床においては、光の利用は、内視鏡や術中での疾患部位の可視化に留まっているものの、国内外で臨床治験が進められている。また、機器の複合化により、光を使ってより体内深部を非侵襲的に観る機器・技術開発研究も進められており、分子イメージング研究の一つのコアとなっている。プローブ開発は、光に続いてPETプローブの研究がさかんで、一時期の抗体や標的特異ペプチド

などの研究に代わって、がん細胞特異的代謝を対象としたものにシフトしてきている。臨床評価では、約70%がFDG-PETであり（図2）、新規のPETプローブの研究報告も少ないながら出てきている。

分子イメージング研究は多岐にわたり、薬剤の体内動態を観察するだけでも、標識法、機器・技術、画像化技術、評価技術など様々な研究成果を結集する必要がある。更なる分子イメージング研究の発展により、分子標的治療薬の適切な評価が迅速に実施され、臨床応用への道を強力にサポートしてくれることが期待される。

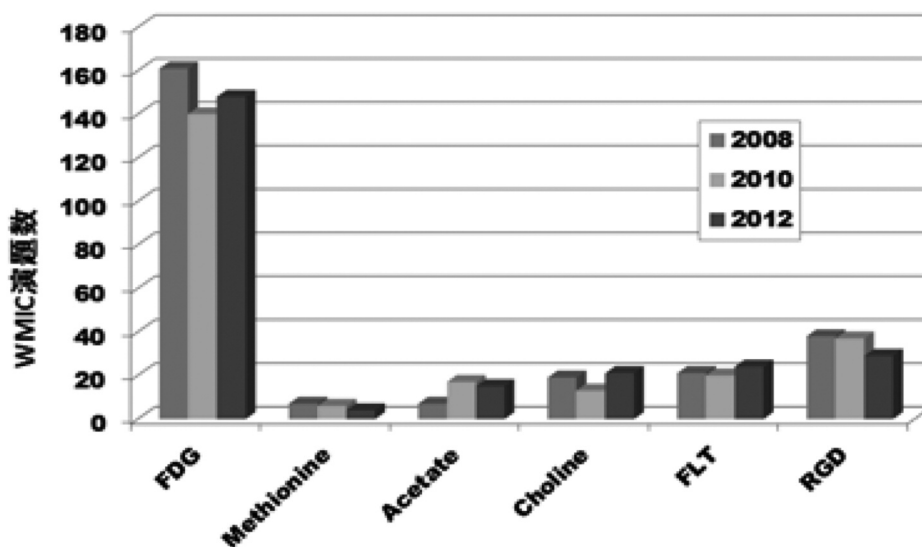


図2 PETプローブ評価研究  
5演題以上のプローブを示した FLT: [18F] fluoro-thymidine



## Year in Review 6 細胞内ストレス： がん細胞の特徴的代謝とストレス応答

モデレーター 河野 公俊 (産業医科大学)

演者 富田 章弘 ((公財)がん研究会 がん化療センター)

学会最終日のYear in review最後はがん研化学療法センターの富田先生による講演であった。講演内容は1.がんの代謝異常とストレス、2.ERストレスとUPRの最近の話題、3.ERストレスと分子標的治療で、内容は直近の文献までフォローされ、かつ明快にレビューされた。

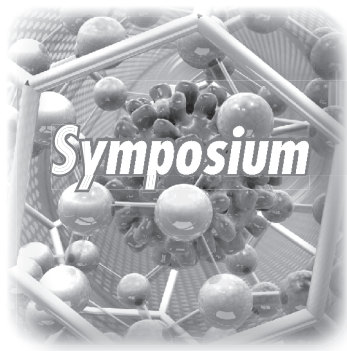
がんのメタボローム解析は最近のトピックスであるが、まず、がん細胞の特徴的糖代謝と栄養シグナル伝達を示され、固形がんの特徴である、グルコース飢餓などの栄養飢餓と低酸素環境が今回の講演の話題である細胞内ストレスを誘導することを紹介された。細胞内ストレスの代表は、ミトコンドリアを介する酸化ストレスと、ERストレスであることから、これらに対する適応応答としてのUnfolded Protein Response (UPR)の話題を解説された。UPRは、小胞体に蓄積した異常蛋白質を減少させ、小胞体機能を回復させることによって、ストレス下での細胞生存に寄与するという細胞内応答システムである。自身の研究成果を含め、このグルコース飢餓で活性化されるUPRには小胞体と接着形成するミトコンドリアが鍵を握ることが紹介された。

次にUPRの最近の話題の論文として、ERストレスを介したオートファジーが腫瘍増殖を促進すること、この責任分子の一つがERストレスセンサーのPERKであることを紹介した。また、最近注目されているマイクロRNA (miRNA)のなかにUPRのシグナルネットワーク分子群に関わっているmiRNAが数多く報告されてきていることを示された。特にPERK依存性で*chop*発現を制御するmiR-211の論文を一例紹介された。

最後にERストレスを介する細胞死を誘導する薬剤Vemurafenib、そして抗腫瘍・抗血管新生活性を持つ新規のPERKキナーゼ阻害剤GSK2656157がこの分野の有望な分子標的薬として報告されていることを紹介された。

先生自身もUPRを抑えることががん治療のアプローチのひとつであることを、本学会でも常々報告されており、自身の研究成果に裏付けられたYear in reviewであった。

現在、増殖システムを主にターゲットとする分子標的薬の分野はキナーゼ阻害剤一辺倒であり、臨床ではもう既に耐性の対応に追われ始めている。がん細胞に数多く内在するストレス応答システムはがん細胞の生存戦略に利用されている。今回の先生のご講演を拝聴し、ストレス応答システムに関わるキナーゼ以外の分子にも着目していく必要を強く感じた。今後この分野からも有望な分子標的薬候補が出現することを期待していきたい。



## シンポジウム 1 新規創薬 Checkpoint阻害剤・ 細胞内シグナル阻害剤

モデレーター 石川 冬木 (京都大学大学院生命科学研究科)  
清宮 啓之 ((公財)がん研究会がん化療センター)

本セッションでは、細胞周期チェックポイントやシグナル伝達の阻害剤を中心に、基礎もしくは創薬のレベルで進展が著しいトピックスに焦点を当てた。

清宮啓之博士(がん研究会)は、グアニン4重鎖(G-quadruplex: G4)を安定化する天然化合物Telomestatinが、グリオーマ幹細胞の増殖を強力に抑制し、マウス同所移植モデルでも治療効果を発揮することを報告した。Telomestatinはこれまでテロメラーゼ阻害剤として注目されてきたが、今回、転写調節領域にG4形成配列を持つ遺伝子の発現を抑制することが示された。例として、がん遺伝子c-Mybはグリオーマ幹細胞で高発現していたが、本薬剤によって転写レベルが低下した。幹細胞性を消失した非幹グリオーマではc-Mybの発現は低く、本薬剤の選択性が支持された。博士らはこれらの知見をふまえ、合成G4リガンドとして大環状ポリオキサゾール化合物の開発を進めている。難治グリオーマ治療薬の開発に向けた今後の展開が期待される。

中山敬一博士(九州大学)は、生命ネットワークの複雑性を理解するための革新的技術としてiMRM法を紹介した。iMRM法では、抗体を使用せずに数万種類のタンパク質を超高感度で絶対定量することが可能である。中山博士は、近年注目されているがんの代謝系を解析の例に挙げ、正常細胞とがん細胞における全代謝酵素および代謝物を絶対定量した。システム生物学的手法を取り入れてデータ解析した結果、がんに

おける代謝シフト、すなわちワールブルグ効果を誘起する鍵因子を同定することに成功した。これらの技術は、90年来の謎であった同効果をはじめ、生体内反応の俯瞰的理解に有用であるばかりでなく、新たながん分子標的薬と期待される代謝酵素阻害剤や細胞周期阻害剤などのPOC研究にも応用可能である。

渡辺信元博士(理化学研究所)は、タンパク質間相互作用阻害物質のハイスループット探索について報告した。博士らが着目したのは、タンパク質のリン酸化によって制御されるタンパク質間相互作用であり、具体的には、①分裂期キナーゼPlk1のPolo boxドメイン、②細胞周期調節因子Skp2およびp27Kip1のリン酸化依存的結合を制がん作用点と仮定した。これらの結合を蛍光タンパク質でモニタする系を構築し、阻害物質を同定することに成功した。これらの物質はがん細胞に対してそれぞれ、Plk1の活性化阻害によるM期遅延、p27Kip1の分解阻害によるG1期停止をもたらす、制がん創薬シーズとなる可能性が示唆された。本探索技術は、酵素活性を持たない標的分子の阻害剤開発にも大きな威力を発揮すると期待される。

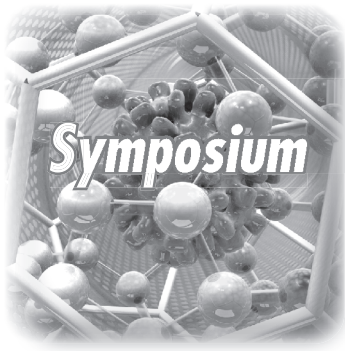
中井龍一郎博士(協和発酵キリン)は、M期キネシンEg5阻害剤Litronesib/LY2523355の研究開発に関して報告した。まず、Litronesibはがん細胞のM期停止およびその後の細胞死をもたらすこと、前臨床ゼノグラフトモデルで広範な制がん治療効果を示すことが紹介された。本薬剤は既

存の微小管標的薬剤と異なり、微小管動態には影響を与えず、したがって神経毒性を回避することができた。ヒト第1相試験の結果、皮膚生検においてヒストンH3のリン酸化とEg5のレベル上昇が確認され、本剤の薬力学的効果が確認された（海外ではEli Lillyが本薬剤を開発）。現在、他社も含めて複数のEg5阻害剤が治験に移行しており、今後、微小管を標的としないM期作用性抗がん薬の臨床上の真価が明らかになると思われる。

有馬好美博士（慶應義塾大学）は、EMT制御因子ZEB1の発現を阻害する物質の探索から、CDK4/6阻害剤Palbociclib/PD0332991を同定した。博士らは、RBの低下がZEB1の発現を介してEMTを誘導することをすでに報告していた。これと一致し、ZEB1の発現は予後不良と相関する。PalbociclibはZEB1を枯渇させたときと同様、がん細胞の増殖・浸潤を低下させ、ゼノグラフト腫瘍の増殖を抑制した。一方、博士らはCDK阻害因子p16の発現低下がER陰性乳がんにおけるがん幹細胞の割合を上昇させることを見出した。同細胞にPalbociclibを処理するとがん幹細胞の割合が減少したことから、本薬剤はがん幹細胞標的薬としても有望である。すでに国内外で治験が進んでおり、FDAのBreakthrough Therapyにも指定され、注目が集まっている。

セッション中、各演題で取り上げられた分子の機能や化合物の作用点にそれぞれ新しい発見があり、これらをもとに新たな生物学的概念や治療戦略が提唱されていたのが印象的であった。今後、がん幹細胞や代謝など、ドライバーがん遺伝子とは異なる分子イベントも重要な創薬シーズとなってくるであろう。一方、独自のテクノロジーを駆使し、従来の手法では成し得なかった標的分子の同定、ヒット化合物の同定を成し遂げている先端研究に感銘を受けた。演者の方々に感謝申し上げたい。





## シンポジウム 2 新規分子標的薬と創薬基盤

モデレーター 酒井 敏行 (京都府立医科大学 分子標的癌予防医学)  
掛谷 秀昭 (京都大学大学院薬学研究科  
医薬創成情報科学 システムケモセラピー)

本学術集会のテーマである「分子標的治療の最前線と新薬開発—基礎と臨床のcoproduction—」に関連して、本シンポジウムは、分子標的抗がん剤開発の基盤となりうるプラットフォーム構築や臨床試験段階あるいは上市された分子標的抗がん剤の開発に焦点をあてて開催された。特に、キーワードとしては、天然物創薬、ケミカルバイオロジー、細胞内代謝、耐性克服、微小管ダイナミクス、RB再活性化などである。

長田ら(理研・ケミカルバイオロジー)は、細胞形態とプロテオームを指標にした新規抗がん剤の分子標的予測のためのプラットフォームの確立と応用に関して発表した。分子標的既知の多数の化合物が特定の細胞に対して引き起こす細胞形態をカタログ化したデータベース(MorphoBase)を構築し、作用機構未知の化合物が誘導する形態変化をMorphoBaseと比較することにより作用機構・標的分子を推定した。さらには、別途、さまざまな化合物処理による細胞内プロテオーム変動を二次元電気泳動法(2D-DIGE)で解析し構築したデータベースと比較することで作用機構・標的分子の予測精度を上げている。今後、これらのプラットフォームは、作用機構未知の化合物の分子標的探索・同定に大いに威力を発揮することが期待される。

曾我(慶大・先端生命研)は、キャピラリー電気泳動—質量分析法(CE-MS)を用いたメタボローム解析に関するプラットフォームの確立とがん特異的な代謝経路の解析に関して最近の成果

を発表した。クエン酸回路のフマル酸ヒドラターゼ(FH)をコードする遺伝子の変異は腎がんなど多様ながんを誘発するが、確立したメタボローム解析手法によってがん抑制遺伝子であるFH遺伝子の変異で蓄積したフマル酸がNrf2を介して酸化ストレス防御遺伝子群の発現を調節すること、フマル酸がKeap1のシステイン残基に結合しNrf2の分解を抑制することなどを明らかにするとともに、フマル酸が多くのタンパク質を同様に修飾することを明らかにした。本メタボローム解析手法は、今後、がん化学療法の標的となりうる代謝経路の探索・同定などへの貢献が期待される。

岡本(九大病院・呼吸器科)らは、EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌におけるEGFRチロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)に対する耐性克服法としてIAPs (Inhibitor of Apoptosis Proteins)ファミリーの一つであるsurvivinの阻害剤が有効であることを発表した。PTEN欠失によりEGFR-TKI耐性を獲得したEGFR遺伝子変異陽性細胞株において、EGFR-TKIとsurvivinを標的とした分子標的抗がん剤YM155を併用することで、survivin発現の低下およびアポトーシスが誘導され、EGFR-TKI耐性克服にsurvivin阻害剤が有効であった。現在、医師主導臨床試験として、ErlotinibとYM155併用の第I相試験が行われている。

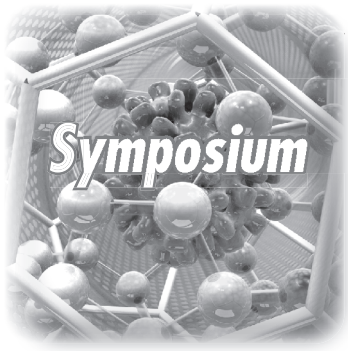
高瀬(エーザイ・オンコロジー創薬ユニット)は、エーザイにより開発されたユニークな微小管阻害剤であるEribulinの作用機構に関する報告

を行った。Eribulinはクロイソカイメン由来の海洋天然物のアナログである全合成抗がん剤で、実臨床においても既に転移性乳がんで使用されている。このEribulinはtaxane類による重合安定化や、vinka alkaloid類による重合阻害とは異なり、脱重合に影響を与えない重合阻害を起こすことが知られていた。その後の研究により微小管の伸長端に存在するGTP結合型tubulinへの結合優位性が特徴的であることが明らかとなってきた。この従来とは異なる微小管阻害様式を持つことを手掛かりとして、今後、本薬剤の他の悪性腫瘍への適応を含めた応用が期待される。

酒井（京都府医大・分子標的癌予防医学）は、種々の分子標的薬が最終的に癌抑制遺伝子RBをタンパク質レベルで再活性化することから、逆にRBを再活性化する物質を網羅的にスクリーニングする方法を考案し、製薬会社と共同でスクリーニングを行ってきた。その中で、RBタンパク質を活性化型にするCDK阻害因子の一つであるp15の発現を増強させるスクリーニングをJT医薬総合研究所に提案し、新規MEK阻害剤trametinibを見出した。このtrametinibは進行性BRAF変異メラノーマ患者を対象に、今年の5月に米国FDAによりMekinistという商品名で認可され、これらの経緯に関して発表した。このRAF/MEK経路は種々の悪性腫瘍において活性化されていることから、今後、本薬剤が他の悪性腫瘍へも応用されることが期待される。

分子生物学の進歩により、ようやく発がん機構の主要部分は明らかにされてきたものの、まだ各標的に対する最善の分子標的薬が臨床に出てきたとは言い難い。そのスクリーニング方法には、大きく分けて、cell-free assayとcell-based assayがあるが、多くの製薬会社は、cell-free assayで薬剤を見出してきた。もちろん、この方法で良い薬剤が見出されることも多いが、今回の発表にもあったように、アカデミアの研究者が創意工夫して確立してきたcell-based assayは標的

子全体を標的とするため、アロステリックでユニークな薬剤を得る可能性も高い。したがって、今後は本学会が中心となり、益々協調的な産学連携研究を行い、多くの日本発のがん分子標的薬を世に出していくことを期待している。



## シンポジウム 3 バイオマーカー

モデレーター 石岡千加史 (東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学)  
西尾 和人 (近畿大学 医学部ゲノム生物学)

本シンポジウムでは、バイオマーカーを取り上げたが、最先端discovery研究から臨床応用を見据えた研究まで紹介された。

国立がん研究センター柴田らは、RNAシーケンシングによる融合遺伝子同定というテーマで、彼らが次世代シーケンサーを用いたRNAシーケンシングにより同定した、RET、ROS1融合遺伝子発見からそれら融合遺伝子の機能解析・発がんメカニズム解析の一連の研究結果が報告された。臨床サンプルを用いた解析によりその頻度も明らかにした。本研究のアプローチは、バイオマーカー研究・discovery研究の成功例であり、同発見が治療への応用へ直結するような知見である。

バイオマーカー研究の進展、臨床応用へ向けでは、様々なハードルが存在すると考えられるが、臨床サンプルの質および量の問題、さらに腫瘍heterogeneityは常に議論される。許容される臨床サンプルをいかに集積し解析するかという点は重要な課題である。

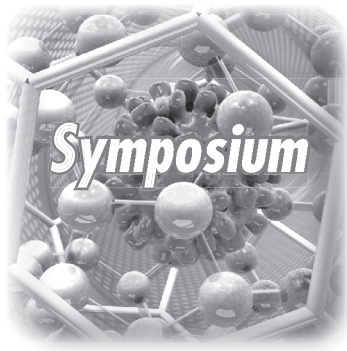
国立がん研究センター柴田らはNGSを用いたディスカバリーには主に凍結サンプルを用いているが、前向き臨床試験付随的研究におけるバイオマーカー研究においては、より非侵襲的な方法が求められている。国立がん研究センター小泉らは、circulating tumor cellのツール開発の現況を報告した。トラップしたCTCをソーティングし遺伝子解析を実施することがもともとめられており、感度及び特異度、EGFR、PI3K等の変異検出

が可能なことを報告した。今後臨床的有用性を証明する大規模試験に移行すると思われる。

近畿大学坂井らは、西日本がん研究機構で実施中の肺癌レトロスペクティブサンプルに対し、Sequenom社MassArrayやNGSのプラットフォームを用いた体細胞変異解析及びmultiple gene expression解析研究のfeasibilityを報告した。特に5年～10年前の生検FFPEサンプルを用いた際の良好なsuccess rateが示され、今後のmultiplex診断薬開発にむけての基礎的データが示された。これらは、実臨床におけるmultiplex診断が求められる時代にあって、臨床医にとり興味を引き、議論された。

最後にSRL社蝶野はコンパニオン診断に用いられる臨床検査の現状について、現場の立場から様々な問題とその解決にむけてのアプローチが報告された。保険償還のタイミングと体外診断薬の有無、複数のプラットフォームを有する場合の選択の問題、サンプルの質・量と品質保証homebrew検査のライセンス等の問題が呈示された。また、multiplex診断が急速に進んでいる実情も紹介され、コンパニオン診断時代の研究者側の意識の高まりが必要なが呈示された。

コンパニオン診断の進展は、分子標的治療の発展に必須と考えられている。臨床応用を見据えた場合、臨床サンプルを用いることの意義と精度管理が重要であることが改めて浮き彫りになった。引き続き議論すべきテーマと考えられた。



## シンポジウム 4 がん免疫療法の新展開

モデレーター 上田 龍三 (愛知医科大学 腫瘍免疫寄附講座)  
平家 勇司 (独立行政法人 国立がん研究センター  
早期・探索臨床研究センター)

現在のがん免疫療法の最大の課題は、実臨床における奏効率の低さにあると言っても過言ではない。この命題を克服するために、基盤がん免疫研究としての多角的なアプローチがなされている(表1)。この近年急速な展開を見せるがん免疫療法のトピックスとして、T細胞レセプター遺伝子導入リンパ球(TCR-T)療法と免疫抑制解除抗体(抗CTLA-4並びに抗PD-1抗体)療法、並びに抗CCR-4抗体療法を取り上げた。

最初に、三重大学の池田裕明博士より、TCR-T療法の免疫学的作用機序の説明と、博士らが行っているMAGE-A4に対するTCR-T療法の第I相試験における安全性と、臨床薬理学的解析の結果が紹介された。現時点では、標準治療耐性の

進行症例を対象としており、あきらかな有効性は認められていない。現在、より高い有効性を得るために、シクロフォスファミドを前投与したのちTCR-Tを投与する試験を実施していること、さらに、siRNAの技術を用いてリンパ球が元来持っているTCRをknock downし、導入TCRの発現をより強化したTCR-Tを用いた臨床試験を準備中であることを報告した。池田博士は、TCR-Tのほかに、Chimeric Artificial Receptor 遺伝子導入リンパ球(CAR-T)療法が今注目を集めていることも紹介した。

続いて、免疫抑制解除抗体に関連する2題が発表された。京都大学の竹馬俊介博士は、PD-1/PD-L1経路がリンパ球の活性を抑制するメカニ

### がん免疫療法の課題克服

課題:がん病巣における免疫細胞浸潤は、予後(良好)因子であるが、現段階での免疫療法の奏効率は低い点が最大の課題。

#### 課題克服の対策

1. がん特異免疫の増強
    - 1)より有効ながん抗原の探索
    - 2)樹状細胞の効率的活性化
    - 3)新アジュバントの開発
  2. CTL移入療法の改善(特異的CTLの増強・増幅)
    - 1)T-cell receptor(TCR)遺伝子療法
    - 2)chimeric antigen receptor(CAR)遺伝子療法
  3. T細胞機能低下対策  
免疫チェックポイント分子(CTLA-4/B7、PD-1/PD-L1など)に対する抗体療法など
  4. 免疫制御  
Tregの除去療法: 抗CD25, 抗CCR4抗体療法など
- 上記4項目の対策を基盤とした科学的で統合的な免疫療法が、近き将来に確立されることが期待されている—

表 1

ズムを紹介した。さらに、腫瘍は悪性化・増殖するに伴いPD-L1を発現することと、高発現の腫瘍を持つ患者ほど予後が悪いという疫学データを示し、これに基づいて、抗PD-1抗体を用いたがん治療の発想に至ったことを紹介した。さらに、腫瘍内に浸潤した免疫担当細胞から産生されるInterferon- $\alpha$ は、直接的抗腫瘍効果や免疫担当細胞賦活を促す一方、浸潤リンパ球のPD-1の発現を誘導し免疫抑制方向にも誘導することを報告した。引き続いて平家は、抗CTLA-4抗体と抗PD-1抗体の臨床開発の現状を紹介した。まずは、日本における治験の進行状況を紹介したうえで、先行する米国での臨床試験とそれに付随した免疫モニタリングの結果を、NEJMや米国臨床腫瘍学会(ASCO)での報告をまとめる形で紹介した。中でも、本年のASCOで注目を集めた、抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体の併用試験において、Concurrentな併用で高い腫瘍制御能が示され、その効果が腫瘍におけるPD-L1の発現状況に関係しないこと、ICOS陽性の活性化Tリンパ球が増加していること、これらの効果は両抗体のSequentialな使用では認められないことを紹介した。(図1)さらに、抗CTLA-4抗体療法における効果予測マーカーとして、MDSCが有望であるとの報告があ

ったことも併せて紹介した。抗CTLA-4抗体並びに抗PD-1抗体の臨床試験は、米国を中心に数多く進められており、今後数年間で多くの結果が出てくることが期待される。

次に、名古屋市立大学の石田博士がわが国発の抗体医薬である抗CCR4抗体(モガムリズマブ)のTranslational ResearchをOverviewした。その中では、1999年のマウスCCR-4抗体の作成、ATLやPTCLにおけるCCR4発現解析、そしてヒト化抗体の作成、脱フコシル化によるADCC活性の増強、そしてATL臨床試験への一連の流れを紹介した。我が国は、海外からの導入品が多く、基礎から前臨床・非臨床、臨床試験までの一連の開発の流れをつぶさに知る機会は少ないため、今後の我が国におけるバイオ医薬品開発を行う際の成功モデルとなると考えられた。モガムリズマブはATLに対する治療薬として既に承認されているが、CCR-4分子は固形腫瘍に浸潤している抑制性T細胞(Treg)にも発現していることから、Treg除去を目的とした固形腫瘍に対する新たな免疫賦活療法にもモガムリズマブが有効である可能性があり、既にその医師主導治験が始まっていることも紹介した、

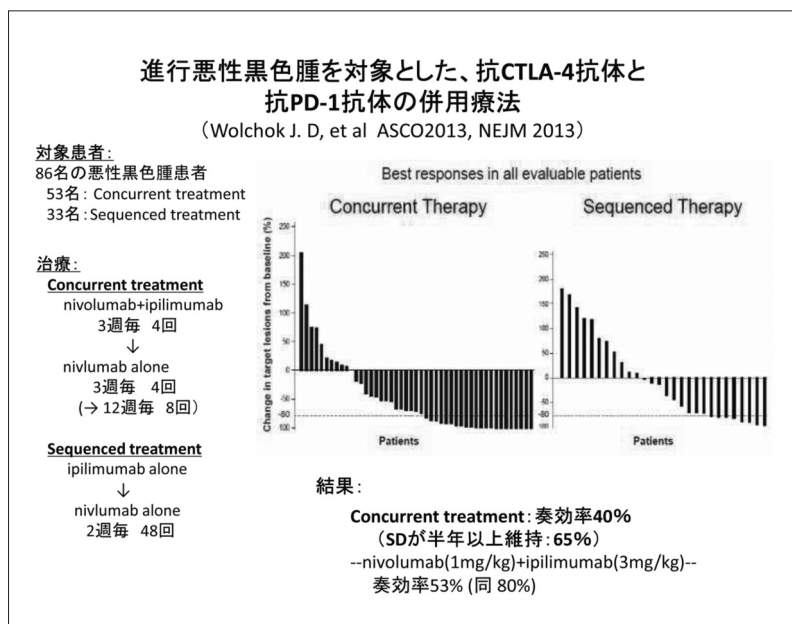


図 1

石田博士に引き続いて、福岡大学の石塚賢治博士より、「モガムリズマブのATLに対する国内第Ⅱ相試験」(図2)、「CCR4陽性PTCLおよびCTCLに対する国内第Ⅱ相試験」および、「未治療ATLに対するモガムリズマブ併用mLSG15とmLSG15とのランダム化第Ⅱ相試験」(表2)の結果を報告した。その中で、モガムリズマブの単独療法に加え、今後は他の化学療法との併用

療法による、より高い治療効果が期待できることが示された。

最後に、発表者による総合討論が行われ、免疫療法はこの数年で腫瘍内科医の間でも注目される治療法となっていること、我が国においても科学的に開発を進めていくことが重要であることが、共通認識として示された。

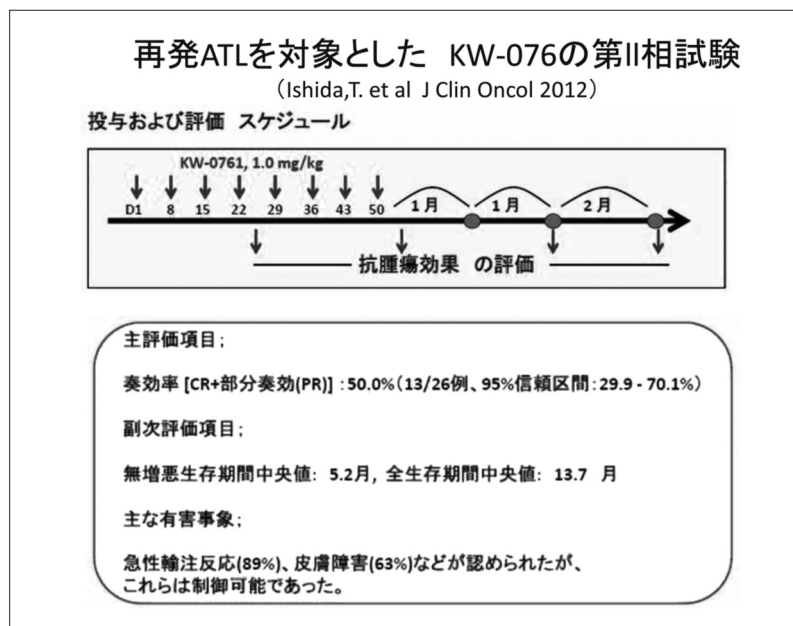


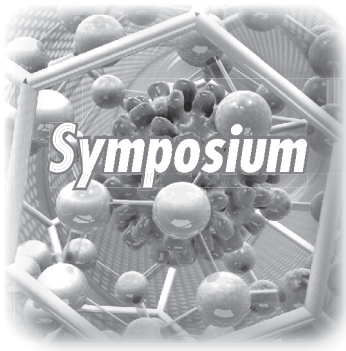
図 2

### 未治療ATLに対するモガムリズマブ併用mLSG15とmLSG15のランダム化第Ⅱ相試験

(Ishida,T. et al ASCO2013)

	mLSG15 +mogamulizumab (n=29)	mLSG15 (n=24)
CR (95% CI)	52 % (33-71)	33 % (16-55)
ORR (95% CI)	86 % (63-96)	75 % (53-90)
acute type	55 %	29 %
lymphoma type	50 %	43 %
UF chronic type	33 %	0 %
Medium PFS (CI)	259 days (197-)	192 days (147-)
Medium OS (CI)	not reached	not reached

表 2



## 特別シンポジウム 基礎から臨床への新展開

モデレーター 大津 敦 (国立がん研究センター 東病院)  
間野 博行 (東京大学大学院医学系研究科 細胞情報学)

がん基礎研究の成果が直接臨床試験・薬剤開発にフィードバックされる時代が既に訪れており、我が国においても、基礎研究およびPOC取得のあり方、さらには臨床試験のデザイン法等について大きなパラダイムシフトが進行している。

まず東京大学の間野博行によって基礎研究者の立場から、がん治療薬開発に資する治療標的の同定の試みが紹介された。間野らは「それぞれのがん種における本質的な発がん原因遺伝子を同定することが治療効果の高い分子標的薬開発に直結する」と仮定し、発がん能を有する遺伝子をスクリーニングする技術を開発したことが紹介された。さらにそれを用いて肺腺がんからEML4-ALK融合型チロシンキナーゼを同定した(図1)。同発見を元に数多くのALK阻害剤が開発され、既に国内外で承認され実臨床に応用されたものもある。またEML4-ALK以外にも融合型ROS1チロシンキナーゼ、さらには活性型RAC1/RAC2変異体の発見など、同様な治療標的の同定が紹介され、新たな臨床試験へと結実しつつある。

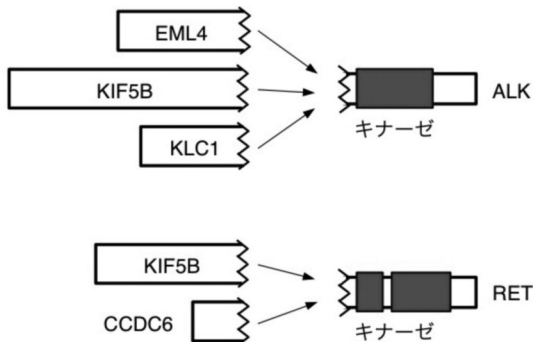


図1 肺がんにおける融合型キナーゼ

国立がん研究センター研究所の河野隆志は、次世代シーケンサーを用いた肺腺がん検体の網羅的RNAシーケンス解析により、RETチロシンキナーゼの融合を肺腺がんの1-2%で発見した(図1)。EML4-ALKと同様にKIF5B-RET等は極めて強力ながん化能を有しており、RETキナーゼ特異的阻害剤が有効な治療戦略になると期待される。実際我が国においても、本成果を基に国立がん研究センター東病院の後藤功一が中心となって大規模な全国的スクリーニングネットワークによるvandetanib第II相医師主導治験が2013年1月より開始されたところである。また同じく融合型RET陽性肺腺がんに対するsorafenibを用いる医師主導治験もがん研有明病院を中心とした組織によって行われている。

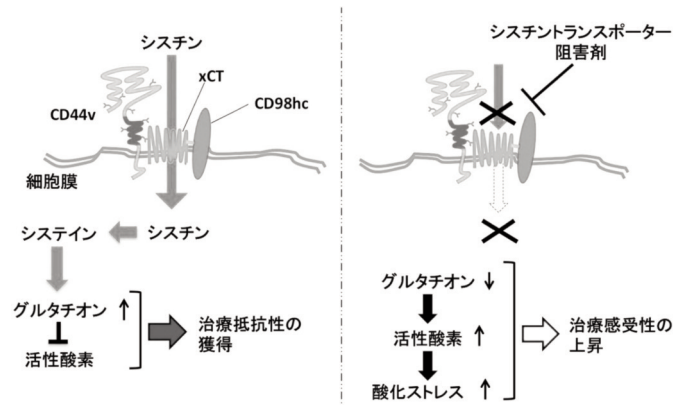


図2 CD44v陽性幹細胞に対する新しい治療戦略

また慶應大学の永野修はがんメタボロームを標的とした治療の可能性について紹介した。がん幹細胞はしばしば治療抵抗性であり再発・転移の原因となると考えられている。永野らは、一部のがん種においてCD44のスプライスバリア

ント (CD44v) が幹細胞分画選択的に発現している事を発見し、さらにそのCD44vがシスチントランスポーターを活性化して細胞内シスチン濃度を上昇させること、またそれが最終的に細胞内グルタチオン濃度を増加させ、活性酸素による細胞ダメージを抑制していることを明らかにしている。永野らはさらにこうしたシスチントランスポーターの作用を抑制する薬剤が、がん幹細胞分画を選択的に抑制する新たな治療戦略となる可能性を提示した (図2)。

発がん原因を直接標的とする治療薬を、実際の臨床の場で適切な患者に投与するためには、各種瘍細胞が持つゲノム変異をいかに迅速かつ正確に診断できるかが極めて重要となる。また旧来のように「がん種特異的な発がん遺伝子」と言う概念が崩れつつある今日においては、分子標的薬 (あるいは臨床試験で用いる薬剤候補) が存在する標的遺伝子全てについて、どのようながん種でも変異をスクリーニングすることが必要であろう。国立がん研究センター東病院の土原一哉は、次世代シーケンサーを用いる臨床診断の試みについて紹介した。彼らは難治性固形腫瘍に対して約50種類のがん遺伝子上の体細胞変異をスクリーニングし、治療薬選択に役立てる大規模な試みを行っている (図3)。

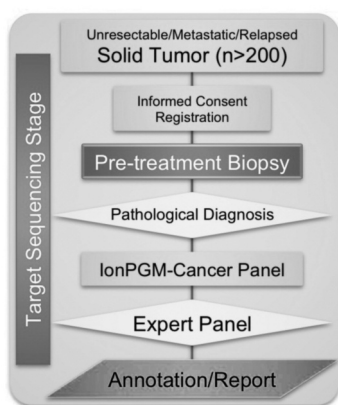


図3 クリニカルシーケンシングの試み

さらに国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター (NCC-EPOC) の大津敦は、同センターで大規模に行っている我が国のfirst-in-human試験・未承認薬の医師主導治験の推進と、さらに土原らが推進しているがんゲノム解析を組み込んだ橋渡し研究の進捗状況を概説した (図4)。国立がん研究センターが厚生労働省早期探索臨床試験拠点に選ばれたこともあって上記臨床試験群が順調に増加していることが紹介され、我が国における抗がん剤開発試験がこれまでに無いスピードで加速・拡大していることがうかがわれた。

- ▶ 日本オリジナルのグローバル開発と世界最初の薬事承認
- ▶ わが国の新薬開発試験の活性化
- ▶ 日本人研究者がリードした多数の国際試験 (RCT) が実施できる環境を実現
- ▶ 日本人がん患者さんへの最大・最速の利益供与
- ▶ 世界トップの開発拠点

論文のための研究は行わない。あくまで薬事承認が最終目標  
= 出口を見据えた研究を世界と競争で (スピードと質が肝要)

図4 NCC-EPOCの目指すところ

以上のように、本特別シンポジウムは、がんの基礎研究からクリニカルシーケンシング、さらには実臨床における早期開発試験の推進など、がん分子標的治療をめぐる様々な側面について最新の情報を網羅するものとなった。満員の聴衆から各演者に対して多くの質問が積極的に投げかけられ、広いバックグラウンドの参加者に資するシンポジウムになったと言える。





## ワークショップ 1 血管新生・低酸素

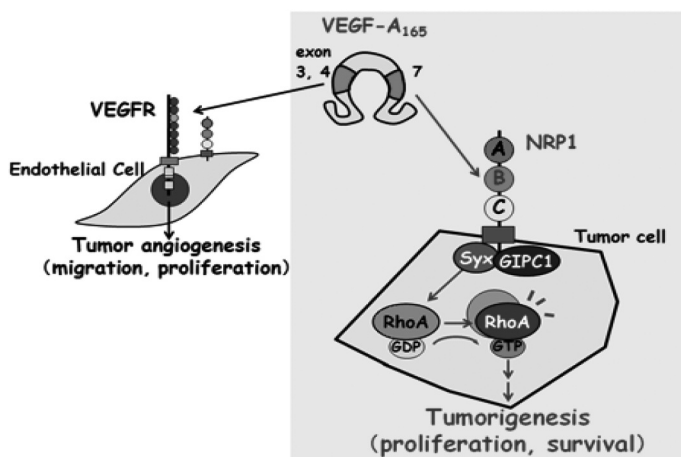
モデレーター 大家 基嗣 (慶應義塾大学医学部 泌尿器科学)  
近藤 科江 (東京工業大学大学院 生命理工学研究科)

低酸素と血管新生をテーマに、がん治療のための新たな知見が、臨床および基礎研究の双方から報告された。血管内皮細胞および多くのがん細胞で発現しているニューロピリン1 (NRP1) の機能解析に関する演題が2題、miR-499マイクロRNAの作用と低酸素に関する演題が1題、光力学治療による抗血管新生作用に関するものが1題報告され、活発な議論が交わされた。

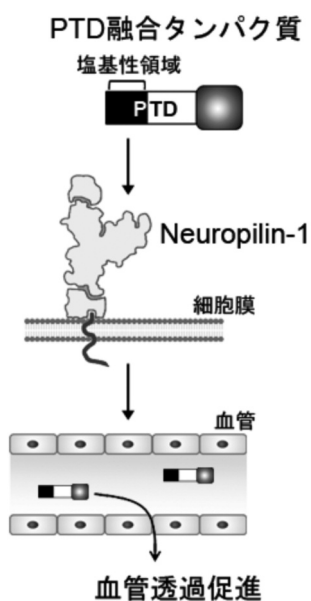
吉田ら (京産大院 他) は、転移性のヒト皮膚扁平上皮癌由来のDJM-1細胞において、VEGF-AはDJM-1細胞の増殖および、足場非依存性増殖を促進するが、その効果は、VEGF-1とVEGFRの結合を阻害するアバスタチンでは抑制されず、NRP1との結合を阻害する可溶性NRP1で優位に阻害されることを示し、VEGF-AのDJM-1細胞への増殖と生存促進効果は、VEGFR依存性ではなく、NRP1に依存することを報告した。さらに、NRP1のshRNAでNRP1発現を抑制したDJM-1細胞は

Controlに比べて腫瘍体積が1/2となることやNRP1からのシグナルは低分子量Gタンパク質RhoAを活性化することを報告し、VEGF-Aが血管新生ではなくNRP1を介してがんの増殖にも関与している事を明らかにした。これらの結果は、NRP1やそのシグナル伝達因子が新たながんの分子標的となる可能性を示唆しており意義深い。

安藤ら (静岡県大院薬 他) は「miR-499送達による統合的抗血管新生療法」について発表した。マイクロRNAはRNA干渉を介して標的とするタンパク質発現を一括して抑制することで特定の機能を統合的に抑制する。次世代核酸医薬として期待されている。miR-499はカルシニューリンやWnt経路に関係する種々のシグナル分子を標的としている。マイクロRNAをいかに腫瘍にデリバリーするかは大きな課題であるが、本研究ではキャリアとしてカチオニック・リポソームであるTEPA-PCLを開発し、臨床応用を目指している。カルシニューリンやWnt経路に関係する種々のシグナル分子を標的とすることにより下流のシグナル分子であるVEGFの発現を抑制することにより、血管新生阻害作用が期待される。マウス結腸がん細胞を使用して、コレステロール修飾したmiR-499とTEPA-PCLの複合体はVEGFの分泌を抑制し、その効果は低酸素環境で顕著であった。血管新生阻害剤はVEGF抗体あるいはVEGFのレセプターに対するキナーゼ阻害剤が臨床で広く使用されている。腫瘍血管への集積が可能であれば、現在問題となっている副作用が克服できる可能性があるため、本研究の今後の発展を大いに期待したい。



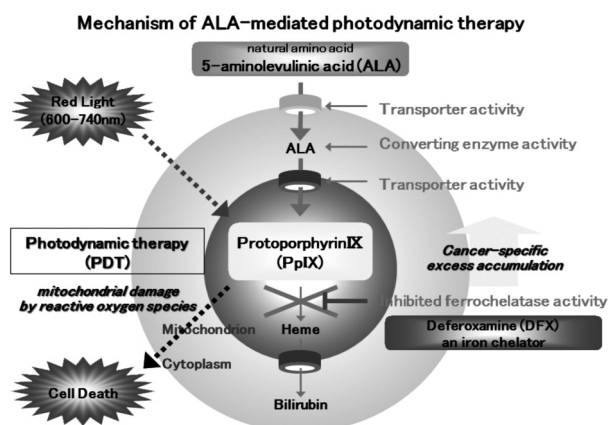
門之園ら（東工大生命理工）は、血管内皮細胞に存在するNRP1を介した新たなドラッグデリバリシステムDDSについて報告した。膜透過ペプチドPTDは、タンパク質、核酸、リポソームなど様々な物を細胞内に運ぶとともに、血液脳関門を通過して脳までデリバリー可能なDDSツールとして研究されている。今回、門之園らは、PTDが血管内皮細胞に発現しているNRP1に結合すること、NRP1の中和抗体を投与することで、PTD融合タンパク質の腫瘍への蓄積が顕著に抑制されることを報告した。これらの結果は、PTDがNRP1に結合することで自らの血管透過性を向上させ、腫瘍内に侵入する機構があることを強く示唆しており、この機構をより詳細に解析することで、治療薬をより効率よく腫瘍に運ぶことができるDDSの開発が期待できる。



井上ら（高知大医）は「尿路上皮癌に対する光力学治療における抗血管新生機構およびフェロキレターズ阻害による治療効果増強」を発表した。臨床において、膀胱癌の診断において5-アミノレブリン酸による光力学診断は我が国において治験が行われ、診断能の向上が報告されている。選択的に腫瘍に集積する特性は治療にも応用が可能であることを示唆している。ヒト尿路上皮癌の細胞株をヌードマウスに移植した

動物モデルを作成してデフェロキサミン併用による光力学治療を行った。光力学治療による細胞死はネクローシスよりもアポトーシスが優位であることと抗血管新生作用を有することが判明し、デフェロキサミン併用により用量依存的に治療効果は増強した。

光力学診断に使用される機材は現在、薬事申請中である。今後、診断だけでなく、治療に対しても臨床応用されることが期待される。膀胱癌は多発性の腫瘍であり、完全に切除しても約半数の症例で膀胱内に再発をきたす。光力学治療により治療成績の向上が期待される。





## ワークショップ 2 増殖因子・サイトカイン

モデレーター 平井 洋 (大鵬薬品工業株式会社)  
醍醐弥太郎 (滋賀医科大学医学部臨床腫瘍学講座  
腫瘍内科)

近年、進行がんに対して新規の抗がん剤やキナーゼ阻害剤、抗体薬を中心とする分子標的治療薬が使用されて一定の臨床的効果を認めているが、一方でがんによる死亡数は年々増加しており、既存の治療法のみでは十分とは言えないのが現状である。そこで標準治療に加えて適切な緩和ケアの導入・医療連携によるQOLの向上を含めた総合的がん医療が必要となる。しかしながら、多くの難治がんにおいては、標準治療の効果がなくなった患者は新規の治療法を求め、「がん難民」という社会的問題が生じている。また、今日、海外における様々ながん治療薬の開発や新たな臨床試験の科学的エビデンスの集積が急速に進んでおり、2兆円に迫る医薬品輸入超過の拡大と新薬開発の内外格差がさらに拡大することが懸念されている。ゆえに我が国においても、がんの基礎研究から創薬研究への橋渡しを推進して新規治療法を確立し、生きる希望の切れ目のない治療の選択肢を増やすことが必要となっている。

本ワークショップでは、がんの増殖因子、サイトカインについて、基礎研究から創薬研究に至る4つの研究報告がなされた。基礎研究レベルで詳細ながん細胞増殖シグナルを明らかにしていくことは、画期的ながん薬物療法を開発するうえでも重要である。

大鵬薬品の平井らは、選択的・不可逆的FGFR阻害剤であるTAS-2985がFGFR1-4を*in vitro*で高い選択性で阻害し、ヒト腫瘍のマウス皮下移植モデルにおいてもFGFRのリン酸化を阻害して抗

腫瘍効果を発揮することを示した。本研究は、FGFR遺伝子の増幅、転座、点変異がdriver変異となっている各種のヒト腫瘍に対する新薬開発の可能性を示した点で興味深い報告であり、今後の詳細な前臨床試験を踏まえてFirst in human治験への展開が待たれるところである。

富山大学の田中らは、これまで炎症性サイトカインであるTNF- $\alpha$ が、ERK、p38を介してEGFRのThr-669とSer-1046/7をリン酸化することを解明してきたが、さらにリガンド濃度の違いによるこれらの残基のリン酸化バランスの変化が、他のTyr残基の活性やEGFRのエンドサイトーシス、細胞膜へのリサイクルを制御していることを明らかにした。レセプター型チロシンキナーゼの分子経路は、様々な相補的シグナルにより成り立っており、これらの解明は分子標的薬の開発のみならず薬剤耐性の克服の面からも重要である。

東京大学の村井らは、TGF- $\beta$ II型受容体(T $\beta$ RII)の発現が小細胞肺がんでは低下しており、またその強制発現が、がん細胞の増殖を*in vitro*と*in vivo*で抑制することを示した。この結果は、TGF- $\beta$ のシグナルが小細胞肺がんの増殖においても抑制的に作用していることを示唆しており、さらなる解析により肺発がん機構の解明につながる事が期待される。

金沢大学の宋らはヒト膵臓がん細胞株をゲムシタピンで処理するとケモカイン、CXCL8/IL-8発現が亢進することを見いだした。ケモカインを初めとする炎症性サイトカインはがんの進展、転移などに重要な役割を果たしていると考えら

れており、今回の報告がゲムシタビンによる抗腫瘍効果等にどのようにつながるのか、興味を持たれる。

以上のように本ワークショップではがんの創薬基盤となりうる、各種の分子経路の新たな分子病態の知見とその標的阻害剤等が報告された。いずれの演題もがん細胞の増殖因子やサイトカインを介したシグナルに対して独自の着眼点から詳細な解析を行った研究である。今後の研究の進展が新たながん薬物療法の開発につながることを期待したい。



## ワークショップ 3 がん幹細胞

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 分子細胞治療センター)  
井上 正宏 (大阪府立成人病センター 生化学部)

分子標的治療薬により造血器腫瘍の治療戦略は大きな進展を遂げたが、それでもなお、難治性あるいは再発する症例は少なくない。もっとも大きな成功を収めたとされるBCR-ABLを標的にした慢性骨髄性白血病 (CML) においてすら本当に完治を達成できているのかまだ結論は得られていないし、病期によってはきわめて難治性であり、そのような症例は現時点では最終的に造血幹細胞移植に頼らざるを得ないのが現状であろう。その根本原因は白血病幹細胞が残存するためと考えられている。すなわち、白血病幹細胞の病態生理が十分には解明されておらず、白血病幹細胞を完璧に殲滅できるようなtargeting戦略がまだ十分に確立されていない。

本ワークショップの前半では造血器腫瘍、就中、CMLに対するimatinibにみられたような劇的な分子標的治療薬が開発されていない急性骨髄性白血病 (AML) を対象にして、AML幹細胞を殲滅させるためにはどのpathway、どのようなsignalingをtargetにすれば良いのか、その新しい戦略開発のアイデアとなる研究成果が発表された。後半では固形腫瘍を対象として現時点でどのような基礎研究が進展しているかについて報告があった。

福島ら (名大) は種々の腫瘍で異常な活性化が報告され、癌幹細胞の増殖制御に関与しているとされるHedgehog (Hh) シグナル伝達経路を標的にした*in vitro*および*in vivo*での研究成果を報告した。膜蛋白Smoothed (SMO) に結合してHhシグナル伝達を阻害する低分子化合物PF-04449913 (ファイザー) はすでに米国で種々の

造血器腫瘍を対象に治験 (フェーズ I) が開始されているが (Clinical Trial Gov. NTC00953758)、その作用機序については不明な点も多い。福島らはPF-04449913がAML細胞株やAML患者細胞に分化を誘導し、Hhシグナル伝達経路に参与する転写因子GLIsの発現を抑制することによりAML幹細胞のleukemia-initiation potentialを低下させているとした。また、籠谷ら (東大) は正常細胞やAML幹細胞以外の分画に比べ、AML幹細胞ではNF- $\kappa$ Bの構成成分であるp65の核内移行が亢進しており、TNF- $\alpha$ の発現が有意に上昇していることを見出した。TNF- $\alpha$ の発現を中和抗体、siRNAやdominant negative変異体の導入により抑制すると白血病細胞のNF- $\kappa$ B活性が有意に減少し、白血病移植マウスでは白血病細胞の2次移植能が低下することを認めた。さらに、AML幹細胞ではプロテアソーム活性が亢進しており、これによりI $\kappa$ B $\alpha$ の分解亢進とNF- $\kappa$ Bの核内移行が亢進している可能性を報告した。すなわち、NF- $\kappa$ Bを標的にすることによりAML幹細胞が殲滅できるのではないかとした。このように白血病幹細胞をどのようにしてtargetingするか多くの研究が進行しており、成果が待たれる。

固形腫瘍においても血液腫瘍あるいは正常組織と同様に幹細胞様細胞が存在するとする、がん幹細胞仮説が提唱されている。本仮説に基づけば、がんの難治要因は幹細胞様細胞であり、それら細胞を標的とする新たな治療方法を見出さなければならない。そこで、馬島ら (がん研) は、前立腺がん幹細胞を傷害する分子標的の探索を行った。発表者らは既に前立腺がんにおい

てCD151/CD166/TRA1-60陽性細胞が、がん幹細胞としての性質（マウスへの造腫瘍能、*in vitro*スフェロイド形成能）を有することを見出していた。本発表では網羅的RNAiの手法を用いて、スフェロイド中の細胞生存に必須の因子の同定を試みた。その中で、PCSC-1（prostate cancer stem cell factor1）が前立腺がん幹細胞の生存因子であることを見出した。PCSC-1の発現抑制はマーカー陽性細胞を選択的に傷害し、マウス腫瘍形成能も減弱させる。PCSC-1は正常組織と比較して患者前立腺がんで発現が亢進している。本研究はがん細胞株を用いた研究であるが、患者前立腺がんにおいても生存因子としての性質を確認することができれば、新たな治療標的への足掛かりになることが期待される。

インビトロ実験系ではこれまでがん細胞株が汎用されてきたが、患者固形腫瘍の性質をどれほど反映しているかは議論の余地がある。そこで、井上ら（大阪府立成人病センター）は、新しいがん細胞培養法を考案した。腫瘍から一貫して細胞-細胞間接着を維持して浮遊あるいは3次元培養すると特徴的な形態のスフェロイドCTOS（cancer tissue-originated spheroid）を形成する。本培養法で大腸がん、肺がん、膀胱がんなどから純粋ながん細胞を高効率に安定して培養することができる。培養に適した培地はERBB3（HER3）のリガンドHeregulin（HRG）を含んでいるが、HRGが多くの症例のCTOSに対してインビトロの増殖を促進することを見出した。肺がんでERBB3の中和抗体は細胞内シグナル及び増殖を抑制した。HRGへの応答性は患者間で差あった。本発表は従来のがん細胞株による2次元の接着培養では観察できない知見である。インビトロでHRGへの応答性を予測できれば、今後ERBB3を標的にした治療法の患者選択やバイオマーカーの探索に応用できるかもしれない。



## ワークショップ4 バイオマーカー

モデレーター 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)

富田 章弘 ((公財)がん研究会 がん化学療法センター  
ゲノム研究部)

バイオマーカーは、基礎研究の成果を臨床へ橋渡しする効率を上げ、個別化治療のための薬剤開発のプロセスを刷新するものとして、その重要性はますます高まってきている。実際、次世代シーケンサーなどを用いたゲノム解析により、診断に有効な遺伝子変異も増加し、また一方で、有効な分子標的治療薬が多数開発されてきており、バイオマーカーを用いた個別化治療の流れは加速している。しかしながら、有用なバイオマーカーを同定し、薬剤開発や臨床でのがん診療に活用することは、必ずしも容易ではなく、今後の研究の進展や成果の蓄積が必要である。本セッションは、こうした分子標的薬開発に有用なバイオマーカー開発に関連する4つの演題からなり、基礎から臨床まで幅広く重要性の認識されていることとも合致し、臨床の視点から2演題、基礎の視点から2演題の発表があった。

下平ら (東北大学病院・腫瘍内科、加齢医学研究所・臨床腫瘍学分野) は、進行・再発大腸がんの有効性を示す抗EGFR抗体cetuximabの有効性を予測する因子として、KRAS遺伝子変異に加えて、BRAF、PIK3CA、NRAS、AKT1遺伝子の変異について検討し、その結果を報告した。oxaliplatinとirinotecanを含む前治療が行われた症例のホルマリン固定パラフィン包埋組織より抽出したDNAをダイレクトシーケンスしたところ、154症例中82症例(53.2%)に、5遺伝子中、少なくとも1遺伝子の変異を認めた。5遺伝子それぞれの変異の頻度は、従来の報告と同等との

ことであった。cetuximab治療40症例の検討では、11症例で奏効し、これらは5遺伝子全てに変異がなく、一方、いずれかの遺伝子に変異が検出された14症例では奏効例を認めなかった。ただし、KRAS以外の遺伝子の変異頻度は低く、これらの遺伝子変異の有用性の検証は容易ではないとのことであった。

芹澤ら (静岡がんセンター) は、肺がん治療における標的遺伝子について、網羅的に遺伝子変異測定を実施し、その結果を報告した。肺がん504症例を対象に、手術検体、生検組織、胸水、心嚢液から抽出した核酸試料を用い、EGFR、KRAS、BRAF、PIK3CA、NRAS、MEK1、AKT1、PTEN、HER2の9遺伝子の23変異、EGFR、MET、PIK3CA、FGFR1、FGFR2の遺伝子増幅、ALK、ROS1、RETの融合遺伝子の解析を行った。全症例の45%に、いずれかの変異が認められ、それぞれの変異の頻度について報告がなされた。このように網羅的に肺がんの遺伝子変異解析を実施することは、個別化医療の推進に大変重要と考えられ、静岡がんセンターでは既に、こうした変異情報を臨床情報として活用する体制が構築されているとのことであった。

北川ら (岩手医科大学・薬学部) は、細胞がん化に伴う糖輸送代謝の亢進に着目し、糖輸送タンパク質のGLUT1ならびにGLUT3の発現抑制を指標として、シグナル伝達阻害剤を含む約300化合物のスクリーニングを行い、その結果を報告した。GLUT3は腫瘍性の高いHeLa融合細胞で

発現が亢進しており、このGLUT3の発現を選択的に抑制する化合物として、GSK3 $\beta$ のリン酸化阻害剤の同定に成功した。GSK3 $\beta$ のノックダウンによっても同様にGLUT3の発現抑制と増殖阻害がみられることが示された。こうした実験成績から、GSK3 $\beta$ 阻害剤が、GLUT3過剰発現細胞に対する有効な抗がん剤となる可能性が示唆された。今後は、GLUT3発現抑制自体が抗腫瘍効果につながるかなどを検討し、バイオマーカーや分子標的としてのGLUT3の有用性について検証が進むことを期待したい。

磯山ら（がん研・がん化学療法センター）は、PI3Kを標的とした抗がん剤ZSTK474の感受性予測バイオマーカー探索について、独自に開発してきた基盤技術のCancer Cell Informaticsを活用し検討した結果を報告した。39種類のヒトがん細胞株パネルの*in vitro*感受性、また、そのうちの24種類をヌードマウス皮下移植したゼノグラフトモデルでの*in vivo*感受性を指標に検索が進められた。こうした過程で、24種類のゼノグラフトモデルの組織アレイが構築され、大変興味深いツールと考えられた。これらを用いた解析から、ZSTK474の感受性予測バイオマーカー候補としては、IGF1R発現とKRAS/BRAF遺伝子変異が同定された。こうしたバイオマーカーが、臨床におけるZSTK474の感受性予測に有用であることが明らかにされていくことを期待したい。

以上のように、本セッションでは、分子標的治療におけるバイオマーカー開発やその活用に関連する興味深い研究が報告された。こうした研究が、より有効な分子標的治療薬の開発や、個別化医療の更なる進展につながっていくことを期待したい。





## ワークショップ5 マイクロRNA

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)  
佐藤 史顕 (京都大学大学院 医学研究科  
標的治療腫瘍学講座)

マイクロRNAは、遺伝子発現を転写後に制御する短鎖ノンコーディングRNAの一種である。がんとマイクロRNAとの関連が報告され始めて約10年経つが、その間の膨大な量の情報の蓄積から、マイクロRNAががんの発癌・悪性度に関わっていることが解ってきた。現在では、マイクロRNAを単なるバイオマーカーとして活用するだけでなく、マイクロRNAをも含めたがん悪性度の分子機構の理解からの抗がん標的分子の探索、既存の抗がん治療薬の作用機序におけるマイクロRNAの関与、マイクロRNAの治療への応用へと研究分野の広がりを見せてきている。本学術集会では、この様な内容に関して4演題が採択され発表が行われた。

W5-1では岐阜大学大学院の熊崎らが、がん抑制効果が注目されているレスベラトロールについて、マイクロRNAの発現との関連に焦点を当てた研究を発表した。がん細胞にレスベラトロールを処理すると大腸がんなどでアポトーシスが誘導され、がん細胞の増殖を抑制することが知られている。彼らは、レスベラトロールを処理したがん細胞において、がん抑制マイクロRNAとして知られるmiR-34aの発現増加することに着目した。レスベラトロール処理によるmiR-34aの発現増加は、その下流標的遺伝子であるE2F3/SIRT1の発現低下の関与がその主要なメカニズムであることを示した。興味あることに、これらの癌細胞へのアポトーシス誘導効果は、薬剤耐性株にも効果があることは非常に興味深い治験であり、今後のさらなる解析に期待した

い。また、本研究は、天然物由来の抗腫瘍効果を示す化合物が、マイクロRNAの制御系に関与していることを示した治験であり、今後、既存の抗腫瘍効果を示す分子標的薬の抗腫瘍効果メカニズムを考える上でのマイクロRNAの寄与の重要性を示唆する治験として注目される。

W5-2ではW5-1と同じグループの岐阜大学大学院の山田らが、大腸がんのマイクロRNA-145の発現低下が細胞の分化や形態形成を制御する重要なシグナル経路として知られるWnt/ $\beta$ -cateninのシグナルに与える影響についての研究成果が報告された。彼らは、miR-145を大腸がん細胞株に導入することにより、 $\beta$ -cateninの核局在への局在が抑制されることを見いだした。さらに、 $\beta$ -cateninの核局在に関与する遺伝子として、miR-145が直接の標的であるcatenin $\delta$ -1を明らかにしているところは非常に興味深い。miR-145は、大腸がんでの発現低下していることが知られているが、今回の成果はAPCが関与する大腸がんの発がん抑制機構において、大きな寄与をしていることを示す研究成果である。W5-1の演題と合わせて考えると、同じ大腸がんにおけるこれらの抗腫瘍効果を考えると、レスベラトロールにおける抗腫瘍効果とmiR-145における腫瘍抑制効果のメカニズムのクロストークも今後の研究発展として期待したい。

W5-3では広島大学大学院医歯薬保健学研究院の塩谷らが、細胞老化に関連するマイクロRNAの同定し発表した。彼らは、同じ線維芽細胞株

の増殖能のある若い継代の細胞と増殖能が下がった古い継代の細胞株でのマイクロRNA発現プロファイルの比較から、老化によって発現が上昇する一連のマイクロRNAを同定し、更にはその中の複数のマイクロRNAがPRPF19という分子を共通に標的にすることを見出した。その後の種々のgain/loss of function解析から、それらのマイクロRNA発現上昇とPRPF19の発現低下がこの線維芽細胞株の老化に関することが示された。一方、がん細胞では正常細胞に比べPRPF19の発現が高く、老化関連マイクロRNAの導入やPRPF19の発現抑制に抗腫瘍効果があることが示され、がんの老化誘導療法という新しい分野を開拓しつつあることが示された。

W5-4では大阪大学大学院薬学研究科の神宮司らが淡明細胞型腎細胞癌(ccRCC)におけるmiR-629の機能解析を発表した。彼らは、正常腎組織と腎細胞癌組織のマイクロRNA発現プロファイル解析から、ccRCCに於いてmiR-629が高発現していることを見出すとともに、その標的分子の一つにTGF $\beta$ シグナル抑制因子のTRIM33があり、上皮間葉形質転換に関連することを示した。実際に、免疫組織学的にTRIM33発現はccRCCで減弱しており、miR-629が発癌の段階でTRIM33の発現抑制に寄与している可能性が示唆された。更には、miR-629を標的にする架橋型人工核酸がccRCCの治療に応用できる可能性を示した。

以上のように、本ワークショップでは、さまざまな癌種でのマイクロRNAの分子生物学的な役割りが発表され、興味深いものであった。その為、各演題発表後には、フロアからの質問を含めて活発なディスカッションがなされた。分子標的治療薬開発におけるマイクロRNAの重要性が、今後一層増すであろうと期待させられるセッションであった。



## ワークショップ6 耐性因子・感受性因子（1）

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）  
杉本 芳一（慶應義塾大学薬学部化学療法学講座）

がん分子標的治療薬は、その標的を発現するがんに着効を示すが、特にチロシンキナーゼ阻害薬などの低分子化合物では、従来の抗がん剤と同様に、耐性がんの出現が大きな問題となっている。また、抗がん剤に抵抗性となったがんの性質を明らかにして、耐性がんに有効な治療法を開発するための研究も進んでいる。本ワークショップでは、抗がん剤耐性小細胞肺がん、EGFR-TKI耐性非小細胞肺がんについて、4つの研究が紹介された。

大阪大学の南らは、Human epidermal growth factor receptor (Her) 2陽性肺小細胞がんでの種々の薬剤に対する耐性と抗Her2抗体への反応性との関連を検討した。マウス皮下に移植したエトポシド耐性及びシスプラスチン耐性株の増殖を、抗Her2抗体は有意に抑制した。エトポシド耐性株でのがん細胞表面でのIntercellular adhesion molecule (ICAM) -1発現増強が、抗Her2抗体による効果に関連していた。一方、イリノテカン耐性株は、ICAM-1発現が低下し、VEGF産生が亢進し、抗Her2抗体による治療効果は弱かった。以上の結果から、Her2陽性小細胞がんが、プラチナ製剤・エトポシドに対して耐性になった時には抗Her2抗体が、イリノテカンに対して耐性になった時には抗VEGF抗体が、それぞれ有効である可能性を、南らは提唱していた。

中外製薬の古垣らは、19番目のエクソン欠失によるEGFレセプター遺伝子変異を有する肺がん細胞株HCC827をErlotinib存在下で3ヶ月培養することで、17株のErlotinib耐性株を樹立し、それぞ

れの株での耐性機構について検討した。どの変異株でも、T790M変異とHGF遺伝子の過剰発現は認められず、Met遺伝子の増幅は1株でのみ認められた。一方、14株では変異型EGFレセプター遺伝子が増幅した染色体の脱落によるEGFレセプター遺伝子のコピー数が1/3以下に低下していた。さらに3例ではAXL mRNA発現が増強していたが、AXLの刺激分子であるGAS6遺伝子の発現には変化が認められなかった。エクソン19欠失型EGFレセプター遺伝子変異株では、以上の変化によってErlotinib耐性になる可能性が示唆された。

金沢大学の山田らは、Akt kinase interacting protein 1 (Aki 1) を標的としたEGFR遺伝子変異陽性肺がんの制御について報告した。Aki 1は、EGFシグナル選択的にPI3K/PDK1/Akt経路に作用する足場タンパク質で、細胞の増殖や生存に関与する。EGFRの活性型変異を有する非小細胞肺がん細胞株はAki 1を高発現しており、Aki 1 siRNAによって細胞増殖の阻害とアポトーシスの誘導がみられた。Aki 1 siRNAは、EGFR-TKIに耐性なT790M変異を持つ非小細胞肺がん細胞の増殖を*in vivo*で阻害した。Aki 1の高発現はEGFR阻害薬耐性の有無にかかわらず高頻度でみられた。Aki 1は、EGFR活性型変異陽性非小細胞肺がんではEGFRと恒常的に会合しており、新たな治療標的分子として注目される。

九州大学の神田らは、Integrin  $\beta$ 1/Akt経路活性化を介したエルロチニブ耐性獲得のメカニズムについて報告した。研究室で樹立されたエルロチニブ耐性ヒト非小細胞肺がん細胞株では、Integrin  $\beta$ 1およびSrcの発現と活性化の亢進が観察

された。この耐性細胞では、エルロチニブではAktのリン酸化が阻害できないが、Integrin  $\beta$ 1あるいはSrcのノックダウンにより、Aktのリン酸化が抑制された。Src阻害薬のダサチニブも有効であった。エルロチニブに耐性を獲得した非小細胞肺癌患者の組織検体においてもIntegrin  $\beta$ 1、 $\alpha$ 5の発現亢進が観察された。以上より、Integrin  $\beta$ 1を介したシグナルの活性化が新しいエルロチニブ耐性獲得メカニズムの一つであると結論された。また、Integrin  $\beta$ 1やSrcのシグナルの阻害薬が、エルロチニブ耐性がんの治療に有効である可能性が示唆された。



## ワークショップ 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)  
新家 一男 (独立行政法人産業技術総合研究所  
バイオメディカル研究部門)

ケミカルバイオロジーはその包含する主要な研究領域が①新しい生理活性物質のスクリーニング、②その作用機構解析、③それら化合物を用いた細胞応答機構の解析、であることから必然的に新しい疾患治療薬シーズ開発に貢献する学問分野である。ケミカルバイオロジーという名称は比較的新しいが、元々日本にはケミカルバイオロジーという名称ができる以前から、伝統的にこのような分野の研究が盛んであり、実際に多くの新薬開発に貢献してきた歴史がある。更に、最近では表現系スクリーニングでヒットした化合物の標的タンパク質同定技術も向上してきたことから、このような所謂「フォワードケミカルバイオロジー」を通して新しいがん治療薬開発のための標的分子を提案できる可能性もある。このような背景のもと、第14回学術集会から「ケミカルバイオロジー」セッションが新たに設けられ、これまでも様々な化合物や薬理活性が報告されてきた。今回も新規化合物を含め興味深いケミカルバイオロジー研究の成果発表がなされ、活発な議論が行なわれた。

河村 (理研 長田抗生物質研究室) らは解毒酵素である Glutathione-S-transferase (GST) のアイソザイムであり、がんと関連が知られている GSTP1-1 の阻害剤についての報告を行なった。演者らが考案した化合物アレイを用いて GSTP1-1 の結合化合物をスクリーニングし、ヒットしたアセトアミド誘導体が *in vitro* で GSTP1-1 を阻害することを見いだした。このアセトアミド誘導体は細胞内でも GSTP1-1 を阻害することで活性酸素レ

ベルを上昇させ、その結果、T細胞リンパ腫 Jurkat細胞に Caspase 依存的なアポトーシスを誘導することを報告した。

飯泉 (京府医大 分子標的癌予防医学) らは食品成分であるアピゲニンなどのポリフェノールの TRAIL 感受性増強効果についてその作用機構解析結果を報告した。まずナノ磁性ビーズに固定したアピゲニンに特異的に結合するタンパク質をがん細胞抽出液から回収し、MALDI-TOF MS により Adenine nucleotide translocase-2 (ANT2) と同定した。また、ANT2 をノックダウンすることでアピゲニン処理同様に DR5 の発現量を増加させたことから、アピゲニンは ANT2 に直接結合することでその機能を阻害し、結果的に DR5 の発現量を増加させて TRAIL 感受性を増強させることを報告した。

川田 (微化研 沼津支所) らは、これまで前立腺がんの組織における微小環境に注目して制がん剤シード探索研究を行ってきたが、今回は胃がん細胞と胃間質細胞の共培養系のスクリーニングで見出した放線菌由来新規化合物 Intervenolin について報告した。Intervenolin は胃がんおよび大腸がん細胞の増殖をそれぞれの間質細胞の存在下で強く選択的に阻害することを見いだした。また Intervenolin はマウス Xenograft モデルでも有意に胃がんおよび大腸がん細胞の増殖を抑制した。この Intervenolin は抗ピロリ菌活性を有するユニークな化合物であり、現在、その作用機構解析、および更に強力な類縁体の合成研究に取り組んでいることが報告された。

井本 (慶應大 理工) らはホップ由来成分であ

るキサントフォームの抗がん活性について報告した。キサントフォームはオートファジーにおけるオートリソソーム形成のステップを阻害することを見いだした。またその標的タンパク質としてValosin containing protein (VCP) を同定した。様々ながん細胞に対するキサントフォームの抗がん活性を評価したところ、細胞間で感受性に違いが見られ、更にキサントフォーム高感受性がん細胞ではVCPのノックダウンでアポトーシスが誘導されたのに対し、低感受性がん細胞では細胞死は誘導されなかった。このことからVCPはある種のがん細胞に対する新たな分子標的となる可能性が報告された。

以上のように、本ワークショップではユニークな探索系を用いて得られた化合物の抗がん活性や作用機構解析が報告された。これの化合物はまだ制がん剤の「シード」ともいえない段階ではあるが、更なる研究の進展によって新しい制がん剤開発のヒントになることを期待したい。また、今後のケミカルバイオロジー研究から、優れた制がん剤シード候補化合物が見いだされることにも大きな期待をよせている。



## ワークショップ 8 転写因子

モデレーター 和泉 弘人 (産業医科大学 産業生態科学研究所  
呼吸病態学)

野口 耕司 (慶應義塾大学 薬学部 化学療法学講座)

がん細胞の増殖や悪性進展に関わるシグナル伝達経路の多くが、核内転写因子の制御につながっている。実際に、がん遺伝子やがん抑制遺伝子と呼ばれるものには、c-Mycやc-Jun、p53といった有名な転写調節因子が含まれており、種々の遺伝子発現を制御する転写調節因子の機能は、がん細胞特性の解明において極めて重要な解析対象と考えられる。乳がんや前立腺がんのホルモン療法における抗ホルモン剤はもちろんのこと、近年では、ヒストンの脱アセチル化やDNAのメチル化に対する阻害剤、BET阻害剤など、クロマチン上でのエピジェネティックな転写制御メカニズムを標的とするような分子標的薬が次々と開発されてきている。つまり、このような転写調節因子のがん分子標的治療におけるプレゼンスが、基礎研究の進展から治療標的分子としての妥当性の検証という応用段階に理想的な形で移行しながら確立しつつあるということである。本ワークショップでは、がんの病態における転写因子の機能に着目した4題の研究発表が行われた。

徳島大の吉丸らは、核内受容体であるエストロゲン受容体 (ER $\alpha$ ) の活性化制御分子ERAP1とER $\alpha$ 抑制因子REA の結合阻害ペプチドを開発し、その抗腫瘍効果を検討した。その結果、REAが複数のエストロゲン依存性のER $\alpha$ 活性化経路を抑制していること、さらにタモキシフェン耐性の乳がん細胞のエストロゲン依存性増殖はERAP1-REA結合阻害ペプチドで抑制出来ることが明らかになった。これらの知見から、ERAP1-REA経

路が、エストロゲン依存性乳がんの新しい分子標的となる可能性が示唆された。

浜松医科大の中村らは、新規合成リン糖誘導体TMPPを合成し、その抗腫瘍効果、特に抗AML効果について解析した。TMPPをU937細胞などのAML細胞株やAML幹細胞を含むALDH高陽性/CD34陽性画分に処理すると、IER5の発現が増大する事を見出した。さらにIER5を過剰発現させるとG2/M期停止とともにCdc25Bの発現低下が認められ、Cdc25Bプロモーター上へのNF-YBやp300といった転写調節因子の結合抑制がCdc25Bの発現低下の原因と考えられた。これらの知見から、新規合成リン糖誘導体TMPPの分子標的としてIER5の過剰発現とCdc25Bの転写抑制経路が考えられ、この経路はAML幹細胞に対する新しい分子標的となる可能性が示唆された。

東京大学の高橋らは、生体内での腫瘍微小環境の炎症性シグナルの可視化を目的として、炎症性サイトカインで活性化する転写因子NF- $\kappa$ Bに対するレポータールシフェラーゼ安定発現乳がん細胞株をマウスに移植し、その移植がん細胞におけるNF- $\kappa$ Bの活性変動の経時変化を生物発光イメージング技術でモニタリングした。その結果、乳腺脂肪組織への移植では5~7日後にNF- $\kappa$ Bの一過性の活性が観察され、免疫不全マウスへの移植や抗CD4抗体を用いた解析からCD4陽性T細胞がNF- $\kappa$ Bの活性化に関与していることが示唆された。これらの知見は腫瘍細胞のみならず、炎症性微小環境に存在するCD4陽性T細胞も標的になる可能性を意味している。

慶應義塾大学の野口らは、がんウイルスKSHV

の化学制御を目標とし、ウイルス増殖に重要な転写調節因子RTAの機能に対するエピジェネティック治療薬、HDAC阻害剤やBET阻害剤JQ1(+)  
の薬理効果について解析した。その結果、HDAC阻害剤は、RTA標的プロモーターの活性を上昇させ、BET阻害剤は逆にそれらのプロモーター活性を抑制することを見出した。興味深い事にRTA自身がアセチル化修飾を受けており、特に152番目のリシン残基のアセチル化が転写活性化機能に重要である事が明らかになった。このことから、HDAC阻害剤の効果の一部にRTA機能そのものへの影響が強く示唆された。またBET阻害剤はc-Mycの発現を低下させ、逆にc-Mycの高発現はRTA蛋白量を低下させることが明らかとなった。これらの成果から、がん遺伝子c-MycがKSHVがんウイルスの増殖を制御しており、それがエピジェネティック阻害剤の薬理標的になっていることが示唆された。

以上のように、本ワークショップでは、がん細胞における転写調節因子の機能解明とそれを標的にした抗がん効果に関する研究が発表され、活発で有意義な議論が展開された。いずれの演題も独自の着眼点から新規の分子標的治療を目指したユニークな研究であり、これらの転写調節因子とがん悪性進展の関係や、種々のがんでの特異性、依存性など、基盤研究のより一層の進展が期待される。今後も様々な転写調節因子について、基礎研究の積み重ねと並行してがん分子標的としての適切性などの検証研究を進展させ、エピジェネティック治療薬と相乗効果をもたらすような新しい分子標的治療の開発に発展することを期待したい。





## ワークショップ 9 細胞周期

モデレーター 水上 民夫 (長浜バイオ大学 バイオサイエンス学部)  
秋永 士朗 (協和発酵キリン株式会社)

臨床的な有効性が証明されている多くの分子標的抗癌剤はG1期、S期或いはG2M期の細胞周期チェックポイントを活性化し、その結果細胞周期停止およびそれに伴う細胞死の誘導に至ることが広く知られており、新たな細胞周期チェックポイント分子の探索・発見および同分子に作用する薬剤の探索は新たながん分子標的治療薬剤を見出す方法論として重要な位置づけを占めると考えられている。

W9-1では機能未知のPoly ADP-ribose polymerase蛋白PARP10についてその阻害剤を用いた機能解析に関する報告があった。八代田(理研)らは理研の化合物ライブラリーの中から、PARP10を過剰発現する分裂酵母の増殖停止の回復を指標とするスクリーニング法を用いて、PARP10選択的阻害剤Decarparin-A (DCP-A)を見出した。DCP-Aは3 $\mu$ Mの濃度でPARP10による基質のpoly ADP-ribosyl化を阻害し、HeLa S3細胞の増殖をIC50 29 $\mu$ Mで阻害した。DCP-AはHeLa S3細胞の細胞周期をG2M期で停止させたが、G2M期マーカー解析の結果cdc2およびcyclin Bの発現には影響せず、Histone H3のセリンリン酸化の亢進を引き起こした。Histone H3は細胞分裂期においてaurora kinase Bによりリン酸化を受けるが、PARP10はaurora kinase Bを基質とし、poly ADP-ribosyl化された同kinaseは酵素活性が低下していた。更に、DCP-Aは細胞内でPARP10によるaurora kinase Bのpoly ADP-ribosyl化を強く抑制し、その結果としてaurora kinase Bの異常な活性化が引き起こされ細胞周期がG2M期で停止すること

が示唆された。

W9-2ではRbの機能が欠損した癌細胞株におけるG1期停止誘導剤の作用メカニズムに関する報告があった。友杉(京都府立医大)らは、Rbが欠失したヒト前立腺癌細胞DU145において、フラボン化合物がG1期集積作用を示すこと明らかとし、その作用メカニズムを解明する目的で幾つかのG1期関連蛋白質への作用を解析した。その結果、G1期集積作用と、p21の誘導、E2Fの低下、Rbファミリー蛋白質p107或いはp130の脱リン酸化が同時に起こることを見出し、同様な作用はDU145以外のRb欠失ヒト培養癌細胞でも確認された。同時に癌抑制性のmicroRNA、miR-34aの発現上昇も確認された。同様なG1期集積作用およびRbファミリーの活性化はPI3K阻害剤或いはHDAC阻害剤等でも確認され、Rb機能欠損細胞でのG1期集積作用の一般的なメカニズムである可能性が示唆された。

W9-3ではSAP155とFUSE-binding protein-interacting repressor (FIR)の相互作用と細胞周期執行との関連に関する報告があった。松下(千葉大学)らはc-myc転写抑制性因子であるFIRをSiRNAでKOするとsplicing因子SF3b sub complexのサブユニット蛋白SAP155の発現が低下することを見出し、FIRとSAP155が細胞内で相互作用することを見出した。SAP155はヒト大腸癌において癌部で非癌部に比した発現が亢進していることが知られているが、ヒト大腸癌細胞HCT116株においてSAP155をSiRNAでKOするとFIRの発現低下が見られ、上記の相互作用を支持する結果となった。更にSAP155のKOによりc-mycの活性化およ

びp27の発現誘導が見られ、一方FIRのKOによりp27のsplicingが変化することが明らかとなった。以上の結果より、ヒトの消化器癌ではSAP155の活性化によりFIRとの相互作用が亢進しその結果c-mycの転写活性化が起こり、細胞周期を正に制御する可能性が示唆された。将来的にはSAP155とFIRの相互作用を阻害する薬剤をscreeningすることで新たな抗癌剤の創薬に結び付く可能性が考えられる。

W9-4ではmRNA核外輸送複合体分子GANPの異常と乳癌発症の関係に関する報告があった。

桑原（熊本大学）らは出芽酵母のSec3と相同性を有するヒトホモログGANPの複合体の分子異常と発症の関係を明らかにする目的でノックアウトマウスを作製し種々の解析を実施した。哺乳類細胞株においてGANPの発現をRNAiによって抑性すると、G2M制御分子の核内輸送に異常が起こりG2Mチェックポイントが活性化されることが知られているが、KOマウスではDNA障害が広く起こっていることがコメットアッセイのデータより明らかとなり、更に同マウスでは乳癌が発症した。ヒトER陽性乳癌細胞株MCF-7細胞でGANPをKOすると、エストロゲン存在下の増殖が盛んな条件においてよりDNAの損傷が亢進する結果が得られた。ヒト乳癌92症例を対象にGANPの発現と予後の関係を解析した結果、GANP発現低下症例において予後不良の傾向が見られ、GANP異常と乳癌発症との関連が示唆された。

細胞周期研究は日本人研究者の貢献が多い分野であり、本学会でも新たな分子標的創薬の可能性を予感させる優れた研究成果が発表された。今後の更なる発展が期待される。



## ワークショップ 10 がん遺伝子産物

モデレーター 上野 貴之 (京都大学大学院医学研究科)  
稲澤 譲治 (東京医科歯科大学難治疾患研究所  
ゲノム応用医学研究部門 (分子細胞遺伝))

強力な発がんのドライバー遺伝子を見つけ出しその阻害化合物のスクリーニングや特異的抗体を作製することは「がん分子標的治療薬の開発」の標準的アプローチとなっている。しかし、特効薬として開発されてきたがん分子標的薬も、治療中に付加的な遺伝子変異が生じて薬剤耐性を獲得することが深刻な問題となっている。がんの臨床においては、まだ分子標的薬という用語が普及しない時期に開発されて利用されてきた代謝拮抗剤やDNA合成阻害剤などと同様に薬剤耐性克服は解決すべき大きな課題である。Vogelsteinは2004年にがんの遺伝子パスウェイの総説を発表し、その中で受容体型チロシンキナーゼ (RTK) 経路やPI3K経路などのがんで重要な9種のパスウェイを紹介したが、さらに最近の総説“Cancer Genome Landscape”において最新のがんゲノム解析の状況を総括している。ICGCにおいて既に数千を超えるがん症例でゲノムシーケンス解析が実施されたが、分子標的薬の開発に直結する強力なドライバーの続出とまでは至らなそうな状況を示唆している。一方、先端的な統合ゲノム解析から多くのがんで、IDH1/2、TET2、DNMT3A、ARID1A、PBRM1、BAP1、EZH2などのエピジェネティック調節機構に関与する遺伝子群の変異やオートファジー活性の変調などが複合的に起きていることが明らかになってきている。これらの事実は、主役の強力なドライバーをターゲットにした分子標的薬が治療の第一選択になる場合でも、がん細胞のゲノム不安定性、ROS、オートファジー機能、低酸素状態、代謝、蛋白分解制御などの異常、薬剤耐

性獲得やがん幹細胞性の維持、さらに、浸潤・転移能などに重要とされるがん細胞の特性に適合した、複数の分子標的薬あるいは既存の抗がん薬剤とのコンビネーションにより、一層効果的な個別がん治療を確立することができる可能性を示唆するものである。

**W10-1:** 小松正人 (徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター) 等

トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) は標的となる分子が定まっておらず、化学療法の効果がない場合に治療戦略に難渋する乳癌である。本研究では、新たな治療標的を探索する目的でTNBCと正常乳腺組織を用いてマイクロダイセクションにて癌細胞と正常細胞を切り出し、マイクロアレイにて遺伝子発現を網羅的に解析している。その結果301遺伝子がTNBCで上昇していることを見出し、多くが細胞周期に関与する遺伝子であった。著者等はこの中でASPM、CENPKに注目し、培養細胞を用いてこれらの遺伝子の役割を解析している。RNA干渉により発現を低下させることにより、培養細胞において細胞増殖の抑制、アポトーシスの誘導が認められ、分子標的としての可能性が示唆された。TNBCは、比較的高増殖能を有することが知られているが、今回、その増殖を制御している可能性がある遺伝子を同定しており、今後の標的治療への応用が期待される。一方、他のサブタイプにおける検討はなされておらず、TNBC特異的かどうかは今後の検討課題である。また、正常細胞 (骨髄など) における効果 (副作用) も今後の重要な課題であろう。

**W10-2:** 松尾泰佑 (徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター)

著者等は、新規糖転移酵素であるBCGT1 (Breast Cancer-associated GlycosylTransferase 1) を網羅的遺伝子発現解析、RNA干渉実験により同定し、乳癌細胞特異的に発現が亢進し、細胞の増殖、生存に重要であることを報告している。今回、機能解析を行うため、乳癌細胞株を用い、BCGT1の発現を抑制し、網羅的質量分析法によりタンパク質レベルでの発現解析を行っている。その結果、複数の小胞体分子シャペロンの発現が低下することを認め、BCGT1が小胞体ストレス応答に関与することにより、癌細胞の増殖や生存に関与する可能性が示唆された。糖鎖修飾は癌の発生、進展に関与することが示唆されているが、そのメカニズムは不明な点が多い。今回の研究は、その糖鎖修飾に関与する酵素の機能解析であり、標的分子としての応用のみでなく、発癌や浸潤・転移メカニズムの解明につながる可能性を有しており、今後の発展が期待される。

**W10-3:** 梅原浩司 (協和発酵キリン (株)) 等

インスリン様成長因子-1受容体 (IGF-1R) ならびにインスリン受容体 (IR) の機能の亢進はがんの増殖や薬剤抵抗性に関与することが知られている。このために、IGF-1R阻害剤はがん治療薬としての可能性あり、抗体薬や阻害化合物の開発と臨床試験が進められている。KW-2450は協和発酵キリン株式会社により開発されたIGF-1R/IR阻害化合物であり、現在、EGFR/HER2阻害剤のラパチニブ、アロマターゼ阻害剤のレトロゾールとの併用によるHER2陽性転移性乳がんを対象とした臨床試験が実施されている。今回のワークショップにおいて、梅原浩司と秋永士朗は、KW-2450併用効果のラショナルレを確認するために、KW-2450とラパチニブ、あるいはKW-2450とホルモン療法剤の併用療法の抗腫瘍効果を検討した。その結果、HER2/IGF-1R両陽性乳がん細胞株MDA-MB-361株の細胞増殖抑制において、強い相乗効果が認められた。また、KW-2450はIGF-1Rのリン酸化を完全に抑え、さ

らに、併用時のみAKTリン酸化阻害が認められた。併用による抗腫瘍抑制効果は*in vivo*でも確認されている。一方、アロマターゼ依存性乳がん細胞株 MCF-7-Ac1ではレトロゾールとの併用効果が、また、エストロゲン依存性株 MCF-7では4-ヒドロキシタモキシフェンとの併用効果が確認された。IGF-1Rをターゲットにした抗がん薬剤は国際競争となっており、化合物のみならず抗体薬での臨床試験も実施され鎬を削るところである。我が国で開発された化合物KW-2450の臨床応用へと発展することに期待したい。

**W10-4:** 柴田智博 (九州大学薬学研究院) 等

HER2遺伝子増幅は乳がんや胃がんで検出され、そのHER2抗体製剤ハーセプチンによる治療は日常の臨床で実施されている。HER2陽性胃がんではハーセプチンと他抗がん剤の併用の有効性も報告されてきている。YB-1はそのタンパクモチーフにCSDを含む多機能制御因子で、がんの多剤耐性との関連、増殖や細胞周期への関与が示唆されている。九州大学薬学研究院 小野真弓博士らのグループはYB-1が乳がんや肺がんにおいてHER2の発現制御に密接に関与することを明らかにしてきた。今回、同グループの柴田智博らは、胃がんにおけるYB-1のHER2発現ならびにHER2標的薬剤の感受性への影響を検討した。その結果、HER2増幅胃がん細胞株において、siRNAによるYB-1ノックダウンがHER2発現を低下させ、そのHER2発現の低下はラパチニブ感受性低下を惹起するとともに、下流のAktシグナルの活性化が維持されていることを見出した。また、ChIP法によりYB-1がHER2プロモーターに結合する可能性が示唆されるとともに、免疫組織化学ではHER2発現亢進とYB-1核内高発現の相関を確認した。以上の結果から柴田らは、YB-1とHER2の発現の相関がHER2感受性の予測マーカーとして有望であることを示した。今後、HER2陽性胃がんにおいてハーセプチンと他抗がん剤との併用療法における効果予測マーカーとしての有用性の検討に期待するところである。



## ワークショップ 11 細胞死

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)  
川田 学 (公益財団法人微生物化学研究会  
微生物化学研究所 沼津支所)

正常な組織、細胞には影響を与えず、がん細胞のみに細胞死を誘導させることはがん治療において正に理想、究極のストラテジーであることは言うまでもない。感染症では、ウイルスや細菌などの外来からの侵入者と宿主の細胞との違いが治療戦略の大きなポイントである。一方、がんは宿主自らから派生したものであり決して侵入者ではないため、理想、究極といえる両者の違いを見いだすのは容易ではない。本ワークショップでは、がん細胞に細胞死を誘導させる新しい取り組みとして、天然成分を出発物質とした抗がん物質について3演題、そして新しいがん分子標的について1演題の発表があった。

微化研の立田らは、がん抑制遺伝子p53とそのユビキチンE3 ligaseであるMdm2との結合阻害ががん治療の有望な分子標的であると考えられることから、p53-Mdm2の結合阻害物質の探索を行った。その結果、漢方薬の成分の一つであるgeraniinに活性を見いだした。geraniinは細胞内のp53を蓄積させ、その下流遺伝子の発現を上昇させた。また、geraniinはMdm2を過剰発現する骨肉腫細胞SJS-1のマウス移植モデルで顕著な抗腫瘍活性を示した。今後、他のがん腫への効果や既存の抗がん剤との併用効果などの成果が期待される。

秋田大の小峰らは、漢方薬成分のウコンに含まれるクルクミンが様々な作用を持つことに着目し、クルクミンよりも顕著に抗腫瘍活性を増強したいくつかの新規の誘導体GO-Ysを開発した。今回の発表では、皮膚T細胞性リンパ腫

(CTCL) に対する抗腫瘍活性が示された。CTCLということもあり、投与は軟膏を塗布する方法で行われ、毒性も認められなかった。CTCLに対してはHDAC阻害剤が承認されていることから、HDAC阻害剤との併用を今後の課題としてGO-Ysの作用が解析され、GO-YsがHDACを阻害しないことが示された。今後、HDAC阻害剤との併用効果が期待される。

岐阜薬科大の篠原らは、ローヤルゼリーに含まれるデセン酸が抗腫瘍活性を有することに着目し、その誘導体を開発した。誘導体の中で3-デセン酸誘導体AIC-47はオートファジーを介してがん細胞に細胞死を誘導することが示された。AIC-47は白血病細胞K562に対してE2F1の発現低下によりオートファジーを誘導することが分かった。またAIC-47は膀胱がん細胞NK1をマウスに移植したモデルにおいて抗腫瘍効果を示し、*in vivo*でも腫瘍内でLC3B1から2への移行が認められ、オートファジーを誘導していることが示された。今後、他のがん腫への抗腫瘍効果および作用機構の解析が期待される。

愛知県がんセンターの近藤らは、頭頸部の扁平上皮がんのがん分子標的としてアデノウイルスレセプターCXADRの可能性について発表した。CXADRは固形がん、特に扁平上皮がんや一部の腺がん恒常的な発現が認められるが、RNA干渉法で発現抑制すると頭頸部扁平上皮がんの細胞死が誘導されることが分かった。この細胞死は細胞接着の解離によるanoikisによるものであることが示され、これは細胞骨格を制御するROCKとCXADRの結合が阻害されるためであ

ることが分かった。従って、CXADRはROCKの機能を抑制することでがん細胞の増殖に関与することが示された。今後、ROCKが結合するCXADRの構造解析やCXADRを標的とした抗がん剤の開発が期待される。

以上の様に、がん細胞に選択的に細胞死を誘導するための新しい標的分子、及び新しい細胞死誘導化合物について報告があった。これらの研究が基盤となって、新しいがん分子標的治療薬開発研究が進むことを期待したい。



## ワークショップ 12 耐性因子・感受性因子 (2)

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)  
片山 量平 ((公財) がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部)

抗がん薬の感受性あるいは耐性（自然耐性および獲得耐性）の機構を明らかにすることは、分子標的薬を含むがんの薬物療法をより効果的なものへと発展させていく上で非常に重要である。

本セッションでは、新規AKT選択的阻害剤による抗腫瘍効果（W12-1）、多発性骨髄腫における抗がん剤耐性機構（W12-2）、Tivantinib（ARQ197）の抗腫瘍効果に関わる新規分子標的の同定（W12-3）、新規MEK阻害剤TrametinibなどによるRB再活性化を介した5-FU感受性増強（W12-4）が報告された。以下に各発表の概要を紹介する。

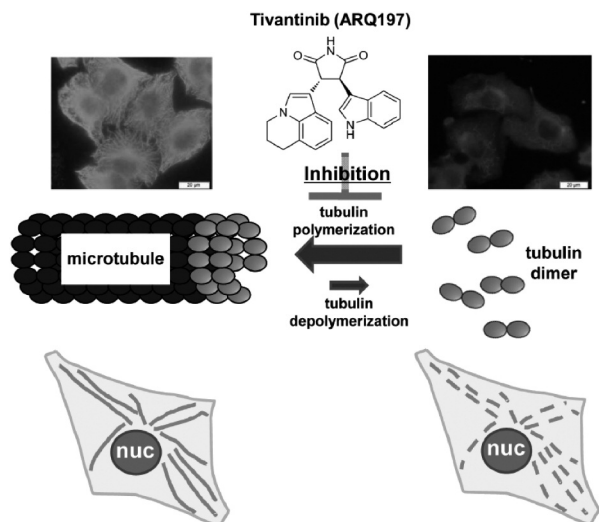
下村（大鵬薬品工業）らは、新規AKT選択的阻害薬TAS-117を創製した。*in vitro*において、TAS-117はAKT1, 2, 3を low nMオーダーの濃度で阻害し、他のキナーゼを阻害しないATP非競合型の選択的AKT阻害薬であることが示された。TAS-117はAKT阻害の見られる用量において抗腫瘍効果を単剤でも示し、さらに、パクリタキセルとの併用によりパクリタキセルの抗腫瘍効果を増強した。今後、TAS-117の臨床応用が期待される中で、本阻害薬の感受性因子等のバイオマーカーの探索研究も期待される。

近畿大学の椿らは、多発性骨髄腫（multiple myeloma:MM）において、MMに発現するRANKが抗がん薬耐性に関与することを見出した。RANKの発現が認められたIM-9細胞はリガンドであるRANKLの添加やRANKLを発現する骨髄間質細胞株ST-2との共培養により抗がん薬耐性獲得

が認められた。椿らはRANK/RANKLによる抗がん薬耐性に関与する因子として、MDR1やBCRPといった薬剤排出トランスポーターの発現増加と、アポトーシス促進因子Bimの発現低下を見出した。今後、RANK/RANKLからのMDR1やBCRP、Bimの発現変化がどのように引き起こされるのかといった詳細な機構の解明と、本知見の臨床への応用が期待される。

がん研究会の青山らは、これまでc-MET阻害薬として臨床開発が進んできたTivantinib（ARQ197）の抗腫瘍効果に関わる新規分子標的を同定し報告した。HGF/c-MET経路の異常な活性化は様々な腫瘍で見られるとともに、現在肺がんの臨床で使われているGefitinibやErlotinibなどのEGFR阻害薬に対する獲得耐性機構の一つであることも知られており、有望な分子標的として阻害薬の開発が進んでいる。青山らは、現在臨床試験が進んでいるc-MET阻害薬Tivantinibの

### Tivantinib (ARQ197) inhibits tubulin polymerization



増殖阻害活性がc-MET阻害のみでは説明できない点に着目し、Tivantinibの増殖阻害活性とc-MET阻害の相関を検討した結果、Tivantinibのc-MET阻害活性は限定的であり、むしろ微小管重合を阻害することで腫瘍増殖抑制を誘導していることを発見した(図)。最近になり、別のグループからもTivantinibの抗腫瘍効果がMETの阻害によらないという報告が出されており、本研究はTivantinibの今後の臨床応用法を考える上で重要な知見であり、今後詳細な作用機序の解明が期待される。

京都府立医大の渡邊らは種々の方法によるRBの再活性化により、大腸がん細胞が5-FUに感受性化することを見出し発表した。現在においても大腸がん化学療法の中心的製剤である5-FUは、DNA合成に必要な酵素であるチミジル酸合成酵素(TS)を標的とし、TSの発現量が5-FU感受性を規定する因子(TS低発現は5-FU感受性)の1つと考えられている。TSの発現量は転写因子E2Fにより制御されていることから、渡邊らは、RBの再活性化によりE2Fの転写活性が抑制されるとTSの発現量が減少し、5-FUへの感受性が増すと予想し実験を行った。その結果3種の異なるRB再活性化薬(MEK阻害薬trametinib、PPAR $\alpha$ アゴニストfenofibrate、PI3K阻害薬LY294002)のいずれも、RBの脱リン酸化を誘導し、TSの発現低下を引き起こして、5-FUへの感受性化を認めた。MEK阻害薬は米国で転移性メラノーマの治療薬として承認されており、本研究の臨床応用が今後期待される。

本セッションでは、今後が期待される新規分子標的薬TAS-117、MMでの獲得耐性機序としてのRANK/RANKL、Tivantinibの抗腫瘍効果の新規標的分子の発見、RB再活性化による大腸がん細胞の5-FU感受性化と、今後の臨床への応用が非常に期待できる発表がなされた。昨今、分子標的治療薬の研究開発が盛んであるが、より効果的な治療のためには、感受性を規定するバイオマーカーの同定や、薬剤の作用機序、標的とな

る分子や標的パスウェイの詳細な研究が進み、実際のがんの薬物療法に役立つ展開が期待される。





平成24年度  
日本がん分子標的治療学会  
ポスター賞

東京大学大学院薬学系研究科 細胞情報学教室  
神山 美樹

この度は「第17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。会長の戸井雅和先生をはじめ、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。受賞対象研究は「ASK1は血小板機能の  
制御を介して肺転移モデルにおけるがん転移に  
関与する」です。

当研究室で同定されたASK1は、細胞のスト  
レス応答性シグナル伝達経路として重要なJNK経路  
やp38経路をリン酸化により制御するMAP3K分子  
の1つです。これまでの研究成果から、ASK1は  
様々な腫瘍形成で多様な役割を担うことがわか  
ってきている一方、がん転移における役割は解  
析されていませんでした。そこで今回マウスの  
肺転移モデルを用いて、ASK1のがん転移にお  
ける役割を検討しました。

肺への高転移性を示し、ルシフェラーゼを発  
現するルイス肺がん細胞（3LL-Luc2細胞）をマ  
ウスに尾静脈注射して肺溶解液のルシフェラー  
ゼ活性を経時的に追跡すると、ASK1欠損マウス  
では野生型マウスよりも尾静脈注射3時間以降の  
活性が顕著に減弱していました。一方、癌転移  
の増殖過程に対しては有意な差が認められず、  
ASK1はがん細胞が血管外遊出をする前の比較的  
早い、Seeding過程でがん転移に関与すると考え  
られました。さらに骨髓キメラマウスにおいて、  
骨髓由来の細胞種をASK1欠損マウス由来に置換  
するとがん転移が低下しました。以上より、骨  
髄由来の細胞種の1つであり、Seeding過程への関  
与が知られる血小板でのASK1のがん転移に関わ  
るのではないかと推測しました。血小板は接着  
能や凝集能によりがん細胞を取り囲み、がん細

胞の生存維持や免疫監視からの保護、血管内皮  
細胞への接着支持などががん転移促進作用が知  
られます。ASK1欠損マウスの定常状態での血小  
板数は野生型マウスと差がなかったため、ASK1  
欠損マウスの血小板の機能低下を疑いました。  
そこで血小板の機能関連遺伝子の転写レベルで  
の発現を解析すると、一部の遺伝子の発現が野  
生型マウスより低下していました。またASK1の  
シグナル下流分子であり、血小板の活性化や凝  
集への関与が知られるp38やJNKのリン酸化レベ  
ルが、ASK1欠損マウスの血小板で低下していま  
した。さらにASK1欠損マウスは野生型マウスよ  
りも出血傾向にあったことから、ASK1欠損マウ  
スでは血小板の機能低下によりがん転移が低下  
すると考えられます。

今後は血小板におけるASK1のがん転移への関  
与メカニズムをさらに詳細に明らかにするとと  
もに、他の細胞種におけるASK1の役割の解析を  
すすめ、ASK1が新たな抗がん剤の分子標的とな  
り得るかどうかを検討していきたいと考えてお  
ります。

最後に、本研究の遂行にあたりご指導・ご協  
力をいただいた、東京大学・宮園浩平教授、渡  
部徹郎准教授、江幡正悟助教、桂彰宏先生、高  
橋恵生先生、榎本敦助教、早河翼先生、山梨大  
学・井上克枝准教授ならびに富山大学・早川芳  
弘准教授にこの場をお借りして深く御礼申し上  
げます。



平成24年度  
日本がん分子標的治療学会  
ポスター賞

大鵬薬品工業株式会社 つくば研究センター  
小玉 康生

この度は、「第17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。会長の戸井 雅和先生をはじめ、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、我々が発表した研究課題は「新規経口  
型HSP90阻害剤TAS-116の創製 - 高い腫瘍移行  
性に起因する抗腫瘍効果と眼毒性の回避 - 」で  
す。シャペロンタンパク質であるHSP90は、変異  
型EGFR、HER2、RAFなど多くのがん関連タン  
パク質の安定化に関わることから、がんの治療  
標的として期待されています（図1）。しかしな  
がら、HSP90阻害剤の臨床試験が進む中で、多く  
の化合物に共通した副作用として、かすみ目等  
の視覚障害が確認されました。視覚障害は患者  
さんのQOLを著しく損ね、また投与中断の要因  
の一つとなるため、その克服は重要な課題と考  
えられています。

近年、ラットを用いた検討により、HSP90阻害  
剤の眼毒性が眼組織への化合物の移行性と関連  
することが報告されました。このような背景の  
もと、我々は高い治療効果に加え、高い安全性  
を併せ持つHSP90阻害剤の創製を目指し、新規経  
口型HSP90阻害剤TAS-116を獲得しました。骨格  
の異なる複数のHSP90阻害剤をラットに投与し、  
皮下腫瘍への移行性と眼組織である網膜への移  
行性を測定したところ、TAS-116は腫瘍移行性が  
最も高い化合物でした。その結果、TAS-116は皮  
下腫瘍の増殖を抑制する一方、最大耐薬用量以  
上の投与下でもラットの眼組織に対して障害を  
与えませんでした。以上より、TAS-116は腫瘍選  
択的な組織移行プロファイルを有することで眼

毒性を回避し、より安全に投与できることで高  
いがん治療効果を示すことが期待されると考え  
ています（図2）。

毒性標的臓器への化合物移行を最小化する、  
といった非常に難易度の高い化合物創製にチャ  
レンジし、多くの困難にぶつかりましたが、化  
合物設計・合成、薬理、薬物動態、安全性とい  
った多くの研究者と協力しTAS-116を創製するこ  
とに成功しました。

この度、優秀ポスター賞を受賞させていただ  
いたことは今後の研究生生活において大きな励み  
になりますとともに身が引き締まる思いです。  
がんで苦しむ患者さんに一日も早く新薬を届け  
るために、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、本研究は大鵬薬品工業株式会社つく  
ば研究センター、宇津木 照洋 研究本部長、大久  
保 秀一 主任研究員をはじめ、当研究所の皆様  
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。

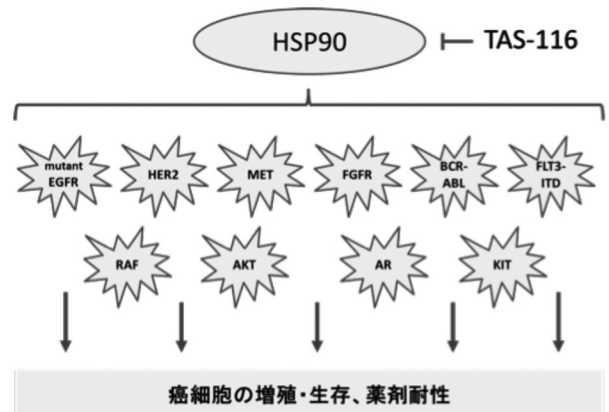


図1 TAS-116のHSP90阻害作用

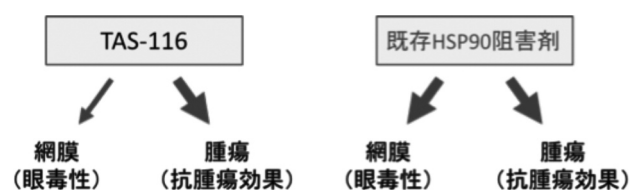


図2 TAS-116の組織移行



平成24年度  
日本がん分子標的治療学会  
ポスター賞

独立行政法人理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室  
伊藤 昭博

この度は、日本がん分子標的治療学会ポスター賞を賜り、大変光栄に存じます。選考委員、関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

SUMO (Small Ubiquitin-like Modifier) は名前の由来のとおり、ユビキチンによく似た構造を持つ約12 kDaほどの小さなタンパク質であり、ユビキチンと同様に標的タンパク質のリジン残基のε-アミノ基との間に共有結合を生じる事でタンパク質を修飾します。SUMOはタンパク質のタンパク質間相互作用、細胞内局在、活性、安定化などをコントロールすることにより細胞内の様々な生命現象に関与することが知られています。SUMO修飾は可逆的で、ユビキチン化と同様に複数の酵素 (E1, E2, E3) が関与する多段階の反応でSUMO化され、脱SUMO化酵素であるSENPにより脱SUMO化されます。最近、タンパク質の異常なSUMO化が細胞のがん化に密接に関与することが示唆され、実際、SENP1は前立腺がんなどのがん種で高発現しており、がん治療における新たな標的分子になり得ると期待されています。

そこで本研究では、SENP1を標的とした新しいがん治療法の確立を最終目標として、SENP1の酵素活性を阻害する低分子化合物を探索し、その

評価を行いました。我々は以前に、SUMO化阻害剤について本学会において報告させて頂きましたが、その際用いました*in situ* SUMO化アッセイ系を応用した*in situ* 脱SUMO化アッセイを新たに構築し、スクリーニング系として用いました(図)。本法は、タンパク質のSUMO化を核膜周辺におけるGFP-SUMOの蛍光シグナルとして検出するもので、理化学研究所NPDeпоが保有する約1万8千化合物の中からSENP1によって減少する蛍光シグナルを賦活化する化合物を探索しました。当初は蛍光顕微鏡を用いて直接観察していましたが、途中からイメージングサイトメーターIN Cell Analyzer2000を用いて自動的に画像を取得し、蛍光量を定量的に解析することにより飛躍的にスループットが向上しました。その結果、0.35 μMのIC50値でSENP1を選択的に阻害する化合物の同定に成功しました。本化合物は細胞内のSENP1の活性を阻害し、低酸素微小環境下のがん細胞の生存に重要なHIF-1αの安定性を低下させることが分かりました。今後は、本化合物をツール化合物として使用し、SENP1を標的とした新しい分子標的治療剤の開発に取り組んでいきたいと思っております。

最後に本研究は、理化学研究所、吉田化学遺伝学研究室の吉田稔主任研究員および室員の方々のご指導ご協力のもと、京都大学大学院薬学研究科の掛谷秀昭教授との共同研究として行われました。また、化合物ライブラリースクリーニングは、理化学研究所、長田抗生物質研究室の長田裕之主任研究員、斎藤臣雄ユニットリーダーのご協力のもと行いました。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

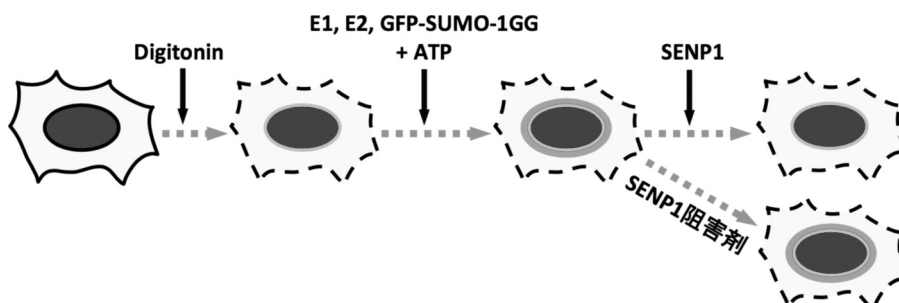


図 *In situ* 脱SUMO化アッセイの原理



平成24年度  
日本がん分子標的治療学会  
ポスター賞

愛知医科大学医学部 分子標的医薬探索寄附講座  
Kulrawee Sidthipong

私はタイからの留学生で、昨年4月から愛知医科大学で創薬の研究をしています。この度は、第17回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いて大変ありがとうございました。学術集会会長の戸井雅和先生および選考委員の先生方に心から感謝申し上げます。今回、私が受賞させていただいた発表演題は「新規(-)-DHMEQ誘導体の分子デザインとサイトカイン分泌の抑制」です。

NF- $\kappa$ Bは多くの炎症性サイトカインを発現させる転写因子です。マクロファージにおける過剰な活性化はしばしば炎症やがんを促進させます。一方、がん細胞においてはNF- $\kappa$ Bはしばしば恒常的活性化がみられ、NF- $\kappa$ Bは抗アポトーシスタンパク質や転移促進タンパク質を発現させます。そして特異性が高い低分子阻害剤として天然物 epoxyquinomicin の構造をもとに(-)-DHMEQがデザイン・合成されました。(-)-DHMEQはNF- $\kappa$ B構成因子のp65, p50, cRel, RelBの特異的cysteineに共有結合してDNA結合能を消失させます。そしてこの阻害剤は多くの炎症疾患やがんの動物モデルに使われ、今まで、少しも毒性を示さず、強力な抑制効果を示しました。そこで現在、抗炎症剤や抗がん剤として開発が始められています。一方、(-)-DHMEQは構造にcysteine結合部位であるepoxideを有しています。epoxideは一般に生体物質と反応性が高いと考えられ、もしepoxide-freeの活性誘導体があれば、特異性はより向上すると考えられます。そこで今回、epoxideのない(-)-DHMEQ誘導体のExo-ene EQを分子デザインして合成し、生物活性を評価しました。マクロフ

ァージ様マウス単球性白血病RAW264.7細胞においてExo-ene EQは(-)-DHMEQと同等の濃度でLPSに誘導されるiNOSの発現およびNO産生を抑制しました。さらに、LPSに誘導されるIL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ の分泌も抑制しました。また(-)-DHMEQはがん細胞の浸潤を抑制しますが、この化合物もヒト線維肉腫HT1080細胞の浸潤を抑制しました。NF- $\kappa$ B阻害の機構として予想通り、p65とDNAの結合を阻害することがわかりました。Exo-ene EQは(-)-DHMEQより合成が容易であり、新しいがん分子標的医薬の候補として可能性があると思います。

本研究は、愛知医科大学の梅澤一夫先生のご指導のもとに行いました。東京理科大学薬学部的小林進先生はExo-ene EQを合成され、大変お世話になりました。また愛知医科大学医学部の横地高志先生、小出直樹先生、宇梶珠未さんにもご指導いただきました。ここに深く感謝いたします。



平成24年度  
日本がん分子標的治療学会  
ポスター賞

岩手医科大学 薬学部 微生物薬品創薬学講座  
西谷 直之

この度は、「第17回日本がん分子標的治療学会 学術集会ポスター優秀賞」を賜り大変光栄に存じます。会長の戸井雅和先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会の諸先生方に心から感謝申し上げます。

我々は、小型魚類であるゼブラフィッシュの胚を用いた化合物評価系の構築を試みてきました。このモデル生物の胚の体長は数ミリメートルであり、脊椎動物の*in vivo*実験を96-ウェルプレート内で行うことが可能です。さらに、発生初期の胚は化合物を体内に取り込む性質があり、水系環境汚染などの毒性評価にも応用されています。

Wnt/ $\beta$ -catenin経路は、大腸がんをはじめとする腫瘍細胞で活性化されている一方で、正常な胚発生でも重要な役割を担っています。特に、「背腹」「頭尾」などの体軸形成の制御は、本シグナル経路の主要な生理機能です。 $\beta$ -cateninの異常蓄積は、「頭尾」軸を狂わせ、脳の一部から分化するはずの眼の形成不全を起こします。この「眼なし」の表現型を正常に回復する化合物は、Wnt/ $\beta$ -catenin経路に対する阻害活性を有すると考えられます。すなわち、がんを発生させることなく、脊椎動物の個体レベルでのWnt/ $\beta$ -catenin経路阻害剤の探索が可能になります。

今回、潜在的な毒性を意識したWnt/ $\beta$ -catenin経路阻害剤の*in vivo*探索系の妥当性を評価する目的で、文科省「がん支援」化学療法基盤支援活動班の標準阻害剤キットを用いたパイロットスクリーニングを行いました。その結果、AKTやtelomeraseなど既知のWnt/ $\beta$ -catenin経路制御因子に対する阻害剤が複数同定されました。ヒット

化合物にはgeranylgeranyltransferase (GGTase) 阻害剤GGTI-286が含まれていましたが、GGTaseのWnt/ $\beta$ -catenin経路への関与は知られていませんでした。そこで、GGTaseによる本シグナル経路の制御の可能性について検討しました。細胞および個体レベルでのノックダウンの結果、Wnt/ $\beta$ -catenin経路へのGGTaseの必要性が示されました。さらに、GGTaseの基質分子であるRacとその下流のJNKによる $\beta$ -catenin核移行の制御機構を明らかにしました。本研究結果によって、今回得られた化合物の標的分子のすべてがWnt/ $\beta$ -catenin経路の制御因子であることが示され、本評価系の妥当性が裏付けられました。

今回報告いたしました脊椎動物*in vivo*評価系は、薬効に加えて毒性評価にも威力を発揮すると考えています。今後、このモデル生物を、長期投与時や晩発性に起こる副作用の予測にも応用していきたいと思えます。

最後になりますが、本研究は岩手医科大学 微生物薬品創薬学講座・教授 上原至雅先生、ならびに当研究室の皆様のご指導ご協力のもとに行われたものであります。また、ゼブラフィッシュを用いた研究手法については、独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター・副センター長 岡本仁先生にご指導いただきました。ここに深く感謝いたします。

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

## がん分子標的治療研究会設立趣意書

がんの治癒へ向けて新しい抗がん剤への期待は極めて大きなものがあります。しかしながら、抗がん剤をベースとするがん化学療法の治療率への貢献度は、未だに満足すべき状況に達しておらず、現在の抗がん剤では十分な治療効果が得られないがんもまだ多くあります。こうした中で、がん化学療法に「分子標的治療」という新しい概念が芽生えてきました。すなわち、がんの特徴的な分子（これを分子標的と呼ぶ）の機能を解明し、基礎的研究成果をもとにある分子標的に対し特異的な治療法（分子標的治療）を考えようというものであります。

文部省がん重点領域研究では、「癌化学療法の分子標的」と題したワークショップを過去3回開催し、各方面の研究者に理解を求めると共にこの新しい分野への参加を呼びかけてまいりました。その結果、多くの反響と賛同が得られ、過去3回の会を成功裡に行えました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27年度(2016年)学術集会終了日まで)

田原 栄俊 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院)

藤田 直也 (がん研究会がん化学療法センター)

吉田 稔 (理化学研究所)

木村 晋也 (佐賀大学医学部)

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)

任期2年 (平成26年度(2015年)学術集会終了日まで)

長田 裕之 (理化学研究所)

間野 博行 (東京大学大学院医学系研究科)

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 (がん研究会有明病院)

秋永 士朗 (協和発酵キリン株式会社)

任期1年 (平成25年度(2014年)学術集会終了日まで)

今村 健志 (愛媛大学大学院医学研究科)

富田 章弘 (がん研究会がん化学療法センター)

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)

松井 順二 (エーザイ株式会社)

## 監事

青木 裕子 (中外製薬)

## 評議員

青木 裕子 (中外製薬)

青沼 正志 (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 (北大探索医療教育研究セ)

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 啓史 (高知大医)

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)

植田 英治 (ファイザー)

上田 龍三 (愛知医大医)

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 (九大院医)

岡本 一也 (日本化薬)

長田 裕之 (理研)

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)

片山 和浩 (慶大薬)

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)

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)	中村 祐輔 (東大医科研)
阪口 薫雄 (熊本大医)	中森 正二 (大阪医療センター)
櫻井 宏明 (富山大院薬)	西尾 和人 (近畿大医)
佐々木康綱 (昭和医大)	西岡 安彦 (徳島大院ヘルスバイオ)
佐治 重衡 (京大院医)	西河 芳樹 (日本ベーリンガー)
佐藤 昇志 (札幌医大)	西谷 直之 (岩手医大薬)
佐藤 靖史 (東北大加齢研)	西山 正彦 (群馬大院医)
佐谷 秀行 (慶大医)	野口 耕司 (慶大薬)
珠玖 洋 (三重大医)	橋本 祐一 (東大分生研)
柴田 浩行 (秋田大医)	畠 清彦 (がん研がん化学療法セ)
渋谷 正史 (上武大学)	花岡 文雄 (学習院大)
島田 安博 (国立がん研究センター)	早川 洋一 (東京理科大薬)
嶋本 顕 (広島大院医歯薬総合)	板東 勝啓 (バイエル薬品)
清水 史郎 (慶大理工)	引地 裕一 (武田薬品工業)
執印 太郎 (高知大医)	平井 洋 (大鵬薬品工業)
周東 智 (北大院薬)	平岡 眞寛 (京大院医)
辛 栄成 (アストラゼネカ)	藤江 昭彦 (アステラス製薬)
新家 一男 (産業技術総合研)	藤田 直也 (がん研がん化学療法セ)
末岡栄三朗 (佐賀大医)	藤本 直浩 (産業医大)
杉本 芳一 (慶大薬)	藤谷 幹浩 (旭川医大)
杉山 雄一 (理研)	藤原 康弘 (国立がん研究センター)
清木 元治 (高知大医)	伏谷 伸宏 (北大院水産)
清宮 啓之 (がん研がん化学療法セ)	古川 龍彦 (鹿児島大院総合)
関戸 好孝 (愛知県がんセンター)	堀江 重郎 (帝京大医)
瀬戸 加大 (愛知県がんセンター)	本間 良夫 (島根大医)
曾根 三郎 (JA高知病院・徳島大)	前川 平 (京大医病院)
曾和 義広 (京都府立医大院)	前原 喜彦 (九大院医)
高井 義美 (神戸大医)	馬島 哲夫 (がん研がん化学療法セ)
高橋 俊二 (がん研有明病院)	松井 順二 (エーザイ)
竹山 邦彦 (サノフィ)	松島 綱治 (東大院医)
田代 悦 (慶大理工)	松田 彰 (北大院薬)
田中 真二 (東医歯大院医歯学総合)	松本 陽子 (崇城大院工)
田中 伸哉 (北大院医)	間野 博行 (東大院医)
田中 秀和 (塩野義製薬)	水上 民夫 (長浜バイオ大)
田中 文啓 (産業医大)	南 陽介 (神戸大医)
田中 裕 (中外製薬)	三森 功士 (九大別府病院)
谷合 央 (日本イーライリリー)	宮澤 恵二 (山梨大院医工)
谷口俊一郎 (信州大院医)	宮園 浩平 (東大院医)
谷口 維紹 (東大生産技術研)	迎 寛 (産業医大)
田沼 靖一 (東京理科大薬)	向田 直史 (金沢大がん研)
田原 栄俊 (広島大院医歯薬総合)	百瀬 功 (微化研)
玉田 満 (日東電工)	森 正樹 (大阪大医)
田村 友秀 (国立がん研究センター)	八木田秀雄 (順天堂大医)
旦 慎吾 (がん研がん化学療法セ)	矢口 信一 (全薬工業)
照井 康仁 (がん研がん化学療法セ)	八代 正和 (大阪市立大院)
戸井 雅和 (京大院医)	安川 正貴 (愛媛大医)
富田 章弘 (がん研がん化学療法セ)	矢野 聖二 (金沢大がん研)
内藤 幹彦 (国立衛研)	山口 俊晴 (がん研有明病院)
直江 知樹 (名古屋医療センター)	山田 忠明 (金沢大がん高度先進治療セ)
中川 和彦 (近畿大医)	山本 雅 (沖縄科学技術大学院大)
中川 昌之 (鹿児島大院医歯総合)	矢守 隆夫 (医薬品医療機器総合機構)
中村 浩之 (学習院大理)	横溝 晃 (九大院医)



湯浅 健 (がん研有明病院)  
吉田 稔 (理研)  
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	中外製薬株式会社
アストラゼネカ株式会社	日東電工株式会社
エーザイ株式会社	日本イーライリリー株式会社
協和発酵キリン株式会社	日本化薬株式会社
グラクソ・スミスクライン株式会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
サノフィ株式会社	バイエル薬品株式会社
塩野義製薬株式会社	ファイザー株式会社
全薬工業株式会社	PRISM BioLab株式会社
大鵬薬品工業株式会社	株式会社ヤクルト本社
武田薬品工業株式会社	ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社
第一三共株式会社	

#### 名誉会員

---

石塚 雅章 (微化研)	高久 史磨 (日本医学会)
加藤 隆一 (慶大)	高橋 利忠 (愛知がんセンター)
金丸龍之介 (河原町病院)	寺田 雅昭 (国立がん研究センター)
北川 知行 (がん研)	豊島 聰 (医薬品機構)
桑野 信彦 (九州大)	新津洋司郎 (札幌医大)
西條 長宏 (日本臨床腫瘍学会)	濱岡 利之 (四天王寺国際仏教大)
菅野 晴夫 (がん研)	福岡 正博 (和泉市立病院がんセンター)
杉村 隆 (国立がん研究センター)	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. 役員等の任期は、別に規定のない限り、前回の年次学術集会最終日の翌日より起算し、任期満了年の学術集会最終日までとする。

#### 第9条（会費）

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

#### 第10条（会議および委員会）

1. 理事会：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に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 of 定年）

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

#### 第14条（会の存続）

本会の解散は、理事会がこれを議決し、その後に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: 5418) FAX: 03-3570-0484

私は、「日本がん分子標的治療学会」に 個人会員  
学生会員 として参加致します。(いずれかに○)

	姓	名	学位	生年月日
氏名				19    年    月    日
	Family Name	First Name	専門分野	基礎・臨床の別
英文				基礎    ·    臨床
所属機関			TEL	
			FAX	
所属機関住所	〒			E-mail

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

住所	〒			
TEL		FAX		E-mail

推薦人	自署			
推薦文				

日本がん分子標的治療学会  
法人会員 入会申込書

申込年月日： 年 月 日

入会申込み要領

- この申込書に必要事項をご記入いただき、下記あて郵便もしくはFAXにてお送り下さい。
- 入会申込書受領後1週間前後で会費振込用紙をお送り致しますので、最寄りのゆうちょ銀行・郵便局よりお振込下さい。
- 会費は200,000円です。(本会の会計年度は学術集会最終日の翌日より、翌年の学術集会の最終日までです。)

(入会申込書送付先) 日本がん分子標的治療学会 事務局  
〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31  
(公財)がん研究会がん化学療法センター内  
TEL: 03-3520-0111 (内線: 5418) 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。