

# JAMTTC News Letter

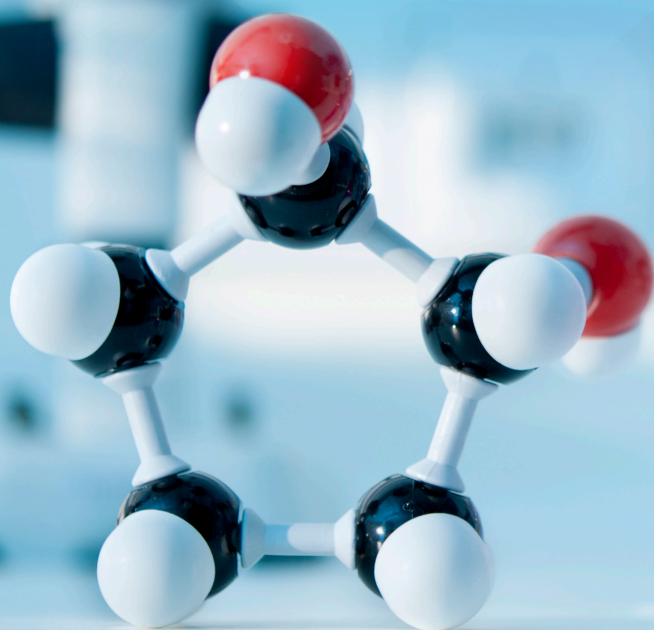
No.22-2

August. 2018

## トピックス (P4参照)

1. 第23回学術集会は大阪で
2. 第14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 (2019年1月18日)
3. 平成30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

## 目 次

理事長就任挨拶	2
理事長退任挨拶	3
日本がん分子標的治療学会Information	4
第23回日本がん分子標的治療学会学術集会開催のお知らせ	5
ニュース：承認された分子標的抗がん剤一覧 2018	6
第22回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて	9
平成29年度 鶴尾 隆賞を受賞して	10
平成29年度 研究奨励賞授与される	11
第22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	16
サマリー	
基調講演 1            サリドマイド催奇性のターゲットの発見から新規抗がん剤開発へ	30
基調講演 2            成人T細胞白血病の分子基盤とがんの免疫回避に関わる新たなメカニズムについて	32
Year in Review 1      リンパ腫のWHO新分類	34
Year in Review 2      がん免疫細胞療法—CAR-T療法の課題とは—	35
Year in Review 3      PMDAによる医薬品承認審査の最新動向2018	36
Year in Review 4      細胞外小胞顆粒によるがん悪性化機構の解明と治療への応用	37
Year in Review 5      消化管癌に対する分子標的治療薬	39
Year in Review 6      ABLチロシンキナーゼ阻害剤長期治療のピットホール—心血管障害のマネジメント—	40
シンポジウム 1       ケミカルバイオロジーが切り拓くがん研究・診療の未踏領域	42
シンポジウム 2       がん免疫療法の今後の展開のための基礎研究	46
シンポジウム 3       肺がんの分子標的薬治療と耐性機序	48
シンポジウム 4       病理／分子病理の将来	50
ワークショップ 1     免疫療法・抗体療法I	51
ワークショップ 2     ゲノム・エピゲノム/miRNA	55
ワークショップ 3     キナーゼ阻害剤	57
ワークショップ 4     細胞死/オートファジー	58
ワークショップ 5     バイオマーカーI	60
ワークショップ 6     発がん機構・希少がん	64
ワークショップ 7     がん微小環境・血管新生・低酸素	68
ワークショップ 8     がん遺伝子・がん抑制遺伝子	70
ワークショップ 9     がん幹細胞/不均一化	72
ワークショップ10    耐性因子・感受性因子	75
ワークショップ11    バイオマーカーII・リキッドバイオプシー	77
ワークショップ12    がん代謝	80
ワークショップ13    免疫療法・抗体療法II	82
ワークショップ14    転移・浸潤	84
ワークショップ15    ケミカルバイオロジー/エピジェネティクス	86
ワークショップ16    転移・浸潤II	88
優秀演題賞・優秀ポスター賞授与される	11
優秀演題賞	91
優秀ポスター賞	96
設立趣意書（がん分子標的治療研究会）	98
日本がん分子標的治療学会 役員	99
日本がん分子標的治療学会 会則	102

### 会員状況

(2018年7月30日現在)

名誉会員：	21名	
個人会員：	845名	
学生会員：	140名	
法人会員：	20社	(登録会員 335名)
合 計	1,341名	

# 理事長就任挨拶

## 理事長 中村 祐輔

(公財) がん研究会 がんプレジジョン医療研究センター

本学会は、平成9年に、鶴尾隆先生のご尽力によって誕生した、がん分子標的治療研究会の流れをくむもので、平成20年に日本がん分子標的治療学会となりました。理事長には、鶴尾隆先生、曾根三郎先生、宮園浩平先生、長田裕之先生が就任され、本学会の発展にご尽力されてきました。

この二十数年の間、分子標的治療薬は、がん治療の場においてなくてはならないものとなりました。長い間、酵素や細胞表面受容体などのDruggableと分類されていた分子に対する治療薬が主流で、それ以外の分子は薬剤開発が難しいと考えられてきました。しかし、最近では、がん化を促進する分子を特異的に分解する低分子化合物の開発や、これらをmRNAやDNAレベルで制御するような分子標的治療薬などの開発が行われつつあります。したがって、このような従来はUndruggableと考えられていた分子に対する薬剤開発を推進していく必要性にも迫られています。私は歴代理事長の目指されてきた分子標的治療研究を継承するとともに、上記のような画期的で斬新な分子標的治療薬開発に向けて皆様力を結集していきたいと考えております。日本の医薬品の輸入超過は、3年連続で2兆円を越えている状況であり、高額ながん分子標的治療薬の輸入は、日本の医療経済にも大きな影響を及ぼしています。日本という国の将来のために、そして、日本という国の誇りのためにも、日本発の画期的な医薬品開発を一緒になって推進していけることを願っております。

また、次世代を担う若手研究者の育成はきわめて重要かつ急務であり、それらについても尽力していきたいと考えております。本学会には、産官学の研究現場で活躍している会員が多数おられますので、有望な分子標的の探索、新薬の開発、治療法の確立に向けて、会員、特に若手会員が連携して日本発の創薬を進めていくことが出来るような機会を提供したいと考えております。

欧米に伍して画期的な分子標的治療薬の研究・開発を推進していくためには、基礎と臨床、産と官と学、国内と海外などの連携が不可欠です。そのために、

- (1) 産官学のシーズとニーズをマッチングさせて共同研究を推進する体制を強化する
- (2) 基礎から臨床へのトランスレーショナルリサーチを支援できるような仕組みを構築する
- (3) 国際的な連携が可能となる場を提供していく

ことに注力していきたいと考えております。

学会の運営に関しては、収入の範囲内で最大限の会員サービスを提供できるよう、学会運営基盤を強化していきたいと思っております。また、日本癌学会、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会とも連携しつつ、社会の付託に応え、患者さんや家族に希望を提供できる学会としての活動にも取り組みたいと思っております。それが、本学会の基盤を作られた鶴尾隆先生の志の継承につながると考えます。

ご支援のほど、よろしくお願いいたします。

# 理事長退任挨拶

長田 裕之

理化学研究所環境資源科学研究センター

日本がん分子標的治療学会は、平成8年に研究会として発足し、その後平成20年より日本がん分子標的治療学会（JAMTTC）となり、鶴尾隆先生、曾根三郎先生、宮園浩平先生を理事長として発展してきました。私は平成27年より理事長を拝命し、3年間にわたって理事の諸先生方と事務局のご協力のもとで微力ながら学会の発展のために努力してまいりました。平成30年度の第22回学術集会をもって任期を満了し、中村祐輔先生に理事長職をバトンタッチしましたので、ここに退任のご挨拶を申し上げます。

私の在任中は、別府市（三森功士会長）、福岡市（小野眞弓会長）、東京都（畠清彦会長）で学術集会が開催されました。またTRワークショップは、がん幹細胞と微小環境（佐谷秀行先生）、がん代謝（木村晋也先生、曾我朋義先生）、エピゲノム（吉田稔先生）をテーマとして、毎年1月に都市センターホテルで開催されました。さらに、新たな試みとして、分子標的治療のシーズニーズワークショップ（井本正哉先生）を慶応大学で開催しました。これは、抗がん剤の標的（遺伝子やタンパク質）または治療薬候補（小分子化合物や抗体）を研究しているシーズ保有者と、こんな分子標的治療法が欲しいと思っている臨床家や企業（ニーズ保有者）のお見合いの場を提供することを目的としました。

JAMTTCは、がん分子標的治療に関わる基礎、臨床、そして産官学の研究者が集まって、自由な雰囲気のもとで議論を交わすことを特徴としています。日本癌学会と比べれば規模は小さいものの、会員の興味が近いので、会員同士が親密に情報交換できるという点では特徴があります。本学会の会員数が徐々に増えていることから、その重要性が認められているものと自負しております。

JAMTTCの発足当初は、受容体型チロシンキナーゼに対する小分子治療薬が注目されていましたが、その後、様々な抗体医薬が開発されていますし、最近では、免疫チェックポイントが新たな分子標的として脚光を浴びています。分子標的治療の幅が急速に広がっており、最新の情報を基礎から応用までキャッチアップすることは容易ではありませんが、JAMTTCでは、学術集会とTRワークショップの開催に加えて、ニュースレターを発行することにより、会員に最新の情報を提供しています。

平成30年6月からは中村祐輔理事長を中心にJAMTTCは新たな体制で運営されることとなりますが、本学会がさらに発展するように祈念しております。最後になりましたが、私の在任期間中に、学会運営に常にご尽力いただきましたJAMTTC事務局の藤田直也博士、清宮啓之博士はじめ、関係の皆様にご心より感謝いたします。

# 日本がん分子標的治療学会 *information*

## 1. 第23回日本がん分子標的治療学会学術集会は大阪で

第23回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2019年6月12日（水）～14日（金）に西尾和人会長のもと、大阪国際交流センター（大阪市天王寺区上本町8-2-6）を会場として開催されます（5頁参照）。

## 2. 第14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14回TRワークショップ「低分子抗がん剤開発最前線～アカデミアの夢、企業の現実」を、実行委員長 川田学先生のもと、2019年1月18日（金）都市センターホテル（東京都千代田区）にて開催いたします。プログラム、参加申込等の詳細は順次ホームページに掲載いたします。

## 3. 平成30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。応募書類は11月に発送いたします。詳細はホームページの募集要項にてご確認ください。

## 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、入会申込書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23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、年会費送付などのお問い合わせ ◆

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

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

ホームページ：<http://jamttc.umin.jp>

\*入会申込書は学会ホームページからもダウンロードできます

# 第23回日本がん分子標的治療学会学術集会のお知らせ

## 第23回日本がん分子標的治療学会学術集会

会長 西尾 和人

近畿大学医学部ゲノム生物学 教授

近畿大学ライフサイエンス研究所

ゲノムセンター長

第23回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2019年6月12(水)～14日(金)の3日間、大阪国際交流センター(大阪市)にて開催を予定しております。本学会への皆さまからのご協力とご支援をどうぞよろしくお願い致します。

本学会は、がん分子標的治療によるがんの治癒を目指し、国内外において分子標的に関する基礎研究を推進し、その臨床応用を諮ることを目的に活動しています。産官学が有機的に密に協同し、わが国初のがんの創薬を進めていく土壌を培ってきた歴史を持っています。

昨今の分子標的治療薬、免疫療法等の新規がん治療薬の進歩は目覚ましく、加えて、コンパニオン診断薬など、バイオマーカーに係る研究とも密接に連携する必要が生じました。新たな創薬や標的をわが国から発信し続けるために、本学会および学術集会の役割が益々重要となっています。第23回学術集会は、新理事長中村祐輔先生のもと、「わが国発の創薬」の推進を図る学術集会といたします。

第23回学術集会においても、第22回までの歴代会長のコンセプトを引き継ぎ、特にメディシナルケミスト、ケミカルバイオリジストとの連携を密に臨床の場まで創薬研究を繋ぐ議論の場とすることを目標に鋭意準備を進めております。本学術集会では、新学術領域研究「化学コミュニケーションのフロンティア」(代表 掛谷秀昭先生, 京大院薬)との合同シンポジウムを開催し、化学コミュニケーションの解明と制御を主眼とした「分子社会学」という新しい学問領域の確立とその臨床へのトランスレーションとしての創薬を議論したいと考えています。また、臨床研究法が施行され、第22回学術集会 畠清彦会長が新しく試みられた、治験やその教育に係る方々を対象とした基本講座シリーズは好評であり、本学会の取り組みとして、第23回学術集会においても継続を目指しています。

今回の学術集会ではメインテーマを「Right on Target」と定め、日本発の創薬に挑む科学者の議論の場となることを期待します。皆様には本学会に参加されたことのない若い研究者や共同研究をされている方々もお誘い頂き、幅広い活発なディスカッションをお願い申し上げます。

久方ぶりのお大阪での開催となりますが、サイエンスと共に大阪の食文化のディープな部分も堪能いただければ幸いです。

### 第23回日本がん分子標的治療学会学術集会 開催要項 (予定)

- テ ー マ : Right on Target
- 会 期 : 2019年6月12(水)～14日(金)
- 会 場 : 大阪国際交流センター(大阪市)
- 参 加 費 : 学術集会 個人会員、法人会員: 7,000円  
学生会員: 3,000円 / 非会員: 12,000円
- 懇 親 会 : 2,000円(予定)
- 学術集会HP : <http://jamttc23.umin.jp>
- 事 務 局 : 近畿大学医学部ゲノム生物学講座 事務局長 坂井和子  
〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2
- 演題募集期間 : 2018年12月18日(火)～2019年3月6日(水)

## 承認された分子標的抗がん剤一覧 2018

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治療薬が多数登場し、現在世界で88種の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はるかに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がん分子標的治療薬をまとめました（2018年6月16日時点）。本表にある88剤を化学的特性で分類すると、55剤が低分子医薬品、31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）、2剤がCAR-T細胞療法薬となります。なお本表には、抗体以外のタンパク質医薬品、腫瘍溶解性ウイルス療法、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。またバイオシミラーも含まれていません。

標的別に見ると、全88剤の53%に相当する47剤がキナーゼ活性を持つタンパク質を標的とします。この47剤のうち、8剤はモノクローナル抗体医薬品であり、Trastuzumab(2;表中の抗がん剤の番号を示す。以下同様。)、Trastuzumab emtansine(44)とPertuzumab(37)はHer2を、Cetuximab(11)とPanitumumab(17)、Necitumumab(68)は上皮成長因子受容体(EGFR)を、Ramucirumab(50)はVEGF受容体2を、Olaratumab(73)はPDGF受容体 $\alpha$ を抗原とします。残りの39剤は低分子性のキナーゼ酵素阻害剤です。39剤のうち、10剤(Sorafenib(14)、Sunitinib(15)、Pazopanib(24)、Vandetanib(29)、Axitinib(34)、Regorafenib(41)、Cabozantinib(42)、Nintedanib(57)、Lenvatinib(61)、Midostaurin(78))は複数の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29剤のうち、18剤(Imatinib(5)、Dasatinib(16)、Nilotinib(22)、Bosutinib(40)、Ponatinib(43)、Gefitinib(8)、Erlotinib(12)、Osimertinib(66)、Lapatinib(20)、Afatinib(47)、Neratinib(81)、Crizotinib(32)、Ceritinib(51)、Alectinib(54)、Brigatinib(79)、Ruxolitinib(33)、Ibrutinib(49)、Acalabrutinib(88))はBcr-Abl、Kit、EGFR、Her2、ALK、JAK、Btk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11剤のうち、9剤はセリン・スレオニンキナーゼ阻害剤であり、Temsirolimus(21)、Everolimus(23)はmTORを、Vemurafenib(30)、Dabrafenib(45)はBRAF(V600E変異)を、Trametinib(46)、Cobimetinib(65)はMEKを、Palbociclib(60)、Ribociclib(75)、Abemaciclib(86)はCDK4/6を標的とします。残る2剤のIdelalisib(55)とCopanlisib(85)はリン脂質キナーゼであるPhosphoinositide 3-kinase(PI3K)を標的とします。

全88剤の承認薬のうちキナーゼ標的薬以外の残り47%に相当する41剤のうち、22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(1)、Ibritumomab tiuxetan(6)、Tositumomab(7)、Ofatumumab(25)、Obinutuzumab(48)の5剤はCD20を、Inotuzumab ozogamicin(83)はCD22を、Brentuximab vedotin(31)はCD30を、Gemtuzumab ozogamicin(3)はCD33を、Daratumumab(67)はCD38を、Alemtuzumab(4)はCD52を、Bevacizumab(10)はVEGFを、Denosumab(27)はRANKLを、Ipilimumab(28)はCTLA-4を、Mogamulizumab(36)はCCR4を、Nivolumab(53)とPembrolizumab(56)はPD-1を、Atezolizumab(72)、Avelumab(76)、Durvalumab(80)はPD-L1を、Dinutuximab(63)はGD2を、Elotuzumab(69)はSLAMF7を、Blinatumomab(58)はCD19/CD3(二重特異性)を抗原とします。また残りの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(39)であり、16剤は低分子医薬品です。16剤の低分子医薬品のうち、7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(13)、Decitabine(19)、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤のVorinostat(18)、Romidepsin(26)、Belinostat(52)、Panobinostat(62)、IDH2阻害剤のEnasidenib(82)です。その他の9剤は、プロテアソーム阻害剤のBortezomib(9)、Carfilzomib(38)、Ixazomib(70)、Hedgehogシグナル伝達経路の阻害剤のVismodegib(35)とSonidegib(64)、poly(ADP-ribose) polymerase(PARP)阻害剤のOlaparib(59)、Rucaparib(74)、Niraparib(77)、Bcl-2阻害剤のVenetoclax(71)です。残る2剤は2017年に初めて承認となったCAR-T細胞療法薬のTisagenlecleucel

(84)、Axicabtagene ciloleucel (87) であり、いずれも CD19 を抗原とします。

なお前回の News Letter (No.22-1) のご報告 (2018 年 2 月) 以降、新たに承認された薬剤はありませんでした。

報告者：長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部

水 上 民 夫 (本学会評議員)

これまでに承認された主要ながん分子標的治療薬 (2018 年 6 月 16 日時点)

一般名 / 商品名	標的分子	適応がん種	米国承認年	日本承認年
1 Rituximab/Rituxan *1	CD20	B 細胞性非ホジキンリンパ腫, MCL	1997	2001
2 Trastuzumab/Herceptin *1	Her2 **	Her2 陽性乳がん, 胃がん	1998	2001
3 Gemtuzumab ozogamicin/Mylotarg *2	CD33	再発・難治性 AML	2000	2005
4 Alemtuzumab/Campath *1	CD52	CLL	2001	2014
5 Imatinib/Gleevec	Bcr-Abl/Kit **	CML, GIST, Ph+ALL	2001	2001
6 Ibritumomab tiuxetan/Zevalin *3	CD20	B 細胞性非ホジキンリンパ腫, MCL	2002	2008
7 Tositumomab/Bexxar *3	CD20	再発・難治性非ホジキンリンパ腫	2003	未開発
8 Gefitinib/Iressa	EGFR **	非小細胞肺癌 (EGFR 遺伝子変異陽性)	2003	2002
9 Bortezomib/Velcade	Proteasome	多発性骨髄腫, MCL	2003	2006
10 Bevacizumab/Avastin *1	VEGF	大腸がん, 非小細胞肺癌, 乳がん, グリオブラストーマ, 腎細胞がん, 卵巣がん, 悪性神経膠腫, 子宮頸がん	2004	2007
11 Cetuximab/Erbitux *1	EGFR **	大腸がん, 頭頸部がん	2004	2008
12 Erlotinib/Tarceva	EGFR **	非小細胞肺癌 (EGFR/exon19del, L858R), 膵がん	2004	2007
13 Azacitidine/Vidaza	DNMT	骨髄異形成症候群	2004	2011
14 Sorafenib/Nexavar	Multi-kinases **	腎細胞がん, 肝細胞がん, 甲状腺がん	2005	2008
15 Sunitinib/Sutent	Multi-kinases **	GIST, 腎細胞がん, NET	2006	2008
16 Dasatinib/Sprycel	Bcr-Abl/Src **	CML, Ph+ALL	2006	2009
17 Panitumumab/Vectibix *1	EGFR **	大腸がん	2006	2010
18 Vorinostat/Zolinza	HDAC	CTCL	2006	2011
19 Decitabine/Dacogen	DNMT	骨髄異形成症候群	2006	開発中止
20 Lapatinib/Tykerb	EGFR/Her2 **	Her2 陽性乳がん	2007	2009
21 Temsirolimus/Torisel	mTOR **	腎細胞がん	2007	2010
22 Nilotinib/Tasigna	Bcr-Abl **	CML	2007	2009
23 Everolimus/Afinitor	mTOR **	腎細胞がん, SEGA, NET, 乳がん, 腎血管筋脂肪腫	2009	2010
24 Pazopanib/Votrient	Multi-kinases **	腎細胞がん, 悪性軟部腫瘍	2009	2012
25 Ofatumumab/Arzerra *1	CD20	CLL	2009	2013
26 Romidepsin/Istodax	HDAC	CTCL, PTCL	2009	2017
27 Denosumab/Ranmark *1	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, 骨巨細胞腫	2010	2012
28 Ipilimumab/Yervoy *1	CTLA-4	メラノーマ	2011	2015
29 Vandetanib/Caprelsa	Multi-kinases **	甲状腺髄様がん	2011	2015
30 Vemurafenib/Zelboraf	BRAF(V600E) **	メラノーマ (BRAF/V600E), ECD	2011	2014
31 Brentuximab vedotin/Adcetris *2	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	2014
32 Crizotinib/Xalkori	ALK/ROS1 **	非小細胞肺癌 (ALK/ROS1)	2011	2012
33 Ruxolitinib/Jakafi	JAK **	骨髄線維症	2011	2014
34 Axitinib/Inlyta	Multi-kinases **	腎細胞がん	2012	2012
35 Vismodegib/Erivedge	Hh signaling	基底細胞がん	2012	未開発
36 Mogamulizumab/Poteligeo *1	CCR4	ATL, PTCL, CTCL	申請中	2012
37 Pertuzumab/Perjeta *1	Her2 **	Her2 陽性乳がん	2012	2013
38 Carfilzomib/Kyprolis	Proteasome	多発性骨髄腫	2012	2016
39 Ziv-aflibercept/Zaltrap *4	VEGF	大腸がん	2012	2017
40 Bosutinib/Bosulif	Bcr-Abl/Src **	CML	2012	2014
41 Regorafenib/Stivarga	Multi-kinases **	大腸がん, GIST, 肝細胞がん	2012	2013
42 Cabozantinib/Cometriq	Multi-kinases **	甲状腺髄様がん, 腎細胞がん	2012	Phase 2a
43 Ponatinib/Inclusig	Bcr-Abl(T315I) **	CML, Ph+ALL	2012	2016



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
44 Trastuzumab emtansine/ Kadcyca <sup>*2</sup>	Her2 <sup>**</sup>	Her2 陽性乳がん	2013	2013
45 Dabrafenib/Tafinlar	BRAF(V600E) <sup>**</sup>	メラノーマ (BRAF/V600E), 甲状腺未分化がん (BRAF/V600E)	2013	2016
46 Trametinib/Mekinist	MEK <sup>**</sup>	メラノーマ (BRAF/V600E/K) 非小細胞肺がん, 甲状腺未分化がん (BRAF/V600E)	2013	2016
47 Afatinib/Gilotrif	EGFR/Her2 <sup>**</sup>	非小細胞肺がん (EGFR/exon19del, L858R)	2013	2014
48 Obinutuzumab/Gazyva <sup>*1</sup>	CD20	CLL, FL	2013	2018
49 Ibrutinib/Imbruvica	Btk <sup>**</sup>	MCL, CLL, WM	2013	2016
50 Ramucirumab/Cyramza <sup>*1</sup>	VEGFR2 <sup>**</sup>	胃腺がん及び胃食道接合部腺がん, 非小細胞肺がん, 大腸がん	2014	2015
51 Ceritinib/Zykadia	ALK <sup>**</sup>	非小細胞肺がん (ALK fusion gene)	2014	2016
52 Belinostat/Beleodaq	HDAC	PTCL	2014	未開発
53 Nivolumab/Opdivo <sup>*1</sup>	PD-1	メラノーマ, 非小細胞肺がん, 腎細胞がん, 古典的ホジキンリンパ腫, 頭頸部がん, 尿路上皮がん, 大腸がん (MSI-H/dMMR), 胃がん, 肝臓がん	2014	2014
54 Alectinib/Alecensa	ALK <sup>**</sup>	非小細胞肺がん (ALK fusion gene)	2015	2014
55 Idelalisib/Zydelig	PI3K <sup>**</sup>	CLL, FL, SLL	2014	Phase 1
56 Pembrolizumab/Keytruda <sup>*1</sup>	PD-1	メラノーマ, 非小細胞肺がん, 頭頸部がん, 古典的ホジキンリンパ腫, MSI-H/dMMR 固形がん, 尿路上皮がん, 胃がん, 子宮頸がん, PMBCL	2014	2016
57 Nintedanib/Vargatef	Multi-kinases <sup>**</sup>	非小細胞肺がん	2014****	2015
58 Blinatumomab/Blinicyto <sup>*5</sup>	CD19/CD3	Ph-ALL	2014	申請中
59 Olaparib/Lynparza	PARP	卵巣がん (BRCA 遺伝子変異陽性)	2014	2018
60 Palbociclib/Ibrance	CDK4/6 <sup>**</sup>	HR 陽性 HER2 陰性乳がん	2015	2017
61 Lenvatinib/Lenvima	Multi-kinases <sup>**</sup>	甲状腺がん, 腎細胞がん	2015	2015
62 Panobinostat/Farydak	HDAC	多発性骨髄腫	2015	2015
63 Dinutuximab/Unituxin <sup>*1</sup>	GD2	神経芽腫	2015	Phase 1
64 Sonidegib/Odomzo	Hh signaling	基底細胞がん	2015	未開発
65 Cobimetinib/Cotellic	MEK <sup>**</sup>	メラノーマ (BRAF/V600E/K)	2015	Phase 1
66 Osimertinib/Tagrisso	EGFR <sup>**</sup>	非小細胞肺がん (EGFR/ T790M)	2015	2016
67 Daratumumab/Darzalex <sup>*1</sup>	CD38	多発性骨髄腫	2015	2017
68 Necitumumab/Portrazza <sup>*1</sup>	EGFR <sup>**</sup>	非小細胞肺がん	2015	Phase 2
69 Elotuzumab/Empliciti <sup>*1</sup>	SLAMF7	多発性骨髄腫	2015	2016
70 Ixazomib/Ninlaro	Proteasome	多発性骨髄腫	2015	2017
71 Venetoclax/Venclexta	Bcl-2(BH3 mimetic)	CLL, SLL	2016	Phase 3
72 Atezolizumab/Tecentriq <sup>*1</sup>	PD-L1	尿路上皮がん, 非小細胞肺がん	2016	2018
73 Olaratumab/Lartruvo <sup>*1</sup>	PDGFR- $\alpha$ <sup>**</sup>	軟部組織肉腫	2016	Phase 3
74 Rucaparib/Rubraca <sup>*1</sup>	PARP	卵巣がん (BRCA 遺伝子変異陽性)	2016	Phase 1
75 Ribociclib/Kisqali	CDK4/6 <sup>**</sup>	HR 陽性 HER2 陰性乳がん	2017	開発中止
76 Avelumab/Bavencio <sup>*1</sup>	PD-L1	メルケル細胞がん, 尿路上皮がん	2017	2017
77 Niraparib/Zejula <sup>*1</sup>	PARP	卵巣がん, 卵管がん, 腹膜原がん	2017	未開発
78 Midostaurin/Rydapt	FLT3 <sup>**</sup>	AML, 全身性肥満細胞症 (FLT3 遺伝子変異陽性)	2017	未開発
79 Brigatinib/Alunbrig	ALK <sup>**</sup>	非小細胞肺がん (ALK fusion gene)	2017	Phase 2
80 Durvalumab/Imfinzi <sup>*1</sup>	PD-L1	尿路上皮がん, 非小細胞肺癌	2017	2018
81 Neratinib/Nerlynx	Her2 <sup>**</sup>	Her2 高発現及び増幅乳がん	2017	状況不明
82 Enasidenib/Ihdifa	IDH2	AML (IDH2 遺伝子変異陽性)	2017	未開発
83 Inotuzumab ozogamicin/Besponsa <sup>*2</sup>	CD22	再発・難治性 ALL	2017	2018
84 Tisagenlecleucel/Kymriah***	CD19/TCR	ALL, 大細胞型 B 細胞性リンパ腫	2017	申請中
85 Copanlisib/Alipopa	PI3K <sup>**</sup>	FL	2017	Phase 3
86 Abemaciclib/Verzenio	CDK4/6 <sup>**</sup>	HR 陽性 HER2 陰性乳がん	2017	申請中
87 Axicabtagene ciloleucel/Yescarta***	CD19/TCR	大細胞型 B 細胞性リンパ腫	2017	未開発
88 Acalabrutinib/Calquence	Btk <sup>**</sup>	MCL	2017	Phase 1/2

<sup>\*1</sup> 非修飾抗体、<sup>\*2</sup> 抗体薬物複合体、<sup>\*3</sup> 放射性物質標識抗体、<sup>\*4</sup> VEGF 受容体 / IgG 抗体 Fc 融合タンパク質、<sup>\*5</sup> 二重特異性を有する T 細胞誘導抗体、<sup>\*\*</sup> キナーゼ標的、<sup>\*\*\*</sup> キメラ抗原受容体発現 T 細胞療法薬 (CAR-T)、\*\*\*\* 欧承認年、太字：日本発のがん分子標的治療薬を示す

# 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて

## 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会

会長 畠 清彦

国際医療福祉大学医学部 血液内科

国際医療福祉大学三田病院  
悪性リンパ腫・血液腫瘍センター

(公財)がん研究会 がん化学療法センター

第22回日本がん分子標的治療学会学術集会にて学会長を務めさせていただきました畠清彦でございます。晴天に恵まれた2018年5月16日(水)～2018年5月18日(金)の3日間、都市センターホテル(千代田区)にて開催させて頂きました。本学術集会は例年より一ヶ月早い5月の開催、初日は午前からのスタートと例年になくスケジュールにも係わらず皆様の御協力により753名(会員・非会員含む)にご参加頂き、新たな入会者も増え無事に会を終えることができました。

これもいろいろな提案を支えてくださいました長田裕之理事長、理事、評議員、会員、プログラム委員会委員の皆様、学会事務局関係者に感謝致しております。

本学術集会ではくもっと研究を、もっと研究者を、もっと新薬開発ををメインテーマとし、分子標的研究をおこなう若手研究者の発表の場となるような内容とさせて頂きました。基調講演2演題(半田宏先生・東京医科大学、小川誠司先生・京都大学)、鶴尾隆賞受賞講演1演題(国立医薬品食品衛生研究所・内藤幹彦先生)、Year in Review6演題、シンポジウム5課題22演題をご発表頂きました。ワークショップ16課題78演題うち優秀演題賞は5名、ポスターセッション12課題81演題うち優秀ポスター賞は2名となりました。どの会場でも非常に活発に討論を展開頂きありがとうございました。またランチョンセミナー8演題、イブニングセミナー2演題も開催致しました。招聘演者の皆様、演題を登録頂きました方々にはこの場をお借りして心より御礼申し上げます。

また今回本学会に有用なものを残せればと思ひ、22セッションからなる「がん分子標的治療の基本講座」を、基礎を学ぶ場として設けさせて頂きました。CRO協会、SMO協会の御協力もありこちらも盛況に終えることができました。取らせて頂きましたアンケートは次年度以降の参考にして頂ければ幸いです。

なお、来年の第23回学術集会は西尾 和人先生(近畿大学医学部)が2019年6月12日(水)～14日(金)に大阪にて開催される予定です。

末筆ながら、本学会の益々の発展と皆様のご活躍をお祈りいたします。

## 平成29年度 鶴尾 隆賞

### 平成29年度鶴尾隆賞を受賞して

国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部  
内藤 幹彦

この度は、平成29年度鶴尾隆賞を賜り、学会関係者の皆様並びに多くの共同研究者の皆様にご心より感謝申し上げます。

鶴尾先生は、研究者としての私にとって父親のような存在であり、鶴尾先生のお名前を冠した賞を受賞させて頂く事には大変感慨深いものがあります。受賞講演でも少し述べさせて頂いたように、私は鶴尾先生から多くのことを学びましたが、中でもオリジナリティーの高い先導的研究を行う事、継続して研究成果を発表し続ける事の大切さは今も心に深く残っています。

今回の受賞は、「IAPによる細胞死・細胞周期制御とIAPのユビキチンリガーゼ活性を利用したプロテインノックダウン法の開発」という研究で頂いたものですが、標的タンパク質を分解するプロテインノックダウン技術は、私がSNIPER開発に取り組み始めた頃はまだ世界的にほとんど未開拓の研究分野でした。SNIPERは、細胞内で標的タンパク質とIAPユビキチンリガーゼをクロスリンクするキメラ化合物であり、標的タンパク質をユビキチン化しプロテアソームで分解する事を意図して分子デザインされています。アイデアはあっても化合物を自分で合成する事ができない私は、あちこちで有機合成の先生方に共同研究をお願いして化合物を合成して頂き、研究室の若い人達と共にその活性を評価して少しずつSNIPERの成功例を増やしていきました。その後いくつかのブレイクスルーがあり、米国で開発されたPROTACや私どものSNIPERによるプロテインノックダウン技術は、Undruggableな標的をDruggableにできる創薬の新しいプラットフォーム技術として注目される技術に育ってきました。またこれらの技術を基にした創薬ベンチャーが相次いで設立され、タンパク質分解薬の開発という新しい創薬研究が欧米を中心に活発に展開されつつあります。

しかしながら、近年の欧米での盛り上がり比べると日本ではこの技術の認知度が低く、私の力不足を痛感していました。今回の受賞が、プロテインノックダウン技術を皆様に知って頂く一つの契機になれば大変幸いです。SNIPERテクノロジーはまだ新しい技術であり、標的タンパク質のプロテアソーム分解に留まらず今後さらに展開する可能性があります。アカデミア、インダストリーに関わらずこの技術を皆様のご研究に活用して頂ければ大変うれしく思います。私自身もSNIPERをベースにした新しい分子標的薬を実用化するために、今後一層精進を続けていく所存です。今までに増して皆様方の御指導ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

# 平成29年度研究奨励賞授与される

## 研究奨励賞を選考して

平成29年度 研究奨励賞選考審査委員会

畠 清彦

国際医療福祉大学医学部 血液内科

国際医療福祉大学三田病院  
悪性リンパ腫・血液腫瘍センター

(公財) がん研究会 がん化学療法センター

平成29年度は8名の応募があり、研究奨励賞選考審査委員会（第22回学術集会会長・委員長 畠清彦、他委員4名）による厳正なる審査が行われた結果、2名の方が今年の受賞者となりました。

加藤 洋人先生（東京医科歯科大学難治疾患研究所/ゲノム病理学分野）

「がん浸潤B細胞の抗原受容体次世代シーケンスに基づく新規治療標的がん抗原の発見と治療抗体の応用開発」

新規の抗体の発見とその医療応用と素晴らしい研究であり今後の展開が期待できます。

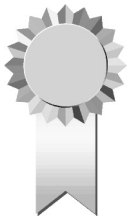
大岡 伸通先生（国立医薬品食品衛生研究所）

「選択的タンパク質分解を作用機序とした新しいがん分子標的治療薬の開発」

新規の技術を用いた創薬展開が図れており成果は高く評価されました。

選考にあたり、研究内容、成果ならびに本学会への貢献度を考慮し2名の方が受賞者となりました。

本年も多くの方からの応募があり、本学会での若手研究者の活躍が期待できます。来年度以降もご応募をお願いいたします。



## 日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

### 平成29年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

東京医科歯科大学難治疾患研究所  
ゲノム病理学分野

加藤 洋人

この度は、日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を授与頂きまして誠にありがとうございます。本学会では諸先輩方が素晴らしい研究を展開されておりますが、そのような学会のなかで栄えある奨励賞を頂き、身が引き締まる思いです。理事長の長田裕之先生、学術集会長の畠清彦先生、審査選考委員の先生方、ご推薦を頂きました間野博行先生には深く御礼申し上げます。本賞の受賞者として恥じることはないよう、益々研究に邁進して参りたいと思います。本賞は「がん浸潤B細胞の抗原受容体次世代シーケンスに基づく新規治療標的がん抗原の発見と治療抗体の応用開発」に対して与えられました。次世代シーケンスを用いた詳細な免疫ゲノム解析によって、リンパ球腫瘍免疫の全体像を見出すとともに、新しい主要ながん抗原の同定及びそれに対するヒト抗体の単離に成功致しました。

私は一貫してゲノム解析を基盤としたがん研究を進めておりますが、本研究はこれまでお世話になった様々な先生方のお蔭で成し遂げることができたと感じています。私は平成14年に東京大学医学部医学科を卒業し、東京大学大学院医学系研究科病因・病理学専攻人体病理学・病理診断学分野（深山正久先生）に進学しました。大学院では国立がん研究センターの廣橋説雄先生・柴田龍弘先生のご指導のもと、肝細胞がんにおける染色体構造異常の解析を進め、染色体の増幅・欠損の同定からがんの原因遺伝子の探索を進めました。黎明期のがんゲノム研究の一旦に触れ、その面白さを知ることが出来ました。平成20年からUniversity of Michigan（Dr. Yang Liu研究室）へ留学し、初めて次世代シーケンサに接するとともに、ChIP-seqによって転写因子FOXP3の機能解析を進めました。次世代シーケンサを用いて転写因子結合サイトを一網打尽にしていく様は非常に爽快で、次世代シーケンス法の将来性を強く感じました。平成25年から東大病理の先輩である石川俊平先生とともに現職に着任し、がん浸潤するリンパ球の個性（抗原受容体レパトア）に着目してその意義を解明することを目的に研究を開始しました。

本研究では、びまん型胃がん浸潤・集簇するリンパ球（特にB細胞）がどのような抗原受容体を発現し、どのような抗原を認識しているのかを明らかにするために、まず腫瘍組織に浸潤するリンパ球の抗原受容体配列を次世代シーケンスによって網羅的に解析しました。次に、腫瘍特異的に存在するドミナントB細胞クローンが発現する免疫グロブリン配列を抽出し、それらの再構築抗体を作成して抗原探索を進めました。その結果、興味深いことにびまん型胃がんの30%以上の症例において、そのもっともドミナントなB細胞クローンが、共通して硫酸化グリコサミノグリカンを認識するものであることが明らかに

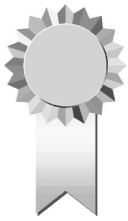
なりました。つまり、硫酸化グリコサミノグリカン<sup>1</sup>は主要な液性腫瘍免疫抗原であるといえます。さらに、本研究で単離された抗硫酸化グリコサミノグリカン抗体は様々ながん細胞に対して増殖抑制効果を呈することが明らかになり、治療抗体としての応用性を検討しているところです。ヒト臨床組織に対する免疫ゲノム解析によって、新しいがん分子標的の同定およびヒト型の治療抗体候補を単離することが可能であるというProof-of-Conceptが示されました。今後もこのような免疫ゲノム解析によって、新しいがん分子標的が次々と同定されることを期待しています。

これまでご指導頂いた先生方にこの場をお借りしてあらためて御礼申し上げますとともに、一緒に研究を進めてくれた学生やテクニシャンの皆様にも感謝致します。今後も、新しくオリジナリティあるがん研究の展開を目指して頑張っていきたいと思っております。研究そのものが内包する楽しさやチャレンジ性を十分に甘受しつつ、それと同時にがん患者さんにとって大いに役に立つ成果を上げていければ幸甚に思います。

### 加藤 洋人 (かとう ひろと)

東京医科歯科大学難治疾患研究所 ゲノム病理学分野

2002年3月	東京大学医学部医学科卒業
2006年3月	東京大学大学院医学系研究科 病因病理学専攻 博士課程修了 (医学博士)
2006年4月～	国立がん研究センター研究所病理部・ゲノム構造解析プロジェクト研究員
2008年4月～	米国ミシガン大学博士研究員
2011年8月～	北海道大学遺伝子病制御研究所 分子腫瘍分野 助教
2013年4月～	東京医科歯科大学難治疾患研究所 ゲノム病理学分野 助教
2015年10月～	JSTさきがけ「疾患代謝」研究者 (兼任)



## 日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

### 平成29年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

国立医薬品食品衛生研究所  
大岡 伸通

この度は、栄誉ある日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を授与して頂き誠にありがとうございます。理事長の長田裕之先生、学術集会会長の畠清彦先生をはじめ、選考委員の先生方に心より御礼申し上げます。

私は平成13年に名古屋市立大学薬学部を卒業し、同大学院薬学研究科において小野崙菊夫教授、林秀敏助教授（現名古屋市立大学大学院教授）のご指導の下、小胞体ストレス応答やユビキチン化の制御に関する研究を学びました。そして学位を取得後、東京大学大学院農学生命科学研究科を経て、国立医薬品食品衛生研究所で脂質代謝に関する研究を行っていた頃、当時所属研究部の部長として新たに着任された内藤幹彦先生にお声掛けいただき、平成21年12月に研究員として採用されました。その後は、内藤部長のご指導の下、今回の受賞研究テーマであります「プロテインノックダウン法によるがん分子標的治療薬の開発に関する研究」に従事しております。

当時IAPファミリータンパク質による細胞死制御機構を研究していた内藤部長は、その研究成果を基に、低分子化合物SNIPER（Specific and Non-genetic IAP-dependent Protein Eraser）を利用して細胞内の標的タンパク質を特異的にユビキチン化しプロテアソームにより分解するプロテインノックダウン法を考案され、国立医薬品食品衛生研究所への異動を機にその実証研究をスタートしました。私は前述のような背景から、幸運にもこの研究プロジェクトに最初から参画することができました。そして、プロテインノックダウン法の培養細胞を用いた検証実験（*in vitro* POC取得）やマウスxenograftを用いた検証実験（*in vivo* POC取得）の生物学研究部分を主に担当し、SNIPERが想定通りのメカニズムで標的タンパク質を分解し、*in vivo*においても標的分解活性やがん治療効果を示すSNIPERを開発できることを明らかにすることができました。現在、SNIPERや海外のグループが開発したPROTACは、低分子薬の新たなモダリティとして製薬業界を中心に大きな注目を集めており、メディシナルケミストリーやケミカルバイオロジーにこれまで全く縁の無かった私が、このような最先端の創薬技術開発に携われたことは大変光栄で嬉しく思っております。

プロテインノックダウン法では、適切なリガンドを組み合わせると標的タンパク質を非常に効率良く分解する化合物を創製できますが、その一方で、効果的なプロテインノックダウン活性を示す化合物を開発するためには、多大な化学合成の労力を必要とします。合成しても活性がなく、数回の試験で使用

しなくなる化合物も少なくありません。私は有機化学合成を専門としていませんので、共同研究者に合成していただいた化合物の分解活性を単に評価して終わるのではなく、活性を示した貴重な化合物を利用して何か新しい発見はないかと探求することが、私の専門分野を活かした研究ではないかと考えており日々これに精進しております。今回の受賞を励みにより一層精進して、日本のがん研究の進展に少しでも貢献できるように努めて参りたいと思っております。

最後に、本奨励賞受賞の対象となる研究についてご指導賜りました国立医薬品食品衛生研究所の内藤幹彦部長をはじめ、本研究に対して多大なご協力を賜りました諸先生方に、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は、今後ともご指導ご鞭撻のほど、何卒よろしくお願ひ申し上げます。

### 大岡 伸通 (おおおか のぶみち)

国立医薬品食品衛生研究所

---

2001年3月	名古屋市立大学薬学部製薬学科卒業
2006年3月	名古屋市立大学大学院薬学研究科博士後期課程修了 (学位取得)
2006年4月～	東京大学農学生命科学研究科 産学官連携研究員
2008年4月～	国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部 流動研究員
2009年12月～	国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部 研究員
2011年4月～	国立医薬品食品衛生研究所 機能生化学部 主任研究官
2014年11月～	国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 主任研究官
2016年7月～現在	国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 室長



# 第22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

#### サリドマイド催奇性のターゲットの発見から新規抗がん剤開発へ

モデレーター 間野 博行 (国立がん研究センター 研究所)

演者 半田 宏 (東京医科大学ナノ粒子先端医学応用講座)

### 基調講演2

#### 成人T細胞白血病の分子基盤とがんの免疫回避に関わる新たなメカニズムについて

モデレーター 藤田 直也 ((公財) がん研究会 がん化学療法センター)

演者 小川 誠司 (京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学)

### Year in Review 1

#### リンパ腫のWHO新分類

モデレーター 照井 康仁 ((公財) がん研究会 がん化学療法センター 臨床部・血液腫瘍科)

演者 中村 直哉 (東海大学医学部基盤診療学系病理診断学)

### Year in Review 2

#### がん免疫細胞療法-CAR-T療法の課題とは-

モデレーター 木村 晋也 (佐賀大学医学部医学科 内科学講座 血液・呼吸器・腫瘍内科)

演者 大嶺 謙 (自治医科大学内科学講座血液学部門/自治医科大学免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座)

### Year in Review 3

#### PMDAにおける医薬品承認審査の最新動向2018

モデレーター 西岡 安彦 (徳島大学大学院医歯薬学研究部 呼吸器・膠原病内科学分野)

演者 矢守 隆夫 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

### Year in Review 4

#### 細胞外小胞顆粒によるがん悪性化機構の解明と治療への応用

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)

演者 小坂 展慶、落谷 孝広 (国立がん研究センター研究所分子細胞治療研究分野)

### Year in Review 5

#### 消化器癌に対する分子標的治療薬

モデレーター 吉野 孝之 (国立がん研究センター 東病院 消化管内科)

演者 辻 靖 (斗南病院 腫瘍内科 化学療法センター)

### Year in Review 6

#### ABLチロシンキナーゼ阻害剤長期治療のピットホール-心血管障害のマネジメント-

モデレーター 石岡 千加史 (東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野)

演者 薄井 紀子 (東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科)

### シンポジウム 1

#### ケミカルバイオロジーが切り拓くがん研究・診療の未踏領域

モデレーター  
清宮 啓之 ((公財) がん研究会 がん化学療法センター 分子生物治療研究部)  
吉田 稔 (国立研究開発法人理化学研究所 環境資源科学研究センター ケミカルゲノミクス研究グループ)

選択的タンパク質分解薬のケミカルバイオロジーとスプライシングモジュレーターの新薬を繋ぐ

○大和 隆志  
エーザイ株式会社 オンコロジービジネスグループ

蛍光ライブイメージングを活用した新たながん診断と治療

○浦野 泰照<sup>1,2,3</sup>  
<sup>1</sup>東京大学大学院薬学系研究科  
<sup>2</sup>東京大学 大学院医学系研究科  
<sup>3</sup>日本医療研究開発機構 AMED-CREST

PIポリアミドによる遺伝子選択的制御薬の開発

○杉山 弘  
京都大学

組織透明化技術のがん研究への応用

○高橋 恵生、宮園 浩平  
東京大学大学院 医学系研究科 分子病理学

## シンポジウム 2 がん免疫療法の今後の展開のための 基礎研究

モデレーター

西川 博嘉 (国立がん研究センター研究所 腫瘍免疫研究分野 先端医療開発センター 免疫TR分野)  
 畠 清彦 (国際医療福祉大学医学部 血液内科/国際医療福祉大学三田病院 悪性リンパ腫・血液腫瘍センター/ (公財) がん研究会 がん化学療法センター)

効果的ながん免疫療法の確立に向けた基礎研究

○杉山 大介<sup>1</sup>、西川 博嘉<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>名古屋大学大学院医学系研究科 分子細胞免疫学

<sup>2</sup>国立がん研究センター研究所 腫瘍免疫研究分野

急ピッチで進む日・独・米、肉腫ゲノム情報解析の  
最前線

○高橋 克仁

国際医療福祉大学三田病院 肉腫センター

免疫チェックポイント阻害剤抗PD-1抗体ニボルマブの  
今後の展開について

○吉田 隆雄

小野薬品工業株式会社 オンコロジー研究開発センター

## Considerations for Optimizing Yield of Informative Data

○Phillip Wong

Memorial Sloan Kettering Cancer Center

## シンポジウム 3

### 肺がんの分子標的薬治療と耐性機序

モデレーター

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)

西尾 和人 (近畿大学医学部 ゲノム生物学教室)

肺がん分子標的薬耐性メカニズムの探索と耐性機構予測への挑戦

○片山 量平<sup>1</sup>、岡田 康太郎<sup>2</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 基礎研究部

<sup>2</sup> (公財) がん研究会 がん化学療法センター

肺がん分子標的薬治療と薬剤耐性

○前門戸 任

岩手医科大学

免疫チェックポイント阻害剤と制御性T細胞

○富樫 庸介

国立がん研究センター 免疫TR分野

5月16日 (水)

	A会場 (3F コスモホール I)	B会場 (5F オリオン)	C会場 (5F スパイル)	D会場 (6F 601)	E会場 (3F コスモホール II)	F会場 (6F 606)
8				8:00-9:30 理事会		8
9						9
10		9:45-10:45 評議員会				10
	10:50-11:00 開会式					
11	11:00-11:30 Year in Review 1 リンパ腫のWHO新分類 [モデレーター] 照井 康仁 [演 者] 中村 直哉				11:00-12:30 ポスター掲示	11
	11:30-12:00 Year in Review 2 がん免疫細胞療法 -CAR-T療法の課題とは-					
12		12:15-13:05 ランチョンセミナー1 多発性骨髄腫治療Up to date [モデレーター] 石田 積夫 [演 者] 照井 康仁 [共催] 武田薬品工業株式会社	12:15-13:05 ランチョンセミナー2 がん薬物療法における口腔粘膜炎 その対処 [モデレーター] 畠 清彦 [演 者] 上野 尚雄 [共催] Meiji Seika ファルマ株式会社	中継会場		12
13	13:20-14:10 基調講演1 ゲノム・エピゲノム・エピジェネティクス の発見から新規がん治療へ [モデレーター] 照野 博行 [演 者] 手田 宏				12:30-16:30 ポスター閲覧	13:20-13:50 がん分子標的治療の基本講座 セッション1 細胞増殖 [司会] 川田 学 [演 者] 正井 久雄
14	14:20-16:20 シンポジウム 1 ケミカルバイオロジーが切り拓く がん研究・診療の未踏領域 [モデレーター] 清宮 啓之 吉田 悠	14:20-15:20 ワークショップ1 免疫療法-抗体療法1 [モデレーター] 伊藤 真樹, 原 隆人	14:20-15:20 ワークショップ2 ゲノム・エピゲノム/miRNA [モデレーター] 末岡 崇三郎, 赤尾 幸博			13:55-14:25 がん分子標的治療の基本講座 セッション2 エピジェネティクス [司会] 宮寺 和孝 [演 者] 藤田 直也
15		15:20-16:20 ワークショップ3 キナーゼ阻害剤 [モデレーター] 岡本 勇, 三嶋 裕子	15:20-16:20 ワークショップ4 細胞死/オートファジー [モデレーター] 南 陽介, 松本 陽子			14:30-15:00 がん分子標的治療の基本講座 セッション3 細胞増殖, spheroid [司会] 西村 健志 [演 者] 井上 正宏
16						15:05-15:35 がん分子標的治療の基本講座 セッション4 FACS, セルソーター, 骨髄腫の体中のMIPD [司会] 西村 健志 [演 者] 鈴木 一史
17						15:40-16:10 がん分子標的治療の基本講座 セッション5 免疫細胞療法と免疫抑制剤 [司会] 小島 清嗣 [演 者] 三嶋 健二
18						16:15-16:45 がん分子標的治療の基本講座 セッション6 ChessonとPEIDL2017腫瘍診断による治療判定 [司会] 土橋 史明 [演 者] 横山 雅大
19						16:30-17:18 p102 ポスター発表
						16:50-17:20 がん分子標的治療の基本講座 セッション7 細胞小胞体 [司会] 横峯 剛 [演 者] 藤田 卓弘
						17:25-17:55 がん分子標的治療の基本講座 セッション8 免疫 [司会] 照井 康仁 [演 者] 忍岩 清治
						18:00-18:30 がん分子標的治療の基本講座 セッション9 DNA損傷と細胞増殖 [司会] 清宮 啓之 [演 者] 野口 耕司

肺がん関連遺伝子変異のハイスループット機能解析

- 高阪 真路<sup>1</sup>、長野 匡晃<sup>2</sup>、間野 博行<sup>3</sup>
  - <sup>1</sup>国立がん研究センター研究所 細胞情報学分野
  - <sup>2</sup>東京大学大学院医学系研究科 呼吸器外科
  - <sup>3</sup>国立がん研究センター研究所

上皮間葉転換 (EMT) によるALK-TKI耐性機構

- 竹内 伸司<sup>1,2</sup>
  - <sup>1</sup>金沢大学附属病院 がんセンター
  - <sup>2</sup>金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科

シンポジウム 4

病理／分子病理の将来

モデレーター

- 石川 雄一 ((公財) がん研究会 がん研究所 病理部)
- 小田 義直 (九州大学大学院医学研究院 形態機能病理)

ゲノム異常と形態学

- 竹内 賢吾
  - (公財) がん研究会 がん研究所 分子標的病理プロジェクト

がん間質のバイオロジーと診断・治療への応用の可能性

- 榎本 篤
  - 名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍病理学

統合病理・遺伝子診断システムの確立を目指して

- 西原 広史
  - 慶應義塾大・医・腫瘍センター・ゲノム医療

Integration of pathology / molecular pathology in clinical care of lung cancer patients

- Mari Mino-Kenudson
  - Department of Pathology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA

研究・新薬開発における病理学

- 桑田 健
  - 国立がん研究センター東病院 病理・臨床検査科

シンポジウム 5

(Anti-Cancer Treatment Japan合同シンポジウム) Molecular biology of lymphoma and novel therapies

モデレーター

- 坂田 (柳元) 麻実子 (筑波大学 医学医療系 血液内科)
- 高橋 健 (協和発酵キリン株式会社 メディカルアフェアーズ)

5月17日 (木)

	A会場 (3F コスモホール I)	B会場 (5F オリオン)	C会場 (5F ス/11)	D会場 (6F 601)	E会場 (3F コスモホール II)	F会場 (6F 606)
8						
9	9:00-9:30 Year in Review 3 PMDAにおける医薬品承認審査の最新動向2018 [モデレーター] 西岡 安彦 [演 者] 矢守 隆夫				8:30-10:00 ポスター掲示	9:00-9:30 がん分子標的治療の基本講座 セッション10 NGS [司会] 藤田 章弘 [演者] 片岡 圭亮
9	9:30-10:00 Year in Review 4 細胞外小胞顆粒によるがん悪化機構の解明と治療への応用 [モデレーター] 矢野 聖二 [演 者] 小坂 辰雄					9:35-10:05 がん分子標的治療の基本講座 セッション11 免疫チェックポイント [司会] 田原 崇徳 [演者] 尾松 公平
10	10:00-12:00 シンポジウム 2 がん免疫療法の今後の展開のための基礎研究 [モデレーター] 西川 博高, 島 清彦 [1] 杉山 大介 [2] 奥橋 克仁 [3] 吉田 隆雄 [4] Philip Wong	10:00-11:00 ワークショップ5 バイオマーカー I [モデレーター] 杉尾 賢二, 近藤 豊	10:00-11:00 ワークショップ6 発がん機構-希少がん [モデレーター] 浜本 隆二, 関 義博			10:10-10:40 がん分子標的治療の基本講座 セッション12 チロシンキナーゼABL [司会] 木村 晋也 [演者] 薄井 紀子
11		11:00-12:00 ワークショップ7 がん微小環境-血管新生-低酸素 [モデレーター] 大谷 直子, 大石 智一	11:00-12:00 ワークショップ8 がん遺伝子-がん抑制遺伝子 [モデレーター] 片桐 豊雅, 和田 守正			10:45-11:15 がん分子標的治療の基本講座 セッション13 チロシンキナーゼEGFR [司会] 西尾 和人 [演者] 須田 健一
12	12:15-13:05 ランチンセミナー3 病小細胞肺癌の免疫療法 ～セカンドステージを越えて～ [モデレーター] 森野 和典 [演者] 岸 一馬 [共催] 中外製薬株式会社	12:15-13:05 ランチンセミナー4 免疫チェックポイント阻害剤と免疫療法の進歩 ～臨床と基礎の視点から～ [モデレーター] 高橋 俊二 [演者] 坂 英雄, 橋本 真一 [共催] MSD株式会社・大鵬薬品工業株式会社	12:15-13:05 ランチンセミナー5 Precision medicineの確立を目指した 大規模肺癌ゲノムスクリーニング [モデレーター] 大野 隆志 [演者] 松本 慎吾 [共催] サーモフィッシュサイエンス/エンティフィック株式会社	中継会場	10:00-17:20 ポスター閲覧	
13	13:20-13:40 総会・懇親会・研究奨励賞授与 [モデレーター] 藤田 悠之 [演者] 内藤 幹彦					13:10-13:40 がん分子標的治療の基本講座 セッション15 耐性機構の研究 [司会] 井本 正哉 [演者] 片山 皇平
14	14:10-15:00 基調講演2 成人T細胞白血病の分子基盤とがんの免疫回避に 関する新たなメカニズムについて [モデレーター] 藤田 直也 [演者] 小川 誠司					13:45-14:15 がん分子標的治療の基本講座 セッション16 PRQ・CTCAE [司会] 矢野 真生 [演者] 三嶋 裕子
15	15:10-17:10 シンポジウム 3 肺がんの分子標的薬物治療と 耐性機構 [モデレーター] 片山 皇平 西尾 和人 [1] 片山 皇平 [2] 野村 仁 [3] 西尾 和介 [4] 高阪 真路 [5] 竹内 伸司	15:10-16:10 ワークショップ9 がん解離剤-不均一化 [モデレーター] 平尾 教, 秋永 士郎	15:10-16:10 ワークショップ10 耐性因子-免疫性因子 [モデレーター] 向田 直史, 馬場 英司			14:20-14:50 がん分子標的治療の基本講座 セッション17 SAE, 免疫療法の進歩 [司会] 島 清彦 [演者] 山崎 真澄
16		16:10-17:10 ワークショップ11 バイオマーカー II- リキッドバイオプシー [モデレーター] 松原 謙, 高橋 謙一	16:10-16:58 ワークショップ12 がん代謝 [モデレーター] 古川 龍彦, 永澤 秀子			14:55-15:25 がん分子標的治療の基本講座 セッション18 病機発現による薬物治療 [司会] 濱 伸弘 [演者] 根本 真紀
17						15:30-16:00 がん分子標的治療の基本講座 セッション19 CTC [司会] 島 清彦 [演者] 松坂 謙
18	18:10-19:00 イブニングセミナー1 多発性骨髄腫の 分子生物学的不均一性への挑み [モデレーター] 中世志 友樹 [演者] 黒田 純也 [共催] アッヴィ合同会社		18:10-19:00 イブニングセミナー2 多発性骨髄腫の抗体療法 ～高い効果を目指して～ [モデレーター] 熊井 康仁 [演者] 石田 祐夫 [共催] ヤンセンファーマ株式会社			16:05-16:35 がん分子標的治療の基本講座 セッション20 FLI3阻害 [司会] 薄井 紀子 [演者] 小島 研介
19		19:10-20:30 懇親会				16:40-17:10 がん分子標的治療の基本講座 セッション21 In vitro dataの読み方 [司会] 藤田 直也 [演者] 旦 慎吾
					17:20-18:02 ポスター発表	17:15-17:45 がん分子標的治療の基本講座 セッション22 PDC, PDX [司会] 藤田 直也 [演者] 馬島 哲夫
					18:02-18:30 ポスター撤去	

[7] 転移-浸潤-発がん機構  
[モデレーター] 井上 正宏  
[8] 増殖因子-サイトカイン  
[モデレーター] 福島 聖子  
[9] がん遺伝子-がん抑制遺伝子-がん代謝  
[モデレーター] 伊藤 紹博  
[10] 細胞死/オートファジー  
[モデレーター] 野口 耕司  
[11] ケミカルバイオロジー  
[モデレーター] 白澤 功  
[12] 希少がん-新規アプローチ  
[モデレーター] 谷口 俊一

B細胞リンパ腫治療の最近の話題

○照井 康仁<sup>1,2</sup>

- <sup>1</sup> (公財) がん研究会 有明病院 血液腫瘍科
- <sup>2</sup> (公財) がん研究会 がん化学療法センター 臨床部

末梢性T細胞リンパ腫の微小環境や免疫：AITL, ATLLについて

○大島 孝一

久留米大学医学部 病理学教室

悪性リンパ腫における EZH1/EZH2 依存的なエピゲノム異常と創薬

○山岸 誠

東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻

Immunotherapy of Lymphoma

○Ranjana Hira Advani

Stanford Cancer Institute

ワークショップ1

免疫療法・抗体療法 I

モデレーター

伊藤 薫樹 (岩手医科大学病院 臨床腫瘍科)

原 隆人 (武田薬品工業株式会社 湘南リサーチセントラルオフィス)

非小細胞肺癌における腫瘍免疫関連分子B7-H3による抗PD-1治療への抵抗性とその克服について

○米阪 仁雄<sup>1</sup>、西尾 和人<sup>2</sup>、中川 和彦<sup>1</sup>

<sup>1</sup>近畿大学医学部腫瘍内科学

<sup>2</sup>近畿大学医学部ゲノム生物学

線維細胞が腫瘍免疫に及ぼす影響についての検討

○荻野 広和、後東 久嗣、大塚 憲司、西條 敦郎、

埴淵 昌毅、西岡 安彦

徳島大学大学院 医歯薬学研究部 呼吸器・膠原病内科学分野

腫瘍微小環境におけるFcγ RIIBの役割

○笠原 佑記<sup>1</sup>、城田 英和<sup>2</sup>、石岡 千加史<sup>2</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>東北大学 腫瘍内科


Vasohibin-2を分子標的とした次世代型抗体療法の開発

○李 殷瑞、鈴木 康弘、佐藤 靖史

東北大学加齢医学研究所 腫瘍循環研究分野

5月18日 (金)

	A会場 (3F コスモホール I)	B会場 (5F オリオン)	C会場 (5F スパル)	D会場 (6F 601)	
8					
9	9:00-9:30 Year in Review 5 消化器癌に対する分子標的治療 [モデレーター] 吉野 孝之 [演者] 辻 靖 p56				
	9:30-10:00 Year in Review 6 ABLチロシンキナーゼ阻害剤長期治療の イベントホール-心臓腫瘍学のマネジメント [モデレーター] 石岡 千加史 [演者] 薄井 紀子				
10	10:00-12:00 シンポジウム 4 病理 / 分子病理の将来 [モデレーター] 石川 雄一、小田 義道	10:00-10:48 ワークショップ13 免疫療法-抗体療法 II [モデレーター] 高橋 俊二、藤原 康策	10:00-11:00 ワークショップ14 転移-浸潤 I [モデレーター] 沖 英次、大塚 雅巳		
11	[1] 竹内 賢吾 [2] 榎本 龍 [3] 高橋 正史 [4] Mari Mino-Kenudson [5] 森田 健	11:00-12:00 ワークショップ15 ケモカルシトログラー/ エッジシグナル [モデレーター] 井本 正彦、掛谷 秀昭	11:00-12:00 ワークショップ16 転移-浸潤 II [モデレーター] 杉本 芳一、瀧浅 健	中継会場	
12	12:15-13:05 ランチョンセミナー6 がん免疫療法の最新動向における 免疫チェックポイント阻害剤の 役割と今後の展望 [モデレーター] 岡本 勇 [演者] 栗 公一	12:15-13:05 ランチョンセミナー7 非小細胞肺癌の薬物療法 →ゲノム解析と将来展望 [モデレーター] 藤原 豊 [演者] 大熊 裕介 [共催] 大塚薬品工業株式会社	12:15-13:05 ランチョンセミナー8 骨腫瘍形成症候群におけるHIF1Aシグナルの 役割-治療的介入の可能性 [モデレーター] 原田 浩徳 [演者] 林 嘉宏 [共催] 日本新薬株式会社		
13	13:05-13:15 ホスター賞授賞式 [共催] 小野薬品工業株式会社 / プリストルマイヤーズ スクイブ株式会社				
14					
15					
16		16:30-18:30 シンポジウム 5 (Anti-Cancer Treatment Japan 共同シンポジウム) Molecular biology of lymphoma and novel therapies [モデレーター] 坂田(輔元) 麻実子 高橋 健 [1] 照井 康仁 [2] 大島 孝一 [3] 山岸 誠 [4] Ranjana Hira Advani			
17					
18					
19					



**第22回** The 22<sup>nd</sup> Annual Meeting of  
 Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer

# 日本がん分子標的治療学会 学術集会

会期

**2018年5月16日(水)~18日(金)**

会場

**都市センターホテル**

〒102-0093  
東京都千代田区平河町2-4-1

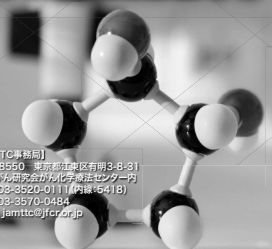
会長

**畠 清彦**

国際医療福祉大学 医学部 血液内科 教授 /  
国際医療福祉大学 三田病院 悪性リンパ腫・血液腫瘍センター長  
公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター

**プログラム・抄録集**

**もっと研究を、  
もっと研究者を、  
もっと新薬開発を**



More Development,  
More Doctors,  
More Drugs

[JAMTTC事務局]  
〒105-8550 東京都港区有明3-9-31  
(公財)がん研究会がん化学療法センター内  
TEL : 03-3520-0111 (内線15418)  
FAX : 03-3570-0484  
E-mail:jamttc@jcr.or.jp

選択的かつ強活性を有する新規 Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) 阻害剤KHK2455のIn VitroおよびIn Vivo機能解析

○三重 元弥、国枝 佳奈、小柴 梢子、堀田 晋也、  
福田 裕一、石井 俊彦、森 聖寿  
協和発酵キリン株式会社 研究開発本部

## ワークショップ2

### ゲノム・エピゲノム/miRNA

#### モデレーター

末岡 榮三朗 (佐賀大学医学部 臨床検査医学)  
赤尾 幸博 (岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科)

#### 軟骨肉腫に対するIDH変異を標的とした分子標的治療の開発

○中川 亮<sup>1,2</sup>、中谷 文彦<sup>3</sup>、北林 一生<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>国立がん研究センター研究所 造血器腫瘍研究分野  
<sup>2</sup>九大大学院整形  
<sup>3</sup>国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍・リハビリテーション科

#### Precision Medicineを志向した次世代型のエピジェネティクス解析法の開発と今後の展開

○金子 修三<sup>1</sup>、浜本 隆二<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>国立がん研究センター 研究所 がん分子修飾制御学分野  
<sup>2</sup>理研 革新知能統合研究センター がん探索医療研究チーム

#### 新規経口DNA脱メチル化剤OR-21の効果の検討

○嬉野 博志、倉橋 祐樹、渡邊 達郎、木村 晋也  
佐賀大学 医学部 創薬科学講座

#### microRNAによる横紋筋肉腫の病態解明と標的分子

○杉戸 信彦、赤尾 幸博  
岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科

#### 膀胱癌に対する合成miR-143膀胱内投与による抗腫瘍効果

○辻野 拓也<sup>1,2</sup>、杉戸 信彦<sup>1</sup>、倉永 祐希<sup>1</sup>、篠原 悠<sup>1</sup>、  
赤尾 幸博<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>岐阜大学 連合創薬医療情報研究  
<sup>2</sup>大阪医科大学 泌尿生殖・発達医学講座

## ワークショップ3

### キナーゼ阻害剤

#### モデレーター

岡本 勇 (九州大学病院 呼吸器科)  
三嶋 裕子 ((公財) がん研究会有明病院 血液腫瘍科)

#### トポイソメラーゼ阻害剤Iamellarinの化学修飾による耐性EGFR T790M/C797S阻害剤の創製

○西谷 直之<sup>1</sup>、奥 裕介<sup>1</sup>、福田 勉<sup>2</sup>、旦 慎吾<sup>3</sup>、  
石橋 郁人<sup>4</sup>、矢守 隆夫<sup>3</sup>、上原 至雅<sup>1</sup>、  
岩尾 正倫<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>岩手医科大学 薬学部  
<sup>2</sup>長崎大学大学院工学研究科  
<sup>3</sup>(公財) がん研究会がん化学療法センター  
<sup>4</sup>長崎大学大学院水産・環境科学研究科

#### 次世代ALK阻害薬Lorlatinib耐性重複変異の発見とその治療戦略の示唆

○岡田 康太郎<sup>1,2</sup>、藤田 直也<sup>1,2</sup>、片山 量平<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>(公財) がん研・化療セ・基礎  
<sup>2</sup>東大院・新領域

#### RAS-RAFシグナル異常肺がんにおけるMEK阻害薬とHDAC阻害薬の併用治療効果

○山田 忠明<sup>1</sup>、谷本 梓<sup>2</sup>、矢野 聖二<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>京都府立医科大学大学院 呼吸器内科学  
<sup>2</sup>金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科研究分野

#### YFP-EGFR-ICD法を用いた、uncommon compound mutationを有するEGFR遺伝子変異陽性肺癌におけるEGFR-TKI感受性予測

○リウ レンペン、田中 謙太郎、木村 信一、  
柴原 大典、大坪 孝平、米嶋 康臣、岩間 映二、  
原田 大志、中西 洋一、岡本 勇  
九州大学 大学院医学研究院 胸部疾患研究施設

#### 非接着培養を用いた新規ROS1阻害剤評価系の構築

○キョウ 博<sup>1,2</sup>、大原 智子<sup>1</sup>、小池 清恵<sup>1</sup>、藤田 直也<sup>1,2</sup>、  
片山 量平<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>(公財) がん研・化療セ・基礎  
<sup>2</sup>東大院・新領域

## ワークショップ4

### 細胞死/オートファジー

#### モデレーター

南 陽介 (国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科)  
松本 陽子 (崇城大学大学院 応用生命科学専攻)

#### 造血器腫瘍治療戦略としての BMI-1阻害

○小島 研介、木村 晋也  
佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科

#### 新規NF-kappaB/STAT3阻害剤bavachinによる多発性骨髄腫でのアポトーシス誘導機構の解析

○浅野 良太、椿 正寛、武田 朋也、加藤 菜月、  
田畑 光希、西田 升三  
近畿大・薬・薬物治療学

#### FGFR阻害剤BGJ398とHDAC阻害剤OBP-801との併用による、膀胱癌に対する分子標的治療戦略

○堀中 真野、曾和 義広、酒井 敏行  
京都府立医科大学・院・医・分子標的癌予防医学

#### レバミピドによるAkt/mTOR経路活性化を介した抗がん剤誘導口腔粘膜細胞死抑制効果

○川島 啓司、椿 正寛、武田 朋也、浅野 良太、地  
主 みなみ、西田 升三  
近畿大・薬・薬物治療学

#### 光プローブをもちいたプログラム細胞死(アポトーシス、ネクロプトーシス)の動的解析

○尾崎 倫孝<sup>1,2</sup>、芳賀 早苗<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>北海道大学・院・保 生体応答制御医学分野  
<sup>2</sup>北海道大学・院・保 生体分子・機能イメージング

## ワークショップ5 バイオマーカー1

モデレーター

- 杉尾 賢二 (大分大学医学部 呼吸器・乳腺外科学講座)  
近藤 豊 (名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍生物学)

扁平上皮癌における新規p63結合分子STXBP4による腫瘍悪性化とがん分子標的薬の探索

- 六代 範<sup>1</sup>、堀込 瑛介<sup>1</sup>、田中 大暉<sup>1</sup>、調 憲<sup>2</sup>、  
桑野 博行<sup>2</sup>、西山 正彦<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>群馬大学・医・病態腫瘍薬理学  
<sup>2</sup>群馬大学附属病院・総合外科センター

EGFR又はHER2 exon 20変異陽性非小細胞肺癌の臨床的特徴

- 武田 真幸<sup>1</sup>、坂井 和子<sup>2</sup>、高濱 隆幸<sup>1</sup>、中川 和彦<sup>1</sup>、  
西尾 和人<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>近畿大学 医学部 腫瘍内科  
<sup>2</sup>近畿大学 医学部 ゲノム生物学

レチノイドによるMYCN陽性肝癌幹細胞の選択排除

- 秦 成陽、小嶋 聡一  
理研ライフサイエンス技術基盤研究センター

固形癌に対する腫瘍遺伝子網羅的解析結果に基づく分子標的治療薬選択が与える影響

- 高濱 隆幸<sup>1,2</sup>、武田 真幸<sup>2</sup>、坂井 和子<sup>1</sup>、中川 和彦<sup>2</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>近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門

レナリドミド感受性株の長期馴養後耐性バリエーションの遺伝子発現変動

- 伊波 英克<sup>1</sup>、堀 光雄<sup>2</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 血液内科

## ワークショップ6 発がん機構・希少がん

モデレーター

- 浜本 隆二 (国立がん研究センター研究所 がん分子修飾制御学分野)  
関 義信 (新潟大学魚沼地域医療教育センター 血液内科)

急性骨髄性白血病において高発現するヒストン脱メチル化酵素の機能解析

- 上田 健、古室 暁義、天野 恭志、岡田 斉  
近畿大学医学部生化学教室

TCGAデータベースと早期・晩期胃癌のゲノム情報を組み合わせたマイクロサテライト不安定性癌の発生

- 高岡 慎弥<sup>1</sup>、弘津 陽介<sup>2</sup>、望月 仁<sup>1,2</sup>、小嶋 裕一郎<sup>1</sup>、  
小俣 政男<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>山梨県立中央病院 消化器内科  
<sup>2</sup>山梨県立中央病院 ゲノム解析センター  
<sup>3</sup>東京大学

FGFR2シグナルをドライバー分子とする スキルス胃癌細胞株OCUM-14の樹立と有用性

- 奥野 倫久<sup>1,2</sup>、八代 正和<sup>1,2</sup>、増田 剛<sup>1</sup>、梅野 真吾<sup>1,2</sup>、  
黒田 顕慈<sup>1,2</sup>、三木 友一朗<sup>1,2</sup>、平川 弘聖<sup>1</sup>、大平 雅一<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>大阪市立大学大学院 腫瘍外科  
<sup>2</sup>大阪市立大学大学院 癌分子病態制御学

子宮内膜オルガノイドへのin vitro遺伝子導入による癌肉腫の誘導

- 丸 喜明、筆宝 義隆  
千葉県がんセンター 研究所 発がん制御研究部

ステロイド骨格を持つ薬抗がん剤の芽球性形質細胞様樹状細胞への効果

- 吉田 安宏、森田 健太郎  
産業医大 免疫学・寄生虫学

## ワークショップ7 がん微小環境・血管新生・低酸素

モデレーター

- 大谷 直子 (大阪市立大学大学院医学研究科 病態生理学)  
大石 智一 ((公財)微生物化学研究会 微生物化学研究所 沼津支所)

Apc変異マウスの腸管腫瘍形成におけるMyD88の役割の解析

- 青木 正博、梶野 リエ  
愛知県がんセンター 研究所

UCHL1-HIF-1経路を指向した分子標的抗癌剤開発研究

- 李 雪氷<sup>1</sup>、服部 明<sup>1</sup>、原田 浩<sup>2</sup>、後藤 容子<sup>3</sup>、  
掛谷 秀昭<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>京都大学大学院薬学研究科  
<sup>2</sup>京都大学放射線生物研究センター  
<sup>3</sup>京都大学大学院医学研究科

栄養飢餓選択的細胞毒性を示すAuranofinの作用機序

- 小野寺 威文、百瀬 功、川田 学  
(公財)微生物化学研究会 微生物化学研究所 沼津支所

がん関連線維芽細胞由来液性因子によるがん幹細胞様細胞の維持

- 村山 貴彦<sup>1</sup>、西村 建徳<sup>2</sup>、後藤 典子<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>東京大学 医科学研究所 分子療法分野  
<sup>2</sup>金沢大学 がん進展制御研究所 分子病態研究分野

血管内皮細胞におけるNDRG1は VEGF/VEGFR2/PLCγ1シグナルを特異的に活性化する一腫瘍血管新生抑制の有用な標的となるか?

- 渡 公佑<sup>1</sup>、柴田 智博<sup>1</sup>、河原 明彦<sup>2</sup>、村上 雄一<sup>1,3</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>聖マリア健康科学研究所

## ワークショップ8

### がん遺伝子・がん抑制遺伝子

モデレーター

片桐 豊雅 (徳島大学 先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野)

和田 守正 (長崎国際大学薬学部)

#### 新規セサミノール結合蛋白質ANT2によるcyclin D1の多面的制御機構の解明

○渡邊 元樹、飯泉 陽介、曾和 義広、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

#### 高異型度卵巣漿液性がんにおけるMARK3のがん抑制遺伝子としての役割

○町野 英徳<sup>1,2</sup>、金子 修三<sup>1</sup>、曾根 献文<sup>3</sup>、浜本 隆二<sup>1,4</sup>  
<sup>1</sup>国立がん研究センター研究所 がん分子修飾制御学分野  
<sup>2</sup>東京大学大学院医学系研究科・医学部 生殖・発達・加齢医学専攻  
<sup>3</sup>東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科  
<sup>4</sup>理化学研究所 革新知能統合研究センターがん探索医療研究チーム

#### 核小体を標的としたp53活性化機構による新たな癌治療

○河原 康一、古川 龍彦  
鹿児島大・院医歯・分子腫瘍

#### 大腸癌において7番染色体短腕(7p)に存在するDEAD Box Helicase56 (DDX56)の増幅が癌化に影響するsplicing variantを誘導する

○増田 隆明、佐藤 晋彰、鶴田 祐介、江口 英利、三森 功士  
九州大学病院別府病院外科

#### トリプルネガティブ乳がんの悪性化におけるRHBDL2の役割解明と創薬開発

○松下 洋輔、小松 正人、吉丸 哲郎、片桐 豊雅  
徳島大学 先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野

## ワークショップ9

### がん幹細胞／不均一化

モデレーター

平尾 敦 (金沢大学 がん進展制御研究所)  
秋永 士朗 (アキュルナ株式会社)

#### タンキラーゼ阻害剤による大腸がん幹細胞の標的化とその作用メカニズム

○張 明奎<sup>1,2</sup>、馬島 哲夫<sup>1</sup>、清宮 啓之<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>(公財)がん研・がん化療セ・分子生物治療  
<sup>2</sup>東大院・新領域・メディ・がん分子標的

#### 疾患特異的iPS細胞による慢性骨髄単球性白血病の原因遺伝子SLITRK4の同定

○山崎 翔<sup>1</sup>、宮内 将<sup>1</sup>、黒川 峰夫<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>東京大学 医学部 血液・腫瘍内科  
<sup>2</sup>東京大学 医学部附属病院 無菌治療部

#### 前立腺がん細胞株は培養条件により癌幹細胞様変化及び可塑性を示す

○内海 健  
九州大学・医・臨床検査医学

#### 胃がんの薬剤耐性に寄与するCD44v陽性細胞を標的とする化合物のin silico探索

○馬島 哲夫<sup>1</sup>、岩崎 里紗<sup>1,2</sup>、川上 隆兵<sup>1,2</sup>、清宮 啓之<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>(公財)がん研・がん化療セ・分子生物治療  
<sup>2</sup>東大院・新領域・メディ・がん分子標的

#### 末梢循環骨髄腫細胞は多発性骨髄腫病巣のゲノムプロファイルを代表する？

○三嶋 雄二<sup>1</sup>、照井 康仁<sup>1</sup>、畠 清彦<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>(公財)がん研 化療セ 臨床部  
<sup>2</sup>国際医療福祉大 医学部 血液内科

## ワークショップ10

### 耐性因子・感受性因子

モデレーター

向田 直史 (金沢大学がん進展制御研究所)  
馬場 英司 (九州大学大学院医学研究院 九州連携臨床腫瘍学講座)

#### 臓器間heterogeneityとosimertinib耐性

○西山 明宏、谷本 梓、竹内 伸司、矢野 聖二  
金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科

#### トリプルネガティブ乳癌細胞で微小管重合阻害剤Eribulinに発現誘導されるEpCAMによる薬剤耐性

○田中 直、伊東 潤二、佐藤 史顕、戸井 雅和  
京都大学大学院 医学研究科 乳腺外科学

#### CRISPRスクリーニングによる分子標的薬剤耐性・感受性機構の解析

○遊佐 宏介  
ウエルカムトラスト サンガー研究所

#### 新規ゴルジ体阻害剤M-COPAに対する獲得耐性機構の解析

○赤塚 明宣<sup>1</sup>、岡村 睦美<sup>1</sup>、大橋 愛美<sup>1</sup>、椎名 勇<sup>2</sup>、吉松 賢太郎<sup>3</sup>、且 慎吾<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>(公財)がん研究会 がん化療セ 分子薬理部  
<sup>2</sup>東京理科大学 理学部応用化学科  
<sup>3</sup>エーザイ株式会社

#### Adriamycin耐性多発性骨髄腫においてシグナル伝達経路を介したBim発現増加が耐性獲得の中心的役割を果たす。

○河本 雄一、椿 正寛、武田 朋也、浅野 良太、地主 みなみ、西田 升三  
近畿大・薬・薬物治療学

## ワークショップ11

### バイオマーカーII・リキッドバイオプシー

モデレーター

松阪 論 (筑波大学医学医療系 臨床研究地域イノベーション学)  
富樫 謙一 (ロシユ・ダイアグノスティックス株式会社)

#### MYD88 L265P変異はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の中樞神経再発の指標である

○西村 倫子、三嶋 裕子、三嶋 雄二、照井 康仁、畠 清彦  
(公財)がん研有明病院 血液腫瘍科

肝細胞癌における末梢血液分画比を用いた腫瘍免疫に関する新たなバイオマーカー

○伊藤 心二  
九州大学大学院 消化器・総合外科

肝細胞がんの新たな早期診断法の開発

○中川 将利<sup>1,2</sup>、吉田 栄作<sup>1</sup>、吉村 徹<sup>1</sup>、清木 元治<sup>3</sup>、  
越川 直彦<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>アボットジャパン株式会社 診断薬・機器事業部  
<sup>2</sup>神奈川県立がんセンター 臨床研究所 がん生物学部  
<sup>3</sup>金沢大学 医薬保健研究域・医学系

転移性腎細胞癌患者の血中循環腫瘍細胞におけるPD-L1発現の解析

○永田 政義、堀江 重郎  
順天堂大学大学院医学研究科 泌尿器外科学

Srcがんシグナルによるエクソソーム形成亢進メカニズム

○小根山 千歳  
愛知県がんセンター研究所

## ワークショップ12

### がん代謝

モデレーター  
古川 龍彦 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
分子腫瘍学)  
永澤 秀子 (岐阜薬科大学 創薬化学大講座 薬化学  
研究室)

MicroRNAによる新規がん遺伝子PTBP1の調節機構とWarburg効果との関連性

○谷口 高平<sup>1,2</sup>、内山 和久<sup>1,3</sup>、赤尾 幸博<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>大阪医科大学 一般・消化器外科学教室  
<sup>2</sup>大阪医科大学 救急医学教室  
<sup>3</sup>岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

新規ワールブルグ効果制御化合物の作用機序解析

○小林 大貴、吉田 稔  
理化学研究所 創薬シード化合物探索基盤ユニット

テロメア損傷は、Sirtuin遺伝子群の発現を抑制し、  
肝線維化を促進する。

○天野 恭志、上田 健、古室 暁義、岡田 斉  
近畿大学 医学部 生化学教室

がん細胞におけるエピジェネティクス変化と鉄代謝

○増井 憲太  
東京女子医科大学 医学部 第一病棟

## ワークショップ13

### 免疫療法・抗体療法II

モデレーター  
高橋 俊二 ((公財) がん研究会有明病院 総合腫瘍  
科)  
藤原 康策 (第一三共株式会社)

抗腫瘍性免疫におけるASK1の機能解析

○藤本 磨琴、神山 美樹、名黒 功、一條 秀憲  
東京大学薬学系研究科細胞情報学教室

スタウスポリン内包エピルピシンミセルは、がん免疫(ICD)を誘起し、癌の再発およびがん転移を抑制する。

○喜納 宏昭<sup>1</sup>、柴崎 仁志<sup>3</sup>、片岡 一則<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>ナノ医療イノベーションセンター  
<sup>2</sup>東京大学政策ビジョン研究センター  
<sup>3</sup>東京大学医学研究科

腫瘍浸潤Tリンパ球の解析による肉腫における免疫療法  
の可能性の探索

○佐藤 靖祥<sup>1,2</sup>、友松 純一<sup>1</sup>、高橋 俊二<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>(公財) がん研究会有明病院 総合腫瘍科  
<sup>2</sup>東京大学医学部附属病院 免疫細胞治療学

がん環境の免疫ゲノム解析に基づく治療標的がん抗原  
とヒト型治療抗体の発見

○加藤 洋人、石川 俊平  
東京医科歯科大学難治疾患研究所・ゲノム病理学分野

## ワークショップ14

### 転移・浸潤I

モデレーター  
沖 英次 (九州大学大学院 消化器・総合外科)  
大塚 雅巳 (熊本大学大学院生命科学研究部)

胃癌肝転移関連分子を標的とした新規分子標的治療の  
開発

○神田 光郎  
名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学

新規転移制御分子Crumbs3の大腸癌における機能解析

○飯岡 英和、齋藤 憲、近藤 英作  
新潟大院・医歯学・分子細胞病理

βアレスチン1を標的として、がん細胞に誘起される  
繊維芽細胞遊走を阻害する小分子の同定

○渡辺 信元<sup>1</sup>、長田 裕之<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>理研CSRS 理研マックスプランク連携部門  
<sup>2</sup>理研CSRS ケミカルバイオロジー研究グループ

インテグリンα6の複合体形成部位の同定とその部位の  
阻害ペプチドによるbasal-like乳癌の転移抑制

○伊東 潤二、田中 直、佐藤 史顕、戸井 雅和  
京都大学大学院医学研究科乳腺外科学

同所性移植手法を用いた乳がん高転移株の作製と  
そのTranscriptome解析

○中山 淳<sup>1,2</sup>、藤元 次郎<sup>1,3</sup>、仙波 憲太郎<sup>1,4</sup>  
<sup>1</sup>早稲田大学大学院 先進理工学研究科 生命医学専攻  
<sup>2</sup>産総研 CBBDOIL  
<sup>3</sup>バイオ産業情報化コンソーシアム  
<sup>4</sup>福島医大 TRセンター



## ワークショップ15 ケミカルバイオロジー/ エピジェネティクス

モデレーター

- 井本 正哉 (慶應義塾大学理工学部)
- 掛谷 秀昭 (京都大学大学院薬学研究科)

### Cytosporolide類の細胞増殖抑制活性における責任分子標的の同定

- 大竹 慶祐<sup>1</sup>、室井 誠<sup>2</sup>、丹羽 祐貴<sup>1</sup>、宮崎 奏<sup>1</sup>、  
笹澤 有紀子<sup>1</sup>、長田 裕之<sup>2</sup>、清水 史郎<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>慶應義塾大学 理工学部 応用化学科  
<sup>2</sup>理化学研究所 環境資源研究センター ケミカルバイオロジー

### SNIPERのIAPリガンド誘導体化によるプロテインノックダウン活性及び抗がん活性の改善

- 大岡 伸通、奥平 桂一郎、服部 隆行、内藤 幹彦  
国立医薬品食品衛生研究所

### 新規薬剤標的分子解析システム2DE-CETSAの構築と応用

- 永澤 生久子、室井 誠、川谷 誠、長田 裕之  
理研 CSRS・ケミカルバイオロジー

### 成人T細胞白血病/リンパ腫におけるDNAメチル化異常と脱メチル化剤による抗腫瘍効果

- 渡邊 達郎<sup>1</sup>、嬉野 博志<sup>1</sup>、倉橋 祐樹<sup>1,2</sup>、  
末岡 榮三朗<sup>3</sup>、木村 晋也<sup>1,4</sup>  
<sup>1</sup>佐賀大学 医学部 創薬科学講座  
<sup>2</sup>大原薬品工業株式会社  
<sup>3</sup>佐賀大学 医学部 臨床検査医学講座  
<sup>4</sup>佐賀大学 医学部 内科学講座 血液・呼吸器・腫瘍内科

### ヒストン脱メチル化酵素JARID1Aを標的とする薬剤耐性克服剤の開発

- 水上 民夫<sup>1</sup>、長谷川 慎<sup>1</sup>、佐々木 隆造<sup>1</sup>、  
伊藤 昭博<sup>2,3</sup>、吉田 稔<sup>3,4</sup>  
<sup>1</sup>長浜バイオ大・バイサイエンス  
<sup>2</sup>東薬大・生命  
<sup>3</sup>理研・環境資源・ケミカルゲノミクス  
<sup>4</sup>東大院・農生科・応生工

## ワークショップ16 転移・浸潤II

モデレーター

- 杉本 芳一 (慶應義塾大学 薬学部 化学療法学講座)
- 湯浅 健 ((公財) がん研究会 有明病院 泌尿器科)

### Dimethyl fumarateによるNF-κB核移行阻害を介した悪性黒色腫での腫瘍増殖・転移抑制効果

- 武田 朋也、椿 正寛、浅野 良太、川島 啓司、田畑 光希、西田 升三  
近畿大・薬・薬物治療学

### Statins及びdacarbazine併用による悪性黒色腫での腫瘍増殖・転移抑制及び延命効果

- 椿 正寛、武田 朋也、川島 啓司、地主 みなみ、  
西田 升三  
近畿大・薬・薬物治療学

### 血管内皮細胞におけるASK1が肺へのがん転移を制御する

- 古川 夏輝、神山 美樹、名黒 功、一條 秀憲  
東京大学 大学院薬学系研究科 細胞情報学教室

### ケモカイン・レセプターCCR5阻害剤による乳がん骨転移抑制の可能性の検証

- 佐々木 宗一郎、向田 直史  
金沢大学 がん進展制御研究所 分子生体応答

### LAT1阻害剤JPH203は、IGFBP-5を介して、膀胱癌細胞の増殖、浸潤、遊走能を阻害す

- メイフーラン メイメイティ<sup>1,2</sup>、坂本 信一<sup>1</sup>、  
降幡 知巳<sup>2</sup>、安西 尚彦<sup>2</sup>、市川 智彦<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>千葉大学大学院医学研究院 泌尿器科学  
<sup>2</sup>千葉大学大学院医学研究院 薬理学

## ポスターセッション1

### ゲノム・エピゲノム・エピジェネティクス

モデレーター

- 薬師神 芳洋 (愛媛大学医学部 臨床腫瘍学講座)

### エピゲノム創薬標的タンパク質の均質アッセイ性能の検証

- 米沢 理人  
アクティブ・モティフ

### 卵巣高異型度漿液性腺癌では化学療法後にクローン数が減少する

- 高矢 寿光<sup>1</sup>、坂井 和子<sup>2</sup>、西尾 和人<sup>2</sup>、松村 謙臣<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>近畿大学医学部 産婦人科  
<sup>2</sup>近畿大学医学部 ゲノム生物学教室

### 乳がん悪性化におけるヒストン脱メチル化酵素KDM6Aの役割

- 古室 暁義、上田 健、天野 恭志、岡田 斉  
近畿大学 医学部 生化学

### ゲノム情報と知識データベースの融合による治療薬の選択

- 弘津 陽介<sup>1</sup>、望月 仁<sup>1,2</sup>、後藤 太郎<sup>3</sup>、  
小俣 政男<sup>2,4</sup>  
<sup>1</sup>山梨県立中央病院 ゲノム解析センター  
<sup>2</sup>山梨県立中央病院 消化器内科  
<sup>3</sup>山梨県立中央病院 肺癌・呼吸器病センター  
<sup>4</sup>東京大学

### ヒストンメチル化酵素WHSC1は卵巣明細胞癌において新規治療標的となり得る

- 児嶋 真千子<sup>1</sup>、曾根 献文<sup>1</sup>、久木田 麻子<sup>1</sup>、  
町野 英徳<sup>1</sup>、大木 慎也<sup>1</sup>、金子 修三<sup>2</sup>、浜本 隆二<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座  
<sup>2</sup>国立がん研究センター研究所がん分子修飾制御学分野

### ヒストンメチル化酵素SMYD2は卵巣高悪性度漿液性癌に対する治療標的となりうる

- 久木田 麻子<sup>1</sup>、曾根 献文<sup>1</sup>、町野 英徳<sup>1</sup>、  
児嶋 真千子<sup>1</sup>、大木 慎也<sup>1</sup>、金子 修三<sup>2</sup>、浜本 隆二<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座  
<sup>2</sup>国立がん研究センター研究所 がん分子修飾制御学分野

## 肝細胞がんにおけるヒストン脱メチル化酵素LSD1の機能解析

- 金 翔哲<sup>1,2</sup>、金子 修三<sup>1</sup>、浜本 隆二<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>国立がん研究センター研究所 がん分子修飾制御学分野  
<sup>2</sup>杏林大学医学部附属病院 消化器一般外科  
<sup>3</sup>理化学研究所革新知能統合研究センターがん探索医療研究チーム

## 急性骨髄性白血病細胞株Kasumi-1における Am80 (タミパロテン) とヒストン脱アセチル化酵素阻害薬との併用効果

- 湯浅 磨里、影近 弘之  
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 薬化学分野

## ポスターセッション2

### miRNA・リキッドバイオプシー・バイオマーカー

モデレーター

伊藤 研一 (信州大学医学部外科学教室 乳腺内分泌・呼吸器外科部門)

### B-グルカンによるK-Rasを標的とした核酸デリバリーシステムの開発

- 佐々木 彰吾<sup>1</sup>、和泉 弘人<sup>2</sup>、櫻井 和朗<sup>1</sup>、望月 慎一<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>北九州市立大学 国際環境研究科 環境システム専攻  
<sup>2</sup>産業医科大学 生態科学研究所 呼吸病態学

### 脳腫瘍における長鎖非翻訳RNA TUG1を標的とした新規治療法の開発

- 新城 恵子、近藤 豊  
名古屋大学 大学院医学系研究科 腫瘍生物学

### 悪性胸膜中皮腫モデルマウスにおける老化関連マイクロRNAの腫瘍抑制効果

- 山本 佑樹、木根原 匡希、矢野 公義、田原 栄俊  
広島大学 大学院医歯薬保健学研究科 細胞分子生物学研究室

### “Universal” CTC-chipと抗EGFR抗体(Cetuximab)を用いたEpCAM陰性中皮腫細胞の捕捉

- 米田 和恵、田中 文啓  
産業医科大学 医学部 第2外科学

### Circulating free DNAとExosomal DNAの関係についての検討

- 中島 千穂<sup>1</sup>、安部 友範<sup>1</sup>、佐藤 明美<sup>2</sup>、末岡 榮三郎<sup>2</sup>、木村 晋也<sup>1</sup>、荒金 尚子<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>佐賀大学医学部 臨床検査医学講座

### NDRG1を標的としたグリオブラストーマのGSK3β/AKT/S6活性制御による新規治療研究

- 伊藤 寛<sup>1</sup>、渡 公佑<sup>2</sup>、村上 雄一<sup>2,3</sup>、柴田 智博<sup>2</sup>、阿部 竜也<sup>1</sup>、小野 眞弓<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>佐賀大学 医学部 脳神経外科  
<sup>2</sup>九州大学 薬学研究院 創薬腫瘍科学講座  
<sup>3</sup>聖マリア健康科学研究所

## 濾胞性リンパ腫におけるMYC転座と予後に及ぼす影響について

- 三嶋 裕子<sup>1,2</sup>、照井 康仁<sup>1,2</sup>、西村 倫子<sup>1,2</sup>、三嶋 雄二<sup>2</sup>、畠 清彦<sup>1,2,3</sup>  
<sup>1</sup>(公財)がん研究会有明病院 血液腫瘍科  
<sup>2</sup>(公財)がん研究会 化学療法センター 臨床部  
<sup>3</sup>国際医療福祉大学三田病院 血液内科

## ポスターセッション3

### 免疫療法・抗体療法

モデレーター

西村 倫子 ((公財)がん研究会有明病院 血液腫瘍科)

### 癌患者における免疫チェックポイント阻害剤投薬後の胸水検体を用いたフローサイトメトリー解析の検討

- 池松 祐樹、劉 仁鵬、岡本 勇、中西 洋一  
九州大学大学院医学研究院 胸部疾患研究施設

### 標的結合ペプチドの構造ゆらぎ抑制による高親和性HER2結合小型タンパク質の創製

- 太田 優美、門之園 哲哉、口丸 高弘、近藤 科江  
東京工業大学 生命理工学院

### T細胞活性化抗体医薬の代替となる低分子量PD-1結合タンパク質の創製

- 相田 一希、門之園 哲哉、口丸 高弘、近藤 科江  
東京工業大学 生命理工学院

### 肺癌・悪性胸膜中皮腫マウスモデルにおける免疫チェックポイント阻害薬と化学療法の併用効果

- 大塚 憲司<sup>1</sup>、後東 久嗣<sup>1</sup>、荻野 広和<sup>1</sup>、西條 敦郎<sup>1</sup>、埴淵 昌毅<sup>2</sup>、西岡 安彦<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>徳島大学病院 呼吸器膠原病内科学  
<sup>2</sup>公立学校共済組合 四国中央病院

### ヒトNK細胞の増殖及び表現型に対するIL-18の効果: 癌免疫療法への応用

- 千住 博明、中富 克己、迎 寛  
長崎大学病院呼吸器内科

### 非小細胞肺癌の抗PD-1抗体治療における新規効果予測因子: 末梢血好中球/リンパ球比の有用性の検討

- 谷村 恵子、山田 忠明  
京都府立医科大学 呼吸器内科

## ポスターセッション4

### キナーゼ阻害剤

モデレーター

安澤 幸利 (株式会社ヤクルト本社 医療開発部)

### スキルス胃癌に対するFGFR阻害薬の有効性の検討

- 黒田 顕慈<sup>1</sup>、八代 正和<sup>1,2</sup>、梅野 真吾<sup>1,2</sup>、奥野 倫久<sup>1,2</sup>、三木 友一朗<sup>1,2</sup>、増田 剛<sup>1,2</sup>、木下 春人<sup>1,2</sup>、平川 弘聖<sup>1</sup>、大平 雅一<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>大阪市立大学大学院 腫瘍外科  
<sup>2</sup>大阪市立大学大学院 癌分子病態制御学

### Quizartinib耐性急性骨髄性白血病における分子標的としてのHSP90

- 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

## 抗BCR-ABL活性を持つ植物由来五環性トリテルペノイド

- 藤田 美歌子<sup>1</sup>、大塚 雅巳<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>熊本大学薬学部附属創薬研究センター  
<sup>2</sup>熊本大学大学院生命科学研究部生体機能分子合成学分野

## PKC阻害剤により抗がん剤誘導末梢神経障害を抑制できる

- 加藤 菜月、椿 正寛、武田 朋也、河本 雄一、川島 啓司、西田 升三  
近畿大・薬・薬物治療学

## アミノ酸飢餓により引き起こされるIntegrated Stress Response選択的な阻害剤の性状解析

- 加藤 優<sup>1,2</sup>、杉本 芳一<sup>2</sup>、富田 章弘<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>(公財)がん研究会 がん化学療法センター ゲノム研究部  
<sup>2</sup>慶應義塾大学 薬学部 化学療法学講座

## レンバチニブのヒト肝癌細胞株に対する増殖抑制効果の基礎的検討

- 小笠原 幸子、矢野 博久  
久留米大学医学部病理学講座

## 長期ニロチニブ治療中に肝内胆管癌を合併した慢性骨髄性白血病(CML)の1例

- 仲野 彩<sup>1</sup>、薄井 紀子<sup>1</sup>、塩田 祐子<sup>1</sup>、大場 理恵<sup>1</sup>、福島 僚子<sup>1</sup>、石井 敬人<sup>1</sup>、矢野 真吾<sup>2</sup>、土橋 史明<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学附属第三病院 腫瘍・血液内科  
<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学附属病院 腫瘍・血液内科

## EGFR阻害薬の耐性機構を基盤としたシークエンス治療が有効であったEGFR変異陽性肺腺癌の1例

- 西岡 直哉、山田 忠明、谷村 恵子  
京都府立医科大学 呼吸器内科学教室

## ポスターセッション5 耐性因子・感受性因子

### モデレーター

江夏 総太郎 (日本イーライリリー株式会社 研究開発本部オンコロジー領域)

### エンザルタミド耐性を克服する前立腺癌治療薬シードの探索

- 加賀谷 紀貴<sup>1</sup>、濱村 祐輝<sup>2</sup>、田代 悦<sup>2</sup>、新家 一男<sup>1</sup>、井本 正哉<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>産業技術総合研究所 生命工学領域 創薬基盤研究部門  
<sup>2</sup>慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科

### 多発性骨髄腫でのRANK/RANKLを介したCAM-DRはSrc経路阻害により克服できる

- 地主 みなみ、椿 正寛、武田 朋也、河本 雄一、田畑 光希、西田 升三  
近畿大・薬・薬物治療学

### olaparib耐性細胞を用いた耐性形質の解析

- 野々宮 悠真、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

## Nicotinamide phosphoribosyltransferase阻害抗がん剤に対する耐性機構

- 佐藤 聡、荻野 暢子、田沼 靖一  
東京理科大学薬学部生化学研究室

## Y-box binding protein YB-1活性化を標的とした乳癌の内分泌治療耐性の克服治療

- 柴田 智博<sup>1</sup>、渡 公佑<sup>1</sup>、河原 明彦<sup>2</sup>、和泉 弘人<sup>3</sup>、村上 雄一<sup>1,4</sup>、桑野 信彦<sup>4</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 産業生態科学研究所 呼吸病態学  
<sup>4</sup>聖マリア健康科学研究所

## 胃がん細胞株における新規オキサリプラチン耐性因子SDF-2の同定

- 田中 昌子<sup>1</sup>、八代 正和<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>早稲田大学 先進理工学部 生命医科学科  
<sup>2</sup>大阪市立大学大学院 医学研究科 癌分子病態制御学

## 3次元培養法による薬剤耐性細胞株の評価

- 伊東 里紗<sup>1</sup>、山岡 利光<sup>2</sup>、大森 亨<sup>2</sup>、西尾 和人<sup>3</sup>、鈴木 俊宏<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>明治薬科大学 薬学部 分析化学教室  
<sup>2</sup>昭和大学 腫瘍分子生物学研究所  
<sup>3</sup>近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室

## ポスターセッション6

### がん微小環境・血管新生・低酸素

#### モデレーター

磯江 敏幸 (北海道大学病院 臨床研究開発センター)

### AMP活性化プロテインキナーゼ活性化薬メトホルミンの殺細胞効果に対する細胞外酸性pHの関与

- 小田桐 由衣、松尾 泰佑、佐塚 泰之  
岩手医科大学 薬学部 創剤学講座

### ALK陽性非小細胞肺癌細胞株を用いた休眠がん細胞標的薬剤の薬効評価

- 遠藤 みのり<sup>1</sup>、門之園 哲哉<sup>1</sup>、口丸 高弘<sup>1</sup>、井上 正宏<sup>2</sup>、近藤 科江<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>東京工業大学 生命理工学院  
<sup>2</sup>大阪国際がんセンター 生化学部

### Intervenolinによる胃間質細胞の調節を介した胃がん細胞の増殖抑制

- 吉田 潤次郎、立田 大輔、雨宮 昌秀、川田 学  
微生物化学研究所 第1生物活性研究部

### 膵がん細胞株におけるグルコース飢餓下でのミトコンドリア機能の重要性

- 國政 和宏、富田 章弘  
(公財)がん研 がん化療セ ゲノム研

### 低酸素誘導因子(HIF-1)のタンパク質間相互作用(PPI)を標的とした $\alpha$ ヘリックス模倣低分子の設計・合成・生物活性評価

- 植田 大樹、中村 浩之  
東京工業大学 科学技術創生研究院 化学生命科学研究部

## 腎細胞がん細胞の好中球依存的な肺転移促進機構とエピゲノム変化との関連性

- 西田 純、高橋 恵生、江幡 正悟、宮園 浩平  
東京大学 大学院医学系研究科 分子病理学分野

## ポスターセッション7

### 転移・浸潤・発がん機構

#### モデレーター

- 井上 正宏（京都大学医学研究科クリニカルバイオリソース研究開発講座）

#### 肺がん幹細胞性の維持における受容体チロシンキナーゼAXLの重要性

- 並木 梢<sup>1,2</sup>、横山 翔大<sup>1,2</sup>、飯田 圭介<sup>3</sup>、  
ラワンカン アンチェリー<sup>1,2</sup>、菅沼 雅美<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>埼玉大学大学院 理工学研究科  
<sup>2</sup>埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所  
<sup>3</sup>千葉大学大学院 理学研究院

#### 乳がん遺伝子解析のための遺伝子改変マウス乳腺の構築法

- 石川 公輔<sup>1</sup>、仙波 憲太郎<sup>2,3</sup>  
<sup>1</sup>バイオ産業情報化コンソーシアム  
<sup>2</sup>早稲田大学大学院 先進理工学研究科  
<sup>3</sup>福島医科大学

#### 血小板におけるASK1がADP受容体P2Y<sub>12</sub>のリン酸化を介して肺へのがん転移を制御する

- 神山 美樹、大亀 美桜、名黒 功、一條 秀憲  
東京大学大学院 薬学系研究科 細胞情報学教室

#### 原発不明がんの治療のための標的分子

- 藤田 至彦<sup>1</sup>、坂井 和子<sup>1</sup>、倉田 宝保<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>関西医科大学内科学第一講座  
<sup>3</sup>近畿大学 医学部 腫瘍内科学教室

#### 低転移性の結腸がん細胞を用いた*in vivo*スクリーニングによる新規がん転移制御因子の探索

- 木村 美紗<sup>1,2</sup>、藤田 直也<sup>1,2</sup>、竹本 愛<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

#### がん転移過程の生体イメージングのためのがんメダカモデルの開発

- 齋藤 卓<sup>1,2</sup>、今村 健志<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>愛媛大学 大学院医学系研究科 分子病態学講座  
<sup>2</sup>愛媛大学 医学部附属病院 先端医療創生センター

## ポスターセッション8

### 増殖因子・サイトカイン

#### モデレーター

- 福島 慶子（全薬工業株式会社 研究開発センター）

#### 神経膠芽腫のHMGB1/RAGE相互作用を標的とした新規がん戦略

- 稲田 愛、佐藤 聡、田沼 靖一  
東京理科大学 薬学部 生化学教室

#### HGFによる骨髄間質細胞および骨芽細胞におけるRANKL発現促進効果を介した骨破壊機序の解明

- 田畑 光希、椿 正寛、武田 朋也、加藤 菜月、  
西田 升三  
近畿大・薬・薬物治療学

#### ホルモン受容体陽性乳癌細胞におけるHER3分解機構の解明

- 須賀 淳子、佐治 重衡  
福島県立医科大学 医学部 腫瘍内科学講座

#### 大腸がん肝転移に関する肝臓間質細胞由来因子の同定

- 大石 智一<sup>1</sup>、大庭 俊一<sup>1</sup>、川田 学<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>微生物化学研究所（微化研）沼津支所  
<sup>2</sup>微生物化学研究所（微化研）第1生物活性研究部

#### IL-1受容体拮抗薬はHippo経路の破綻した悪性上皮腫細胞の進展を抑制する

- 向井 智美<sup>1</sup>、松下 明弘<sup>1</sup>、佐藤 龍洋<sup>1</sup>、藤下 晃章<sup>2</sup>、  
青木 正博<sup>2</sup>、関戸 好孝<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>愛知県がんセンター研究所 分子腫瘍学部  
<sup>2</sup>愛知県がんセンター研究所 分子病態学部

#### 大腸がんにおけるMEK/ERK経路を介したKITの発現調節機構

- 福司 弥生、齊藤 正英、櫻井 宏明  
富山大学 薬学部 がん細胞生物学研究室

## ポスターセッション9

### がん遺伝子・がん抑制遺伝子・がん代謝

#### モデレーター

- 伊藤 昭博（東京薬科大学生命科学部 細胞情報科学）

#### EGFRvIII発現がん細胞の3D-スフェロイド形成抑制を起こす新規呼吸鎖複合体I基質化合物の作用機構解析

- 渥美 園子<sup>1</sup>、川田 学<sup>1</sup>、澁谷 正史<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>微生物化学研究所 第1生物活性研究部  
<sup>2</sup>上武大学

#### がん特異的エネルギー代謝の破綻と薬剤耐性

- 倉永 祐希<sup>1</sup>、杉戸 信彦<sup>1</sup>、篠原 悠<sup>1</sup>、辻野 拓也<sup>1,3</sup>、  
徳丸 剛久<sup>1,2</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>岐阜大学大学院 腫瘍外科学分野  
<sup>3</sup>大阪医科大学 腎泌尿器外科

#### 解糖系阻害剤2-Deoxy-D-glucoseによるシスプラチン高感受性化

- 岡本 有加、小井土 大、富田 章弘  
（公財）がん研 がん化療セゲノム

#### 肺腺癌におけるHippo経路分子MOB1の機能解析

- 安藤 伸尚、岡本 勇、中西 洋一  
九州大学大学院医学研究院 胸部疾患研究施設

#### Hippo経路の下流で働く転写因子TEADのリジン長鎖アシル化修飾による活性制御

- 伊藤 昭博<sup>1,2</sup>、吉田 稔<sup>2,3</sup>  
<sup>1</sup>東薬大・生命  
<sup>2</sup>理研・環境資源・ケミカルゲノミクス  
<sup>3</sup>東大院・農生科・応生工

## YAPシグナルを標的とした新規抗がん剤の開発

- 中野 なおこ<sup>1</sup>、正田 卓司<sup>2</sup>、服部 隆行<sup>3</sup>、  
栗原 正明<sup>2</sup>、内藤 幹彦<sup>3</sup>、伊東 進<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>昭和薬科大学 薬学部 生化学研究室  
<sup>2</sup>国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部  
<sup>3</sup>国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部

## ErbB4に依存した増殖を示す肺がん細胞株とその治療薬の同定

- 田中 伯享、大橋 愛美、且 慎吾  
(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10

### 細胞死／オートファジー

モデレーター

野口 耕司 (慶應義塾大学薬学部 化学療法学講座)

#### トレハロースリポソームの乳がんに対する治療効果

- 桑原 啓司、波多江 悠、市原 英明、松本 陽子  
崇城大学 大学院 工学研究科 応用生命科学専攻

#### ハイブリッドリポソームの大腸がん細胞への特異的蓄積による抗腫瘍効果

- 奥村 真樹、辻村 健太、市原 英明、松本 陽子  
崇城大学 大学院 工学研究科 応用生命科学専攻

#### カチオンリポソームの膵臓がんに対する*in vitro*および*in vivo*での治療効果

- 元村 宗誠、栗山 公佑、市原 英明、松本 陽子  
崇城大学 大学院 工学研究科 応用生命科学専攻

#### StatinsによるRas/ERK及びRas/mTOR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

- 西田 升三、椿 正寛、武田 朋也、河本 雄一、  
加藤 菜月  
近畿大・薬・薬物治療学

#### 微小環境ストレス下でのがん細胞の生存に対する乳酸の影響

- 松尾 泰佑、佐塚 泰之  
岩手医科大学 薬学部 創剤学講座

#### Siphonodictyal Bによる大腸癌細胞のアポトーシス誘導機序の解析

- 近松 園子<sup>1</sup>、西條 憲<sup>1</sup>、今井 源<sup>1</sup>、成田 紘一<sup>3</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>東北医科薬科大学薬学部創薬研究センター  
<sup>3</sup>東北医科薬科大学薬学部医薬合成化学教室

## ポスターセッション11

### ケミカルバイオロジー

モデレーター

百瀬 功 ((公財)微生物化学研究会 微生物化学研究所 沼津支所)

#### がん細胞に活性酸素種産生を誘導するテトラクロロピリジン誘導体の発見

- 河村 達郎<sup>1</sup>、渡辺 信元<sup>1</sup>、長田 裕之<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>理研CSRS・理研-マックスプランク連携  
<sup>2</sup>理研CSRS・ケミカルバイオロジー

#### がん細胞の遊走を阻害する放線菌由来ketomycinのスクリーニングと乳がんMDA-MB-231細胞における2Dおよび3D浸潤の抑制

- Yinzhi Lin、梅澤 一夫  
愛知医科大学 医学部 分子標的医薬講座

#### 海洋由来天然物DC1149Bの栄養飢餓環境選択的がん細胞増殖阻害活性

- 君嶋 敦、唐 睿、石田 良典、荒井 雅吉  
大阪大学

#### プロテオミクスを用いた抗がん活性天然化合物pyrenolide Aの作用解析

- 二村 友史<sup>1</sup>、青野 晴美<sup>1</sup>、永澤 生久子<sup>1</sup>、  
河村 達郎<sup>2</sup>、室井 誠<sup>1</sup>、川谷 誠<sup>1</sup>、長田 裕之<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>理研 CSRS・ケミカルバイオロジー  
<sup>2</sup>理研 CSRS・理研-マックスプランク連携

#### DSE-FRET assayを用いたRelA-DNA結合阻害化合物の探索及び機能解析

- 藤田 豪<sup>1</sup>、城間 喜智<sup>2</sup>、木根原 匡希<sup>2</sup>、田原 栄俊<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>広島大学 薬学部 薬科学科 細胞分子生物学研究室  
<sup>2</sup>広島大学 大学院 医歯薬保健学研究科 細胞分子生物学研究室

#### プロテインノックダウン法を利用した新規YAPシグナル阻害剤の開発

- 石川 遼<sup>1</sup>、正田 卓司<sup>2</sup>、服部 隆行<sup>3</sup>、栗原 正明<sup>2</sup>、  
内藤 幹彦<sup>3</sup>、中野 なおこ<sup>1</sup>、伊東 進<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>昭和薬科大学 薬学部 生化学研究室  
<sup>2</sup>国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部  
<sup>3</sup>国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部

#### すい臓がん細胞と間質細胞の共培養によるキナーゼ阻害剤抵抗性の解析

- 立田 大輔、吉田 潤次郎、川田 学  
微生物化学研究所 第1活性研究部

## ポスターセッション12

### 希少がん・新規アプローチ

モデレーター

谷口 俊一郎 (信州大学医学部 包括的がん治療学)

#### CDK4は乳房外パジェット病にて強発現している

- 梶原 一亨  
熊本大学 皮膚科

#### タモキシフェン、セレコックスが著効した腹腔内巨大デスマイド型線維腫症の一例

- 花村 文康<sup>1</sup>、有山 寛<sup>1</sup>、草場 仁志<sup>2</sup>、馬場 英司<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科  
<sup>2</sup>九州大学大学院 九州連携臨床腫瘍学講座

#### 分子標的治療を施行した非淡明型腎細胞癌の臨床的検討

- 大西 怜、藤本 直浩  
産業医科大学 医学部 泌尿器科

#### ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) のための細胞膜透過性ホウ素クラスターの開発

- 永澤 秀子、平山 祐  
岐阜薬科大学

**アンドロゲンレセプタースプライシングバリエント発現制御に関わる因子の探索研究**

○山崎 洋子<sup>1</sup>、大庭 俊一<sup>1</sup>、百瀬 功<sup>1</sup>、川田 学<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>微生物化学研究所（微化研）沼津支所

<sup>2</sup>微生物化学研究所（微化研）第1生物活性

**C-mannosylationによるR-spondin2 の機能制御**

水田 隼斗<sup>1</sup>、丹羽 祐貴<sup>1</sup>、堂前 直<sup>2</sup>、清水 史郎<sup>1</sup>

<sup>1</sup>慶應義塾大学 理工学部 応用化学科

<sup>2</sup>理化学研究所 生命分子解析ユニット

**腸内細菌叢と腸管炎症・がん化のインタラクションに関する検討**

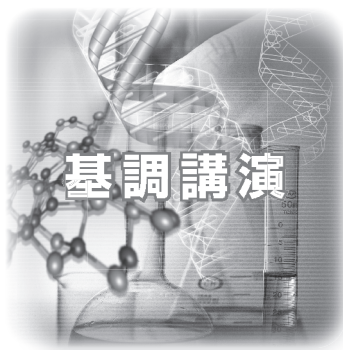
澤田 貴宏<sup>1</sup>、中村 有貴<sup>2</sup>、高濱 隆幸<sup>3</sup>、坂井 和子<sup>3</sup>、

横山 省三<sup>2</sup>、山上 裕機<sup>2</sup>、西尾 和人<sup>3</sup>

<sup>1</sup>近畿大学ライフサイエンス研究所ゲノムセンター

<sup>2</sup>和歌山県立医科大学 外科学第二講座

<sup>3</sup>近畿大学医学部ゲノム生物学教室



## 基調講演1

# サリドマイド催奇性のターゲットの発見から 新規抗がん剤開発へ

モデレーター 間野 博行 (国立がん研究センター研究所)

演者 半田 宏 (東京医科大学ナノ粒子先端医学応用講座)

晶清彦先生を大会長として開催された第22回日本がん分子標的治療学会学術集会の第1日目午後、東京医科大学の半田宏教授をお招きして基調講演1を開催した。

RNAポリメラーゼIIを中心とする基本転写因子群により遺伝子の発現調節が行われるが、実際には、開始された転写は30~50塩基ほど進むと一旦停止することが知られる。この転写伸長停止 (promoter-proximal pausing) とその解除がどのような分子メカニズムによるのかは不明であったが、半田教授はエレガントなタンパク質精製法を駆使して、転写伸長停止にDSIF/NELFが必要なこと、さらにその解除にはP-TEFbキナーゼによるDSIFおよびRNAポリメラーゼIIのリン酸化が重要なことを次々と明らかにした (図1)。

さらに半田教授は、催奇形物質であるとともに多発性骨髄腫治療薬として知られるサリドマイドがどのような細胞内作用機序を持つ薬剤な

のかを明らかにする目的で、サリドマイドと会合する分子の同定を試みた。そのために、リガンド結合箇所を増大させるとともにアフィニティ精製を簡略化するために磁気を包含する、独自のアフィニティクロマトグラフィー用担体ビーズを開発したのである。これを用いてサリドマイドに結合するタンパク質としてセレブロン (CRBN) を同定することに成功した。セレブロンはDDB1/Cul4A/Roc1と共にE3ユビキチンリガーゼを複合体を形成する。サリドマイドはCRBN特異的に結合することで、DDB1/Cul4A/Roc1/CRBN複合体の基質特異性を変化させ、催奇形性および多発性骨髄腫細胞の細胞死を誘導していたのである。

半田教授は、多発性骨髄腫治療薬としてのサリドマイド開発を行った米国Celgene社と共同で、サリドマイドを合成展開したレナリドミド、ポマリドミドらのCRBNとの結合様式を明らかにす

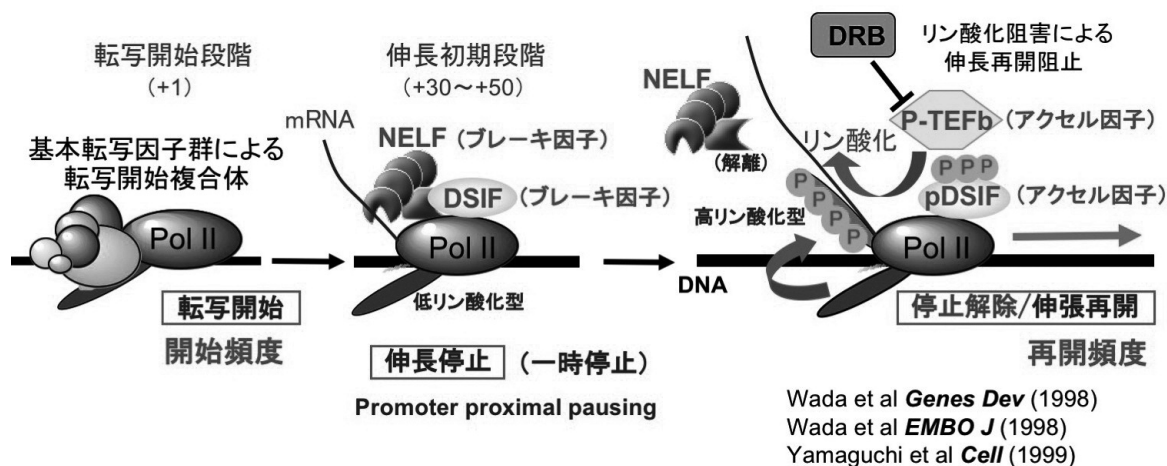


図1 RNAポリメラーゼIIの転写伸長停止とその解除機構の解明

ると共に、それらが細胞内タンパク質のユビキチン化を通して抗がん作用、免疫調整を行う物質群（Immunomodulatory drug: IMiDs）であることを示した。

さらにこれら知見を発展させて、CRBNに結合する化合物をデザインすることで、任意のタンパク質をユビキチン化し分解する手法を開発した（図2）。CRBN-based PROTACs（proteolysis targeting chimeras）と呼ばれる本法は、従来untargetable targetsと考えられていた転写因子などを標的とすることも可能で、例えばBRD2, 3, 4を標的として

分解するdBET6は、これまで知られるBET阻害剤JQ1よりも高い薬効を示し、MYC遺伝子増幅を認めるがん種などへの臨床応用が期待される。

このように、独自の優れた技術開発が、広く医療にインパクトを与える半田教授の講演は、極めてインパクトの高いものであり、まさに本学術集会の基調講演を飾るにふさわしいものであった。満員の聴衆と、講演後の半田教授への質問者の列の長さが、本学会会員の関心の高さを表していた。あらためて御講演をいただいた半田教授に感謝申し上げます。

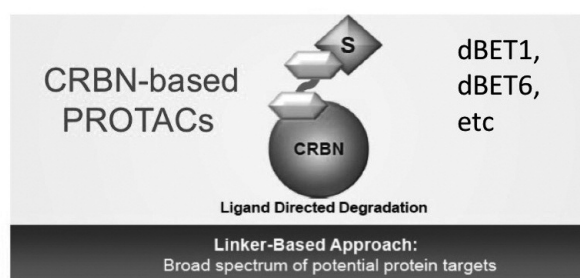
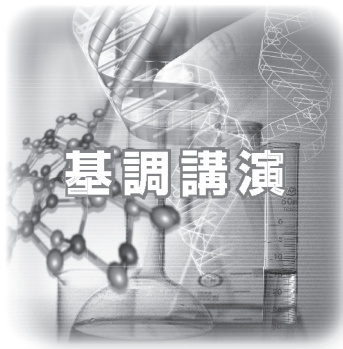


図2 CRBN-based PROTACsの開発





## 基調講演2

# 成人T細胞白血病の分子基盤とがんの免疫回避に関わる新たなメカニズムについて

モデレーター 藤田 直也 ((公財)がん研究会がん化学療法センター)

演者 小川 誠司 (京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学)

日本がん分子標的治療学会学術集会では例年、基調講演が2つ企画されている。京都大学大学院医学研究科の小川誠司教授を演者とする基調講演2は、学会2日目の午後に行われた。小川先生は、成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)の網羅的なゲノム解析を元に、ATLにおける免疫回避機構やATL発症に至る体細胞変異の解明など世界をリードする研究成果を数多く挙げられている。免疫チェックポイント阻害剤の臨床応用がなされ、免疫チェックポイント阻害剤の顕著な臨床効果が大きな注目を集める現状から、小川先生の講演を拝聴しようと、立ち見が出るほど講演会場に聴講者がつめかけていた。以下に小川先生の講演内容を要約する。

小川先生の講演は、ATLとその病原ウイルスであるHTLV-1の発見などのこれまでの研究経緯の紹介から始まった。ATLとHTLV-1の発見は日本で成し遂げられたものであり、この分野の研究では世界をリードする研究が数多くなされてきた。実際、ATLの発見は京大の高月教授により、HTLV-1の発見は京大の日沼教授により、HTLV-1がレトロウイルスであることとHTLV-1の全遺伝子構造の決定はがん研の吉田教授により成し遂げられたことは衆知の事実である。さらには、CCR4に対する抗体薬が世界初のATL治療薬として名市大の上田教授らと協和発酵キリンの共同開発により上市され、50%ほどのATL患者の寛解が期待できるまでになってきている。ATLの発症は、HTLV-1にコードされるTaxやHBZなどのタンパク質が重要であることが示唆されてきたが、Taxが認められないATL症例も存在する。また、

HTLV-1感染からATL発症までには数十年の潜伏期間があることから、ATL発症にはTaxやHBZだけではなく体細胞変異も関わりと推測されていた。しかし、その詳細は長らく不明であった。特にATL発症に関わりとされる幾つかの遺伝子異常やコピー数異常は過去にも報告されていたが、ゲノム異常の全体像は明らかになっていなかった。小川先生は次世代シーケンサー(NGS)などを用いることで、300症例を超えるATL症例の全ゲノム解析、全エクソン解析、ゲノムコピー数解析、DNAメチル化解析を実施し、それらを統合解析することで、T細胞受容体からNF-kappaBへのシグナル経路および関連するシグナル伝達経路に遺伝子異常が集積していること、低分子阻害剤の標的候補となる様々な遺伝子群の体細胞変異が生じていることを見出した。特に、CCR4に関しては、C末の細胞内ドメインが欠失するナンセンス変異やフレームシフト変異が高頻度に認められ、こうした変異はCCR4の発現上昇に関わる機能獲得型の変異であり、このことがCCR4を標的にした抗体薬の有用性に繋がっていることを示された。

また、HTLV-1由来タンパク質/ペプチドは免疫原性が高いことを考慮すると、長い潜伏期間があるATLは何らかの免疫抑制機構により免疫回避をおこなっている可能性がある。統合遺伝子解析の結果、約半数のATL細胞ではMHCクラスIのプロモーター領域に存在するCpGアイランドでメチル化が亢進していた。さらには、MHCクラスIに機能喪失型の遺伝子異常が見出されるとともに、免疫チェックポイントに関わるPD-

L1/CD274、PD-1/PDCD1の変異も1/4ほどの症例で見出された。よってATLは、こうした様々な機構により免疫回避を引き起こしていることが明らかとなった。

また、1/4ほどのATL症例では、PD-L1遺伝子の3' -UTRに構造異常が発見されており、そうした構造異常がPD-L1の顕著な発現上昇とATLの免疫回避に貢献していることを報告していた。こうした免疫回避機構は、ATLだけでなく胃がんなどの固形がんや他の悪性リンパ腫でも認められており、免疫チェックポイント阻害剤でこの免疫回避を克服できることから、このPD-L1の発現亢進が免疫回避に関わっていることを綺麗に示されていた。また、PD-L1遺伝子の3' -UTRの構造異常は、免疫チェックポイント阻害剤の効果予測バイオマーカーとなる可能性があると強調されていた。

近年のシーケンス技術の急激な発展により、がんの発症に関わる遺伝子異常が大規模なゲノム解析により同定されるようになり、さらには同定された分子を標的とした薬剤開発が進められている。また、NGSなどによるゲノム解析情報を元に治療方針を決定するといった、ゲノム医療の実用化が秒読みとなっている。小川先生は、こうした「ゲノム解析技術の革新によるがん治療のパラダイムシフト」がすぐ目の前に迫っていることを強調して話されており、近い将来のがん医療変革を期待させる素晴らしい講演であった。



## Year in Review 1 リンパ腫のWHO新分類

モデレーター 照井 康仁 ((公財)がん研究会有明病院 血液腫瘍科  
がん化学療法センター 臨床部)

演 者 中村 直哉 (東海大学医学部 基盤診療学系病理診断学)

本レビューでは、2017年は発表された第4版改訂版について東海大学の中村直哉教授よりご解説いただいた。中村教授は、まずこの改訂版の主な修正点に触れ、遺伝子プロファイルの記述が格段に増えたこと、mature B-cell neoplasmsやmature T- and B-cell neoplasmsに関する記述が増えたことを指摘し、新しい疾患単位の掲載はないものの、(B細胞, T細胞に共通) WHO2008まではクロナリティ (リンパ腫細胞の単クローン性) があればリンパ腫としたが、WHO2017は「pre-clinical disease」はクロナリティがあってもリンパ腫としない、B細胞リンパ腫では遺伝子診断が必須であり、B細胞リンパ腫のその他の変更点、T細胞リンパ腫のEATLとAITLの変更点が大きな特徴であると述べた。

B細胞リンパ腫で遺伝子診断必須な亜型としては High grade B-cell lymphoma with MYC/BCL2/BCL6-rarrangementをあげた。BCL2遺伝子転座 (再構成) とMYC遺伝子転座 (再構成) を有しDLBCLや Burkittリンパ腫に類似した像を呈するリンパ腫は、通常のDLBCLに比べ予後不良であり、2008年の第4版ではDLBCLと Burkittリンパ腫の中間型とされていたリンパ腫を2017年の改訂版ではHigh grade B-cell lymphoma with MYC/BCL2/BCL6-rarrangementと変更されたが、このリンパ腫はdouble hitよりさらに予後不良である。

また、濾胞性リンパ腫では、小腸濾胞性リンパ腫が小腸の十二指腸型濾胞性リンパ腫に改められ、小児型濾胞性リンパ腫も追加された。さらに、形態や免疫組織化学はBurkittリンパ腫とほぼ同じであるが、MYC過剰発現がみられ、より複雑な核型を有し、11q23.2-q23.3を含む増幅と

11q24.1-qterのテロメア消失を示すBurkitt lymphoma with 11q aberrationが追加となった。

T細胞リンパ腫の変更点は、血管免疫芽球形T細胞リンパ腫を3つの亜型の分類したことと、Enteropathy-associated T cell lymphoma, Type 1 and Type2を4つの亜型に分類したことである。血管免疫芽球形T細胞リンパ腫は、びまん性、多彩な細胞増生と血管増生、淡明なT細胞を特徴とし、RHOAに変異がみられることがある。今回の改訂では、Angioimmunoblastic T-cell lymphoma, Follicular T-cell lymphoma, Nodal PTCL with TFH phenotypeに亜型分類された。Enteropathy-associated T cell lymphomaは、小腸に好発し、腸管上皮内T細胞を起源とするT細胞リンパ腫Celiac病に関連するType1とCeliac病に関連しないde novoに発生するType2があり、1q32.2-q41, 5q34-q35.2, 9q33-34の異常がある。2017年の改訂では、Enteropathy-associated T cell lymphoma、Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma、Intestinal T-cell lymphoma, nos、Indolent T-cell LPD of the GI tractに亜型分類された。Type1を真のEnteropathy-associated T cell lymphomaとし、Type2をMonomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphomaとした。また、IELのないような腸管原発のT細胞リンパ腫をIntestinal T-cell lymphoma, nosとした。Enteropathy-associated T cell lymphomaとMonomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphomaには9q34 gainがあり、Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphomaは $\alpha\beta$ -T細胞由来が25%、 $\Gamma\delta$ -T細胞由来が75%になる。

中村教授には自験例の病理写真を提示しながら、複雑なWHO2017改訂版のリンパ腫病理をわかりやすく解説頂いたのが印象的であった。



## Year in Review 2 がん免疫細胞療法 —CAR-T療法の課題とは—

モデレーター 木村 晋也 (佐賀大学医学部医学科内科学講座  
血液・呼吸器・腫瘍内科)

演 者 大嶺 謙 (自治医科大学医学部 内科学講座血液学部門/  
自治医科大学医学部 免疫遺伝子細胞治療学  
(タカラバイオ) 講座)

ニボルマブの出現以降、がんに対する免疫療法が注目されている。そして究極の免疫療法ともいべきCAR-T療法が、現実のものとなってきた。しかし、効果、有害事象、製造工程、コストなど大きな問題も残っている。本 Year in review では、CAR-T療法の第一人者である大嶺先生に、最新の情報をお話し頂いたので、ご講演の内容を下記にまとめます。

キメラ抗原受容体(chimeric antigen receptor, CAR) 発現Tリンパ球を用いる遺伝子改変T細胞(CAR-T)療法は、遺伝子改変によりT細胞に腫瘍特異性と機能増強を付与して用いる遺伝子治療である。難治性急性リンパ芽球性白血病を対象としたCD19を標的とするCAR-T療法の臨床試験では、70~90%の寛解率と予後を改善することを示された。劇的な臨床効果を背景に、昨年、米国FDAにより同療法が承認された。2017年にはB-cell maturation antigen特異的CAR-T療法の難治性多発性骨髄腫に対する高い有効性が示された。最近、本邦から活性型構造をとるintegrin  $\beta 7$ を骨

髄腫特異的抗原として同定し、同分子を標的としたCARの研究結果が発表され、注目を集めている。標的抗原以外の新たな開発としては、CARの機能を強化するためにサイトカインやケモカインの発現ユニットを組み入れた“Armored CAR”や、複数の分子を同時に標的とするCARが考案されている。また、健常者ドナーT細胞の内因性TCRをゲノム編集技術によりノックアウトした上で用いるユニバーサルCAR-Tの開発が進められている。一方、CAR-T療法後にサイトカイン放出症候群や神経毒性による死亡例が観察されており、その発症メカニズムの詳細な解明とマネジメント方法の確立が望まれる。

体内免疫機構への理解の深まりと遺伝子改変技術の進歩を背景に、がん免疫細胞療法の開発が精力的になされている。「本邦におけるCAR-T療法の臨床開発は端緒についたばかりであるが、産学連携の下、その課題を克服し、この有望な治療法が迅速に多くのがん患者へ届けられることを期待したい」と大嶺先生はご講演を結ばれた。

### CAR-T療法における課題と対策

- 体内におけるCAR-T増幅不十分・存続喪失  
→ 前処置療法の検討、ヒト化、Armored CAR、免疫調整薬との併用
- 標的抗原の喪失→複数の抗原を標的としたCAR
- 細胞作製不可→治療戦略への早期組み入れ、細胞バンク、細胞作製方法の改善、ユニバーサルCAR
- 有害事象(CRS、神経毒性)  
→ バイオマーカーやリスクに応じた早期介入
- コスト
- 晩期毒性



## Year in Review 3 PMDAによる医薬品承認審査の最新動向2018

モデレーター 西岡 安彦 (徳島大学大学院医歯薬学研究部  
呼吸器・膠原病内科学分野)

演者 矢守 隆夫 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

Year in Review 3では、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 審査センター長の矢守隆夫先生からPMDAによる医薬品承認審査の最新動向について講演があった。日本がん分子標的治療学会には、産官学の連携により、我が国におけるがんの分子標的治療に関する新たな創薬に向けて研究を推進するミッションがあることから、新薬の審査にあたるPMDAの取り組みの理解は学会員にとって必修項目であると言える。

本講演ではまずPMDAの沿革と基本的な業務について以下の紹介があった。PMDAは平成16年に設立された厚生労働省所管の非公務員型独立行政法人であり、医薬品、医療機器等の審査および安全対策、ならびに健康被害救済の三業務を公正に遂行し、国民の健康・安全の向上に積極的に貢献するという理念のもとに活動する、いわゆる医薬品の伴走者のような役割を果たしている組織である。審査チームは、品質 (薬学)、薬理 (薬理)、毒性 (獣医学)、ADME (薬学)、臨床 (医学)、生物統計 (薬学・工学) の専門家で構成され、各薬剤の効能別に、それぞれの審査部が、十分な科学的データが得られているか、厳密な薬効評価が行われているか、適切な使用対象 (効能・効果) と使用方法 (用法・用量等) が決められているか、疾病の治療や診断への貢献が確認されているかなどのポイントについて審査を行っている。

続いて平成29年度の主な活動の紹介として、さらなる審査の迅速化をテーマに、PMDAの人員体制の充実化が図られるとともに、徐々に欧米とのドラッグラグが解消されつつあることが強

調された。2016年には審査期間中央値が、PMDAは311日、FDAが333日であり欧米と比較しても既にPMDAでは非常に迅速に審査が行われる状況にあると言える。また、条件付き早期承認制度、品目該当性相談制度、と先駆け審査指定制度についても紹介があった。特に、先駆け審査指定制度については、通常の半分の6か月間で承認を目指す制度であること、また承認品目の事例や指定医薬品、医療機器の事例の紹介があった。

最後に、レギュラトリーサイエンス (RS) 総合相談、戦略相談について詳しい説明があった。この制度は、日本発の革新的な医薬品等の創出に向け、有望なシーズを持つ大学、ベンチャー企業を主な対象として、開発初期から必要な試験・治療に関する指導・助言を実施する制度である。さらに2018年4月1日からRSセンターが設置されRSに関わる活動を一元化し、対応の強化、効率化が図られている。また科学委員会でのアカデミアとの意見交換とその結果の公表などにも積極的に取り組んでおり、RS戦略相談を積極的に活用していただきたいとのコメントがあった。

PMDAの組織や活動の理解に加え、RS活動を通して早期からの創薬へのPMDAの積極的な関わりによるわが国発のがん分子標的治療薬の創薬に向けて、改めて期待が膨らむ講演であった。



## Year in Review 4

# 細胞外小胞顆粒によるがん悪性化機構の解明と治療への応用

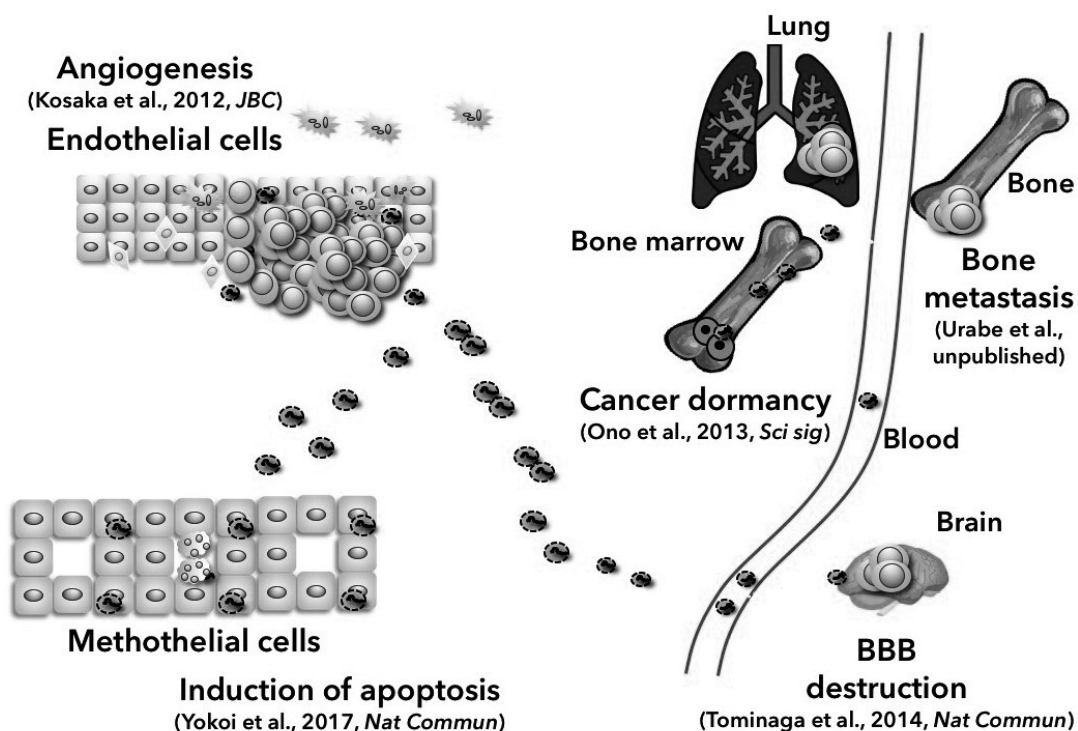
モデレーター 矢野 聖二 (金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科)  
 演者 小坂 展慶 (国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野)

本年度のYear in Review 4は細胞外小胞の一つであるエクソソームの歴史から、エクソソームによるがんの悪性化機構とそれを標的とした新たながん治療法の最新情報という非常に幅広い内容に関して、国立がん研究センター研究所の小坂展慶先生にご紹介いただいた。

エクソソームは約100nmの細胞外に分泌される脂質二重膜で形成された小胞であり、新たな細胞間のコミュニケーション分子として、最近注目されてきた。リキッドバイオプシーの対象として注目されてきたエクソソームであるが、エクソソームによるがんの悪性化機構に関わっていることが最近明らかになってきた。特にがん

の転移に関しては、がんの微小環境に存在する細胞や、前転移ニッチに存在する細胞、などにがん細胞由来のエクソソームが作用することで、がん細胞に有利な環境を作り、がん細胞の転移を促進していることが解説された(図1)。

またエクソソームを標的としたがんの治療法の紹介として、1) がん細胞におけるエクソソームの分泌機構を標的とした治療法、2) がん細胞由来のエクソソーム膜上分子を標的とした治療法、をそれぞれご紹介いただいた。エクソソームの分泌機構は、まだその詳細がわかっていない。しかし、がん細胞が正常細胞に比べてエクソソームの分泌量が多いことから、がん細胞特異的な分泌



機構を有している可能性が示唆されており、この分泌機構を解明することで、エクソソームの分泌を止めることが、がんの転移抑制につながる可能性を提示していただいた。一方、血中に分泌されたがん細胞由来のエクソソームを、エクソソーム膜上に存在する抗原に対する抗体を用いて中和することで、がんの転移が抑制可能であることも紹介して頂いた（図2）。

最後に、エクソソームを標的としたリキッドバイオプシーの展開として、すでに同定された大腸がんの診断法や、現在開発中の膵がんと膀胱

がんの診断法の紹介を頂き、現在注目されているリキッドバイオプシーの標的として、エクソソームが非常に魅力的であることが理解できた。

本講演により、がんの悪性化機構に関わるエクソソームの役割を理解するのに良い機会となった。今後、エクソソームの分泌機構の詳細やエクソソーム膜上に存在するがん特異的な分子の同定により、エクソソームを標的として新たながん治療法の確立が実現されることが期待される。

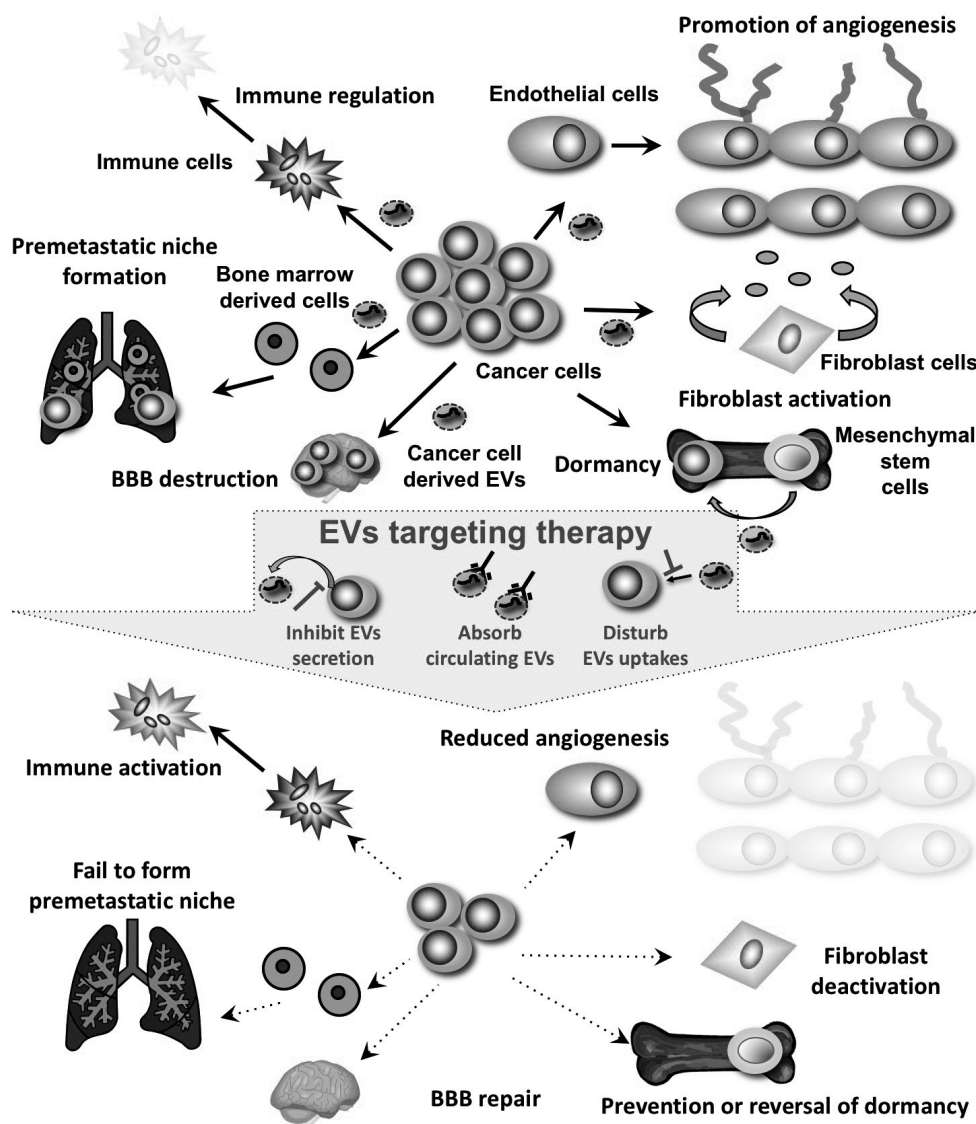


図2 がん細胞由来エクソソームを標的としたがん治療

図1 がん転移と細胞外小胞



## Year in Review 5

### 消化管癌に対する分子標的治療薬

#### Targeted Therapy for Gastrointestinal Cancer

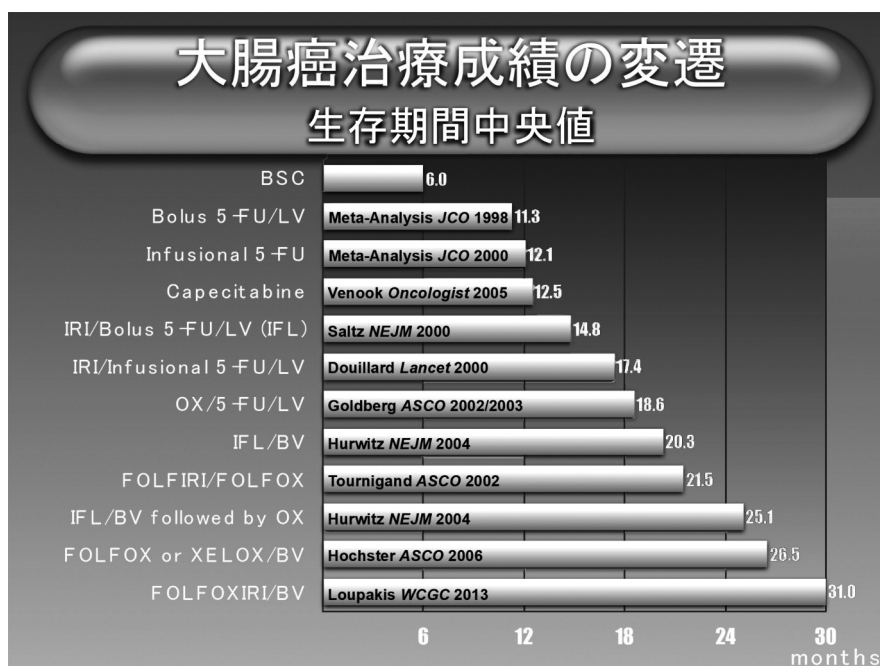
モデレーター 吉野 孝之 (国立がん研究センター東病院  
消化管内科 科長)

演者 辻 靖 (斗南病院 腫瘍内科 化学療法センター長)

21世紀を迎えて癌に対する薬物治療は飛躍的に進歩した。その中心的な役割を担っているのが分子標的治療薬である。

現在、大腸癌に対して保険適応のある分子標的治療薬は血管新生阻害薬：bevacizumab, ramucirumab, aflibercept, チロシンキナーゼ阻害薬：regorafenib, 抗EGFR抗体薬：cetuximab, panitumumabの6剤である。薬剤開発に加え、分子標的治療薬をより有効に使うためのバイオマーカーの探索も急速に進んでいる。また、原発巣が右側と左側ではその生物学的特性が異なることから、腫瘍占拠部位に応じた薬剤の使い分けが盛んに議論されている。分子標的治療薬、殺細胞性抗がん剤、使用する順序など、その組み合わせは数多く存在し、結果として臨床現場の混乱を招くことになった。そのような中で、2017年11月に進行癌治療に関する汎アジアのガイドラインが作成された意義

は大きい。一方、胃癌における分子標的治療薬の開発は上手くいっているとは言えない。HER2陽性乳癌に対して成功を収めた種々のHER2阻害薬はtrastuzumabを除いて失敗に終わり、血管新生阻害薬も二次治療以降でのramucirumabに限られている。抗EGFR抗体薬、種々の小分子化合物も不成功に終わった。胃癌では他癌腫と比較して腫瘍組織内の多様性が高いことがその一因ともされている。そこに免疫チェックポイント阻害薬という新たな潮流が生まれた。多くの癌腫に対して有効性が確認され、胃癌に対してはnivolumabが承認されている。さらに、分子標的治療薬を含む他薬剤との併用治療の臨床研究も盛んに行われ、分子標的治療薬の新たな可能性も見えてきた。それと同時に、これらの薬剤を有効に使うためには、ゲノム情報に基づいた臓器横断的な治療の確立が急務と考える。







## Year in Review 6 ABLチロシンキナーゼ阻害剤長期治療のピットホール —心血管障害のマネジメント—

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分野)

演者 薄井 紀子 (東京慈恵会医科大学附属第三病院  
腫瘍・血液内科)

最近、がん治療に合併する心血管系障害の頻度が高くなりがん治療の日常診療で問題になっている。心血管系障害を来しうるがん治療には抗がん薬、放射線治療や中心静脈カテーテルなどがあるが、抗がん薬の場合、高血圧、心不全、静脈血栓塞栓症(VTE)、不整脈やQT延長などの伝導障害など多様であり、とりわけ、多くの固形癌の治療に用いられている血管新生阻害薬による心血管系合併症は頻度が高い。また、高齢がん患者の増加とがん薬物療法の発展にともなう薬剤の種類や治療機会の増加に伴い、心血管系合併症のマネジメントの重要性が増している。

学術集会3日目午前のYear in Review 6において慈恵会医科大学の薄井紀子教授により、「ABLチロシンキナーゼ阻害剤長期治療のピットホール—心血管障害のマネジメント—」の講演があった。薄井教授は、最初に慢性期の慢性骨髄性白血病(CML)の治療の進歩についてABL-TKIの有効性を中心に解説した。また、標準治療として選択可能な5種類のABL-TKI(イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ)の有効性と副作用の特徴について解説した。ABL-TKIの導入により、血液学的完全寛解から細胞遺伝学的完全寛解が得られるようになるまで治療が進歩し、さらに長期のTKI使用により、患者の無再発生存期間と全生存期間の延長が得られるようになったと解説した。また、ABL-TKIにより深い寛解が得られた症例の一部は一定期間投与後にABL-TKI中断して経過観察できると述べた。その上で慢性期CMLの治療目標は、1. 微小残存病変 (minimal residual disease、MRD) のな

いCML細胞の根絶、2. 無治療での長期コントロール、3. 重篤な副作用の無い長期コントロール、4. 病気進行がない長期生存、と述べた。

薄井教授は、その一方で長期投与により、心血管系合併症が問題になっていると指摘した。CMLの治療標的のABL1に関しては、第3世代のポナチニブはABL1のT315I耐性変異を克服しうること、副作用のプロファイルはABL1以外の標的分子のプロファイルの違いにより発症する可能性があり、心血管系障害に関しては、FLT1(VEGFR1)、FLT4(VEGFR2)、PDGFRa、PDGFRbに対する各薬剤の阻害活性が関連することを指摘した。第1世代のイマチニブは心血管系障害の発症頻度は低い、第2世代以降の薬剤の場合は注意が必要である。とりわけ第3世代のポナチニブに心血管系合併症が多いのは、同薬剤に血管新生阻害活性が他のABL-TKIと異なり血管新生にかかわる分子に対する阻害活性が強いことに起因しより一層の注意が必要である。これは固形癌に広く用いられている血管新生阻害薬(抗体薬や小分子化合物)に心血管系合併症が多いことと類似する。今後は、固形癌における血管新生阻害薬投与時と同じようにABL-TKIの種類によっては、治療前評価、治療中のモニタリングや合併症発症時のマネジメントが必要になると解説した(図)。

最近、心血管系疾患を合併するがん患者や治療経過中に心血管系障害を発症するがん患者が増えている。がんと心血管系疾患は日本人の死因の2大疾患であり、これらはその発症リスク因子に加齢があり、社会の高齢化とともにこれら

を併存するがん患者は益々増加すると予測される。腫瘍内科医、血液・腫瘍内科医と循環器内科医の協力が欠かせなくなっている。

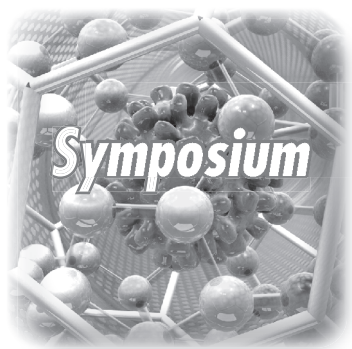
**CVEを見逃さないための検索**

Assessment	IMA	NIL	DAS	BOS	PON
<b>・治療開始時</b>					
CVEリスクの評価/血圧を含む	Good clinical practice	推奨	推奨	推奨	推奨
空腹時血糖値検査		推奨	症状に応じて	症状に応じて	推奨
空腹時脂質値検査		推奨	推奨	症状に応じて	推奨
心エコー		症状に応じて	症状に応じて	症状に応じて	症状に応じて
ECC		推奨	推奨	症状に応じて	症状に応じて
足関節上腕血圧比(ABI)		推奨	症状に応じて	症状に応じて	推奨
<b>・1M後のF/U時</b>					
CVE評価		推奨	推奨	症状に応じて	推奨
血圧チェック		症状に応じて	症状に応じて	症状に応じて	推奨
<b>・3M-6MのF/U時</b>					
CVE評価		推奨	推奨	推奨	推奨
血圧チェック		推奨	症状に応じて	症状に応じて	推奨
空腹時血糖値検査		推奨	症状に応じて	症状に応じて	症状に応じて
空腹時脂質値検査		推奨	症状に応じて	症状に応じて	推奨
心エコー		症状に応じて	症状に応じて	症状に応じて	症状に応じて
ECC		症状に応じて	症状に応じて	症状に応じて	症状に応じて
足関節上腕血圧比(ABI)		推奨	症状に応じて	症状に応じて	推奨

ABI通常は足首>上腕。ABI<0.9:狭窄または閉塞の疑い、<0.8高率な狭窄or閉塞、0.5~0.8:閉塞、0.5<複数の閉塞、>1.3動脈硬化

David J. Moslehi, and Michael Deinger JCO 2015;33:4210-4218

図 TKI治療時の心血管障害への対応



## シンポジウム 1 ケミカルバイオロジーが切り拓く がん研究・診療の未踏領域

モデレーター 清宮 啓之 ((公財) がん研究会 がん化学療法センター  
分子生物治療研究部)

吉田 稔 (国立研究開発法人理化学研究所環境資源  
科学研究センターケミカルゲノミクス研究グループ)

本シンポジウムでは、ケミカルバイオロジーに立脚した新たな分子創薬概念の創成とその実践例、ケミカルプローブや組織透明化試薬を駆使したがん研究・診療技術を集録し、4名のフロントランナーにご登壇いただいた。

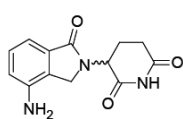
### スプライシング因子の選択的分解、がんを叩く

抗腫瘍活性物質の作用機序解明は、新たな分子標的治療薬を開発するための原動力となる。例えば、基調講演1で紹介されたサリドマイドやレナリドマイドのような免疫調節薬 (IMiDs) の標的分子としてユビキチンリガーゼ複合体の構成因子であるセレブロンが発見されたことにより、がん治療におけるユビキチンリガーゼ複合体の重要性とセレブロンモジュレーターという新たな創薬概念が生まれた。大和隆志博士 (エ

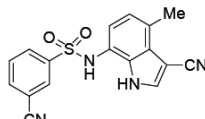
ーザイ) は、新しい抗がん剤標的として発見された別のユビキチンリガーゼ複合体について報告した。E7070 (Indisulam) とE7820は、エーザイが創製した臨床開発中のスルホンアミド化合物であるが、その標的がCUL4-DDB1-DCAF15を含むユビキチンリガーゼ複合体であることが突き止められた。IndisulamがDCAF15に結合すると、スプライシング因子CAPER $\alpha$ がユビキチンリガーゼ複合体により分解されることで抗腫瘍活性を発揮する (図1)。この発見は、我々に2つの重要なメッセージを提示している。1つは、DCAF15とセレブロンがともにDDB1- and CUL4-associated factor (DCAF) ファミリーの一員であることから、DCAFの他のメンバーに結合する化合物を同定すれば、別の標的タンパク質の分解を導く可

### Significance IMiDs\* and Anticancer Sulfonamides Promote DCAF- Dependent Target Protein Degradation

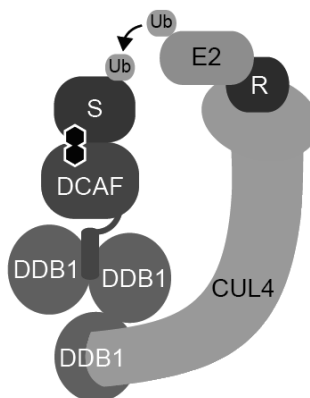
Small Molecule Ligand	DCAF (Adaptor)	Substrate Protein
Thalidomide Lenalidomide	CRBN	IKZF1 CK1 $\alpha$ IKZF3
E7070 (Indisulam) E7820	DCAF15	CAPER $\alpha$ **



Lenalidomide



E7820



\*IMiDs: Immunomodulatory drugs, Thalidomide, Lenalidomide, Pomalidomide, etc.

\*\*CAPER $\alpha$ : U2AF-related splicing factor coactivator of activating protein-1 and estrogen receptors

図1 選択的タンパク質分解薬のケミカルバイオロジーとスプライシングモジュレーターの創薬を繋ぐ

能性があることである。すなわち、DCAFという新たな創薬標的が浮上したことになる。もう一つは、抗がん剤標的としてのスプライシングの重要性である。すでにスプライシングを直接阻害するSF3b阻害薬は臨床試験に入っているが、がん細胞のスプライシングを制御する新たな方法が現れたと言える。

### 蛍光ライブイメージングによるがんの「見える化」

確実ながん治療の1つが早期発見と外科的手術であることはいうまでもないが、目視で微小がんを完全に除去することは困難であり、再発の原因ともなっている。浦野泰照博士（東大・院・薬／医）は、がんにおいて高発現している酵素活性に依存して蛍光を発生する新規蛍光プローブを開発し、微小がんを迅速かつ高感度で検出することに成功してきた。その代表的なものが、多くのがんにおいて発現することが知られている $\gamma$ -glutamyltranspeptidase (GGT) の酵素活性を用いるgGlu-HMRGである（図2）。この蛍光プローブは、GGTによりプローブのアミド結合が切断されると、スピロ環化した水酸化メチルローダミングリーン (HMRG) の開環が誘導

されて蛍光化することを原理とする。gGlu-HMRGは各種臨床検体を用いて有用性が明らかになったが、一方で食道がんのように、蛍光プローブに応用できるイメージングターゲット酵素が明らかになっていない場合には蛍光プローブの設計は困難となる。そこで彼らは多種切断配列を持つアミノペプチダーゼ検出用蛍光プローブライブラリーを作成してスクリーニングした結果、食道がんにおいてはDPP4の活性が高いことを見出し、これを利用して新たな食道がん用プローブの創製に成功した。蛍光プローブライブラリーは、新たな診断薬の開発に大きな役割を果たすことが期待される。

### DNAの「塩基配列」を撃つ制がんケミカルツール

転写因子をはじめ、酵素活性を持たない標的の働きをいかに抑えるか。杉山弘博士（京大・院・理）らによるピロールイミダゾールポリアミド (PIP) は、この問題を打開する有望な化合物である。PIPはピロールとイミダゾールの配列に応じてDNAの特定塩基配列を認識する。PIPはDNAのminor grooveに結合するが、これによりmajor grooveが狭くなって転写因子がアクセスで

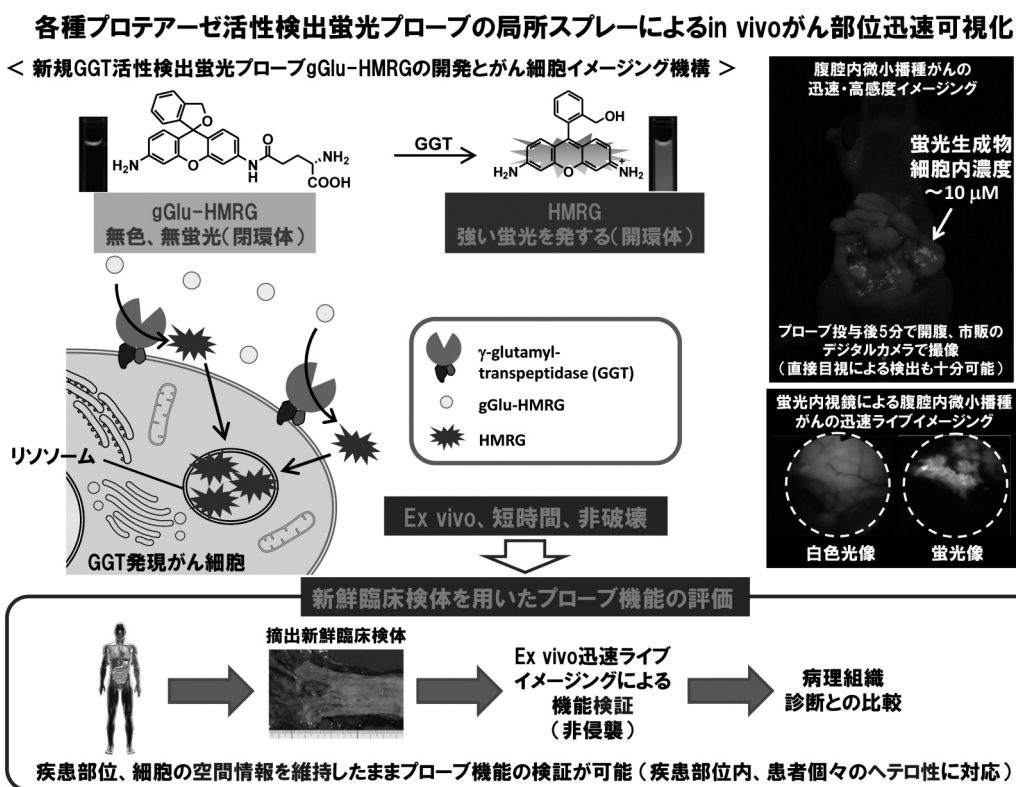


図2 蛍光ライブイメージングを活用した新ながん診断と治療

きなくなるため、当該箇所の遺伝子発現が抑制される。例として、SOX2結合配列を認識するPIPをiPS細胞に処理すると、SOX2標的遺伝子の発現が抑制され、中胚葉分化が誘導された。ここでさらに、Wnt標的遺伝子の発現を抑えるPIPを処理すると、心筋分化が誘導された。PIPにアルキル化剤を抱合させ、標的遺伝子を破壊することも可能である。博士は担がんマウスモデルを用いて、ドラッグビリティの低い変異型KRASやRUNXファミリーを標的としたアルキル化剤抱合型PIPの治療効果（図3）を実証することに成功した。一方、PIPにHDAC阻害剤やHAT活性化剤を抱合させると、PIPの配列に応じた遺伝子群の発現が増強された。この手法はHDAC阻害剤に標的選択性を付与するもので、様々な応用性が期待される。複数の異なるPIPを連結することにより認識配列の特異性を向上させることもでき、本方法はDNAの塩基配列を標的とした有望な創薬シーズであると言える。

### 消して、観る？～澄み渡る組織内に浮かぶがん細胞

光学系イメージングでは通常、組織深部の高解像観察は困難である。高橋恵生博士（東大・院・医）は、組織透明化試薬CUBICによってこの問題を克服した（図4）。本技術では、組織内の脂質と色素を除去し、光の屈折率を調整することにより、検体を透明化する。透明化された組織はH&E染色や免疫染色することも可能である。解析例として、乳がんMDA-MB-231細胞の脳転移モデルでは、移植したがん細胞は血管に沿って観察されたのに対し、腎がんOS-RC-2細胞の脳転移モデルでは、血管から離れた部位で腫瘍が形成しており、それぞれのがん細胞株の血管新生能の違いを反映していることが示唆された。博士はさらに、上皮間葉転換（EMT）ががん細胞のextravasationに寄与することを明らかにした。重要なことに、EMTはがん細胞の尾静脈投与後の肺トラップには影響を与えず、細胞の生存率を高めることで転移を成立させることを

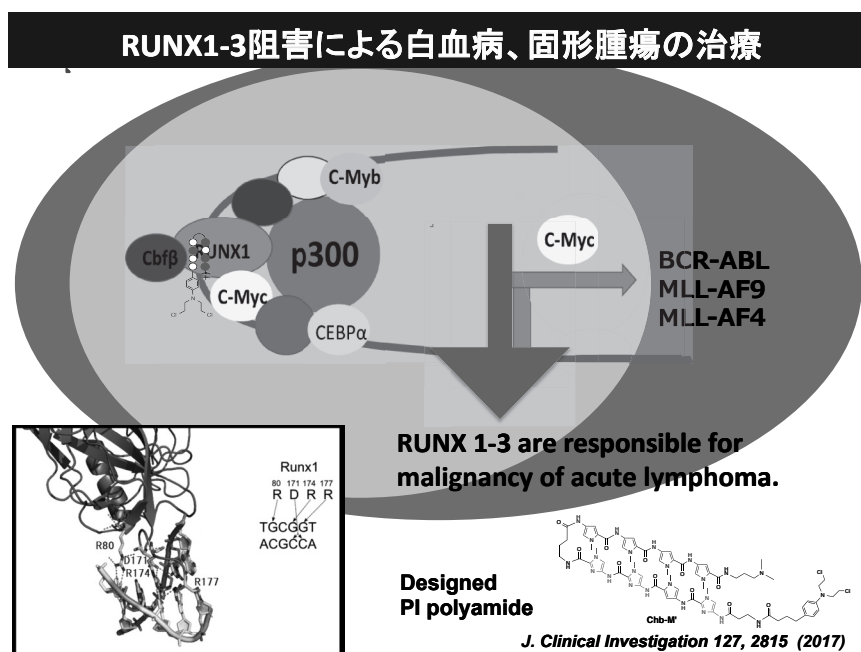


図3 PI ポリアミドによる遺伝子選択的制御薬の開発

突き止めた。一方、宿主細胞の可視化例として、リンパ管や血管の撮像に成功した。これにより、がん細胞が血管の中と外のどちらにしているのか、一細胞レベルの高解像度で正確に観察することもできるであろう。以上のようにCUBICは、が

ん細胞の転移過程や抗がん剤処理後の挙動などを精緻に観察しうる有用な手法であり、「百聞は一見に如かず」以上の新たな知見をもたらすと期待される。

### 臓器透明化技術のがん研究への応用

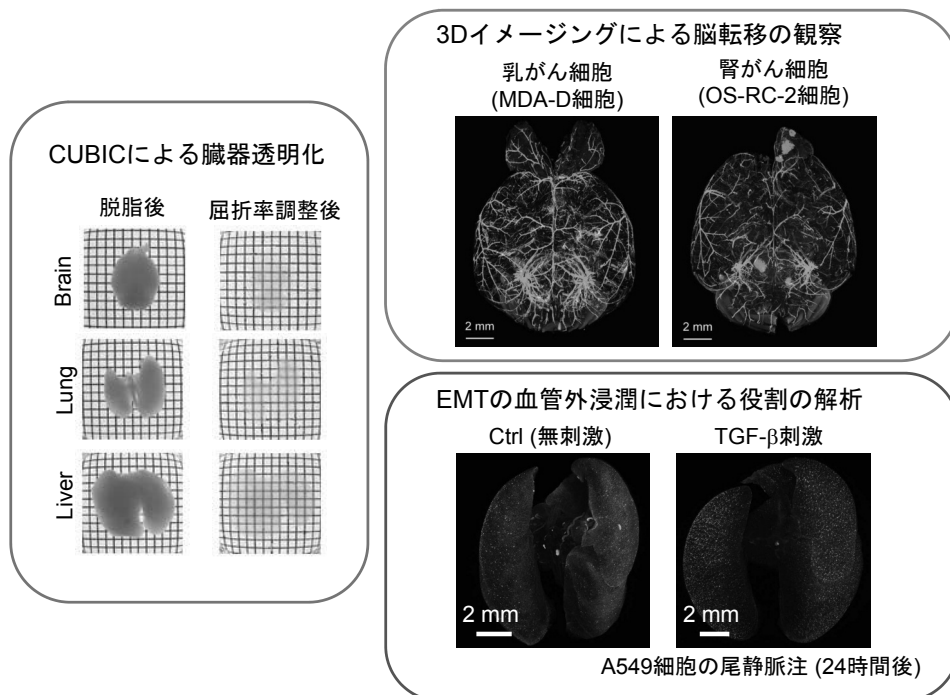
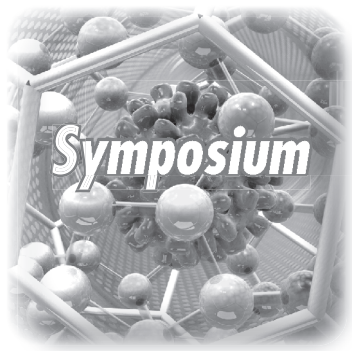


図4 組織透明化技術のがん研究へ応用



## シンポジウム 2 がん免疫療法の今後の展開のための基礎研究

- モデレーター 畠 清彦 (国際医療福祉大学医学部 血液内科/  
国際医療福祉大学三田病院 悪性リンパ腫・  
血液腫瘍センター/  
(公財)がん研究会 がん化学療法センター)
- 西川 博嘉 (国立がん研究センター研究所 腫瘍免疫研究  
分野 先端医療開発センター 免疫TR分野)

第22回日本がん分子標的治療学会学術集会の2日目 午前に本シンポジウム「がん免疫療法の今後の展開のための基礎研究」が行われた。海外からのDr. Phillip Wongを含めた4名のシンポジストが、免疫チェックポイント阻害剤に代表されるがん免疫療法の開発から、臨床応用により明らかになった問題点、今後の展開について基礎研究者の立場から発表、討論した。

まず国際医療福祉大学三田病院 肉腫センター 高橋克仁先生からがん免疫療法の展開が遅れている肉腫のゲノム解析についての発表があった。発症数が少ない肉腫のゲノム解析の問題点について、癌腫と対比しつつ明快に述べられたのち、日、独、米の研究者によって進められている軟部肉腫の解析結果を示された。興味深いことに、非小細胞肺癌などで明らかになった遺伝子変異の蓄積ではなく、軟部肉腫では染色体レベルでの遺伝子コピー変化を伴う変異が存在することを述べられた。また、BRCA2遺伝子についても遺伝性乳癌では病的な意義が不明であった変異が肉腫では重要な働きをしている可能性を指摘された。

次に小野薬品工業株式会社 オンコロジー研究開発センター 吉田隆雄先生から免疫チェックポイント阻害剤の代表とも言える抗PD-1抗体について、1992年の京都大本庶研究室での分子の同定から承認までの道のりについて発表があった。大きな期待を受けつつもがん免疫療法が臨床応用まで至らなかった歴史、分子同定から

抗体開発までの過程では多くのがん治療を専門とする医師、研究者から十分な賛同を得られず、開発が困難を極めたが、信念により臨床応用まで進んだ経験から、新薬開発の困難さをわかりやすく述べられた。一方で従来のがん細胞を標的とした治療法との相違からくるがん免疫療法特有の問題点について指摘され、より効果的な併用療法の開発の重要性、レスポンドを層別化するバイオマーカーの必要性について示された。

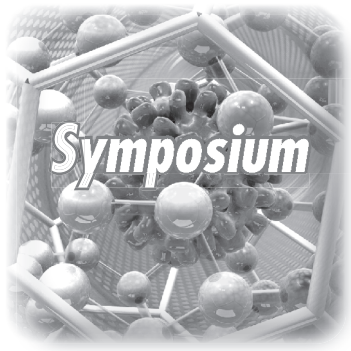
続いて名古屋大学大学院医学系研究科 分子細胞免疫学 杉山大介先生から、がん免疫療法による副作用マネジメントと、それに対して用いられるステロイド剤の作用機序について発表があった。がん免疫療法、とりわけ免疫チェックポイント阻害剤治療では、甲状腺炎、間質性肺炎などの特徴的な自己免疫関連有害事象が認められる患者が存在する。これらの副作用に対してステロイド剤が用いられるが、抗腫瘍効果は保たれ自己免疫症状のみがコントロールされることを臨床医は経験しており、ステロイド剤が持つ免疫抑制効果からは作用機序が不明であった。これらの機序について、抗腫瘍効果を主に担うT細胞と自己免疫症状を誘発するT細胞の認識抗原のT細胞レセプターへの親和性強弱により下流のシグナルが異なること、それに伴いステロイド剤の抑制効果がそれぞれのT細胞に対して異なることを明快に示された。さらに、ステロイド剤の適正な使用を進め、より安全ながん

免疫療法に繋げることを求められた。

最後にMemorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)のDr. Phillip Wongからがん免疫療法開発の中心的存在であるMSKCCでのがん免疫モニタリングについて発表があった。センター内での臨床検体の流れから、解析プラットフォームまで幅広いデータを示され、患者検体での解析の重要性を指摘された。一方で、患者検体を解析する上での解析手法、検体保存等の標準化が必須であることも触れられ、がん免疫療法のバイオマーカー検索の困難さを指摘しつつ最先端のデータを述べられた。

1世紀程前にW. Coleyが免疫応答により悪性腫瘍が退縮することを見いだしてから、がん免疫研究はup and downを繰り返しながら発展を遂げてきた。その成果である免疫チェックポイント阻害剤の臨床応用は、がん免疫研究分野を新たな局面に導いたものの、がん免疫療法は依然として発展途上で満足いく臨床効果が得られていない。がん免疫編集仮説で述べられる、「がんは、免疫系からの攻撃を受けにくい免疫原性の低い（自己もどきの）がん細胞を選択する（免疫選択）とともに、生体に備わっている様々な免疫抑制機構を用いて免疫系から逃避（免疫逃避）することで、生体内で増殖し臨床的「がん」となる。」という点についてゲノム、免疫、代謝を包含する包括的な研究を進め、個々の患者の免疫応答の特徴を明らかにし、個々の患者のがん微小環境に十分に配慮したImmune precision medicineを進める必要性が改めて明らかになったシンポジウムであった。





### シンポジウム 3 肺がんの分子標的薬治療と耐性機序

モデレーター 西尾 和人 (近畿大学医学部 ゲノム生物学教室)  
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)

肺がんは今なおがんによる死亡原因の第1位であり、より効果的な治療法の開発が重要な課題である。手術療法による根治が期待できない進行肺がんでは、放射線療法、薬物療法が治療法の中心となるが、2004年にEGFR遺伝子変異がドライバーがん遺伝子として、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) の治療効果を規定する因子であることが発見されたのを契機に、ALK融合遺伝子に代表されるようなドライバーがん遺伝子の相次ぐ発見と数多くの分子標的薬の開発が行われてきた。分子標的薬は、対応するドライバーがん遺伝子のある症例では顕著な腫瘍縮小効果を示すことが多いが、この分子標的治療における最大の難関として、著効後に出現する“薬剤耐性がん”の問題がある。本シンポジウムでは、肺がんの克服を目指して、免疫療法を含む肺がんの分子標的薬治療と、それらに対する耐性の分子基盤、さらには克服療法の可能性について、この分野の最前線で活躍される5名の先生方に最新の研究成果を交えて講演を頂いた。

がん研究会がん化学療法センターの片山量平博士からは、肺がんの中のALK陽性肺がんおよびEGFR変異陽性肺がんにおけるTKIへの獲得耐性と、耐性克服の候補となる治療法について発表があった。ALK陽性肺がんでは現在までにわが国では3つ、米国では4つのALK-TKIが承認されており、現在次世代阻害薬Lorlatinibの第3相試験が実施されており、本発表では、重複変異を介した新たなTKI耐性機構として重複変異を発見、さらにそれらに対する治療候補薬剤につい

て発表があった。また、新たな取り組みとして、スーパーコンピューター (京コンピューター) を用いたin silicoのコンピューターシミュレーションなどにより薬剤と耐性変異型ALKキナーゼの親和性を精度高く計算する取り組みが紹介された。

岩手医科大学の前門戸任博士は、EGFR変異陽性肺がんのEGFR-TKIによる治療の進歩と、現在臨床試験中のEGFR-TKIと血管新生阻害薬との併用療法や、化学療法剤との併用療法などの最新の情報について発表があった。第2相臨床試験において、血管新生阻害薬とEGFR-TKIの併用療法がEGFR-TKI阻害薬単剤での治療に比べて有意に長い無増悪生存期間が確認されているとのことであり、第3相試験の結果が近々発表されるとのことであった。化学療法剤とEGFR-TKIの併用についても、2か月ごとに交代して治療するスケジュールよりもEGF-TKIと化学療法剤を同時併用する方が長い奏功期間が見られたこと、さらに、EGFR変異陽性肺がんに対する過去のいずれの臨床試験でも見られた、EGFR-TKIを投与しても腫瘍が増大してしまう初期耐性の患者が、同時併用により見られなくなったこと、などが紹介され、こちらについても現在進行中の第3相臨床試験の結果が近々発表されることで、その結果が非常に期待された。また、T790M変異にも有効な第3世代EGFR-TKIのOsimerinibは、2次治療以降でT790Mの陽性が確認されたEGFR変異陽性肺がん症例に使用されるが、今後1次治療でも使用可能となってくる可能性があり、今後どの治療法をどの順番で使用することがより効果的かといったことを踏まえて治療を選択していく

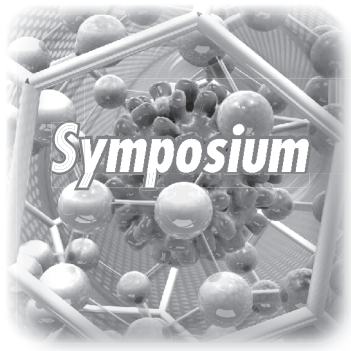
ことの難しさにも触れられた。

肺がんでは、腫瘍の獲得免疫からの逃避機構として重要な役割をしている免疫チェックポイント分子PD-1/PD-L1に対する抗体薬（チェックポイント阻害薬）が複数承認され、実臨床で使用されており、肺がん治療の1つの重要な柱として期待される治療法となってきた。国立がん研究センター 免疫TR分野の富樫庸介博士は、現在幅広く応用されている免疫チェックポイント阻害薬は全例で効果があるわけではなく、効果予測バイオマーカーやより効果の高い治療が求められていることを強調され、特に腫瘍免疫における制御性T細胞の役割・その治療標的の可能性についてご自身の最新のデータを交えて紹介された。

国立がん研究センター研究所 細胞情報学分野の高阪真路博士は、まず最近のPan Cancer Atlas プロジェクトの終了に伴い発表された複数の論文に触れられるとともに、がんで見つかった様々な変異の大半が十分な意義づけができていないVUS (variant of unknown significance)であることを紹介された。高阪博士らはこのVUSの生物学的臨床的意義づけをする手法として、各VUS発現ベクターにバーコードを組み込み次世代シーケンサーによる解析を行うことでハイスループットに機能解析が可能となったMANO法を開発した。この手法により解析された100以上ものEGFRの変異のがん化能およびEGFR阻害薬に関する感受性を、その解析例として紹介された。EGFR-L858R変異型陽性肺がんでは、しばしばこれらのEGFRのVUSが同時に見られるとのことであり、その場合には、第1世代EGFR-TKIへの感受性が乏しく、共有結合型のEGFR-TKIに高感受性であるといった例も紹介され、EGFRのVUS1つをとっても、今後ゲノム解析技術の進歩により個別化医療が進んで行く上で見逃すことのできないVUS解析の重要性を再認識させていただいた。現在、よりスループットを挙げた新たな解析方法を開発されているとのことで今後も益々成果が期待される。

金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科の竹内伸司博士は、ALK陽性肺がんにおけるEMTを介した薬剤耐性機構について紹介された。竹内博士らは、ALK陽性肺がん細胞株をマウスの胸腔に移植し、ALK阻害薬で治療した後に得られたALK阻害薬耐性腫瘍から、EMTが独立したALK阻害薬耐性機構であること、そのEMTに関わるメカニズムとして、マイクロRNAが中心的な役割を担っていることを明らかにされていた。このEMTによる耐性は、薬剤スクリーニングからあるHDAC阻害剤がEMTを抑制し、ALK阻害薬再感受性化することを見出し、そのHDAC阻害剤を前投与することで耐性細胞が上皮様の形質に転換することも見出されていた。さらに、臨床検体においても同様に、ALK阻害薬耐性症例においてEMTの関与が示唆される症例があったとのことであり、EMTを考慮したALK陽性肺がんの治療の可能性についても紹介があった。

本シンポジウムでは上記5名の、肺がん研究最前線で活躍される先生方から最新のデータを交えてご講演をいただき、まだまだがんによる死亡原因の1位である肺がん治療が、今後さらにより効果的なものへと発展していく可能性が強く感じられると共に、臨床と基礎が協力して研究を推進することの重要性も強く再認識された。今後益々の先生方のご活躍を祈念して結びとしたい。



## シンポジウム 4 病理／分子病理の将来

モデレーター 石川 雄一 ((公財)がん研究会 がん研究所 病理部)  
小田 義直 (九州大学大学院医学研究院 形態機能病理)

(1) ゲノム異常と形態学

竹内 賢吾 ((公財)がん研究会 がん研究所分子標的病理プロジェクト)

(2) がん間質のバイオロジーと診断・治療への応用の可能性

榎本 篤 (名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍病理学)

(3) 統合病理・遺伝子診断システムの確立を目指して

西原 広史 (慶應義塾大学医学部 腫瘍センターゲノム医療ユニット)

(4) Integration of pathology/molecular pathology in clinical care of lung cancer patients

Mari Mino-Kenudson (Department of Pathology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA)

(5) 研究・新薬開発における病理学

桑田 健 (国立がん研究センター東病院 病理・臨床検査科)



## ワークショップ 1 免疫療法・抗体療法I

モデレーター 伊藤 薫樹 (岩手医科大学 臨床腫瘍学講座)  
原 隆人 (武田薬品工業株式会社  
湘南リサーチセントラルオフィス)

ワークショップ1「免疫療法・抗体療法I」では、以下5つの演題が発表された。

近畿大学の米阪仁雄氏らは、B7-H3が腫瘍組織へのリンパ球浸潤を妨げ、抗PD-1治療への抵抗性をもたらすことを示し、B7-H3阻害が抗PD-1治療の効果を増強する可能性を示した。

抗PD-1治療は非小細胞肺癌の標準治療だが、その抗腫瘍効果は限定的である。また、B7-H3はB7-familyに属すが、その機能は不明である。米阪氏らは、B7-H3が非小細胞肺癌における抗PD-1治療の効果に及ぼす影響とその機序について検討した。非小細胞肺癌82例における腫瘍組織でのB7-H3の発現を免疫組織染色法で評価し、75%で発現を認めた。B7-H3陽性例は陰性例に比べ抗PD-1治療の無増悪生存期間が有意に不良であり、腫瘍組織ではリンパ球浸潤に乏しかった。次に同種腫瘍細胞移植マウスを用いてB7-H3の機能を評価した。抗B7-H3抗体によるB7-H3阻害は、腫瘍組織へのリンパ球浸潤を促し、腫瘍の増大を妨げた。また抗B7-H3抗体と抗PD-L1抗体の併用治療は、これらの単剤治療に比べ強い抗腫瘍効果を示した(図1)。

徳島大学の荻野広和氏は、骨髄由来線維細胞がPD-L1を高発現し、免疫チェックポイント阻害薬の標的となり抗腫瘍免疫応答を促進する働きをもつ可能性を示した。

線維細胞とは骨髄系の表面マーカーと細胞外基質産生能を併せ持つ細胞であり、発表者らは以前線維細胞が腫瘍局所へ浸潤しFGF-2を発現することで血管新生阻害薬の耐性化を誘導することを報告している。今回荻野氏は、線維細胞

がPD-L1を高発現することを見出した。また線維細胞はCD54、CD86を高発現し、CD8陽性T細胞と共培養することで、その増殖を著しく促進することも見出した(図2)。この効果はCD54、CD86を阻害することでキャンセルされ、線維細胞はCD54、CD86を介してCD8陽性T細胞の増殖を促進すると考えられた。

東北大学の笠原佑記氏は、FcγRIIBを介して内因性抗体が免疫抑制性の腫瘍微小環境形成に関与している可能性を示し、FcγRIIBが治療標的となる可能性を示した。

免疫細胞のIgG抗体受容体であるFcγ受容体は活性化型と抑制性の二種類に大別される(図3)。笠原氏は腫瘍免疫における内因性抗体の関与を明らかにするためにFcγ受容体のノックアウトマウスを用いて検討を行った。複数のタイプのFcγ受容体ノックアウトマウスを用いて野生型マウ

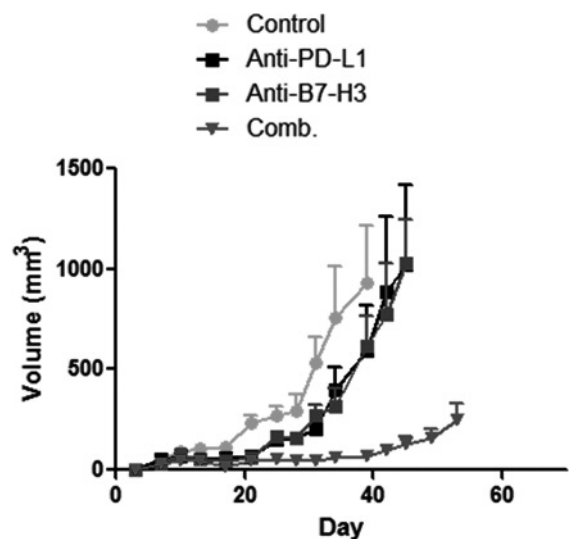


図1 pan-O2細胞移植マウスモデル試験における抗B7-H3抗体の効果

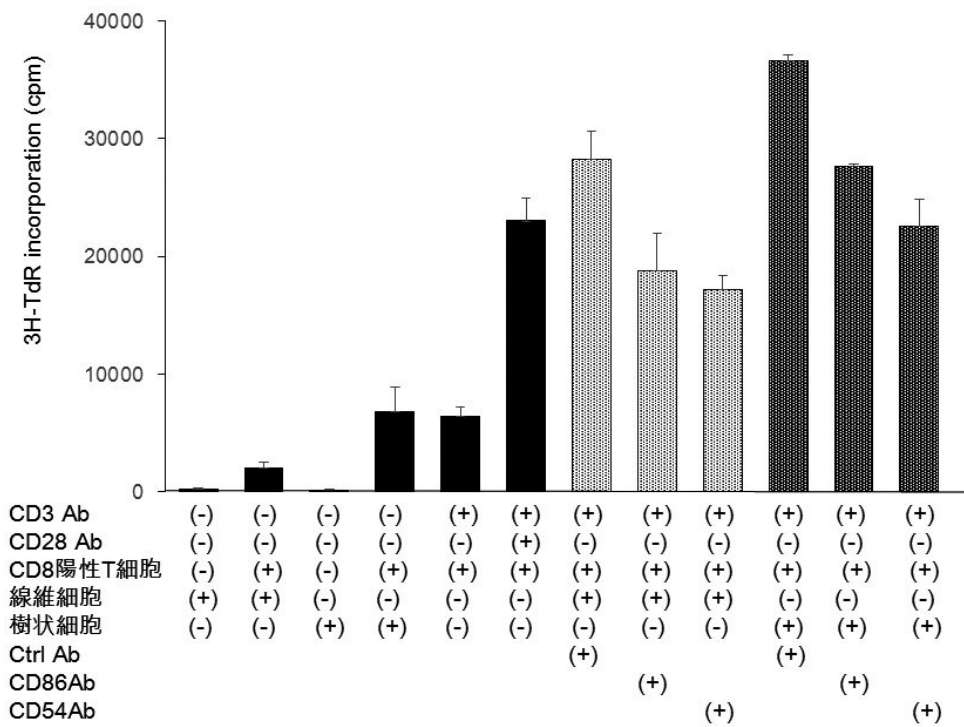


図2 CD54、CD86を介した線維細胞によるCD8陽性T細胞の増殖促進

### Fcγ受容体は2種類に大別される

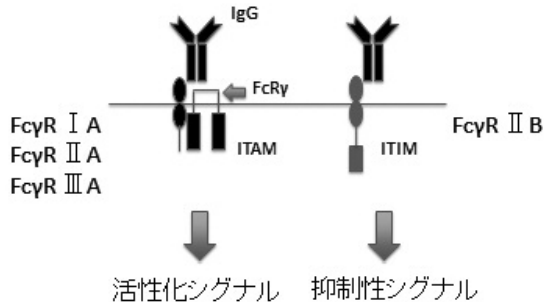


図3 活性化型と抑制性のFcγ受容体

ストとの比較を行ったところ、抑制性受容体であるFcγRIIBのノックアウトマウスにおいて腫瘍増大が有意に抑制されていた。免疫学的な検討よりこのFcγRIIBノックアウトマウスでは腫瘍特異的T細胞や腫瘍特異的抗体が増加しており、また腫瘍内に浸潤している免疫細胞も増加していることが明らかとなった。

東北大学の李殷瑞氏はVasohibin-2 (VASH2)を分子標的とするペプチドワクチンが次世代型抗体療法としてがん治療の有望な手法となる可能性を示した。

李氏らの研究室で単離・同定したVASH2は、胎生期に発現するが出生後の正常組織では発現は認められず、がん化に伴ってがん細胞で発現上昇し、そのノックダウンによって腫瘍の発育が顕著に抑制されること、またVASH2は腫瘍血管新生を促進するだけでなく、がん細胞の上皮間葉転換やがん随伴線維芽細胞の増勢にも関与することが明らかになりつつあり、がん治療の新たな分子標的としての期待が高まっている。そこで、VASH2に対する抗体産生を惹起するワクチン療法開発を目指し、VASH2のアミノ酸配列からヒトとマウスに共通で、MHC class 2 epitopeと推定される部分のペプチドを合成し、抗体生産用キャリアー蛋白の Keyhole limpet hemocyanin (KLH)と結合してワクチンを製作した。ワクチンをC57BL6マウスに注射して4週間後、VASH2に対抗する抗体産生をELISAを用いて確認した後、Lewis肺がん(LLC)細胞を皮下移植したところ、顕著な抗腫瘍効果とがん細胞の上皮間葉移行(EMT)の抑制効果が確認された。また、LLC細胞の実験的転移モデルにおいても顕著な転移抑制効果が確認された。

協和発酵キリン株式会社の三重元弥氏はユニークな阻害様式を有する選択的かつ強力な新規IDO1阻害剤KHK2455を創製し、抗腫瘍免疫薬として期待できることを示した。

IDO1はがん細胞や樹状細胞に発現し、腫瘍微小環境においてがんの免疫逃避に関与すると考えられている。KHK2455は強制発現細胞においてIDO1のみを選択的に抑制し、がん細胞やヒト全血においてIDO1活性を強力に抑制した。KHK2455はIDO1タンパクのヘム結合部位、基質結合部位の両者を占有することより、選択的かつ強力にIDO1を不活性化するユニークな阻害様式を有する（図5）。KHK2455はT細胞の増殖およ

び機能亢進作用を有し、この作用は抗CCR4抗体モガムリズマブの添加により増強する。KHK2455は低分子経口薬であり、単回経口投与したマウスおよびサルにおいて良好な体内動態を示し、持続したIDO1活性の抑制を示した。マウスメラノーマ進行がんにおいてKHK2455と抗CTLA-4抗体の併用は強力な抗腫瘍効果を示した（図5）。

いずれの発表も臨床への展開を視野にいれた研究内容であり、今後、これらの分野がより発展し日本発の新薬創製につながることを期待される。

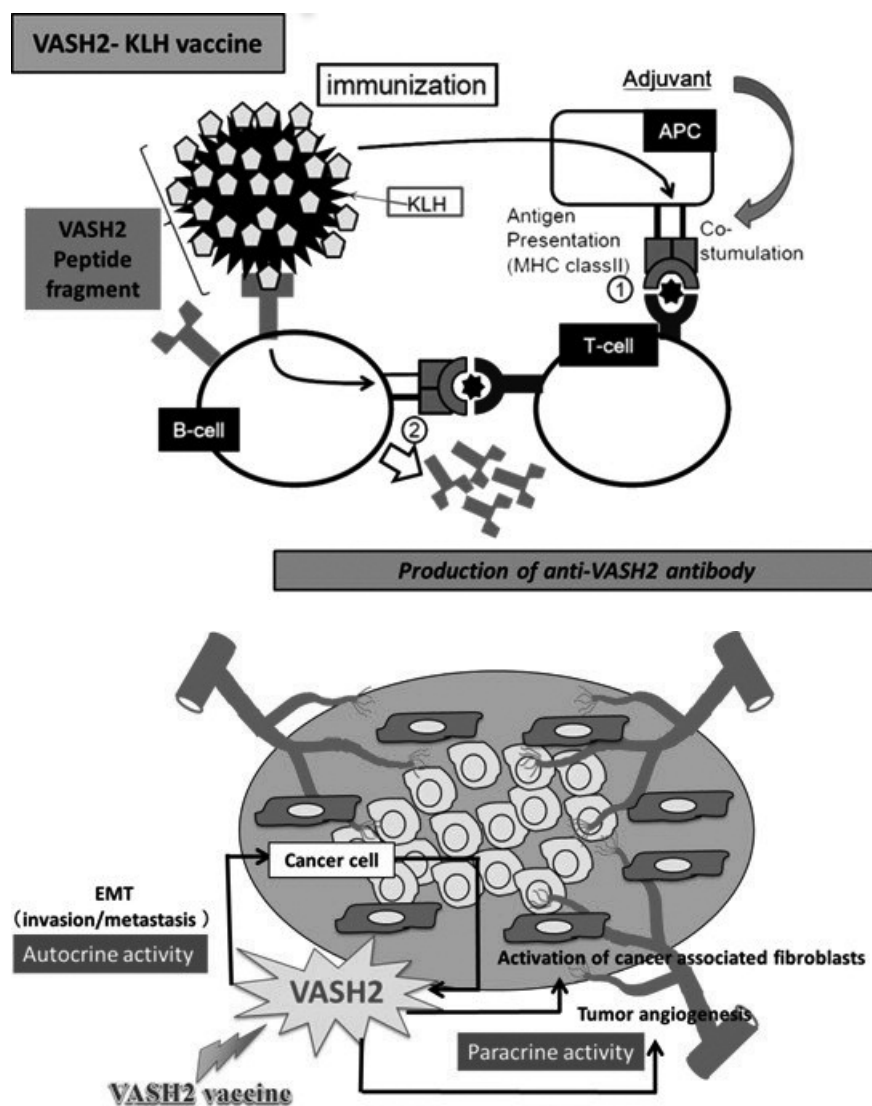


図4 VASH2ペプチドワクチンによる抗腫瘍作用

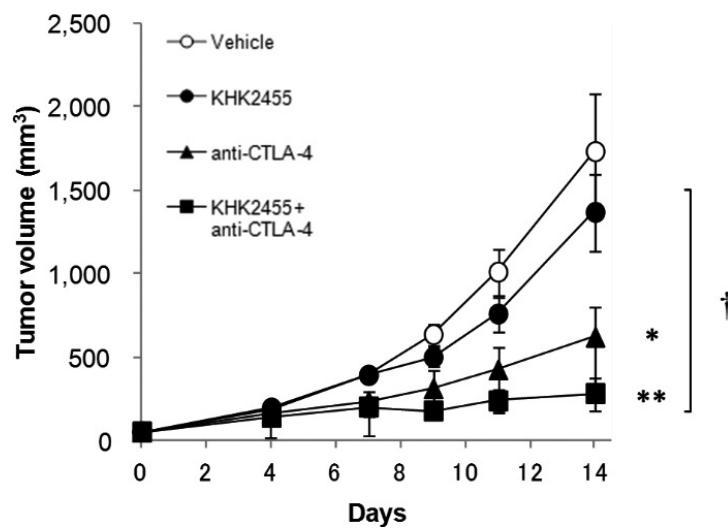
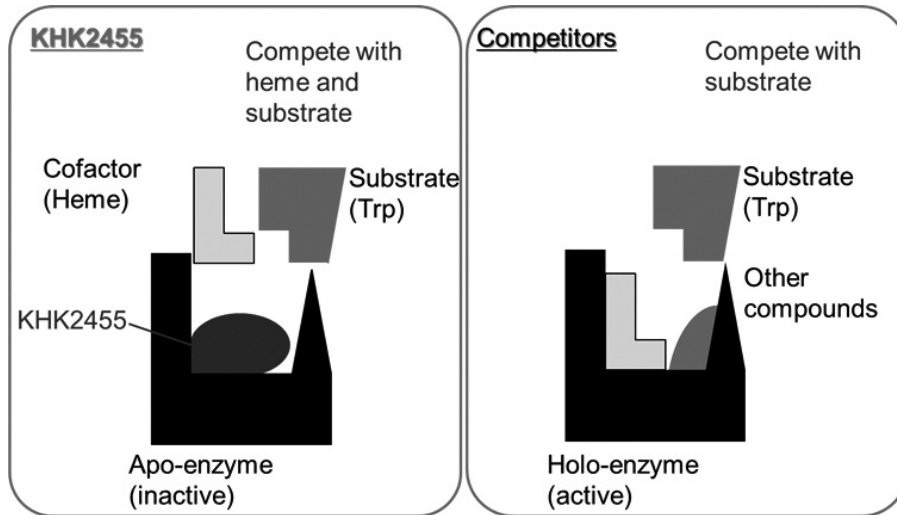


図5 新規IDO1阻害剤KHK2455の阻害様式と抗腫瘍効果



## ワークショップ2 ゲノム・エピゲノム/miRNA

モデレーター 赤尾 幸博 (岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科)  
末岡榮三朗 (佐賀大学医学部臨床検査医学講座)

次世代シーケンサーをはじめとする遺伝子解析の技術進歩は、詳細な発がんにおける分子機構を明らかにするとともに、一方で治療の分子標的は益々多様化している。本ワークショップでは「ゲノム・エピゲノム/miRNA」を標的とした基礎的検討について多彩な発表が行われた。

国立がん研究センター研究所造血器腫瘍研究分野の中川亮らは、軟骨肉腫の約半数に認められるIDH変異に注目し、変異型IDH阻害剤の軟骨肉腫に対する抗腫瘍効果について検討した。変異型IDH阻害剤は、IDH変異株で高値であった2HG値を著明に低下させ、それに伴い腫瘍の増殖をin vitro及びin vivoのいずれにおいても有意に抑制した。RNA-seqを用いたpathway解析やChIP-qPCRの結果からも、変異型IDH阻害剤が2HGを介したヒストンのメチル化異常を解除し、それが抗腫瘍効果に繋がる機序の一つであることを解明した。また、IDH変異により産生される2HGはオンコメタボライトである一方で、正常細胞内には殆ど存在しないことからバイオマーカーとしての有用性も示唆された。

国立がん研究センター研究所がん分子修飾制御学分野の金子修三らは、様々なサンプル形態(培養細胞、凍結組織、FFPE)に対応した次世代型のChIP-seq及びATAC-seq法の開発について、汎用ヒト型ロボット「まほろ」を導入したChIP-seq法の開発事例を紹介し、実用上の意義と問題点について解説した。

佐賀大学医学部創薬科学講座の嬉野博志らは、すでに臨床応用され有用性が示されているDNAメチル化酵素阻害剤による骨髄異形成症候群

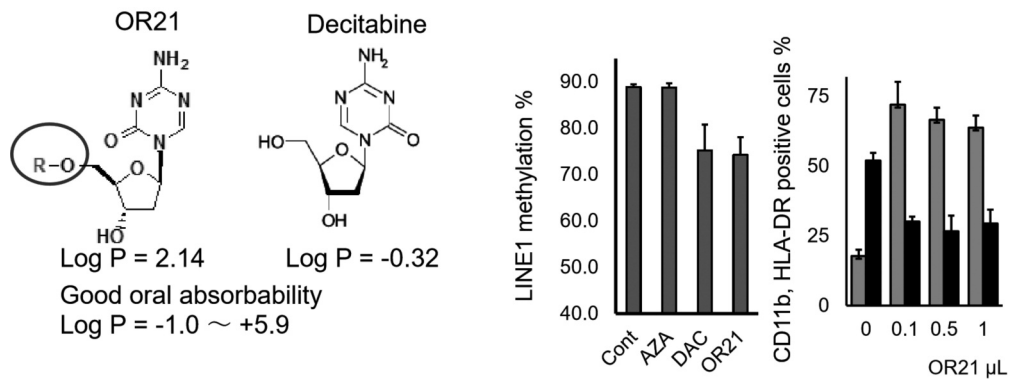
(MDS)の治療について、新規経口DNAメチル化酵素阻害剤OR-21の抗腫瘍効果について紹介した。OR-21はMDS細胞株MDS-Lに対し、濃度依存的に細胞増殖抑制効果、アポトーシス誘導効果を示し、DNMT1蛋白、メチル化シトシンを減少させた。また、MDS-LのCD11bの蛋白発現量が著明に上昇しMDS-Lの分化を誘導することも示唆された(図1)。

MicroRNA(miRNA)は遺伝子発現の翻訳を制御する機能的なRNA分子であり、がん細胞はmiRNAの成熟化を介してがん遺伝子・がん抑制遺伝子の発現を有利に制御している。その機構によってTumor-suppressor miRNA(TS-miRNA)がdown-regulationされ、がん関連遺伝子の発現が調節されている。岐阜大学連合創薬医療情報研究科創薬専攻の杉戸信彦、辻野拓也氏はK-RASを標的にするmiR-143を化学修飾することで抗癌活性の高い合成miR-143を開発し、RNase耐性な合成miR-143(TS-miRNA)をがん細胞に補充することで詳細なRASネットワークを明らかにした(図2)。さらに核酸医薬としての可能性を示した。杉戸信彦氏は横紋筋肉腫においてRASネットワークがPAX3-FOXO1融合遺伝子上流にあることを示し、RASネットワークを破綻させて細胞をオーファジー、アポトーシスに誘導することを示した。このことはRASネットワークがドライバーとなっていることを示している。辻野拓也氏は高頻度にmiR-143の発現が低下している膀胱癌に対して合成miR-143の膀胱内投与による抗腫瘍効果を示した、マウスの皮下および同所移植モデルの系において著効を示した。膀胱癌において



もRASネットワークがその発がん機構に深く関わっていることを示した。

ORは経口投与可能なDecitabineのprodrug



OR21はDNMT1阻害を介したメチル化阻害を行い、分化を誘導。マウスのxenograft modelで腫瘍の脱メチル化、生存の延長をする。

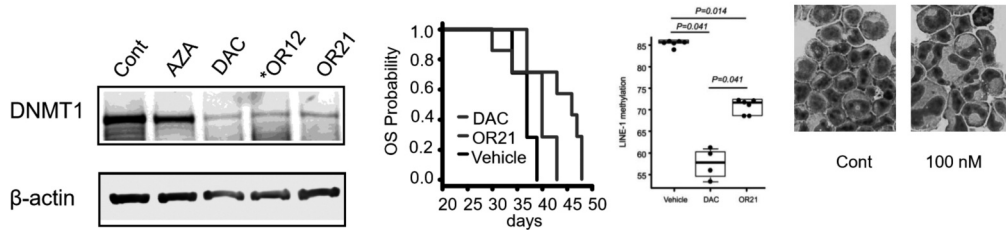
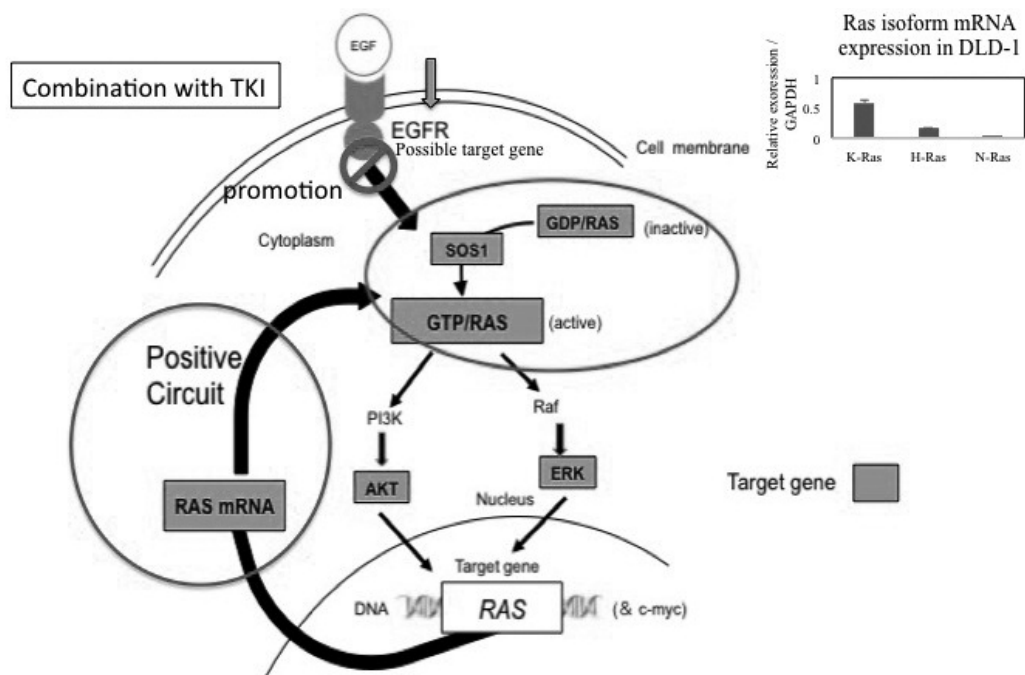


図1



Akao et al. Cancer sci. 2018

図2 KRAS/positive circuitと合成miR-143#12の標的遺伝子



## ワークショップ 3 キナーゼ阻害剤

モデレーター 岡本 勇 (九州大学病院 呼吸器科)  
三嶋 裕子 ((公財)がん研究会有明病院 血液腫瘍科)

近年の肺がん治療においてキナーゼ阻害薬の台頭は治療成績を大きく改善しており、新規治療薬の開発がますます期待されているところである。その一方で耐性株の出現が必発であり、様々な耐性株の遺伝子異常、タンパク質発現の変化などが研究面でのターゲットとなっている。

今回本セッションでも様々な耐性機構のメカニズムに基づく耐性克服にむけた治療方法の確立、またはその評価方法などについて研究報告が述べられた。

西谷(岩手医科大学薬学部)らは、トポイソメラーゼ阻害活性を有する海洋天然物lamellarin(Lam)の化学修飾によって、T790MやC797SといったEGFR-TKIへの耐性遺伝子変異を含む変異型EGFRを阻害することに成功している。既知のキナーゼ阻害剤と異なる骨格を有しており今後の臨床開発への展開が期待される。

岡田(がん研、化療センター、基礎部)らは次世代ALK阻害剤として臨床導入が見込まれているLolatinibへの獲得耐性メカニズムを、ALK遺伝子を導入されたBa/F3細胞へのランダム変異導入実験や臨床検体から樹立した細胞株を用いて、複数の重複変異型ALKを見出した。ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者への治療へどのように生かしていくかが注目される重要な研究である。

山田(京都府立医科大 大学院、呼吸器内科)らはRAS-RAF変異肺がん細胞株においてHDAC阻害剤belinostatとMEK阻害薬trametinibの併用効果について報告している。belinostat使用によりMEK阻害薬の感受性規定因子である核内FOXO発現量増加を誘導することで、MEK阻害薬の抗腫

瘍効果を増強することを細胞株、マウス皮下腫瘍モデルで確認している。

リウ(九州大学 大学院 胸部疾患研究施設)らはEGFR遺伝子変異陽性肺がんのうちuncommon mutationを含む二つの変異を有する複合変異(compound mutation)を有するものに対するEGFR-TKIの感受性を、EGFRにYFPを結合させ視覚的にEGFR-TKIの効果を評価できるシステム、YFP-EGFR-ICD法を用いて検討している。エルロチニブとの比較では変異の型、数により奏功濃度に変化するのに対して、アファチニブでは5nM以下の一定濃度での感受性がしめされたことを確認している。オシメルチニブでもまた同様の効果が期待されている。

キョウ(がん研、化療センター、基礎部)らはROS1阻害剤であるcrizotinibの感受性が低いROS1融合遺伝子を有す肺がん細胞株HCC78において、培養条件によりROS1阻害剤の効果を評価する系を確立できたことを報告している。HCC78細胞の接着培養条件下ではcrizotinibのIC<sub>50</sub>が1μM以上であったのに対して非接着培養条件下では100nM以下であることを確認し、HCC78細胞皮下移植マウスモデルでも、crizotinibの抗腫瘍効果をj確認している。crizotinib耐性変異体であるG2032R変異体を発現させたHCC78細胞では非接着培養、マウス皮下移植モデルいずれもcrizotinibの有効性は確認できず、この遺伝子は獲得耐性変異であることを確認している。

いずれも次々とおこるTKI体制化克服にむけた、研究手段、臨床応用へつながる報告であり、さらなるステップが期待される内容であった。



## ワークショップ 4 細胞死/オートファジー

モデレーター 南 陽介 (国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科)  
松本 陽子 (崇城大学大学院 応用生命科学専攻)

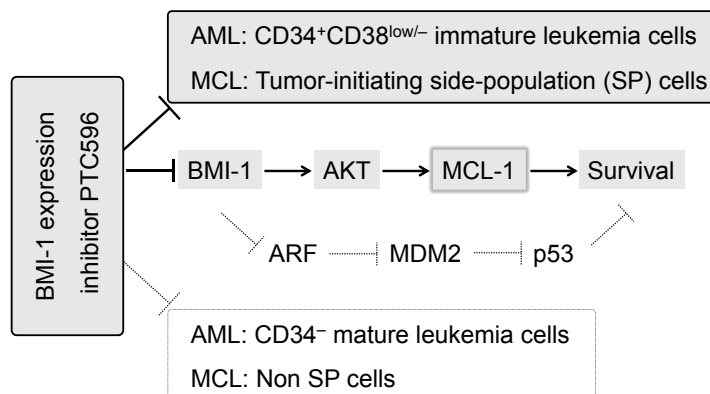
佐賀大学の小島らは、造血器腫瘍の幹細胞の維持に重要なBMI-1に着目し、急性骨髄性白血病(AML)とマンテル細胞リンパ腫(MCL)を対象に、BMI-1発現阻害の与える抗腫瘍効果を検証した(図1)。BMI-1発現阻害はこれらの腫瘍細胞、特に未分化のがん幹細胞を含む分画で、MCL-1低下とともに p53非依存性の細胞死を誘導した。BMI-1の基礎発現量は細胞死誘導効果と相関した。がん幹細胞が治療抵抗性の原因で、かつMCL-1が治療制限になるような疾患群で有効かもしれないと報告した。

近畿大学の浅野らは、多発性骨髄腫細胞に対する新規薬剤bavachinによる細胞死誘導効果について検討した。作用機序に関して、bavachinは、NF-κBおよびSTAT3の活性阻害を介した細胞死誘導することが示唆された。

京都府立大学の堀中らは、ヒト膀胱がん細胞に対し、FGFR阻害剤BGJ398とHDAC阻害剤OBP-801との併用は、Bimの発現増加を介した相乗的な細胞死誘導効果を示した(図2)。FGFR阻害剤とHDAC阻害剤の併用療法が膀胱がんの新たな治療法のひとつとなる可能性が示唆された。

近畿大学の川島らは、レバミピドによる口腔粘膜細胞での抗がん剤誘導細胞死抑制機序について検討した。レバミピドは胃粘膜保護剤として臨床において汎用されている薬剤である。口腔腫瘍患者に対する化学療法や放射線療法における口内炎に対するレバミピドの有効性が示唆されているが、詳細なメカニズムは明らかではなかった。レバミピドは口腔粘膜ケラチノサイトの抗がん剤誘導細胞死を抑制した。細胞死誘導のメカニズムはAkt/mTOR経路を活性化してお

急性骨髄性白血病(AML)、マンテル細胞リンパ腫(MCL)の BMI-1阻害は  
未分化な腫瘍細胞分画に p53非依存性の細胞死を誘導する



→ がん幹細胞を標的にした BMI-1阻害治療は、がん幹細胞が治療抵抗性の原因  
かつMCL-1が治療制限になるような疾患で、特に有効かもしれない

図1

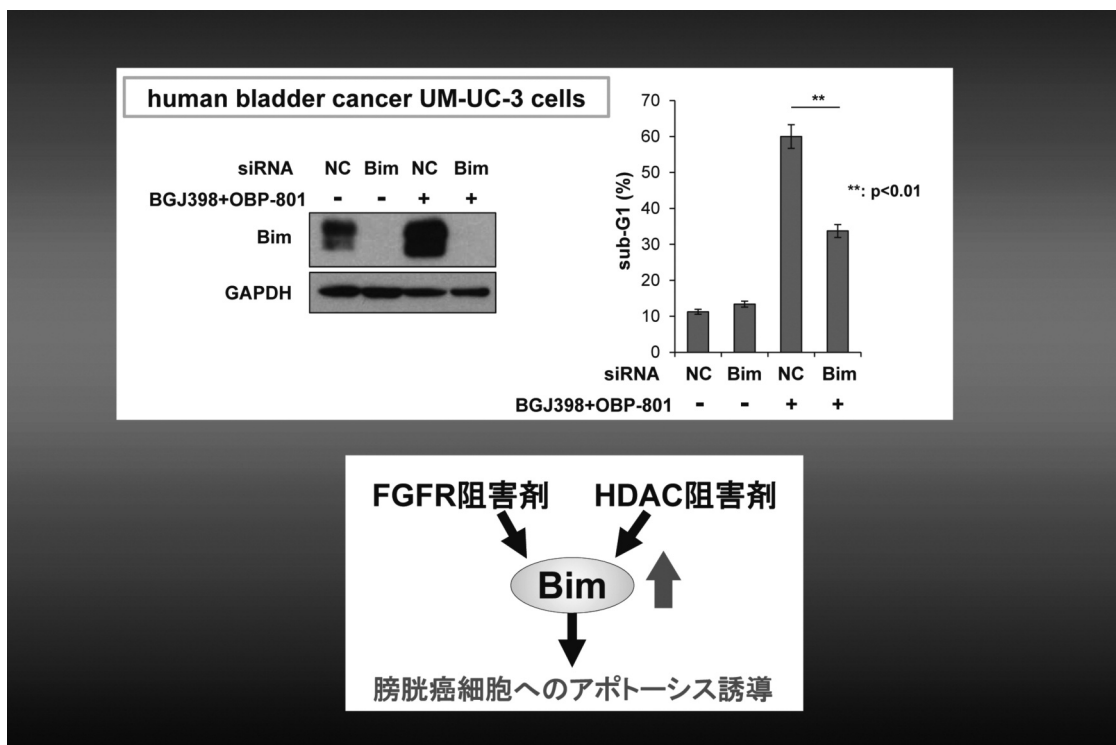


図2

り、Bcl-2、Bcl-xL発現の増加およびBax、Bim発現の低下を確認した。

北海道大学の尾崎らは、細胞死のリアルタイム解析をルシフェラーゼ発光のプロープを用いてin vivoイメージングで検討した。アポトーシスはカスパーズ-3の活性化、ネクロトーシスはRIP1/RIP3結合でおのおのルシフェラーゼ発光するプロープを開発した。マウス肝細胞にプロープを導入し、Fasリガンド刺激、活性酸素刺激、低酸素再酸素化刺激を与え、カスパーズ-3活性およびRIP1/RIP3結合の動的変化を観測した。細胞死のリアルタイム解析はこれまでになく、がん診断や治療に寄与する可能性が考えられる。



## ワークショップ5 バイオマーカー1

モデレーター 杉尾 賢二 (大分大学医学部 呼吸器・乳腺外科学講座)  
近藤 豊 (名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍生物学)

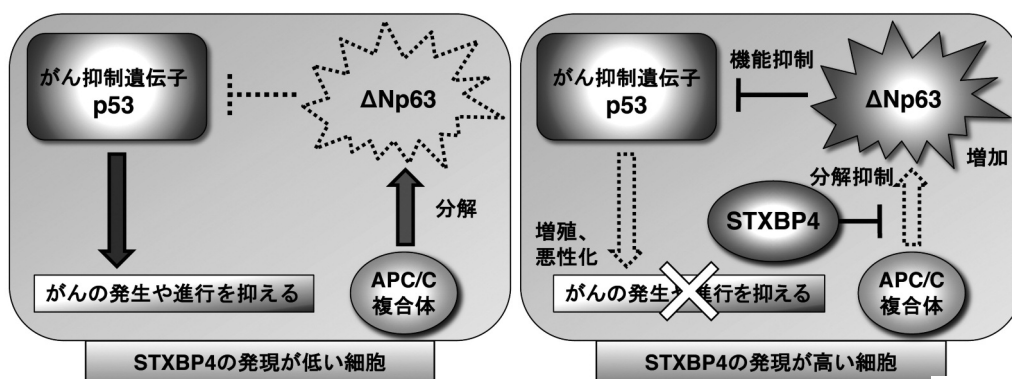
本ワークショップでは、開発が進むがん分子標的治療をより有効とするために必要とされるバイオマーカーについての研究を発表いただいた。

群馬大学病態腫瘍薬理学の六代範氏らは、有効な分子標的薬が少ない扁平上皮癌において新たなバイオマーカーと分子標的薬を探索することを目的として、扁平上皮癌の診断マーカーである $\Delta$ Np63の結合遺伝子に着目し、がんの悪性化に関わる遺伝子STXBP4を発見した。STXBP4はAPC/C複合体による $\Delta$ Np63のユビキチン化分解を阻害して $\Delta$ Np63の異常増加をもたらし、癌抑制遺伝子p53の機能を阻害する。実際に肺癌の切除標本を免疫組織学的に解析し、STXBP4は、予後に有意な相関を認める独立予後因子であることを明らかにした。また、STXBP4の発現に基づき次世代シーケンサにて遺伝子変動プロファイルの網羅的解析(RNA-seq)を行い、下流の経路としてPDGFR $\alpha$ の発現を制御することを見出した。標的治療としては、STXBP4の $\Delta$ Np63への結合が特異

的に行えるかの課題があるが、これらの結果は、扁平上皮癌におけるp63高発現による腫瘍悪性の獲得機序や、これを標的とする分子標的治療の開発に繋がると考えられる(図1)。

近畿大学腫瘍内科の武田真幸氏らは、非小細胞肺癌におけるEGFRもしくはHER2のexon20変異のEGFR-TKI感受性と耐性機序に関して、206例の肺癌をNGSにて解析し、HER2 exon20 insertionを10例、EGFR exon20 mutationを12例に認めた。EGFR exon20の変異例の5例にEGFR-TKIが投与され、PR2例、SD2例、PD1例であり、common EGFR変異例より奏効率は低かった。一方、EGFR exon20変異5例とHER2 exon20 insertion 2例にnivolumabが投与され、PR1例、SD3例、PD3例で、その奏効とPD-L1 Tumor Proportion Score (TPS)との相関には乏しかった(図2)。このように、EGFRないしHER2のexon20変異例でのEGFR-TKIや免疫チェックポイント阻害剤の効果は限定的であり、新たな治療開発が望まれる。

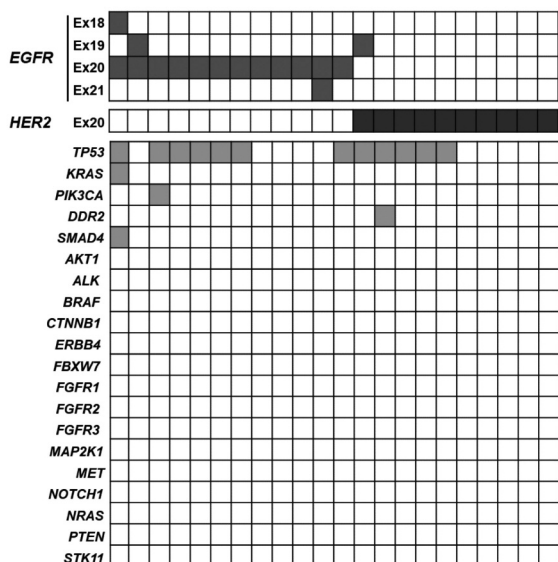
### STXBP4は、APC/C複合体による $\Delta$ Np63の分解を抑制して 扁平上皮がんの発生や悪性化の原因となる



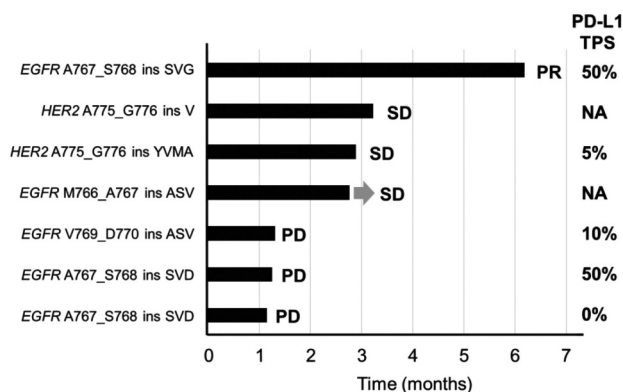
Susumu Rokudai, 2018

図1

## Somatic gene mutations detected with an NGS panel



## Efficacy of Nivolumab



Given that the outcome for NSCLC patients with uncommon *EGFR* or *HER2* mutations remains poor, with only a moderate at best benefit conferred by treatment with immune-checkpoint inhibitors and with the rarity of coexisting actionable mutations, novel therapies that improve outcome in these patients are urgently needed.

図2 EGFR又はHER2 Exon 20変異陽性非小細胞肺癌の臨床的特徴

非環式レチノイド (ACR) は、肝細胞がんの再発を抑制する効果をもつ。理研生命医科学研究センターの秦咸陽氏はACRをケミカルプローブとして網羅的オミクス解析を行い、未分化肝がん幹細胞で高発現するMYCNを同定した。さらにMYCNとEpCAMが肝がん幹細胞で高発現しており、これらの細胞集団はACR投与により特異的に細胞死が誘導され排除されることを見出した。TCGAデータベースの解析からMYCNが高発現する肝細胞がん症例は低発現症例と比較し有意に予後不良であり、特にMYCNの発現は肝細胞がん治療後の再発と強い相関を認めた。以上の結果から、ACRは肝細胞がん再発を抑制し、MYCNは肝細胞がんの有用な予後予測マーカーであることを示した (図3)。肝細胞がんは日本で高頻度に発生するがんであり、特に多中心性に発生することや再発が問題となるが、本研究は新しい治療戦略を提唱する貴重な研究で

あると思われる。

近畿大学ゲノム生物学の高濱隆幸氏は、大腸がん、肺がんや原発不明がん (cancer of unknown primary, CUP) 等の固形腫瘍 (105症例) のドライバー遺伝子変異、遺伝子増幅、融合遺伝子等のプロファイリングを構築し解析を行った。34種類の遺伝子変化を検出した。解析後8/105症例は分子標的治療薬を用いた試験治療を受けた。生涯のうちで分子標的治療を受けた固形腫瘍症例群では、分子標的未使用群と比較して良い生存傾向を示した。また腫瘍遺伝子の網羅的解析結果により試験治療や治験治療を受けた症例群は良い生存率の傾向が見られており、固形がんにおける治療標的となる遺伝子変化を同定することの重要性を示した (図4)。プレジジョンメディシンは今後がんの標準的治療となっていくと考えられるが、その実例が次々と検証されていくように感じた。



免疫調節薬の主要な標的タンパク質として同定されたセレブロン (CRBN) は、ユビキチンE3リガーゼ複合体の構成タンパク質である。レナリドミド等の免疫調節薬はCRBNと結合すると、転写因子である Ikaros (IKZF1) あるいは Aiolos (IKZF3) を認識し、その分解をひき起こすことで抗がん活性や免疫調節作用に関与する。レナリドミドは多発性骨髄腫 (MM) に対して高い有効性を示す。一方でレナリドミドに対する治療抵抗性のMM症例が問題となっている。大分大学微生物学講座の伊波英克氏はその機序解明を目的として、MM細胞株(NCI-H929)からレナリドミド抵抗性バリエーションの (NCI-H929LR) を樹立し

た。DNAマイクロアレイ解析よりNCI-H929LRではレナリドミドの投与効果に関わるCRBN・IKZF1/3以外にも、アポトーシス抵抗性遺伝子などの発現変動が確認された (図5)。今後レナリドミド耐性MM症例に対する新たな分子標的の同定が期待できることを示され、聴衆の興味をそそっていた。

分子標的薬が、がんの治療薬として確立された現在、より有効な症例を選択するバイオマーカーの確立が求められている。それぞれの講演者グループの独創性の高い工夫や試みから、その重要性が強く感じられるワークショップであった。

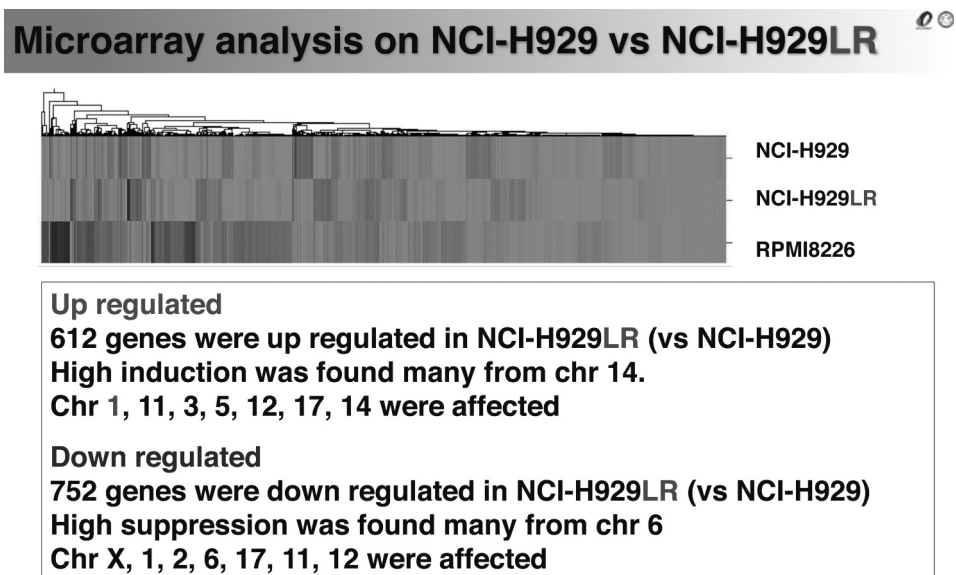


図5





## ワークショップ 6 発がん機構・希少がん

モデレーター 浜本 隆二 (国立がん研究センター研究所  
がん分子修飾制御学分野)  
関 義信 (新潟大学魚沼地域医療教育センター  
血液内科)

新規がんの分子標的治療薬の創生において、がんの本態解明を深めることは必須であり、特に発がん機構の解明は直接分子標的の探索にも繋がり重要である。近年分子医学の発展により、エピジェネティクスを含めがんを対象とした研究領域は拡大しており、またパブリックデータベースも充実してきていることから、多くの情報からいかに真に重要な因子（分子標的）を同定するかが鍵となってきている。また、平成27年3月に厚生労働省健康局に“希少がん医療・支援のあり方に関する検討会”が設置され、今後我が国において希少がん研究を進展させていくことが求められている。その様な背景の中本ワークショップでは、5名の演者にご登壇いただき最新の成果を発表していただいた。

近畿大学の上田らは、8;21染色体転座急性骨髄性白血病でヒストン脱メチル化酵素KDM4Bが高

発現していることに着目して、KDM4Bの白血病分子病態における分子機構の解明を行った。まず、KDM4B欠損マウス由来の骨髄細胞に8;21転座白血病の疾患責任融合遺伝子RUNX1-RUNX1T1 (AML1-ETO)を導入して造血コロニーアッセイを行ったところ、対照マウス由来の細胞に遺伝子導入した場合と比較して、コロニー形成能の有意な低下が認められた。次に8;21転座を有するヒト白血病細胞株において、KDM4Bの発現を抑制した場合細胞増殖の顕著な抑制が観察された。さらに網羅的遺伝子発現解析の結果、KDM4Bの発現低下は疾患責任遺伝子RUNX1-RUNX1T1による標的遺伝子の発現制御を抑制することが明らかとなった。これらの事から、KDM4Bによるエピゲノム制御が、8;21転座白血病の病態に促進的に機能し、治療標的となる可能性が示された (図1)。

KDM4B is highly expressed in acute myeloid leukemia associated with 8;21 chromosomal translocation

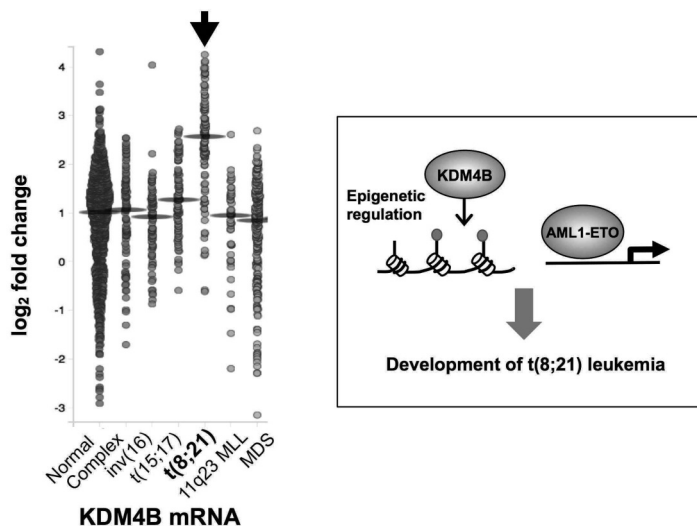


図1

山梨県立中央病院の高岡らは、早期胃がん31症例・進行胃がん8例のがん組織（単発33例、多発6例）を対象として、TCGA・ICGAによって同定された高頻度の変異が見られる58遺伝子の全エクソン解析を行った。また、ミスマッチ修復欠損を免疫染色、マイクロサテライト不安定性をMSI解析で評価した。その結果、344例のTCGAデータと合わせた進行胃がんのデータ解析から、MSI-HighがんはRNF43遺伝子に頻発して変異を認め、その部位は繰り返し配列であった。エクソン領域に繰り返し配列を有する他の遺伝子（PTEN、TGFB2、MLH6、AXIN2等）においても低頻度に変異を認めた。一方、MSSまたはMSI-High早期胃がんにおいては、RNF43遺伝子の変異は認められなかった（図2）。以上の結果から、MSI-High胃がんにおいては、発生初期にミスマッチ修復遺伝子、ことにMLH1遺伝子のDNAメチル化による転写抑制が起き、その後エクソンに繰り返し配列を有する遺伝子座のtrunca-

tion mutationが起こることが推定された。

大阪市立大学の奥野らは、スキルス胃がん患者の腹水からFGFR2の発現を認める細胞株OCUM-14を新規樹立した。細胞株の倍加時間は41.3時間で、ヌードマウスにおける皮下腫瘍形成率は50%であった。OCUM-14はFGFR2、c-Met、IGF-IIR、EGFR及びErbB2の発現を認め、また原発腫瘍及びマウス皮下腫瘍組織にてFGFR2の高発現を免疫染色によって確認した。さらにOCUM-14にFGFR2阻害剤を処理したところ有意に増殖が抑制された。以上の結果、新規スキルス胃がん細胞株OCUM-14はFGFR2シグナルをドライバー分子とし、スキルス胃がんの増殖進展機序の解明に有用な細胞株であることが示唆された（図3）。

千葉県がんセンターの丸らは、Kras活性型変異アレルのコンディショナルノックインマウス由来の子宮内膜細胞を3次元で培養し、レンチウイルスによる遺伝子導入後、ヌードマウス皮下に

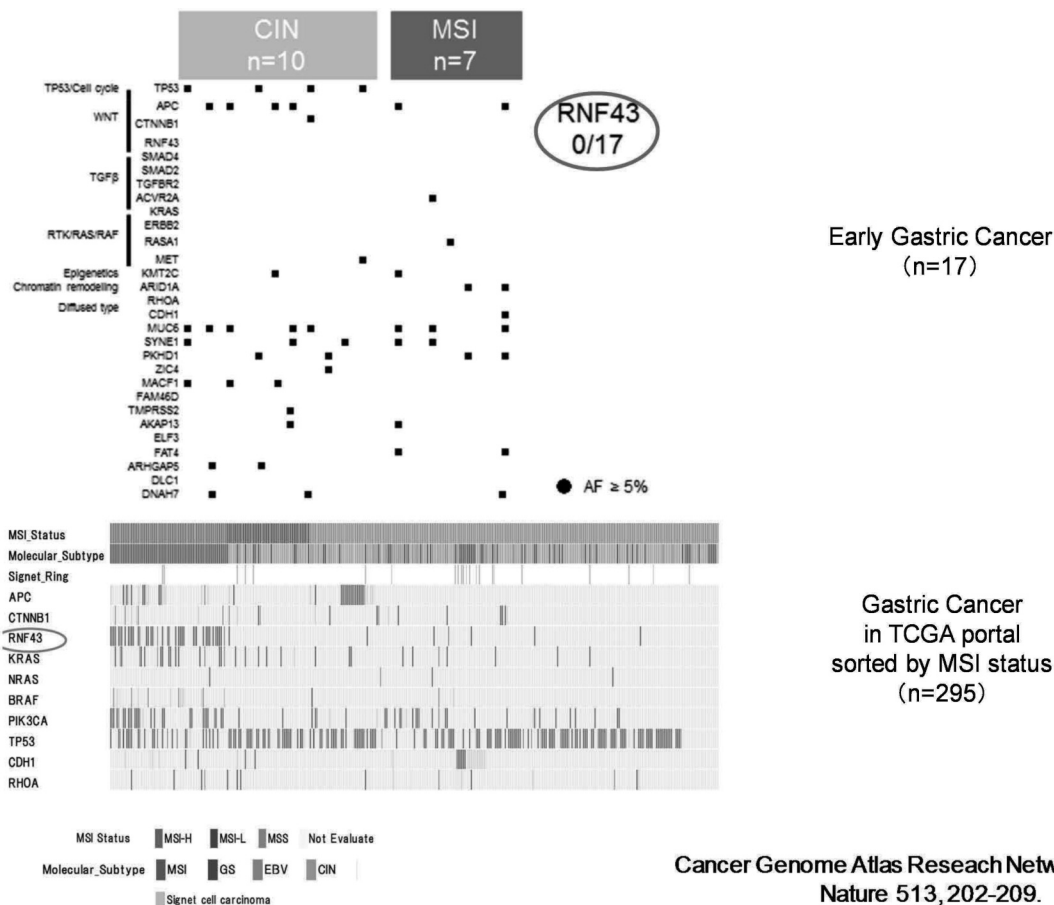
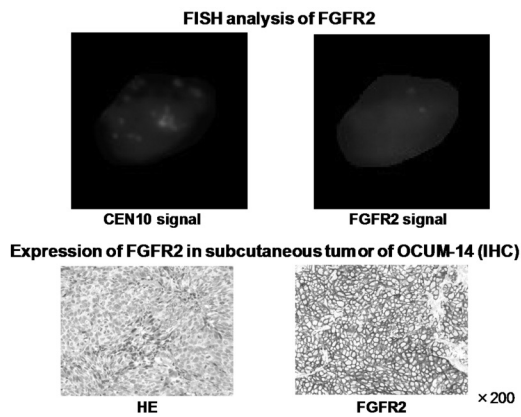


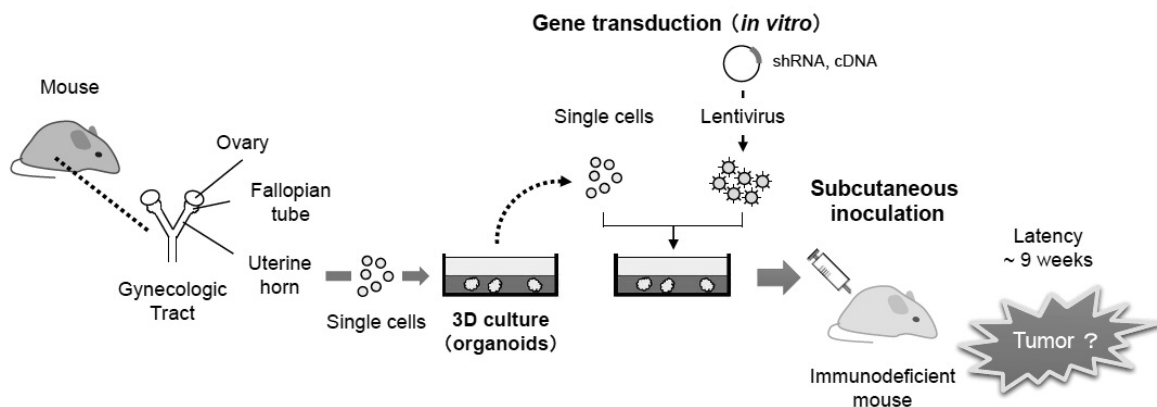
図2

Cancer Genome Atlas Research Network. (2014). Nature 513, 202-209.



- We established a new scirrhous gastric cancer cell line, OCUM-14, with FGFR2 overexpression,
- The mRNA expression of *FGFR2*, *c-Met*, *IGF-IIR*, *EGFR*, and *ErbB2*, was found in OCUM-14 cells.
- FGFR2 overexpression is found in primary tumor and xenograft models by IHC.
- *FGFR2* amplification is found in OCUM-14 by FISH analysis.
- FGFR2 inhibitors significantly decreased the proliferation of OCUM-14 cells.

図3



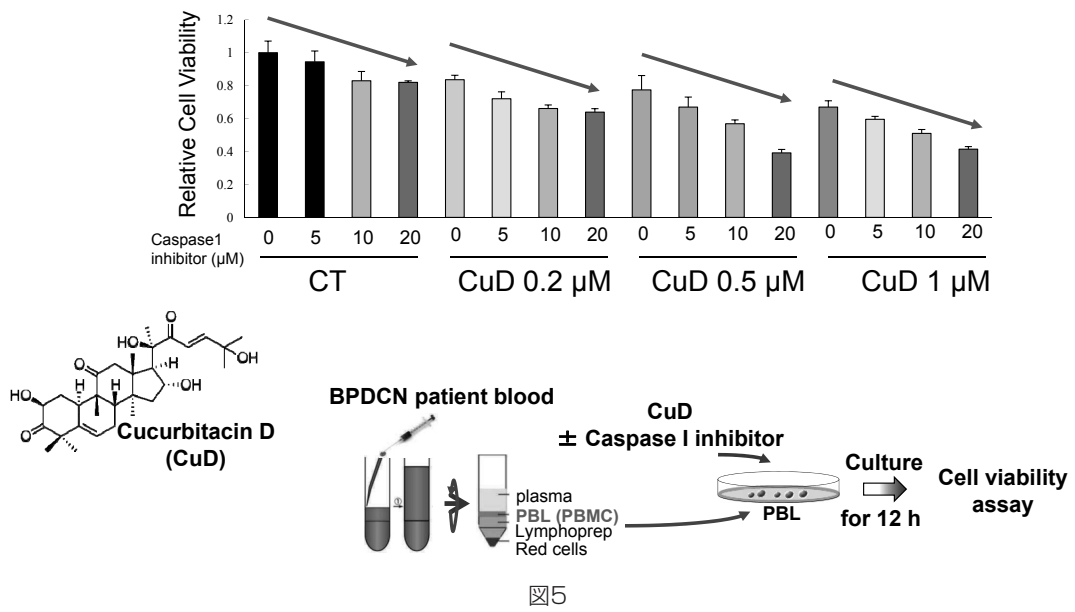
- We successfully transformed endometrial organoids through *in vitro* gene transduction.
- *Kras* activation cooperated with *Cdkn2a* suppression or *Trp53* deletion, leading to development of CS.

図4

における腫瘍形成の有無を評価した。その結果、単独の遺伝子異常では腫瘍形成を認めなかったが、*Kras*活性化と*Cdkn2a*発現抑制でがん肉腫(UCS)が誘導された。UCSの発生頻度は子宮がんの5%を占める希少がんであり、これまで*in vivo*モデルによる報告はなかった。UCSのゲノム解析ではTP53遺伝子変異を高頻度に認める為、*Kras*活性化と*Trp53*欠失による発がん誘導を行った結果、同様にUCSが誘導された(図4)。本手法は簡便に遺伝子異常の組み合わせが評価可能であり、上記のように希少がんが再現された場合には、発がん機構解明や新規治療法開発への応用など、有用性が高いと考えられる。

産業医科大学の吉田らは、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍患者由来の初代培養細胞を用いて、ステロイド骨格を持つ抗がん剤Cucurbitacin D (CuD)の効果を実験系で調べた。その結果、CuDの処理12時間後に細胞死が誘導されることを確認した。吉田らは成人T細胞白血病(ATL)患者に対するCuDの効果にcaspase-1の寄与を明らかにしていた為、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍患者由来細胞にcaspase-1阻害剤を処理したところCuDによる抗腫瘍効果は若干増強された。以上の結果より、抗がん剤CuDによるステロイド療法及びcaspase-1阻害剤との併用療法は芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍に対する治療の第一選択となる可能性が示唆された。

## Caspase-1 enhanced anti-tumor effects of Cucurbitacin D (CuD) on BPDCN cells





## ワークショップ がん微小環境・血管新生・低酸素

モデレーター 大谷 直子 (大阪市立大学大学院医学研究科 病態生理学)  
大石 智一 (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)

がん進展において、がん微小環境は重要な役割を担っている。がんの増殖は、がん細胞自身の増殖シグナルだけでなく、がん組織に存在する栄養血管や間質細胞によって支えられている。また、がん組織の中心部に近づくと低酸素状態に陥るが、そこではHIF-1が活性化し、がん細胞の増殖を助けている。このことから、がん周囲の微小環境を標的としたがん治療法開発も行われており、がん微小環境のさらなる解明は急務である。

本ワークショップでは「がん微小環境・血管新生・低酸素」というテーマで、興味深い5演題の発表があった。以下に概説したい。

W7-1 愛知県がんセンター、青木正博先生より「Apc変異マウスの腸管腫瘍形成におけるMyD88の役割の解析」。まず、マウスの腸管由来のオルガノイドを用いて、IL-1 $\beta$ がJNK-mTORC1の経路を活性化を引き起こすことが報告された。また、腸管上皮細胞特異的MyD88のノックアウトマウスを用いた解析から、免疫細胞由来ではなく腸管上皮細胞のMyD88の欠失がAPC変異細胞の細胞死を誘導することが報告された。これはMyD88とAPCの組み合わせで合成致死の可能性を示す、興味深い結果であった。

W7-2 京都大学大学院薬学研究科、李雪氷先生より「UCHL1-HIF-1経路を指向した分子標的抗癌剤開発研究」。李先生らは、UCHL1(ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1)がHIF-1のアクチベーターであることを見出しており、UCHL1-HIF-1経路を抑制する薬剤をスクリーニングした。その結果、LDN57444という化合物がUCHL1のイン

ヒビターとして同定され、乳がん細胞を使った系で腫瘍抑制効果があることを報告した。UCHL1の存在が前提であるため、がん細胞でUCHL1の変異がないのか、モデレーターから質問があった。変異の割合は不明であるが、少なくとも乳がん細胞の系では、UCHL1陽性細胞ではUCHL1-HIF-1経路の抑制が効果があるとの回答だった。

W7-3 微生物化学研究所・沼津支所、小野寺威文先生より「栄養飢餓選択的細胞毒性を示すAuranofinの作用機序」。小野寺先生らは、がん組織が低栄養・低酸素状態に曝されていることに着目し、特に低栄養環境下で細胞毒性を示す化合物を探索した。その結果、慢性関節リウマチの治療薬として使われているAuranofin (AF)を見出した。AFはチオレドキシシン還元酵素 (TrxR) を阻害することにより、がん細胞の抗酸化力を低下させる作用が知られている。実際に低栄養環境下において、AFはヒト膵がん細胞に対し、細胞内のTrxR活性を顕著に抑制した。それに伴った抗酸化機構の破綻により活性酸素種が増大し、アポトーシスが誘導される可能性を報告した。

W7-4 東京大学、村山貴彦先生より「がん関連線維芽細胞由来液性因子によるがん幹細胞様細胞の維持」。がん幹細胞は、がんの治療抵抗性や再発に深く関与するが、近年その性質が周囲のがん微小環境によって維持されていると考えられている。村山先生らは、がん微小環境に主に存在するがん関連線維芽細胞(CAF)に着目して分泌因子の影響を調べ、CAFから分泌される顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)や顆

粒球コロニー刺激因子(G-CSF)が乳がん細胞のがん幹細胞性維持に寄与することを報告した。

最後にW7-5 九州大学、渡公佑先生より「血管内皮細胞におけるNDRG1はVEGF/VEGFR2/PLC $\gamma$ 1シグナルを特異的に活性化する-腫瘍血管新生抑制の有用な標的となるか?」。渡先生らは、細胞の増殖や分化に関与するNDRG1(N-myc downstream regulated gene-1)のノックアウトマウスが野生型マウスと比較してVEGF誘導の血管新生能が有意に低下しているのに対し、FGF-2誘導の血管新生能は不変であることを、マウス角膜と大動脈リングを用いたアッセイによって見出した。この機構を検討した結果、血管内皮細胞におけるNDRG1はVEGF刺激によりPLC $\gamma$ 1と複合体を形成し、活性化VEGFR2へと移行することでPLC $\gamma$ 1を活性化し、さらに下流のERK活性を介して血管新生誘導につながることを示した。これらの結果から、NDRG1の抑制は腫瘍血管新生の阻害につながり、がんの有望な治療標的となる可能性を報告した。

以上のように、本ワークショップではすべての演題が新規がん分子標的治療の開発につながる可能性を有し、大変興味深いものであった。会場での活発な質疑討論からも、この分野の注目の高さを実感できた。がんをとりまく多様な微小環境の理解が進み、同環境を標的としたがん分子標的治療薬の開発につながることを期待したい。



## ワークショップ 8 がん遺伝子・がん抑制遺伝子

モデレーター 片桐 豊雅 (徳島大学先端酵素学研究所  
ゲノム制御学分野)

和田 守正 (長崎国際大学薬学部 分子生物学研究室)

次世代シーケンス解析をはじめとしたゲノム解析技術の革新により、がんの発生、進展において直接的に重要な役割を担う、多くのがん遺伝子、がん抑制遺伝子を含むがん関連遺伝子の異常が相次いで同定されてきている。本ワークショップでは、がん遺伝子、がん抑制遺伝子の機能解析に基づいた新たな治療薬の開発、がん発症・進展機構の解明に取り組んでいる5つのグループにて発表が行われた。

京都府立医科大学の渡邊らは、ケミカルバイオロジー解析を通じて、エストロゲン受容体陽性乳がんの細胞増殖を抑制し、多くのがん細胞において過剰発現が認められるがん遺伝子cyclin D1の発現を抑制をするゴマ油の抽出成分のセサミノールを見いだしており、その抑制の分子機構について検討した。まず、乳がん細胞においてセサミノール結合タンパク質としてミトコンドリア内膜に局在するANT2 (adenine nucleotide translocator 2) を同定した。siRNAを用いたANT2の発現抑制はcyclin D1のmRNAレベルでの発現抑制を認めたことから、セサミノールはミトコンドリア内膜にてANT2の機能を阻害することでcyclin D1の発現を制御していることを示唆した。さらに、ANT2結合タンパク質としてtroglitazoneも同定し、troglitazoneもANT2の機能阻害によって、cyclin D1のmRNAレベルでの発現抑制を認めることを明らかにした。これらANT2機能阻害薬はcyclinD1過剰発現する多くのがんにおける新たな治療薬となることが期待される。

国立がん研究センターの町野らは、公共のがん次世代シーケンスデータベースの解析を通じ

て、高異型度卵巣漿液性がんにおいて高頻度の発現低下を認め、かつ発現低下が予後不良を認める細胞極性制御キナーゼとして知られるMARK3遺伝子に着目し、その機能解析を行った。MARK3の過剰発現は細胞増殖の抑制効果を認めること、また、新たな基質タンパク質として細胞周期関連タンパク質CDC25Bを同定し、そのリン酸化部位決定することで、MARK3がCDC25Bを負に制御することを明らかにした。さらに、MARK3はHippo-pathwayを促進することで多種のケモカインのmRNAレベルの発現を抑制することを報告し、MARK3ががんの微小環境制御にかかわることを明らかにした。

鹿児島大学の河原らは、p53の新たな活性化機構として核小体ストレス応答に着目し、p53の活性化を導く、核小体ストレス応答誘起薬剤の開発について検討を行った。核小体ストレス応答を特異的に検出するレポーターシステムを開発し、それに基づいた20万もの化合物ライブラリーのスクリーニングを行った。詳細な機能解析を通じて、核小体ストレス応答特異的に野生型p53依存性の抗腫瘍効果を認め、正常細胞では抑制効果を認めない11種のシード候補化合物を同定した。これらは、核小体ストレス応答エフェクター因子RPL11の発現の高いヒトリンパ腫や骨肉腫において高い増殖抑制効果を認めた。今後、p53遺伝子に変異の認めない癌腫を対象に、核小体ストレスを惹起することで、野生型p53の抑制活性を通じて腫瘍化抑制を導くことができる新たな治療薬となることが期待される。

九州大学の増田らは、大腸がん早期に生じる7

番染色体短腕（7p）の増幅に注目し、7pに存在するDDX56について解析を行った。TCGA（The Cancer Genome Atlas）データベース等により、7pコピー数増加とDDX56の発現が正に相関することを見出し、九大の大腸がん症例の解析により、発現が遠隔転移や予後等と正に相関することを明らかにした。次に、GSEA（Gene Set Enrichment Analysis）により細胞周期と相関することを見出したので、RNAi法によりDDX56発現を抑制したところ、増殖能が低下すること、WEE1とLIG4のスプライシング・バリエントが増加すること、を明らかにした。DDX56はスプライシングに関与することが知られているので、今回の結果は理屈に合う。今後、WEE1とLIG4のスプライシング・バリエントが増殖阻害を引き起こすか否かなどのさらなる解析がなされ、DDX56が大腸がん早期マーカーや分子標的となることが期待される。

徳島大学の松下らは、予後不良として知られているホルモン受容体とHER2陰性のトリプルネガティブ乳がん（TNBC）で、高頻度に発現更新が見られるRHBDL2遺伝子に注目した。TCGAデータベースにより、RHBDL2発現と予後との相関を見出し、TNBC細胞株でRHBDL2発現を抑制すると、細胞増殖、スフェロイド形成、遊走能が低下することを明らかにした。次に、ショットガンプロテオミクス解析によりRHBDL2結合タンパク質を検索したところ、グルタミンの輸送に関わるSLC1A5が同定された。機能解析の結果、RHBDL2は小胞体膜上でSLC1A5のN型糖鎖付加に関与することによってグルタミン取り込みを促進し、TNBC細胞株の増殖を促進していることが示唆された。抗RHBDL2抗体などを利用した、新規TNBC治療薬の開発につながることを期待される。

今回の演題では、1つの分子標的の多様な機能、1つの作用薬の多彩な作用点、が明らかにされ、ピンポイントで作用を狙う従来の分子標的薬に加え、広義の分子標的薬という概念を考える意義があるかもしれない、と感じさせるセッションであった。





## ワークショップ 9 がん幹細胞/不均一化

モデレーター 平尾 敦 (金沢大学がん進展制御研究所)  
秋永 士朗 (アキュルナ株式会社)

がんの不均一性を理解することは、がんの診断や治療法の開発に極めて重要である。自己複製能と多分化能を有する少数のがん細胞が存在しており、この細胞が起源となつてがん細胞を供給し、腫瘍組織全体を構成するという「がん幹細胞モデル」は、がん不均一性の明確な説明として注目された。しかし、一方で、幹細胞様の細胞が、そうでない細胞から生まれるという現象も示され、がんにおいては、幹細胞特性(ステムネス)が動的に変化することも示されてきた。このように、がん幹細胞に関する概念には議論があるところであるが、様々ながん種において、その悪性化とステムネスには明確な関連があることを示すデータは確実に蓄積されつつある。さらに、幹細胞の未分化性や自己複製を制御する分子の発現や活性は、がん細胞の増殖性、治療抵抗性、転移能など機能的にも重要であることも知られ、ステムネスに着目した研究は、分子標的治療開発に有用なアプローチであるといえる。本ワークショップでは、がんにおける幹細胞形質や特性に着目した研究成果に関して5題の発表があった。

がん研究会がん化療センターの張らは、ヒト大腸がんにおいてがん幹細胞様のCD44陽性細胞亜集団の増殖がタンキラーゼと呼ばれるポリADPリボシル化酵素の阻害剤によって強く抑制されることを見出した(図1)。タンキラーゼ阻害剤は $\beta$ -cateninの分解因子であるAxin2の細胞内での蓄積を誘導し、 $\beta$ -catenin量の低下を誘導することが報告されているが、この反応はCD44陽性細胞でも陰性細胞でも全く同等であることが判明し

た。さらにsiRNAを用いて $\beta$ -cateninの発現を抑制した場合、CD44陽性陰性に関わらず同様な増殖抑制作用が観察された。したがって、タンキラーゼ阻害剤によるCD44陽性大腸がん細胞選択的な増殖抑制作用は、WNT/ $\beta$ -catenin経路以外の作用に起因することが示唆された。さらに、網羅的な遺伝子解析の結果、幹細胞関連因子の特定に至った。本研究成果は、大腸がんの治療戦略を考える上で重要な知見となると考えられる。

東京大学の山崎らは、慢性骨髄単球性白血病(CMML)患者からiPS細胞を作製し、さらに血液細胞への分化を誘導することによって、CMMLの疾患モデルを構築した。このiPS由来の疾患モ

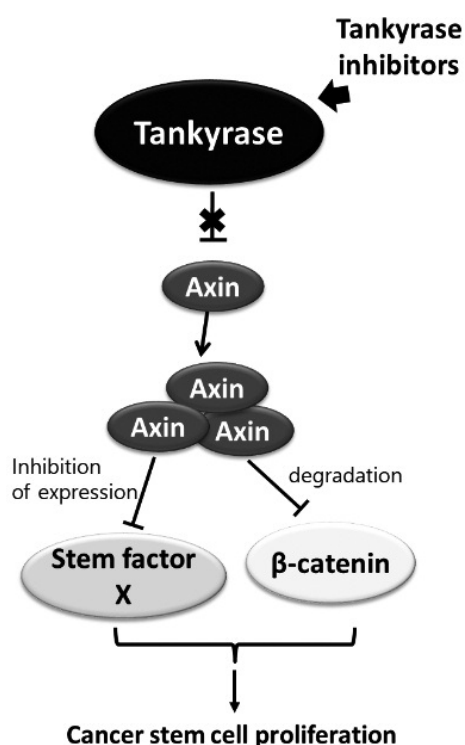


図1 大腸がん幹細胞のタンキラーゼ阻害剤感受性の分子機構

デルを用いて遺伝子発現解析およびDNAメチル化解析を実施した結果、正常の造血幹細胞と比較して、CMMLにおいてSLITRK4の発現が顕著に高まっていること、さらに本分子がiPSからCMMLを形成する局面で重要な役割を果たしていることを見いだした。このように、疾患iPSを用いることにより、白血病の発生や悪性化に重要な因子を特定することが可能であることが判明した。

九州大学の内海は、前立腺癌細胞株を対象にミトコンドリア呼吸鎖と幹細胞の形質についての成果を発表した。細胞をスフェロイド様の培養条件に置くと、ミトコンドリアの酸化的リン酸化の亢進とともに、がん幹細胞様の形質、すなわち幹細胞マーカーや抗がん剤の耐性を示すようになり、ミトコンドリア活性が未分化性に重要な役割を果たしていることが示唆された。

そこで、ドキシサイクリンによりミトコンドリア呼吸鎖を阻害することで、小胞体ストレスを介したアポトーシスが誘導されることを見いだした。このことから、幹細胞特有のミトコンドリア機能を標的にすることにより、効果のあるがん治療法の開発が可能となると考えられた(図2)。

がん研究会がん化療センターの馬島らは、がん幹細胞のマーカーとして知られるCD44スプライシング亜型(CD44v)陽性細胞を標的とする化合物を探索する目的で、彼らが独自に構築したデータベースJFCR\_LinCAGEを用いてin silicoでの探索を行った。具体的にはCD44v陽性胃がん細胞株選択的なシグネチャーを取得し、これとJFCR\_LinCAGE遺伝子シグネチャー群との類似性をスコア解析することにより、CD44v陽性細胞に特徴的な遺伝子群の発現を低下させる化合物を同

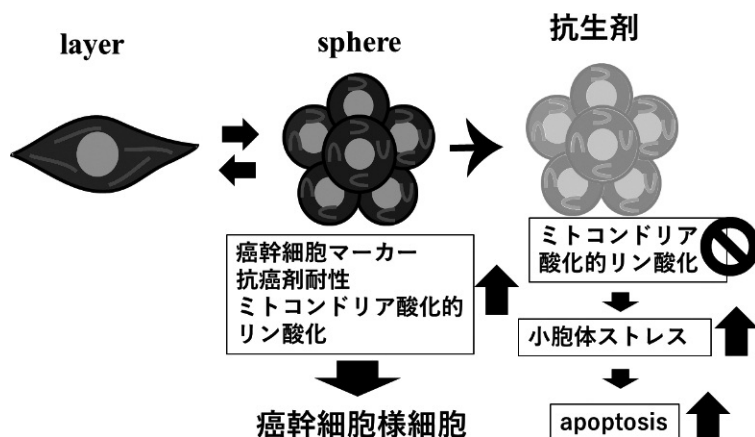


図2 がんの幹細胞形質とミトコンドリア活性

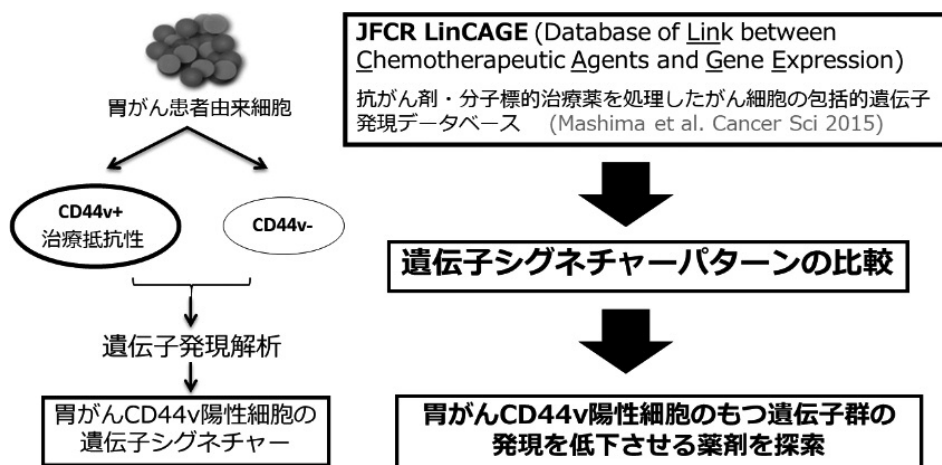


図3 In silico 解析による胃がんCD44v陽性細胞を標的とする薬剤の探索

定した。同定された候補化合物のうち、EGFR阻害剤がCD44v陽性細胞を標的とする活性を有する可能性が示唆され、同剤が胃がんの動物モデルにおいてSN38或いは5-FUに対する薬剤耐性を解除することを明らかにした。CD44v陽性細胞は治療抵抗性深く関与することから、本in silicoスクリーニング法が治療抵抗性細胞を標的とする新たな薬剤の抽出に有用である可能性が示唆された。

がん化療センターの三嶋らは、多発性骨髄腫(MM)患者の末梢循環腫瘍細胞(CTC)と、同時に採取された骨髄穿刺後MM検体の全エクソン解析を実施し、CTCと骨髄穿刺腫瘍のバリエーションについての研究成果を報告した。三嶋らは、以前の研究で、CTCと骨髄穿刺腫瘍のバリエーションが極めて高い相同性を示すことを報告している。今回、MMの進行に伴う病巣の拡大時におけるク

ローン構造の遷移についての知見を得る目的で、異種移植マウスモデルにおいて、多色蛍光標識細胞或いはDNAバーコード細胞を用いて、同一個体内の複数の骨髄領域とCTCクローン構造の解析を実施した。その結果、複数の転移骨髄部位間のクローンの種類および構成に高い相同性が認められた(図4)。以上の結果は、MM患者のゲノム情報の解析にCTCを用いることの正当性を強く示唆しており、各種の薬剤で治療後に再発を繰り返すMMのprecision medicine開発にCTCが応用出来る可能性を示す結果であった。

以上のように、本ワークショップでは、幹細胞という観点で、標的分子の特定やスクリーニングなどの最新の成果が発表された。本研究領域の益々の発展が、がん医療の向上への一助となることを期待する。

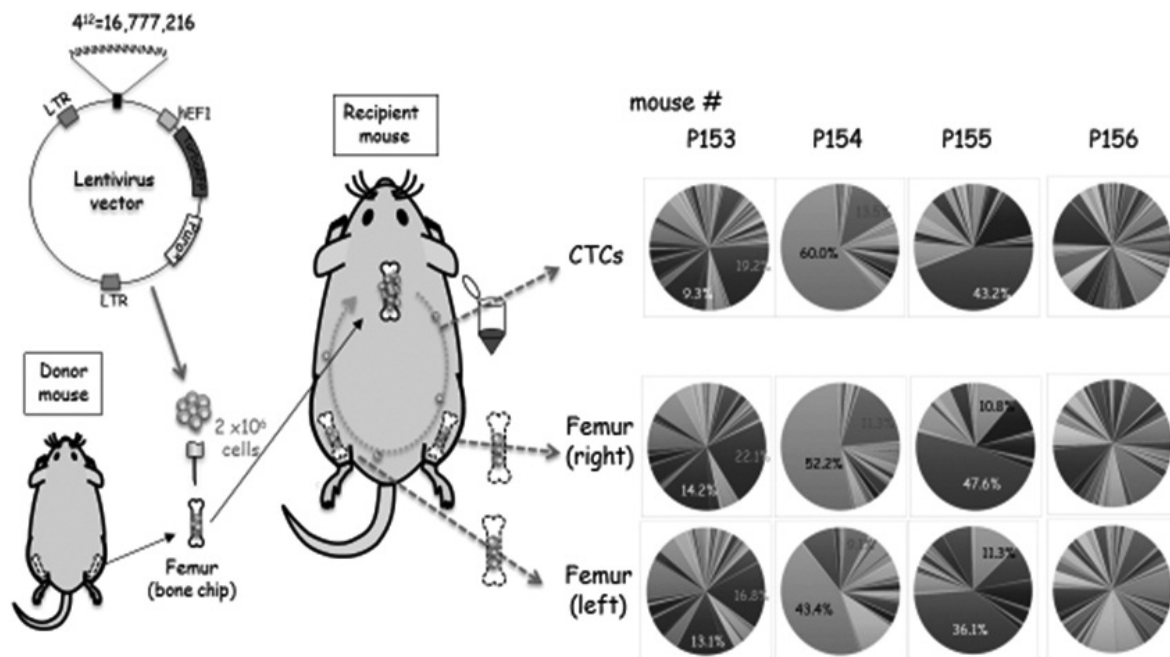


図4 MM患者サンプル異種移植マウスモデルにおけるクローン解析



## ワークショップ 10 耐性因子・感受性因子

モデレーター 向田 直史 (金沢大学がん進展制御研究所)  
馬場 英司 (九州大学大学院医学研究院  
九州連携臨床腫瘍学講座)

分子標的薬のみならず、化学療法剤において、薬剤に対する耐性が、長期投与後のみならず投与以前に起き、これが薬物治療の効果を大きく低下させている。したがって、今後の薬物治療法の効果の改善には、薬剤耐性過程の解明に基づき、新たな治療戦略の開発が望まれている。本ワークショップでは、新たな治療戦略の開発につながる、薬剤の耐性機構に関する、*in vitro*での研究から臨床検体を用いた研究までの幅広い分野での研究成果が発表された。

近年の癌ゲノミクス研究の進歩から、同一がん組織内の癌細胞がゲノム・レベルでheterogeneityを示すことが明らかとなってきている。金沢大学の西山明宏氏はerlotinibに引き続き、osimertinibにも耐性となった肺腺癌症例の耐性獲得機序について報告した。この症例では、L858R陽性肺腺がんの切除9か月後に、肺内・脳・骨転移にて再発し、erlotinibの投与によって約6か月はコントロールされていたが、脳転移が増悪した。血漿セルフリーDNAの解析でEGFR exon20 T790M変異を新たに検出し、osimertinibによる治療を行ったにもかかわらず、投与開始1か月にて多発性骨転移が増悪した。この症例の第7頸椎転移巣から樹立されたosimertinib耐性細胞株の解析から、MET遺伝子の増幅がosimertinib耐性獲得の原因であることが明らかとなった。さらに、この患者の剖検時の検討で、L858R変異が原発巣・脳・頸椎・腰椎の腫瘍にて検出されたのに対して、T790M変異は腰椎から、MET遺伝子増幅は脳・頸椎にのみ検出されており、同一患者において転移臓器により変異が異なる可能性が実証

された。

乳がん全体の約10から20%を占めるtriple-negative乳がん(TNBC)の治療薬として、微小管重合阻害剤であるeribulinなどが一般的に使われている。京都大学の田中直氏は、他の微小管重合阻害剤であるnocodazole・colchicineとは異なり、eribulin処理によってTNBC細胞株での上皮細胞接着分子EpCAM発現が転写レベルで亢進することを報告した。さらに、TNBC細胞株のマウスへの移植モデルに対して、eribulinを投与すると、癌細胞においてEpCAM発現が亢進することを免疫染色で確認した。一方で、EpCAM発現を抑制した乳癌細胞株は、*in vitro*のみならず、マウスへの接種時においても、eribulin処置によって細胞死が増強された。以上の結果から、EpCAMの発現亢進がeribulinの抗腫瘍効果を減弱させている可能性が示唆された。

ウェルカムトラスト・サンガー研究所の遊佐宏介氏は、CRISPR-CAS9システムを応用して、自身で確立したCRISPR-KOスクリーニング法を用いた、PTEN欠損TNBC細胞株でのPI3Kβ阻害剤・AKT阻害剤の耐性・感受性機構の解析結果について報告した。PI3Kβ阻害剤ではINPPL1・INPP4A欠損によるPIP3・PIP2が蓄積する結果、AKTの再活性化が起き、耐性が誘導された。一方AKT阻害剤に対しては、TSC1・TSC2・SKT11欠損によるmTORC1の再活性化によって、耐性が誘導された。これらの経路以外に、アポトーシス関連遺伝子が、PI3Kβ阻害剤・AKT阻害剤に対する感受性を亢進させる因子として同定されたことも報告した。

がん研究会の赤塚明宣氏は、small GTPaseの一つであるARF1の活性化抑制を介してゴルジ体機能を阻害する、新規抗がん物質M-COPAに対して耐性を示す細胞株での耐性機構について検討した。その結果、M-COPA耐性株ではARF1の活性化に関与するGEFの1つに変異が検出され、この変異を導入した細胞株はM-COPAのみならず他の既存のゴルジ体阻害剤である brefeldin A・Golgicide Aに対しても耐性を示すことが明らかとなった。その一方で、他のゴルジ体阻害剤やチューブリン阻害剤には耐性を示さなかった。これらの結果から、今回検出されたGEF変異はM-COPA・brefeldin A・golgicide Aに対する耐性化に選択的に関与していると考えられた。

近畿大学の河本雄一氏らは、adriamycin耐性多発性骨髄腫細胞株RPMI8266/ADMを用いて、adriamycin耐性機構に関与するシグナル伝達経路について検討した結果を報告した。親株に比べて、耐性株ではERK1/2・Akt・NF-κBの活性化が亢進し、Bim発現が低下していた。さらにこれらのシグナル経路の阻害によってBimの発現増加が認められる一方で、Bim発現を抑制した親株がadriamycinに対して耐性を示した。以上の結果から、RPMI8266/ADM株のadriamycin耐性にはERK1/2・Akt・NF-κBの活性化によるBimの発現低下が関与していることが示唆された。



## ワークショップ 11 バイオマーカー II ・リキッドバイオプシー

モデレーター 松阪 諭 (筑波大学医学医療系  
臨床研究地域イノベーション学)  
富樫 謙一 (ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社)

がん研有明病院血液腫瘍科の西村らは、原発性中枢神経リンパ腫において、MYD88L265Pの体細胞変異率が高いことより、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) の中枢神経再発の予後指標として、MYD88L265P変異に注目して解析を行い、MYD88 L265P変異がDLBCLの中枢神経再発に重要であることを報告した。

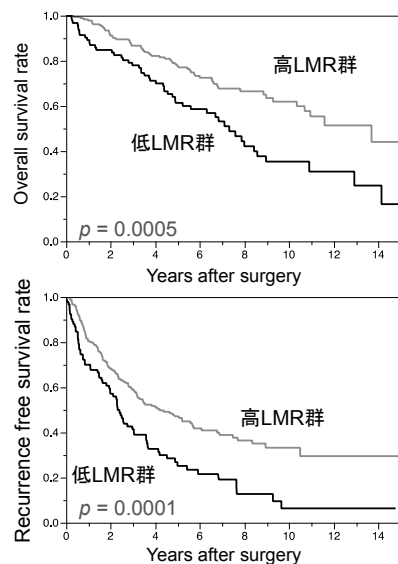
九州大学消化器・総合外科の伊藤らは、肝細胞癌におけるリンパ球-単球比 (LMR) に関して検討を行い、低LMR症例は悪性度と関連し予後不良であること、更にPD-L1発現症例では有意にLMRが低いことを報告した。肝細胞癌の免疫療法におけるLMRは、有効なバイオマーカーになるかについて今後の検討が期待される。

アボットジャパン (株) 中川らは、神奈川県がんセンター越川らとの共同研究において、基底膜の主成分であるラミニン332を構成するラミニ

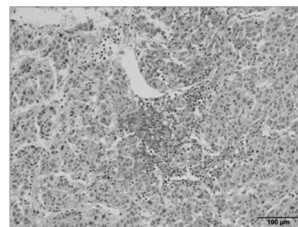
ン $\gamma$ 2鎖の特異抗体を世界で初めて樹立し、全自動発光免疫測定機に本特異抗体を搭載した測定法を確立した。 $\gamma$ 2単鎖が早期肝癌 (ステージI) 血清で健常人のそれと比較して有意に発現亢進することを報告した。 $\gamma$ 2単鎖は早期肝癌診断の有用な指標となることが示唆され、他の癌腫を含めた今後の解析が期待される。

順天堂大学大学院の永田らは「転移性腎細胞癌患者の血中循環腫瘍細胞におけるPD-L1発現の解析」と題して発表した。分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬による治療アルゴリズムの決定においては腫瘍の分子プロファイリングが重要であるが、一部の腫瘍組織のみを対象とした検査では、腫瘍の不均一性 (Tumor heterogeneity) のため適切なプロファイリングは難しく、また、病勢の進行や治療に伴う分子プロファイルの動的変化を経時的にモニターする

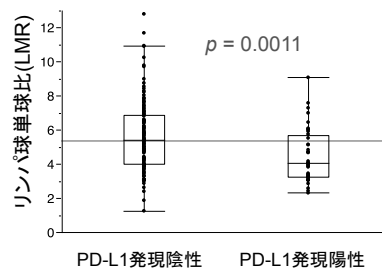
リンパ球単球比(LMR)と肝細胞癌の予後



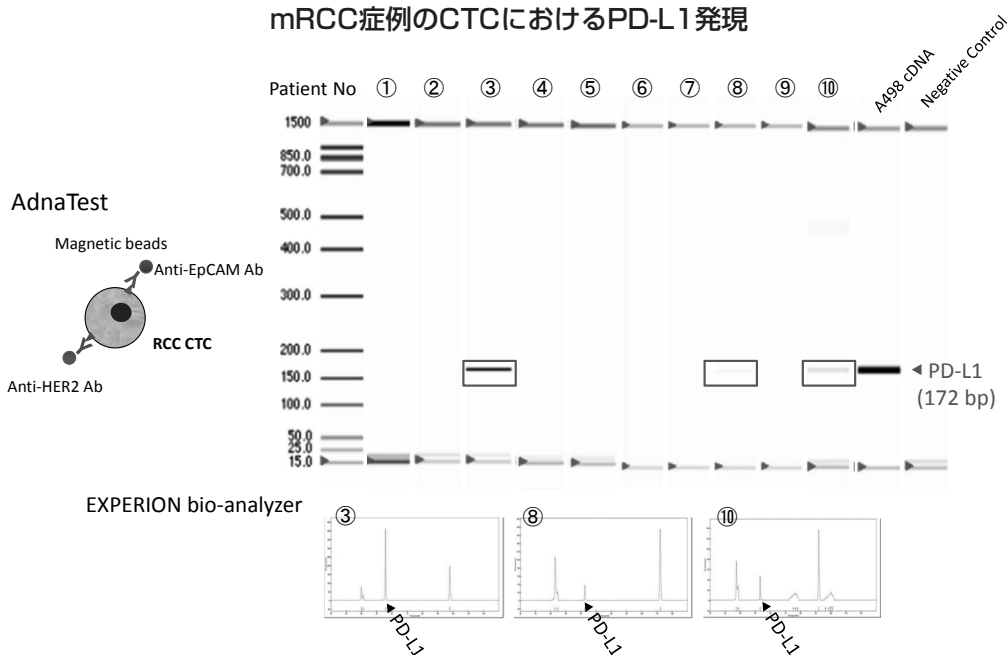
肝細胞癌におけるPD-L1発現



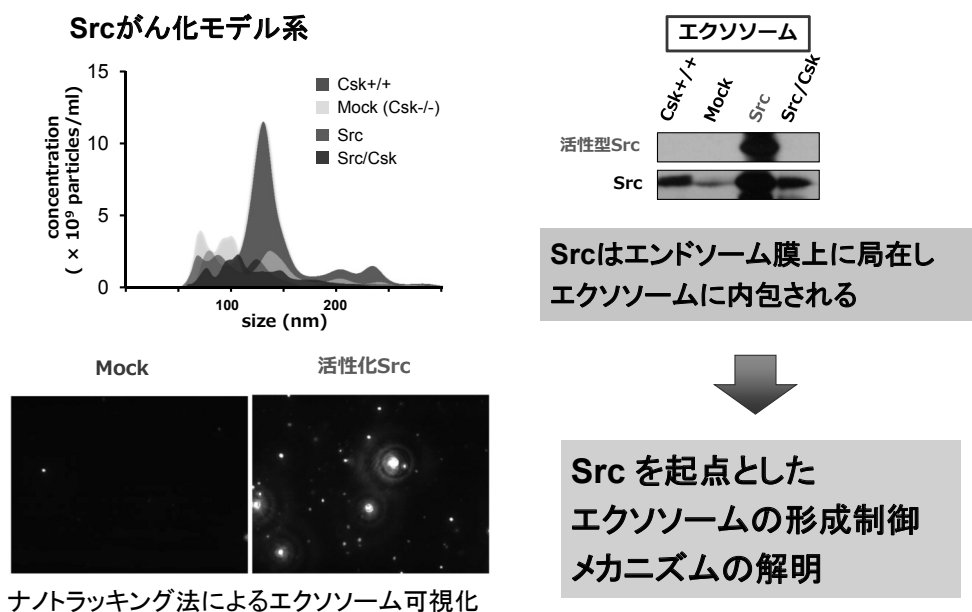
PD-L1発現とLMRとの関係



## mRCC症例のCTCにおけるPD-L1発現



## Src活性依存的なエクソソームの分泌亢進



ことは侵襲性の点で困難である。リキッドバイオプシーの一つである血中循環腫瘍細胞 (Circulating Tumor Cell: CTC)は低侵襲であり、また腫瘍の不均一性の影響を受けにくいことから実臨床における腫瘍分子プロファイリングの材料として期待されている。演者らは、転移性腎癌患者から採取したCTCについて25例中7例(28%)でPD-L1発現を確認し分子発現解析が可能であることを示した。さらに、分子標的薬による治療

過程においてPD-L1の発現が消失した症例を示し、モニタリングにおけるCTCの可能性について示唆した。治療効果の予測・判定にCTCが使用可能であるかについて今後の検討が待たれる。

愛知県がんセンター研究所の小根山らは「がんシグナルによるエクソソーム形成克進メカニズム」と題して発表した。エンドソーム由来の細胞外分泌小胞であるエクソソームは、様々なタンパク質や、mRNA、miRNAが含まれており、

細胞間のコミュニケーションツールとしての役割があることが明らかとなってきた。特に、がん等の疾患ではその分泌量及び内包分子が変化することから、エクソソームの分泌制御はがんに対する新たな治療標的となる可能性が期待されている。演者らは、これまでにがん原遺伝子産物のc-Srcがエクソソーム形成制御に関与することを発見しており、さらにエクソソーム内のSrc結合たんぱく質の網羅的解析からESCRT関連タンパク質であるALIX同定し、SrcとALIXの相互作用の喪失がエクソソームの形成を著しく抑制することを示した。興味深いことに、がん化した細胞においてALIXをノックダウンすることでがん形質が失われることを明らかにし、Src-ALIXを介したエクソソーム分泌ががん形質の維持に重要である可能性を示唆した。がんにおけるエクソソーム分泌制御の解明と治療標的としての可能性に期待したい。





## ワークショップ 12 がん代謝

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

永澤 秀子 (岐阜薬科大学 創薬化学大講座 薬化学研究室)

「エネルギー代謝のリプログラミング」ががんのホールマークとして提唱され、Warburg効果を越えたその複雑な全容の解明が進む一方で、がんの代謝を標的とする様々な治療法の開発も期待される。今回以下の4題が発表された。

谷口ら(大阪医科大学)は、スプライサー遺伝子のPTBP1による腫瘍のエネルギー代謝調節機構について報告した。PTBP1は種々の腫瘍で発現が亢進しており、PTBP1によって、Warburg効果の成立に必須とされるピルビン酸キナーゼのスプライシングバリエントであるPKM2の発現が増強される。PTBP1の発現抑制に関わるmicroRNA群に着目し、miR-124、-133bに焦点をあてて解析を行った。これらのmiRNAは、PTBP1をサイレンシングしてPKM2の発現を抑制することが知られる。腫瘍細胞では、これらのmiRNA群の発現が低下しており、その結果PTBP1の発現が亢進し、PKM2優位となり、解糖系が亢進して増殖が促進されていることを明らかにした。一方、腫瘍細胞で、PTBP1の遺伝子サイレンシングにより腫瘍の増殖が抑制されることも示した。近年miRNA創薬が注目されており、PTBP1関連miRNAは有望なシーズと考えられ、エネルギー代謝制御によるがん治療への展開に期待が持たれる。

小林ら(理化学研究所)は、先にWarburg効果制御物質を目指したライブラリースクリーニングにより見出したCG56618の作用機構解析を行った。本化合物は腫瘍のエネルギー代謝を解糖系からミトコンドリア呼吸にシフトする効果を有する。今回、メタボローム解析等により、CG56618がホスホフルクトキナーゼ1(PFK1)を、

基質のfructose 6-phosphateと競合的に阻害することを明らかにした。一方、PFK1ノックアウト細胞ではCG56618の効果が認められなかったことから、CG56618は細胞レベルでもPFK1の阻害を介して代謝を制御することを示した。さらに、本化合物の酸素呼吸促進作用の機構として、PFK1活性に依存してAMPKが活性化され、脂肪酸分解が亢進し、酸素消費速度が増加することを見出した。このように、CG56618を用いてPFK1ががん細胞のWarburg効果に重要な役割を果たすことが明らかになり、新たな創薬標的候補としても注目される。

天野ら(近畿大学)は、テロメアの機能障害ではミトコンドリアの機能不全も起こり、これらの異常は一致して老化や肝臓の線維化を促進することに注目してテロメラーゼ欠損(TKO)マウスを用いて解析した。テロメアの機能障害はSirtuin遺伝子群の発現を抑制すること、TKOマウスの肝臓におけるSirtuin遺伝子群の発現が転写や3' UTRを介した翻訳制御、および翻訳後修飾の段階でp53依存的に抑制されていることを示した。老化やテロメアの損傷は、肝線維化を促進する。実際、肝障害モデルTKOマウスでは線維化が顕著に促進されたが、肝障害を誘導したTKOマウスと野生型に対し、ニコチンアミドモノヌクレオチドを投与してSirtuin活性促進を行うといずれのマウスにおいても肝線維化が抑制され、ミトコンドリア関連遺伝子の発現の抑制が回復した。以上のことから、Sirtuinの遺伝子発現がテロメアの下流標的因子であり、Sirtuinを活性化させるとミトコンドリア機能が回復し、テロ

メア依存的な肝障害を予防できることを明らかにした。慢性肝障害などを含む疾患治療への展開も期待される結果である。

増井らは（東京女子医大）すでに、細胞内代謝に重要な分子であるmTOR (mammalian target of rapamycin) 複合体の一つmTORC2が悪性脳腫瘍の代謝を活性化することを明らかにしてきた。今回mTORC2が、がん細胞のエピジェネティクス変化および細胞生存を促進する可能性について膠芽腫の臨床検体と細胞株を用いて検討して、mTORC2がアセチル化のドナー基質であるアセチルCoAの核内濃度を制御するとともに、ヒストンアセチル化の修飾酵素であるピルビン酸脱水素酵素 (PDH) の核内移行も制御することで、ヒストンアセチル化が促進される新規の病態を明らかにした。さらには、このヒストンアセチル化の変化を介して、鉄代謝に関連する分子の発現が亢進し、がん細胞の生存に働くことから、がん細胞においては、mTORC2を介して、糖代謝と鉄代謝の間にクロストークが存在する可能性が示され、エピジェネティクスおよび鉄代謝に介入する新たな治療法の可能性が示唆された。

上記のように本ワークショップではがんでの多彩な代謝変化の解析結果とともに、新しい治療方法の開発の方向性が示された。



## ワークショップ 13 免疫療法・抗体療法II

モデレーター 高橋 俊二 ((公財)がん研究会有明病院総合腫瘍科)  
藤原 康策 (第一三共(株)オンコロジーラボラトリー)

PD-1/PD-L1抗体はがん治療において大きなパラダイムシフトをもたらした。これらの抗体による臨床での一定の成果が確認された現在、免疫療法による有効性をがん治療においてさらに拡大するためには、がんの微小環境を免疫・炎症の視点からより深く解明すること、さらに新たに解明された知見をもとに最も適切と思われるモダリティを選択して治療戦略を検討することであろう。こういった観点から、本ワークショップでは以下の4演題について討議が行われた。

藤本(東大薬学系 細胞情報学)らは、腫瘍微小環境におけるASK1の機能とがん免疫との関係について考察を行なった。ASK1はMAP3Kファミリーの一つであり、JNKやp38の制御を行なうことでアポトーシスやサイトカイン産生に深く関与している。今回マウス3LL-Luc細胞ならびにMCA205-Luc2細胞を用いたマウス尾静脈移植肺転移モデルを用いてASK1とがんとの関係を検討したところ、ASK1ノックアウトマウスを用いたモデルでは肺への転移が顕著に抑制された。がん細胞移植後の肺組織における遺伝子発現をマイクロアレイによって調べたところ、ノックアウトマウスにおいてはIFN $\gamma$ の発現亢進が認められ、この亢進はがん細胞移植後3時間という早期においても認められた。一方、上記肺転移モデルにおいてNK細胞を除去するとIFN $\gamma$ の発現亢進が認められないことから、腫瘍組織内におけるIFN $\gamma$ の発現亢進にはNK細胞が必要であることが示された。これらの結果から、ASK1の阻害によるNK細胞を介したがん免疫の活性化を促す新たな治療戦略が期待された。

喜納(ナノ医療イノベーション)らは、スタウロsporin内包エピルピシンミセル(STS/Epi/m)を用いたナノ治療におけるがん免疫の惹起について報告した。STSにはMDR1阻害活性があり、このためにEpiの抗がん作用に対するMDR1排出ポンプによる耐性化が解除され、Epiによるがん細胞の殺細胞効果が増強されると考えられている。一方でEpiによってがん細胞が殺傷されると様々なタンパクが放出されることで、樹状細胞を介した免疫を誘導すると考えられている(Immunogenic cell death: ICD)。今回マウス腎臓がん細胞(Renca)の同所移植モデルにSTS/Epi/mを投与することにより、ICDによるHSP70やHSP90ペプチドの細胞表面への提示が促進されること、さらにこれによってがん細胞に対するワクチン効果が誘導され、ICD誘発後のマウスにがん細胞を再チャレンジした際にはがん細胞の生着の有意な抑制が認められることが明らかとなった。本薬剤の抗腫瘍メカニズムとして、がんに対する直接的な殺細胞効果に加えて免疫を介した抗がん作用の寄与について示唆された。

佐藤(がん研有明病院 総合腫瘍科)らは、PD-1/PD-L1抗体治療においてこれまで肉腫に対しては生存期間延長が証明されていないことから、肉腫における免疫療法の可能性を検討した。肉腫組織の免疫環境の解析を行なうために、がん研有明病院で採取された肉腫46症例について腫瘍組織の細断後、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)の培養と酵素処理を伴ったFresh tumor digest(FTD)の作成を行なった。得られた15例のFTDとTILとを共培養したところ、8例の培養上清中にIFN $\gamma$ の産

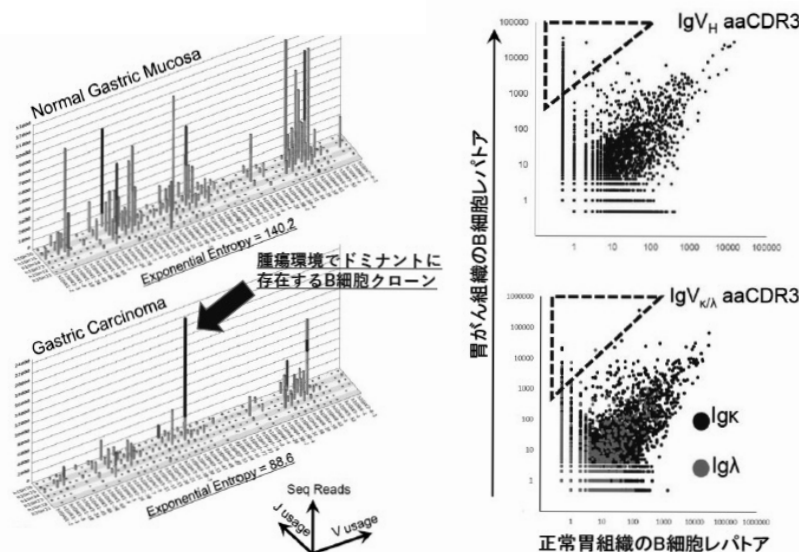
生充進が認められた。これらの結果から、肉腫においてもTILの活性化に基づいた免疫療法の可能性が示唆された（表1）。現在NGSによるこれらの腫瘍組織の解析が進行中とのことであり、肉腫の組織的違いによる免疫反応性の違い、さらには免疫への反応性の高さを規定する因子の解明などに向けて今後の研究の進展が期待された。

腫瘍における免疫環境の全体像を解明するためには、腫瘍浸潤リンパ球の抗原受容体レパトアを包括的に解析することが重要なアプローチの一つだと考えられる。本ワークショップ最後の演題では、加藤（東京医歯大難治疾患ゲノム病理学）らによってびまん性胃がんにおける浸潤性B細胞の抗原受容体の解析と、そこから得られた再構築IgGによる新規治療標的がん抗原の特定に関して報告された。まずTCGAの胃がん症例についてCYBERSORT解析を行なったとこ

ろ、びまん性胃がんにおいては他の胃がんと比較してB細胞の浸潤が顕著であり、活性化T細胞の割合が低いこと、マクロファージのM2/M1比が高いなどの特徴が明らかとなった。浸潤B細胞では特定の抗原受容体レパトアのクローナリティが高く、腫瘍組織内においてB細胞のドミナントクローンの存在が示唆された（図1）。そこでこれらドミナントクローンの配列から合成IgGを作成し解析を行なったところ、これらクローンのうち約35%が硫酸化グリコサミノグリカンを認識することが明らかとなった。抗硫酸化グリコサミノグリカン抗体は*in vitro*において胃がんを含めた各種がん細胞に対しADCC/CDC活性非依存的に増殖抑制活性を示した。現在この抗体によるがん治療効果を*in vivo*モデルにおいて検討中とのことであり、治療効果の有無ならびにその作用機序について大変興味を持たれた。

組織型	検体数	TIL取得数	FTD採取できた数	腫瘍反応性の検出
脂肪肉腫（粘液型）	3	3	1	1
脂肪肉腫（脱分化型）	2	1	1	0
粘液線維肉腫	3	2	2	1
低悪性線維粘液肉腫	1	0	0	0
未分化多型肉腫	4	3	0	0
平滑筋肉腫	7	3	1	1
横紋筋肉腫	1	1	1	0
血管肉腫	2	1	1	0
軟骨肉腫	5	1	0	0
骨外性骨肉腫	1	0	0	0
滑膜肉腫	1	1	1	1
蜂巣状軟部肉腫	2	1	2	1
骨肉腫	7	6	4	3
脊索腫	1	0	0	0
Ewing肉腫	3	1	1	0
不明または未確定	3	2	0	0
合計	46	26	15	8

表1 佐藤靖祥先生より提供



- B細胞レパトアはがん環境において、クローナルな変化を起こす。
- 腫瘍部特異的なB細胞クローン (CDR3配列) が存在する。

図1 がん細胞におけるB細胞レパトアの変化 加藤洋人先生より提供



## ワークショップ 14 転移・浸潤

モデレーター 沖 英次 (九州大学大学院 消化器・総合外科)  
大塚 雅巳 (熊本大学大学院生命科学研究部)

本セッションでは胃癌、大腸癌、乳癌などの固形癌の転移・浸潤という現象から、新しい分子標的を探索する検討について発表がなされた。これら発表はまだ前臨床の段階であり、今後治療標的として確立していくことが大いに期待される。

名古屋大学の神田らは (W14-1)、胃癌の肝転移細胞を用いて新しい分子の探索を行った。胃癌の肝転移の頻度は高くない。しかし肝臓に局限する転移は胃癌としては特殊な状態であり、特定の分子標的が存在する可能性がある。したがって治療標的を探索する対象となり得る。彼らは同時性胃癌肝転移のRNA sequenceデータから得られた膜貫通型蛋白synaptotagmin 7 (SYT7)を分子標的として確認するため、ノックアウト細胞株を作成した。細胞増殖能、遊走能、浸潤能、接着能のいずれも有意に低下しており、マウスへの移植では皮下造腫瘍能、肝転移形成能が顕著に低下していたことが報告された。

新潟大学の飯岡 (W14-2) らは、腺上皮に発現する一回膜貫通タンパクCrumbs 3 (Crb3)に着目した検討について発表した。上皮には内腔側と基底膜に接する側、つまり極性があるが、基底膜のタンパク群がインテグリンを介してシグナルを送り、この極性が保たれている。悪性腫瘍ではこの極性が一部破綻している。腺上皮に発現する一回膜貫通タンパクCrb3は、発生学上は細胞極性の制御により上皮組織の機能的構築に必須であるとされている。彼らはこのCrb3 特異的単クローン抗体の作製を行ったうえで、腫瘍における発現パターンを解析した。その結果、

Crb3が大腸癌の浸潤先進部、脈管侵襲巣・転移巣において強く発現していることが確認されている。細胞株におけるノックアウトでは移動性が阻害され、マウスにおける移植実験で転移形成能の抑制が示された。

乳がんは分子標的薬という分野では、固形癌でもっとも進んだ癌腫である。W14-3以降は乳がん細胞を使った研究であった。理研の渡辺らは (W14-3)、繊維芽細胞の増殖、遊走に着目した検討を行った。以前よりがん間質である繊維芽細胞の増殖や遊走能は、がん細胞から分泌されるなんらかの分子に影響されていることが示唆されていた。彼らもその点に着目し、今回は増殖因子のシグナルを伝達するアダプタータンパクの1つである、 $\beta$ アレスチン1が、がん細胞と共培養された繊維芽細胞の遊走に参与することを証明した。理研NPDepo化合物アレイ上の約3万の小分子化合物から見出した $\beta$ アレスチン1に結合する小分子を用いて研究を行った。 $\beta$ アレスチン1の阻害は、繊維芽細胞の遊走・増殖を、がん細胞と共培養している場合でも単独培養時と同程度に抑制した。これには繊維芽細胞のコフィリンの脱リン酸化が関与していることが報告された。間質細胞の制御は、今後のがんの新しい治療戦略として注目される。

京都大学の伊藤らは (W14-4)、basal-like乳癌細胞でのインテグリン $\alpha 6\beta 1$ の役割に着目した検討を行っている。インテグリンは上皮間葉系転換 (EMT) に重要な分子である。特に悪性度の高い乳がんでは、インテグリンの高発現は、EMTやがんの転移が深いつながりがあるとされ

てきた。彼らは脊椎動物種間の比較ゲノム法で、インテグリン $\alpha 6$ の機能に必要なアミノ酸残基の同定を行ない、D358周囲の配列をもつペプチドを用いたインテグリンの阻害に関する検討を行った。このペプチドはbasal-like 乳癌細胞株で、移動能の低下を観察した。また、ゼブラフィッシュ転移解析系で転移能の低下も観察された。新しいインテグリンの分子標的として期待される。

早稲田大学の中山らによるW14-5の発表は研究手法に関するものであった。転移株を作成する際、尾静脈に注射し肺転移を作成、この肺転移の細胞を再度尾静脈に注射することを繰り返し、肺への高転移性をもつ細胞を作成することはよく行われる手法である。しかし、彼らは、乳がん細胞株MDA-MB-231を用いて自然発生的な転移を模倣した同所性肺高転移株を作成した。この高転移株におけるMetastasis Signature Genes(MSGs)は、尾静脈に注射する系でのMSGsとは大きく異なり、特徴的なMSGsが抽出されたことが発表された。また、遺伝子の発現相関性に着目したネットワーク解析から、ネットワークの中心となるhub遺伝子を抽出し、多くのhub遺伝子が乳がん臨床検体における予後不良と強く相関することを見出した。

以上のように、5演題とも大変興味深い検討結果が報告され、活発な討論が行われた。



## ワークショップ 15 ケミカルバイオロジー/エピジェネティクス

モデレーター 掛谷 秀昭 (京都大学大学院薬学研究科)  
清水 史郎 (慶應義塾大学理工学部応用化学科)

本学会では第14回学術集会から「ケミカルバイオロジー」のワークショップが設けられ、今回もがん分子標的治療薬の候補や新たな薬剤標的探索システムが計5演題紹介され、活発な議論が交わされた。

慶應義塾大学の竹らは、子囊菌から単離された化合物であるCytosporolide (Cytos) Aの類縁化合物の中で、Cytos CおよびCytos analog Aが細胞増殖抑制活性を有することを報告した。またChemProteoBaseを用いてCytos analog Aの標的分子を予測した結果、N型糖鎖修飾, Topo1, MEKを標的とする化合物などと高い類似性を示した。Cytos analog Aがそれぞれの分子に与える影響を評価した結果、N型糖鎖修飾には関与していなかった一方で、Topo1の活性を*in vitro*で阻害し、MEKおよびERKのリン酸化を細胞レベルで阻害したことから、Cytos analog AがTopo1とMEKなどの多重阻害剤である可能性が報告された。

国立医薬品食品衛生研究所の大岡らは、これまでにユビキチンリガーゼIAPと標的タンパク質のリガンドをリンカーで繋いだSNIPERという低分子化合物の開発を行っており、様々な標的タンパク質を特異的に分解出来ることを報告してきた。今回はER $\alpha$ に対するSNIPER(ER)のIAPリガンド部位に関して様々な誘導体を合成し、複数の強力なER $\alpha$ 分解活性を示すSNIPERを開発した。さらにこれらのSNIPERは、ER $\alpha$ だけでなくcIAP1やXIAPも分解することを見出し、これまでのSNIPERよりも強い抗がん活性を示すことを報告した。

理研の永澤らは、化合物の新たな標的分子同

定法として2D-DIGEとCellular Thermal Shift Assay (CETSA)を組み合わせた2D-CETSAを構築した。大腸がん細胞に対する増殖阻害スクリーニングにより見出されたヒット化合物NPX84の標的分子を2D-CETSAにより探索した結果、候補分子としてPKM2が予測された。NPX84がPKM2の下流経路へ与える影響を解析したところ、解糖系へは影響を与えなかった一方で、 $\beta$ -catenin, STAT3とPKM2の相互作用を阻害した。さらにNPX84処理により、下流因子であるc-mycやcyclinD1の発現量およびSTAT3のリン酸化が減少することを見出し、2D-CETSAシステムの有用性を報告した。

佐賀大学の渡邊らは、成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)患者由来の細胞を用いて、網羅的なDNAメチル化解析を行った。ゲノム全体では脱メチル化傾向にあったが、TSS200のCpGにおいてメチル化が亢進しており、DNA亢進領域のメチル化の程度はATLの病態と関連していることが報告された。また、代表的なDNA脱メチル化剤であるデシタピンおよびそのプロドラッグであるOR-21の抗腫瘍活性を評価した結果、いずれもATL細胞株のアポトーシスを誘導したことから、OR-21がATLの新規治療薬として有望であることが報告された。

長浜バイオ大学の水上らは、脱メチル化酵素であり抗がん剤耐性を誘導することが知られているJARID1Aの阻害剤を探索した。32,914種の化合物をスクリーニングした結果、CDK4阻害剤として知られているryuvidineがヒットした。薬剤耐性克服効果の評価のためにゲフィチニブ耐性細胞株を樹立し、その細胞株にryuvidineとゲフィ

チニブを共処理した結果、耐性細胞株のゲフィチニブ感受性が回復した。ryuvidineはTKI以外に対しても克服効果を示すことが報告されており、薬剤耐性克服剤のリード化合物としての有用性が報告された。

以上のように、本ワークショップの研究内容は基礎的なものから臨床に近い内容まで多岐にわたっており、全て興味深い報告であった。聴衆の数が多く、発表後の質疑討論も活発に行われた。今後も新規化合物や新規がん分子標的の同定につながるような発表やより臨床を意識した発表を期待したい。





## ワークショップ 16 転移・浸潤II

モデレーター 杉本 芳一 (慶應義塾大学 薬学部 化学療法学講座)  
湯浅 健 ((公財) がん研究会有明病院 泌尿器科)

がん細胞の浸潤と転移は、がんの予後に大きく影響する。近年、がんの分子生物学の進展に伴い、がんの浸潤と転移に関与するがん細胞側の因子および宿主側の因子に関する研究が大きく進展している。本ワークショップでは、4つの演題でがんの増殖と転移を阻害する薬が紹介された。これは、分子標的治療研究ががん転移の抑制という実践的なフェーズに進んでいることを示すものと思われる。

近畿大の武田らは、NF- $\kappa$ Bの核移行の阻害薬であるdimethyl fumarate (DMF) の、悪性黒色腫の増殖および転移に対する影響について検討した。DMFは、in vivoで悪性黒色腫の腫瘍増殖および転移を抑制した。DMFは、BCL-xLおよびsurvivinの発現を低下させ、これが腫瘍増殖の抑制に関与していると考えられた。またDMFはMMP-1、integrinなどの発現を低下させ、これが転移の抑制に関与していると考えられた。また、DMF投与によりマウスの生存期間が延長した。以上より、NF- $\kappa$ B経路の阻害薬は、悪性黒色腫に対する新たな治療薬として期待されると結論した。

近畿大の椿らは、statinsとdacarbazineの併用の、悪性黒色腫の増殖および転移に対する影響について検討した。Fluvastatinなどのstatinsは単独で高転移性悪性黒色腫細胞であるB16 BL-6の腫瘍増殖および肺転移を抑制し、この効果はdacarbazineとの併用で増強された。statinsとdacarbazineの併用投与により、腫瘍移植マウスの生存期間の延長がみられた。statinsはHMG-CoA還元酵素を阻害して、低分子G-proteinのプレニル化を阻害する。悪性黒色腫ではRhoが高発現しており、

statinsはRhoのプレニル化を阻害する。statinsはp53、p21、p27の発現を増加させ、MMPsおよびVLA<sub>s</sub>の発現を低下させた。これらが、腫瘍増殖および肺転移の抑制に関与していると考えられた。以上より、statinsは抗悪性腫瘍薬の併用薬として有用であると結論した。

東京大学の古川らは、血管内皮細胞に発現するASK1のがん転移における役割について検討した。ASK1はMAP3Kに属するストレス応答性キナーゼであり、JNK、p38MAPKをリン酸化により制御する。内皮細胞特異的にASK1を欠損したマウスでは、血管およびリンパ管の構造は正常であったが、B16 F10細胞またはLewis Lung細胞を尾静脈より注射した場合の実験的肺転移が低下していた。がん細胞は血管内皮細胞に接着したのち、サイトカインの放出や血管内皮細胞の膜受容体を介した刺激などを介して血管透過性を亢進させると考えられている。本研究では、血管内皮細胞のASK1のノックアウトは、がん細胞の血管内皮細胞に対する接着能には影響しなかった。また、がん細胞が誘導する血管透過性の亢進にも変化は見られなかった。このためASK1は、抗腫瘍免疫や血管新生などを介してがん転移を制御していると考えられた。

金沢大学の佐々木らは、ケモカインレセプターCCR5の阻害剤による乳がん骨転移制御について検討した。マウス乳がん4T1細胞より、乳腺脂肪組織への同所移植によって高率に骨転移を形成する細胞として4T1.3細胞が樹立された。4T1.3細胞は、4T1細胞に比べて、マウス骨髄内での増殖性が高いことが示された。ケモカインおよび

その受容体の発現を調べたところ、4T1.3細胞ではCCL4、CCR3、CCR8などの発現が亢進していた。4T1.3細胞の産生するCCL4は、骨髄内のCCR5発現線維芽細胞の集積とconnective tissue growth factorの産生を誘導して、骨転移を促進する。CCR5ノックアウトマウスでは、4T1.3細胞の骨髄内における増殖が低下していた。4T1.3細胞を脛骨内に接種し、翌日よりマラビロクを隔日経口投与して、7日目の腫瘍の大きさを免疫染色により評価したところ、マラビロクにより骨内の腫瘍量の顕著な減少を観察した。このことから、CCR5阻害薬は乳がんの骨転移に対する治療薬として期待されると結論した。

千葉大学のメイメイティらは、アミノ酸トランスporter-LAT1の阻害薬JPH203の、ヒト膀胱がん細胞に対する効果について検討した。ヒト膀胱がん由来5637細胞とT24細胞は、LAT1を高発現していた。これらの膀胱がん細胞をJPH203またはsiLAT1で処理すると、細胞の増殖、浸潤、遊走が抑制された。またJPH203はERK、AKT、p70S6Kのリン酸化を抑制し、これが抗腫瘍作用に関連すると考えられた。ヒト膀胱がんにおいてsiLAT1処理により発現が変動する遺伝子を検索したところ、最も発現の低下した遺伝子はIGFBP-5であった。siIGFBP-5はヒト膀胱がん細胞の増殖を抑制した。このため、LAT1を抑制することによりIGFBP-5の発現が抑制され、腫瘍増殖が抑制されると考えられた。ヒトのがんにおいて、LAT1の高発現、IGFBP5の高発現は予後不良因子であることが報告されている。以上より、LAT1阻害薬はヒト膀胱癌の治療薬として期待されると結論した。

## 優秀演題賞・優秀ポスター賞授与される

### 優秀演題賞・優秀ポスター賞を選考して

畠 清彦

国際医療福祉大学医学部 血液内科

国際医療福祉大学三田病院  
悪性リンパ腫・血液腫瘍センター

(公財)がん研究会 がん化学療法センター

優秀演題賞・優秀ポスター賞について、選考基準、件数、賞金・記念品等は、例年開催学術集会会長に任されていると伺ったので、セッションごとに点数の高い一位を moderator や座長の方に選択していただき、さらにレベルについて評価が高かった方々に優秀演題賞・優秀ポスター賞を差し上げることにした。どれもレベルが高く、原則一つのセッションから賞一つにさせていただいたこととお詫びしたい。また残念ながら授賞式に出席出来ず、欠席された方から終了後に私宛にお詫びのメールをいただいたことも追記したい。

ポスター発表は口演に比べ簡単であると考えている方もいるかもしれないが、内容によってはポスター発表の方がゆっくりプレゼンをすることができ、より深く理解できることもある。決して優秀演題賞・優秀ポスター賞を目指して応募しているわけではないだろうが、若い時期に発表したものが受賞の対象になると motivation は向上する。おそらく研究者自身は忘れずにいて、頑張り続けられる励みになるだろう。発表に対してしか表彰は行っていないが、仮にこんな賞があると面白く、発表の場の活性化につながるのではないだろうか？

1. もっとも質問を積極的にした方
2. Best presentation
3. Best poster
4. Best picture
5. Best chair
6. Best supporter

これらをどういう基準で選んでいくのかは大きな課題であるが、それを議論していくのもやはり学会自体の活性化につながるのではないだろうか？引退の人間が勝手なことを言って、と思っただけでもいいが、ずっと同じように続けていくだけでなく、他の学会が工夫をしているように、これまでの環境を変えていくことも大切だと思う。長田理事長には、多くの勝手な提案を快く応諾していただき、また理事会、プログラム委員会等、周囲のサポートいただいた方々に感謝している。

## 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会



### 優秀演題賞

#### 非小細胞肺癌における腫瘍免疫関連分子B7-H3による抗PD-1治療への抵抗性とその克服について

米阪 仁雄

近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門

この度は、第22回日本がん分子標的治療学会学術集会におきまして優秀演題賞を賜り、大変光栄に存じます。会長の畠清彦先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会に携われた諸先生方、スタッフの皆様にご心より感謝申し上げます。

近年、がん治療における分子標的薬の貢献は目覚ましく、とりわけ免疫治療の進歩は多くの癌種で生命予後の改善をもたらした。抗PD-1抗体治療は癌細胞の免疫逃避に関わるPD-L1と細胞障害性T細胞上のPD-1の結合を阻害する抗体薬物で、非小細胞肺癌で従来の治療薬を上回る成績を示した。しかし同薬の治療効果は一部の非小細胞肺癌症例でのみ認められる。B7-H3は免疫関連遺伝子で、種々の腫瘍組織での高発現が報告されているが、その腫瘍免疫に及ぼす影響は未だ解明されていない。本研究ではB7-H3の抗PD-1治療に及ぼす影響およびその機序について検討を行った。

始めに非小細胞肺癌82例においてB7-H3の発現を免疫組織染色法で評価し、その発現と臨床的背景の関連を調べた。およそ75%の腫瘍で発現を認め、そして興味深いことにB7-H3陽性症例では陰性症例に比べ抗PD-1抗体治療の無増悪生存期間が有意に不良であった。対照的に、PD-L1発現が強陽性症例ではその他の症例に比べ無増悪生存期間は良好であった。このためB7-H3とPD-L1の発現は逆相関していることを予想したが、両者には関係性を認めなかった。

次に腫瘍組織でのCD8陽性T細胞を免疫組織染色法で評価した。B7-H3陰性例では陽性例に比べ、CD8陽性T細胞の腫瘍への浸潤が亢進していることを確認した。このためB7-H3がCD8陽性T細胞を障害していることが予想され、同種腫瘍細胞マウス移植モデルを用いて検証実験を行った。まずB7-H3陽性腫瘍細胞Pan02をマウスに移植し、抗B7-H3抗体を投与した。その後、摘出された腫瘍組織についてCD8陽性T細胞の浸潤をフローサイトメーターで評価した。結果、抗B7-H3抗体投与例ではコントロールに比べ、有意に多くのCD8陽性T細胞の浸潤を認めた。

最後に同マウスモデルを用いて抗B7-H3抗体と抗PD-L1抗体の併用治療を行った。いずれの抗体も単剤では腫瘍の増大抑制効果は、限定的であった。しかし両抗体を併用することで顕著に腫瘍増大を抑制し、かつ長期間に渡り効果が持続した。

以上の結果より、B7-H3が細胞障害性T細胞の腫瘍浸潤を阻害することで抗PD-1治療の抗腫瘍効果を妨げていると考えられた。また抗B7-H3抗体が抗PD-1/PD-L1治療の効果を高める可能性が示唆される。

最後に、本研究は本学の免疫学教室の高村先生、宮澤教授との共同研究である。小生どもの臨床系教室と基礎系教室が力を合わせて双方の強みを生かした研究であった。また腫瘍組織をご提供頂いた患者様、そのご家族、また関連病院の先生方にこの場をお借りし心より感謝申し上げます。

## 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会



### 優秀演題賞

#### トポイソメラーゼ阻害剤lamellarinの化学修飾による耐性EGFR T790M/C797S阻害剤の創製

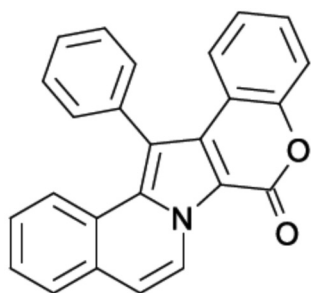
西谷 直之

岩手医科大学 薬学部 臨床薬学講座 情報薬科学分野

この度は「第22回日本がん分子標的治療学会学術集会 優秀演題賞」を賜り、大変光栄に存じます。学術集会会長の畠清彦先生、理事長の長田裕之先生、本学会の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

EGFR-TKIはEGFR活性化型変異陽性の非小細胞肺癌に著効しますが、治療開始後1年程度で耐性化します。オシメルチニブは耐性変異T790M陽性例に有効ですが、C797S変異の獲得により無効になります。現在のところ、T790M/C797S変異陽性例に有効な分子標的薬は上市されていません。今回、我々は、トポイソメラーゼ (Topo) 阻害活性を有する海洋天然物 lamellarin (Lam) の化学修飾によって、C797Sを含む変異型EGFRを特異的に阻害するEGFR-TKIを創出できることを見出しました。

本研究は、文科省新学術領域研究「通称：がん支援」の「化学療法基盤支援活動（当時の班長：がん研究会 矢守隆夫先生）」に端を発します。私は、班員でありました上原至雅先生のご指導



Lamellarin誘導体の共通構造

の下、依頼された化合物についてキナーゼ阻害活性を評価しました。長崎大学の岩尾正倫先生からご依頼頂きました一群のLam誘導体が、EGFR T790Mに対して阻害活性を示しました。必ずしも強い活性ではありませんでしたが、構造と活性の相関性が目に止まりました。また、Topo阻害剤として知られるLamの構造展開によって、耐性EGFRに対するTKIに変換できる可能性も興味の対象となりました。Lamの構造変換という課題は、支援活動の本来の目的を超える内容であったため、支援活動とは切り離し、我々と岩尾先生たちとの共同研究が始まりました。

まず、EGFRキナーゼドメインとLam誘導体の一つであるLam Nとのドッキングシミュレーションから得られた情報を基に、LamのEGFRへの結合の強化を試みました。EGFRのATP結合ポケット外に酸性アミノ酸残基が複数存在するため、それらと相互作用する塩基性官能基を導入したLam誘導体を複数合成しました。中でも、Lam14は、*in vitro*で、元化合物Lam Nに比較して100倍以上のEGFR阻害活性を示しました (IC<sub>50</sub>値8.9 nM)。また、細胞レベルの解析でも、Lam14はEGFR T790M/C797Sに依存したシグナル伝達や細胞増殖を抑制しました。C797S変異はオシメルチニブのTKI活性を低下させますが、Lam14のTKI活性はその影響を受けませんでした。さらに、EGFR T790M/C797Sを発現するPC-9細胞を用いたゼノグラフトモデルでもLam14による抗腫瘍効果が観察されました。本研究を通して、既に定評のあるキナゾリンやピリミジンとは異なるLam骨格をキナーゼ阻害剤の新たな基本骨格として提案しました。

本研究は岩手医科大学、長崎大学、がん研究会の共同研究であります。共同研究者の皆様、化学療法基盤支援活動班の皆様には、この場をお借りしてお礼申し上げます。共同研究者の中でも、福田勉先生と奥裕介先生は極めて重要な貢献を果たしました。改めて感謝申し上げます。

## 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会



### 優秀演題賞

#### トリプルネガティブ乳がんの悪性化におけるRHBDL2の役割解明と創薬開発

松下 洋輔

徳島大学先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野

この度は、「第22回日本がん分子標的治療学会学術集会優秀演題賞」を賜り大変光栄に存じます。大会長の畠清彦先生をはじめ、選考委員の先生方ならびに本学会の関係者の皆様に心より御礼申し上げます。

本邦の女性において最も罹患率の高いがんである乳がんのうち、ホルモン受容体やHER2陰性のトリプルネガティブ乳癌 (TNBC) は異質性が高く、予後不良であり、治療標的が確立しないことから、未だ有効な治療薬が存在しないことから、治療薬の開発が望まれています。本発表では、網羅的遺伝子発現解析を通じて、TNBCにて高頻度に発現亢進を認める細胞膜に局在するタンパクをコードする *RHBDL2* (Rhomboid like 2) を同定し、その機能解析によるTNBCにおける役割解明と新規治療薬開発の可能性について報告致しました。

TCGAデータ解析において *RHBDL2* 高発現を認めるTNBC症例は有意に予後不良であり、TNBC細胞株における *RHBDL2* の発現抑制は、細胞増殖・spheroid形成・遊走能に顕著な低下を認める一方、*RHBDL2* 過剰発現は、それぞれにおいて有意な亢進を認め、さらに、タキサン系およびアンシクリン系抗がん剤に抵抗性を示しました。これらの分子機構を解明すべく、ショットガンプロテオミクス解析による *RHBDL2* 結合分子を探索した結果、グルタミントランスポーターである *SLC1A5* を同定しました。その後の詳細な機能解析から、*RHBDL2* は細胞膜上にて *SLC1A5* と複合体形成することで、グルタミンの

細胞内取り込みを促進すること、さらに、小胞体に局在することで、*SLC1A5* のN型糖鎖修飾の制御をすることで *SLC1A5* の膜移行を促進することと、多面的に *SLC1A5* を制御することで、近年がん細胞の増殖・進展に重要なエネルギー源獲得に重要なグルタミンをグルタミン酸に変換してATPを産生するグルタミノリシスと呼ばれる代謝機構に寄与している可能性を突き止めました。さらに、治療薬の開発の観点から、*RHBDL2* 特異的抗体の開発も現在進めているところです。

最後になりましたが、本研究は徳島大学先端酵素学研究所ゲノム制御学分野において、片桐豊雅教授のご指導、ご助言のもと、本課題で中心的な役割を果たしてくれた同研究室員の奥村和正先生をはじめ、多くの研究室員の協力のもとで進められたものです。また、相互作用分子の同定にご協力をいただきました国立がん研究センター研究所尾野雅哉先生にもこの場をお借りして感謝申し上げます。



優秀演題賞

新規薬剤標的分子解析システム2DE-CETSAの構築と応用

永澤生久子

理化学研究所 環境資源科学研究センター (CSRS) ケミカルバイオロジー研究グループ

この度は、第22回日本がん分子標的治療学会学術集会優秀演題賞を賜り、大変光栄に存じます。会長の畠清彦先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

学術集会では、低分子化合物の標的分子を見出すための新たな解析システムの構築について発表させていただきました。表現型スクリーニングより見出された生理活性物質の標的分子の解明は、創薬研究において非常に重要なステップですが、共通の正攻法が無いために多くの時間と労力を要します。我々の研究グループではこれまでに、化合物ビーズを用いたプルダウン法や、細胞形態やプロテオーム変化を基に細胞応答を解析する手法を独自に開発してきました。本研究では、新たに、これまでとは異なる原理の解析法を開発することで、標的分子同定のさらなる迅速化と高精度化を目指しました。

Cellular Thermal Shift Assay (CETSA) は、化合物の結合によるタンパク質の熱安定性変化を検出する手法であり、化合物の修飾を必要とせず、煩雑な操作を伴わない点が優れています。化合物の結合による標的タンパク質の熱安定性の変化は、標的タンパク質に対する抗体を用いて検出することができますが、標的が未知の場合にはこの方法は適応できません。そこで我々は、二次元電気泳動によるプロテオーム解析 (2-D DIGE) を用いて、化合物が熱安定性を变化させるタンパク質をプロテオームワイドに探索するシステム “2DE-CETSA” を立ち上げました。具体的には、化合物を添加した細胞ライゼートを熱処理し、2-D DIGEによりタンパク質を展開します。その後、化合物非添加条件と比較することで、化合物処理によって熱安定性が変化したタンパク質を見出し

ます (図1)。実際にモデル化合物として geldanamycinを用いた2DE-CETSA解析では、geldanamycinの標的分子であるHSP90タンパク質の熱安定性の上昇を見出すことに成功しました。

構築した2DE-CETSAを用いて作用機序が未知の化合物NPX84の標的タンパク質の同定を試みました。NPX84は、理研NPDepo化合物ライブラリーから大腸がん細胞株に対する細胞増殖阻害作用を指標に見出した化合物です。2DE-CETSA解析により、NPX84処理によって熱安定性が低下するタンパク質としてピルビン酸キナーゼ (PKM) を同定しました。さらに検討を進めると、NPX84はPKM2のピルビン酸キナーゼ活性には影響を与えない一方で、PKM2とβ-catenin及びSTAT3との相互作用を阻害することを見出しました。これらの結果より、2DE-CETSAは有用な標的分子解析ツールになり得ると考えられ、今後も様々な化合物の解析に活用していきたいと考えています。

最後になりますが、本研究は理研CSRS・ケミカルバイオロジー研究グループの長田裕之先生、並びに研究グループの皆様のご指導とご協力の下に行われたものであり、この場をお借りして感謝申し上げます。この度、このような栄誉ある賞を受賞できたことは、今後の研究の大きな励みになります。これを機に一層邁進してまいりますので、本学会の先生方におかれましては、今後ともご指導・ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

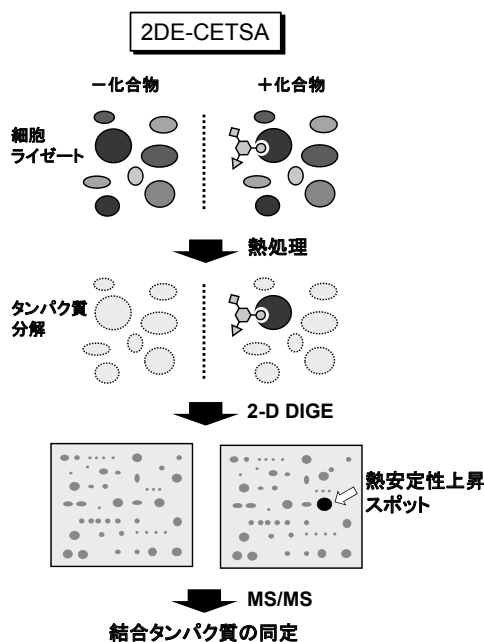


図1 2DE-CETSAによる熱安定性変動タンパク質の探索



## 優秀演題賞

### 血管内皮細胞におけるASK1が肺へのがん転移を制御する

古川 夏輝

東京大学大学院薬学系研究科

このたびは第22回がん分子標的治療学会学術集会にて優秀演題賞を賜り、大変光栄に存じます。学会長の畠清彦先生をはじめ、本学会の諸先生方に深く御礼申し上げます。

がん転移はがんによる死亡原因の大部分を占めますが、がん転移を標的とした治療薬はほとんど存在せず、新規創薬ターゲットが必要とされています。私たちの研究室ではマウスの尾静脈からがん細胞を投与するがん転移モデルにおいてApoptosis Signal regulating Kinase 1(ASK1)ノックアウトマウスでがん転移が顕著に減弱することを明らかにしております。コンディショナルノックアウトマウスを用いた解析から内皮細胞のASK1ががん転移を正に制御することが明らかとなり、私たちは血管内皮細胞におけるASK1の機能解析を通じて創薬ターゲットとしてのASK1の可能性を検証しております。

まず、血管内皮細胞におけるASK1ががん細胞との接着に関与する可能性を検討しました。細胞を用いた実験系でがん細胞と血管内皮細胞の接着を評価したところ、ASK1を血管内皮細胞でノックダウンしてもがん細胞との接着に差は見られませんでした。がん細胞投与後に肺で発現が亢進する主要な接着因子の発現量をqRT-PCR法を用いて定量したところ、ASK1ノックアウトマウスとWTマウスで顕著な差は見られず、*in vivo*においてもASK1とがん細胞接着の関与を否定するデータが得られました。

次に、血管内皮細胞におけるASK1が血管透過性を亢進させることでがん細胞の血管外遊出を

促進するという仮説を立て、検証しました。Evans blueを用いてがん細胞投与後の血管透過性を測定した結果、内皮細胞特異的にASK1を欠損したマウスとコントロール群で血管透過性に顕著な差は見られませんでした。

これまでの解析から、血管内皮細胞のASK1ががん細胞の接着、および血管外遊出を制御する可能性は低いということが判明しました。ASK1ノックアウトマウスではWTマウスに比べて抗腫瘍性の免疫が活性化していることを示唆するデータが得られており、今後はがん微小環境における血管内皮細胞のASK1が抗腫瘍性免疫に与える影響を検討していく予定です。

最後に、本研究は東京大学薬学系研究科細胞情報学教室の一條秀憲先生ならびに研究室の皆様のご指導とご協力のもとに行われたものであり、この場をお借りして御礼申し上げます。また、組織免疫染色にご協力くださり、貴重なご意見を賜りました東京医科歯科大学の渡部徹郎先生、吉松康裕先生にこの場をお借りして御礼申し上げます。





## 優秀ポスター賞

### NDRG1を標的としたグリオブラストーマのGSK3 $\beta$ /AKT/S6活性制御による新規治療研究

伊藤 寛

佐賀大学医学部脳神経外科学講座

この度は第22回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞を受賞することができ、大変光栄に存じます。選考委員の先生方をはじめ、本学会の諸先生方に心より深謝申し上げます。今回、私が受賞いたしました研究発表課題は「NDRG1を標的としたグリオブラストーマのGSK3 $\beta$ /AKT/S6活性制御による新規治療研究」です。

N-myc Downstream Regulated Gene 1 (NDRG1)は脳を含む様々な組織の分化に関わる遺伝子です。NDRG1発現は様々ながん患者の生存期間と相関することが報告されており、また、これまでに我々の研究室より、様々ながん細胞でNDRG1が腫瘍増殖や血管新生、転移に関わることを報告しました。しかし、NDRG1のがん悪性進展に関わる機序は明らかとなっておりません。

グリオブラストーマは手術・放射線・化学療法を行っても予後不良な悪性脳腫瘍であり、本研究では、NDRG1のグリオブラストーマ細胞増殖に関わる機序を解明し、新しい治療標的としての有用性を示すことを目標としました。

当院のグリオブラストーマ患者のNDRG1発現率は生存期間と正に相関することを見出しました。そこでグリオブラストーマ細胞のNDRG1発現を変化させ、細胞の増殖/生存への効果を検討しました。NDRG1発現抑制により細胞増殖が促進し、GSK3 $\beta$ 発現やAKT/S6活性が上昇しました。この増殖促進やAKT/S6活性上昇はGSK3 $\beta$ 阻害剤で阻害されました。また、NDRG1過剰発現により細胞増殖が低下し、GSK3 $\beta$ 発現やAKT/S6活性が低下しました。さらにG1期からS期へ移行する

のに必要なCyclinD1の発現が低下しG1期停止が観察されました。CyclinD1はWnt/ $\beta$ カテニンシグナルの標的遺伝子の一つであり、NDRG1過剰発現によって $\beta$ カテニンの標的遺伝子の転写活性が低下することも見出しました。NDRG1発現を上昇させる候補薬剤として鉄キレート剤であるDp44mTを評価したところ、NDRG1発現を顕著に上昇させ、グリオブラストーマ細胞株や患者由来のグリオブラストーマ細胞の増殖を阻害しG1期停止を誘導しました。以上の結果をもとに、今後、動物治療実験を行い、NDRG1を標的としたグリオブラストーマの新しい治療法の創出に挑戦していきたいと考えております。

最後にポスター発表に際し、多くの先生方から様々な視点からの貴重なアドバイスを賜りました。今後の研究に生かすと共に、本賞受賞に恥じぬよう一層の努力をしていく所存です。

## 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会



### 優秀ポスター賞

#### 血小板におけるASK1がADP受容体P2Y<sub>12</sub>のリン酸化を介して肺へのがん転移を制御する

神山 美樹

東京大学大学院薬学系研究科 細胞情報学教室

この度は「第22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。会長の畠清彦先生をはじめ、選考委員の先生方や諸先生方に感謝申し上げます。受賞対象研究は「血小板におけるASK1がADP受容体P2Y<sub>12</sub>のリン酸化を介して肺へのがん転移を制御する」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。私はマウス実験の肺転移モデルを用いて、宿主のASK1のがん転移における役割を検討し、これまでの本学会学術集会でも研究成果をご報告してまいりました。

肺高転移性でルシフェラーゼを発現するがん細胞をマウスに尾静注すると肺へ転移しますが、ASK1欠損マウスでは肺転移の著名な減弱と劇的な生存延長が認められました。また骨髄キメラマウスの表現型解析から、donorとrecipientの双方の細胞種におけるASK1のがん転移を正に制御することが明らかになり、私はdonorに由来する血小板に着目しました。血小板は血中でがん細胞を取り囲み、様々なメカニズムを介してがん転移を促進します。血小板数の低下は血行性のがん転移を減弱させますが、ASK1欠損マウスの血小板数を含む血液パラメーターは野生型マウスと差がなく正常でした。一方、血小板の活性化や凝集に重要なJNKやp38、Akt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*in vivo*において、ASK1欠損マウスは止血応答能低下の表現型を呈しました。ASK1欠

損マウスで見られた止血応答能低下やがん転移の減弱の表現型は、血小板並びに巨核球特異的にASK1を欠損したマウスでも観察され、血小板におけるASK1が止血応答やがん転移を正に制御することが示されました。続いて単離血小板を用いた解析から、ASK1欠損マウスの血小板はADP依存的な凝集刺激に対する応答能が低下していること、及びASK1がADP受容体の1つであるP2Y<sub>12</sub>をリン酸化することが明らかになりました。詳細なメカニズム解析の結果、血小板のASK1-JNK/p38経路がADP受容体P2Y<sub>12</sub>の新規リン酸化部位のリン酸化制御を介して、適切なADPシグナル応答に寄与していることを明らかにしました (Kamiyama et al. *Cell Death Differ.* 2017)。

私達はrecipientに由来する内皮細胞にも着目しており、内皮細胞特異的にASK1を欠損したマウスでもがん転移の減弱を認めました。内皮細胞に関する研究成果は当研究室の古川夏輝が本学術集会にてご報告し、優秀演題賞を賜りました。改めて感謝申し上げますとともに、今回の受賞を励みに今後の研究に一層邁進してまいります。引き続き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し、ASK1が新たながん治療の分子標的となり得るかどうかを検討し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・宮園浩平先生、江幡正悟先生、高橋恵生先生、山梨大学・井上克枝先生、田村彰吾先生、白井俊光先生、富山大学・早川芳弘先生、長崎大学・武田弘資先生にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。

# 日本がん分子標的治療学会

## 設立の経緯

1993年（平成5年）、文部省がん重点研究の支援のもとに「癌化学療法の分子標的」ワークショップが開催されました。癌化学療法における分子標的研究の重要性が認識されつつある機運をとらえて開催されたものです。このワークショップの参加を呼びかけたところ、数多くの研究者の参加を得、3回にわたって開催されたワークショップはいずれも盛会のうち成功裡に行なわれました。同時に参加者の中から、この分野の研究をさらに推進し実り多いものにするために、新たな研究会の設立を要望する声が高まりました。

そのような情勢を踏まえて、このワークショップの有志が「がん分子標的治療研究会」の設立を提案し、多くの先駆的な研究者のご賛同をいただき、1996年（平成8年）、正式に発足の運びとなりました。

そして、がん分子標的治療研究会は、我が国におけるがん分子標的治療研究の推進を目標に12年間活動をしてまいりました。これを踏まえ、がん分子標的治療研究の一層の発展を期して、鶴尾隆先生が学会設立に努力し、平成20年11月1日付で日本がん分子標的治療学会（初代理事長 鶴尾隆）が設立されました。

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。以下に「がん分子標的治療研究会」の趣意書を提示します。

## がん分子標的治療研究会設立趣意書

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

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

中村 祐輔 (がん研がんプレシジョン医療研究センター)

## 理事

任期3年 (2021年学術集会終了日まで)

長田 裕之 (理化学研究所)  
内藤 幹彦 (国立医薬品食品衛生研究所)  
今村 健志 (愛媛大学大学院医学系研究科)  
石岡千加史 (東北大学加齢医学研究所)  
三森 功士 (九州大学病院別府病院)  
藤原 康策 (第一三共株式会社)

任期2年 (2020年学術集会終了日まで)

井本 正哉 (慶應義塾大学理工学部)  
西尾 和人 (近畿大学医学部)  
吉田 稔 (理化学研究所)  
高橋 俊二 (がん研究会有明病院)  
照井 康仁 (がん研究会有明病院)  
矢野 聖二 (金沢大学がん進展制御研究所)  
宮寺 和孝 (大鵬薬品工業株式会社)

任期1年 (2019年学術集会終了日まで)

川田 学 (微生物化学研究会微生物化学研究所)  
田原 栄俊 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院)  
宮園 浩平 (東京大学大学院医学系研究科)  
木村 晋也 (佐賀大学医学部)  
山口 俊晴 (がん研究会有明病院)  
吉野 孝之 (国立がん研究センター東病院)  
高橋 健 (協和発酵キリン株式会社)

## 監事

宮澤 恵二 (山梨大学大学院医学工学総合研究部)  
松井 順二 (エーザイ株式会社)

## 評議員 (平成30年度)

青木 正博 (愛知県がんセ研)  
赤尾 幸博 (岐阜大院連合創薬医療情報)  
秋永 士朗 (アキュルナ)  
秋山 徹 (東大分生研)  
芦原 英司 (京都薬大)  
阿部 竜也 (佐賀大医)  
有田 健史 (バイエル薬品)  
安西 尚彦 (千葉大院医)  
安部 和明 (MSD)  
石岡千加史 (東北大加齢医研)  
石川 冬木 (京大院生命科学)  
和泉 弘人 (産業医大生態科学研)  
磯江 敏幸 (北大病院)  
一條 秀憲 (東大院薬)

伊藤 昭博 (理研)  
伊藤 研一 (信州大医)  
伊藤 薫樹 (岩手医大病院)  
伊東 進 (昭和薬大薬)  
稲澤 譲治 (東医歯大難治研)  
井上 啓史 (高知大医)  
井上 正宏 (大阪国際がんセ)  
猪股 雅史 (大分大医)  
今村 健志 (愛媛大院医)  
井本 逸勢 (徳島大学院医歯薬)  
井本 正哉 (慶應大理工)  
入村 達郎 (順天堂大医)  
上田 享司 (ブリストル・マイヤーズ)  
薄井 紀子 (慈恵医大第三病院)  
内海 健 (九大院医)  
江夏総太郎 (日本イーライリリー)  
大石 智一 (微化研)  
大木恵美子 (ファイザー)  
大谷 直子 (大阪市大院医)  
大塚 雅巳 (熊本大院生命科学)  
大家 基嗣 (慶應大医)  
岡田 齐 (近畿大医)  
岡田 全司 (近畿中央胸部疾患セ)  
岡本 勇 (九州大病院)  
沖 英次 (九大院医)  
尾崎 恵一 (大阪薬科大)  
尾崎 倫孝 (北大院保健科学)  
長田 裕之 (理研)  
小根山千歳 (愛知県がんセ研)  
小野 眞弓 (九大院薬)  
恩田 健 (日本化薬)  
掛谷 秀昭 (京大院薬)  
片桐 豊雅 (徳島大先端酵素学研)  
片山 和浩 (慶應大薬)  
片山 量平 (がん研化療セ)  
加藤 淳二 (札幌医大医)  
加藤 俊介 (順天堂大院医)  
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)  
草場 仁志 (九大病院)  
桑原 一彦 (新潟大院医歯学総合)  
小島 研介 (佐賀大医)  
小嶋 聡一 (理研)

後藤 典子 (金沢大がん進展制御研)	中川 昌之 (鹿児島大院医歯学総合)
近藤 英作 (新潟大院医歯学総合)	永澤 秀子 (岐阜薬科大学創薬化学)
根東 攝 (中外製薬)	中城 公一 (愛媛大院医)
近藤 科江 (東工大大院生命理工)	永瀬 浩喜 (千葉県がんセ研)
近藤 亨 (北大遺伝子病制御)	中村 浩之 (東工大科学技術創成)
近藤 豊 (名大院医)	中村 祐輔 (がん研CPMセ)
済木 育夫 (富山大和漢医薬学総合研)	中森 正二 (大阪医療セ)
酒井 敏行 (京都府立医科大院医)	西尾 和人 (近畿大医)
櫻井 宏明 (富山大院医薬)	西岡 安彦 (徳島大院医歯学)
佐々木康綱 (昭和大医)	西谷 直之 (岩手医大薬)
佐治 重衡 (福島県立医大)	西山 正彦 (群馬大院医)
佐藤 靖史 (東北大加齢医研)	野口 耕司 (慶應大薬)
佐谷 秀行 (慶應大医)	萩原 真二 (富士フィルム)
柴田 浩行 (秋田大医)	橋本 祐一 (東大分生研)
島田 安博 (高知医療セ)	長谷川 慎 (長浜バイオ大バイオサイエンス)
嶋本 顕 (広島大院医歯薬学総合)	畠 清彦 (がん研化療セ)
清水 史郎 (慶應大理工)	馬場 英司 (九大院医)
執印 太郎 (高知大医)	浜川 裕之 (愛媛大院医)
周東 智 (北大院薬)	浜本 隆二 (国立がん研究セ研)
調 憲 (群馬大院医)	早川 洋一 (東京理科大薬)
新家 一男 (産総研)	原 隆人 (武田薬品工業)
末岡榮三朗 (佐賀大医)	日浅 陽一 (愛媛大院)
杉尾 賢二 (大分大医)	平岡 眞寛 (和歌山医療セ)
杉町 圭史 (九州がんセ)	福島 慶子 (全薬工業)
杉本 芳一 (慶應大薬)	藤田 直也 (がん研化療セ)
清水 元治 (金沢大医)	藤本 直浩 (産業医大医)
清宮 啓之 (がん研化療法セ)	藤谷 幹浩 (旭川医科大)
関戸 好孝 (愛知県がんセ研)	藤原 康策 (第一三共)
瀬戸 加大 (久留米大医)	藤原 康弘 (国立がん研究セ中央病院)
曾和 義広 (京都府立医大院)	古川 龍彦 (鹿児島大院医歯学総合)
高井 信治 (小野薬品工業)	堀江 重郎 (順天堂大院医)
高橋 俊二 (がん研有明病院)	堀中 真野 (京都府立医大院医)
高橋 健 (協和発酵キリン)	前川 平 (京大医病院)
田代 悦 (慶應大理工)	馬島 哲夫 (がん研化療セ)
田中 真二 (東医歯大院)	松井 順二 (エーザイ)
田中 伸哉 (北大院医)	松島 綱治 (東大院医)
田中 文啓 (産業医大)	松原 麻理 (アストラゼネカ)
谷口俊一郎 (信州大医)	松本 陽子 (崇城大院)
谷口 維紹 (東大生産技術研)	間野 博行 (東大院医)
田沼 靖一 (東京理科大薬)	水上 民夫 (長浜バイオ大バイオサイエンス)
田原 秀晃 (東大医科研)	南 陽介 (国立がん研究セ東病院)
田原 栄俊 (広島大院医歯薬保健)	三森 功士 (九大別府病院)
田村 友秀 (聖路加国際病院)	宮澤 恵二 (山梨大院医学工学総合)
旦 慎吾 (がん研化療法セ)	宮園 浩平 (東大院医)
照井 康仁 (がん研有明病院)	宮寺 和孝 (大鵬薬品工業)
戸井 雅和 (京大院医)	向田 直史 (金沢大がん進展制御研)
富樫 謙一 (ロシユ・ダイアグノスティックス)	迎 寛 (長崎大病院)
富田 章弘 (がん研化療セ)	村上 雄一 (聖マリア健康科学研)
鳥村 拓司 (久留米大医)	百瀬 功 (微化研)
内藤 幹彦 (医薬品食品衛生研)	森 正樹 (大大院医)
直江 知樹 (名古屋医療セ)	薬師神芳洋 (愛媛大医)
中川 和彦 (近畿大医)	八代 正和 (大阪市大院)

安川 正貴 (愛媛大院医)  
安澤 幸利 (ヤクルト本社)  
矢野 聖二 (金沢大がん進展制御研)  
矢野 博久 (久留米大医)  
山口 俊晴 (がん研有明病院)  
山田 忠明 (京都府立医大院医)  
矢守 隆夫 (医薬品医療機器総合機構)  
湯浅 健 (がん研有明病院)  
横田 博之 (アステラス製薬)

吉岡 孝志 (山形大医)  
吉田 稔 (理研)  
吉田 安宏 (産業医大)  
吉野 孝之 (国立がん研究セ東病院)  
六代 範 (群馬大院医)  
和田 守正 (長崎国際大薬)  
渡辺 信元 (理研)  
渡 公佑 (九大院薬)

#### 法人会員

---

アキュルナ株式会社  
アステラス製薬株式会社  
アストラゼネカ株式会社  
エーザイ株式会社  
MSD株式会社  
小野薬品工業株式会社  
協和発酵キリン株式会社  
全薬工業株式会社  
大鵬薬品工業株式会社  
武田薬品工業株式会社

第一三共株式会社  
中外製薬株式会社  
日本イーライリリー株式会社  
日本化薬株式会社  
バイエル薬品株式会社  
ファイザー株式会社  
富士フイルム株式会社  
ブリストル・マイヤーズ株式会社  
株式会社ヤクルト本社  
ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

#### 名誉会員

---

秋山 伸一 (香椎丘リハビリテーション病院)  
石塚 雅章 (微生物化学研究会微生物化学研究所)  
上田 龍三 (愛知医科大学)  
上原 至雅 (岩手医科大学)  
梅澤 一夫 (愛知医科大学)  
加藤 隆一 (慶應義塾大学)  
金丸龍之介 (内科河原町病院)  
北川 知行 (がん研究会がん研究所)  
桑野 信彦 (九州大学大学院)  
河野 公俊 (あさひ松本病院)  
西條 長宏 (日本臨床腫瘍学会)

杉村 隆 (国立がん研究センター)  
曾根 三郎 (徳島市民病院)  
高久 史磨 (日本医学会)  
高橋 利忠 (愛知県がんセンター研究所)  
寺田 雅昭 (国立がん研究センター)  
豊島 聡 (日本薬剤師研修センター)  
新津洋司郎 (北海道大学)  
濱岡 利之 (四天王寺国際仏教大学)  
福岡 正博 (和泉市立病院がんセンター)  
村松 正實 (埼玉医科大学)

# 日本がん分子標的治療学会会則

平成20年11月1日制定  
平成21年3月25日改正  
平成21年10月2日改正  
平成22年9月23日改正  
平成23年6月22日改正  
平成24年6月27日改正  
平成25年11月20日改正  
平成29年6月14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. 評議員は、個人会員の場合は、会員の自薦、他薦を受け、理事会の推薦により選任される。法人会員の場合は、法人会員の代表者が、理事会の推薦により選任される。その任期は3年とするが、再任は妨げない。
6. 監事は理事会が会員の中から指名し、本人の了承を得て委嘱する。なお、監事の1名は個人会員から、もう1名は法人会員代表者から選任することを原則とする。監事の任期は3年とし、再任を妨げない。
7. 名誉会員は、理事の推薦を受け、理事会で選出され、理事長が委嘱するものとする。
8. 役員任期は、別に規定のない限り、前回の年次学術集会最終日の翌日より起算し、任期満了年の学術集会最終日までとする。



#### 第9条（会費）

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

#### 第10条（会議および委員会）

1. 理事会：各年、基礎系、臨床系理事各3名、法人系理事1名の合計21名、監事2名および定数外の理事（学術集会会長、学術集会副会長、（次期学術集会会長））で構成される。なお、学術集会時の理事会には、新任の理事も参加並びに議決に参加できるものとする。理事会は理事長を議長として開催する。理事会は理事会構成員の2/3以上の出席（但し委任状を有効とする）をもって成立する。
2. 学術集会：毎年1回、学術集会会長の下で開催される。
3. 評議員会：学術集会会長を議長として学術集会時に開催される。理事会、監査の結果の報告、ならびに諸事項の審議・決定を行う。評議員会は評議員の1/2以上の出席（但し委任状を有効とする）をもって成立し、議決には出席者の過半数を必要とする。理事長の要請、理事会の議決、もしくは、監事の要請があった時には、臨時の評議員会を開くことができる。以下の事項は評議員会の議決または承認を経なければならない。1) 事業、2) 予算・決算、3) 会則の改正、4) 学術集会会長・学術集会副会長（次期学術集会会長）の選出、5) 名誉会員の委嘱、6) その他の重要な事項
4. 会員総会：学術集会会長を議長として、毎年1回開催され、理事会・評議員会の決定事項を報告する。
5. 委員会：理事会の決定により各種委員会を設置する。

#### 第11条（会計年度）

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

#### 第12条（会則の改正）

1. 本会の会則の改正は、理事会の議決とその後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（会の解散）

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7,000円、ただし、学生会員は 3,000円とする。  
非会員12,000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・ワークショップで発表すること（共同演者でも可）を原則とする。

Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer

**日本がん分子標的治療学会**

**理事長 中村祐輔**

**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 E-mail: jamttc@jfcr.or.jp