

JAMTTC News Letter

No.23-2

September, 2019

トピックス (P3参照)

1. 第24回学術集会は徳島で
2. 第15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 (2020年1月17日)
3. 2019年度研究奨励賞を募集します

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



*Right
on
Target*

日本がん分子標的治療学会

Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer



目 次

理事長挨拶	2
日本がん分子標的治療学会Information	3
第24回日本がん分子標的治療学会学術集会開催のお知らせ	4
ニュース：承認された分子標的抗がん剤一覧 2019	5
第23回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて	9
平成30年度 鶴尾 隆賞を受賞して	10
平成30年度 研究奨励賞授与される	11
第23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 APC発見から分子標的治療薬・免疫療法開発、そしてAIホスピタルへ	34
Year in Review 1 腫瘍進化と不均一性	36
Year in Review 2 腸内細菌とがん	38
Year in Review 3 スプライシングモジュレーターは新たな分子標的治療法となるか	39
Year in Review 4 複合的がん免疫療法の開発と展望	41
Year in Review 5 がんプレシジョンメディスンに必要な知識データベースの構築	43
シンポジウム 1 (新学術合同シンポジウム)	
がんと宿主の化学コミュニケーションの理解と制御	45
シンポジウム 2 分子標的治療薬の耐性とその克服	47
シンポジウム 3 リキッドバイオブシーの新展開	49
シンポジウム 4 がんの代謝とその治療応用	50
ワークショップ 1 免疫・腫瘍免疫	55
ワークショップ 2 リキッドバイオブシー	57
ワークショップ 3 耐性・感受性因子	59
ワークショップ 4 転移浸潤	61
ワークショップ 5 キナーゼ・増殖因子1	64
ワークショップ 6 エピゲノム	66
ワークショップ 7 がん遺伝子・がん抑制遺伝子	70
ワークショップ 8 がん代謝	72
ワークショップ 9 微小環境と幹細胞	76
ワークショップ10 ケミカルバイオロジー	78
ワークショップ11 キナーゼ・増殖因子2	80
ワークショップ12 新規標的・バイオマーカー	83
ワークショップ13 細胞死とオートファジー	86
優秀ポスター賞	88
設立趣意書 (がん分子標的治療研究会)	97
日本がん分子標的治療学会 役員	98
日本がん分子標的治療学会 会則	101

会員状況

(2019年9月30日現在)	名誉会員：	22名	
	個人会員：	880名	
	学生会員：	143名	
	法人会員：	19社	(登録会員 304名)
	合 計	1,349名	

巻頭言

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

第23回日本がん分子標的治療学会学術集会が、6月12日から14日にかけて大阪国際交流センターで開催されました。年号が「平成」から「令和」に変わって初めての学術集会でした。20世紀から21世紀に変わったころ、がん分子標的治療薬＝がん細胞で活性化されている細胞増殖シグナルに関連する分子を標的とする治療薬＝に注目が集まり、大きな盛り上がりを見せました。しかし、最近の免疫チェックポイント抗体医薬の成功に押され気味のところがあります。免疫チェックポイント抗体も、CTLA-4、PD-1、PD-L1などを標的とする抗体医薬品ですので、分子標的治療薬に分類されるべき治療薬ですが、がん細胞の増殖シグナルを標的としていないためか、異なった分野の治療薬であるかのような印象を持たれています。国際的には、分子標的治療薬としての免疫療法への取り組みが活発ですので、がん分子標的治療学会においても免疫関連の発表がもう少し増えればと思いました。

西尾和人先生（近畿大学）が設定された今回の学術集会のテーマである「Right on Target」は、まさに、分子標的治療薬の重要性を再認識させるものであり、西尾先生の意気込みが伝わってくる言葉でした。そして、学会冒頭の「成功例から分子標的治療薬を顧みる」セッションは多くの参加者が集まり、本学会にふさわしい内容であったと感じました。失敗例から学ぶことは多いですが、成功例は研究者を勇気づける観点で大切です。成功した方たちが、何を考え、どのように薬剤を患者さんに届けようとしているのかを学ぶことができたのではないのでしょうか。

さらに、本学会の最高栄誉である鶴尾隆賞を受賞された佐賀大学の木村晋也先生の発表では、薬剤開発の難しさを学ぶと共に、薬剤を打ち切る臨床試験の重要性が示されました。一部のがんでは分子標的治療薬や免疫チェックポイント抗体の成果によって、がんが慢性疾患化されるようになってきました。治癒と確認されれば、投薬を中止することができますが、この判断が非常に難しいのが実情です。そこに挑まれた木村先生には心から敬意を表します。

学術集会での活発な議論を拝見していて、治らないがんを治そうと頑張っている学会参加者の熱意がひしひしと伝わってきました。日本では毎年100万人ががんと診断され、約38万人ががんで亡くなっています。「平成」時代に誕生した本学会は、がん患者さんの期待を担っています。まだまだ、薬を必要としている患者さんがたくさんいます。本学会の「令和」時代の成果が、がんの治癒率向上につながることを願ってやみません。

日本がん分子標的治療学会 *information*

1. 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会は徳島市で

第24回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2020年6月17日（水）～19日（金）に西岡安彦会長のもと、徳島グランヴィリオホテル（徳島市万代町3-5-1）を会場として開催されます（4頁参照）。

2. 第15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15回TRワークショップ「希少がん・希少フラクションの医薬品開発のフロンティア」を、実行委員長の井本正哉先生のもと、2020年1月17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. 2019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24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

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24回日本がん分子標的治療学会学術集会のお知らせ

第24回日本がん分子標的治療学会学術集会

会長 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 教授

この度、第24回日本がん分子標的治療学会学術集会の会長を務めさせていただきます徳島大学の西岡安彦でございます。伝統ある本学会の会長の機会を頂きましたことを心より御礼申し上げます。

第24回日本がん分子標的治療学会学術集会は、令和2（2020）年6月17日（水）から19日（金）にかけての3日間、徳島市の徳島グランヴィリオホテルで開催の予定です。徳島での開催は、2009年の第13回学術集会以来で11年ぶりの開催となります。思い起しますと第13回は本学会が研究会から学会へと発展を遂げた記念すべき年でありました。一方、来年2020年も東京オリンピックの開催年という歴史的に大きな節目となる年です。

この大きな節目の年に相応しい学会となるようメインテーマを「次世代のがん分子標的治療を探る～独創的連携から独創的創薬へ～」とさせていただきました。1996年の設立以来の本学会の大きな使命は、産官学連携による創薬の推進であります。23年の年月を経て今やがん分子標的治療薬はなくてはならない薬物療法となり、がん治療に大きく貢献しており、その集大成の一つとも言えるゲノム医療が実臨床の場でスタートしつつあります。また、免疫チェックポイント阻害薬というがん免疫療法の登場により、がん分子標的治療の裾野も確実に広がり、固形がんにおいても進行がん患者に対して薬物療法によるcureを目指す時代に向かいつつあると言えます。これまでのがん分子標的創薬を背景に、さらなる治療薬の開発には何が求められるのか？本学会の最大の強みである産官学連携という視点から次世代の創薬を見つめ、基礎研究者・臨床研究者に求められる新たなアプローチを探りたいと考えております。

また、本学会固有のテーマであるケミカルバイオロジーや薬剤耐性の話題に加え、ゲノム医療、AI、細胞療法などの新たなキーワードにつながる最新の話題についてもシンポジウム、ワークショップを基本に幅広く提供できるようにプログラム委員や会員の皆様のご協力をいただき企画する予定です。一方で若手会員の増加は本学会の今後の大きな課題の一つです。がん分子標的治療に関心を持つ若手研究者の方々にも役立つ教育的な企画も準備したいと考えています。

夏を前にした徳島は、海の幸、山の幸も豊富です。ぜひ多くの方々にご参加いただき、オリンピックの前に徳島でがん分子標的治療に関する熱い議論を交わしていただきますよう改めてお願い致しまして、ご挨拶とさせていただきます。

第24回日本がん分子標的治療学会学術集会 開催要項（予定）

テ — マ : 次世代のがん分子標的治療を探る～独創的連携から独創的創薬へ～
会 期 : 2020年6月17日（水）～6月19日（金）
会 場 : 徳島グランヴィリオホテル（徳島市万代町3丁目5-1）
事 務 局 : 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 内
〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15 TEL: 088-633-7127
演題募集期間 : 2020年1月初旬～2020年2月中旬

承認された分子標的抗がん剤一覧 2019

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106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(2019年7月17日時点)。本表にある106剤を化学的特性で分類すると、70剤が低分子医薬品、34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・ペプチド医薬品、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106剤の55%に相当する58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58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 α を抗原とします。残りの50剤は低分子性のキナーゼ酵素阻害剤です。50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))は多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40剤のうち、25剤はBcr-Abl、Kit、EGFR、Her2、ALK、JAK、Btk、FLT3、NTRK、FGFR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(Imatinib(5)、Gefitinib(8)、Erlotinib(12)、Dasatinib(16)、Lapatinib(20)、Nilotinib(22)、Crizotinib(32)、Ruxolitinib(33)、Bosutinib(40)、Ponatinib(43)、Afatinib(47)、Ibrutinib(49)、Ceritinib(51)、Alectinib(54)、Osimertinib(66)、Brigatinib(79)、Neratinib(81)、Acalabrutinib(88)、Gilteritinib(93)、Lorlatinib(94)、Dacomitinib(96)、Larotrectinib(100)、Erdafitinib(101)、Quizartinib(102)、Entrectinib(103))。残る15剤のうち、11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)、Encorafenib(89)はBRAF(V600E変異)を、Trametinib(46)、Cobimetinib(65)、Binimetinib(90)はMEKを、Palbociclib(60)、Ribociclib(75)、Abemaciclib(86)はCDK4/6を標的とします。残る4剤のIdelalisib(55)、Copanlisib(85)、Duvelisib(95)、Alpelisib(104)はリン脂質キナーゼであるPhosphoinositide 3-kinase(PI3K)を標的とします。

全106剤の承認薬のうちキナーゼ標的薬以外の残り45%に相当する48剤のうち、25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)、Moxetumomab pasudotox-tdfk(92)の2剤はCD22を、Brentuximab vedotin(31)はCD30を、Gemtuzumab ozogamicin(3)はCD33を、Daratumumab(67)はCD38を、Alemtuzumab(4)はCD52を、Polatuzumab vedotin-piiq(105)はCD79bを、Bevacizumab(10)はVEGFを、Denosumab(27)はRANKLを、Ipilimumab(28)はCTLA-4を、Mogamulizumab(36)はCCR4を、Nivolumab(53)、Pembrolizumab(56)、Cemiplimab-rwlc(97)の3剤はPD-1を、Atezolizumab(72)、Avelumab(76)、Durvalumab(80)の3剤は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23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、その他の22剤は低分子医薬品です。22剤の低分子医薬品のうち、8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)、IDH1 阻害剤の Ivosidenib(91)です。その他の13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 Smoothened 阻害剤の Vismodegib(35)、Sonidegib(64)、Glasdegib(99)、poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 阻害剤の Olaparib(59)、Rucaparib(74)、Niraparib (77)、Talazoparib(98)、Bcl-2 阻害剤の Venetoclax(71)、選択的核外輸送タンパク質 (XPO1) 阻害剤の Selinexor(106)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.23-1) のご報告 (2019年2月) 以降、Erdafitinib(101)、Quizartinib(102)、Entrectinib(103)、Alpelisib(104)、Polatuzumab vedotin-piiq(105)、Selinexor (106)の6剤が新たに承認されています。

報告者：長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部
水上 民夫 (本学会評議員)

これまでに承認された主要ながん分子標的治療薬 (2019年7月17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, CLL	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 **	非小細胞肺がん (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, 非小細胞肺がん, 乳がん, グリオブラストーマ, 腎細胞がん, 卵巣がん, 悪性神経膠腫, 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 **	非小細胞肺がん (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, 大腸がん (MSI-H/dMMR)	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, PTCL	2011	2014
32	Crizotinib/Xalkori	ALK/ROS1 **	非小細胞肺がん (ALK/ROS1)	2011	2012

	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
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	Smoothened	基底細胞がん	2012	未開発
36	Mogamulizumab/Poteligeo *1	CCR4	ATL, PTCL, CTCL	2018	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, 肝細胞がん	2012	申請中
43	Ponatinib/Iclusig	Bcr-Abl(T315I) **	CML, Ph+ALL	2012	2016
44	Trastuzumab emtansine/ Kadcyla *2	Her2 **	Her2 陽性乳がん	2013	2013
45	Dabrafenib/Tafinlar	BRAF(V600E) **	メラノーマ (BRAF/V600E), 甲状腺未分化がん (BRAF/V600E)	2013	2016
46	Trametinib/Mekinist	MEK **	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 **	非小細胞肺がん (EGFR/exon19del, L858R)	2013	2014
48	Obinutuzumab/Gazyva *1	CD20	CLL, FL	2013	2018
49	Ibrutinib/Imbruvica	Btk **	MCL, CLL, WM	2013	2016
50	Ramucirumab/Cyramza *1	VEGFR2 **	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, 肝細胞がん	2014	2015
51	Ceritinib/Zykadia	ALK **	非小細胞肺がん (ALK fusion gene)	2014	2016
52	Belinostat/Beleodaq	HDAC	PTCL	2014	未開発
53	Nivolumab/Opdivo *1	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, 小細胞肺がん	2014	2014
54	Alectinib/Alecensa	ALK **	非小細胞肺がん (ALK fusion gene)	2015	2014
55	Idelalisib/Zydelig	PI3K **	CLL, FL, SLL	2014	Phase 1
56	Pembrolizumab/Keytruda*1	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, 肝細胞がん, 腎細胞がん	2014	2016
57	Nintedanib/Vargatef	Multi-kinases **	非小細胞肺がん	2014****	2015
58	Blinatumomab/Blincyto *5	CD19/CD3	Ph-ALL	2014	2018
59	Olaparib/Lynparza	PARP	卵巣がん (BRCA 遺伝子変異陽性)	2014	2018
60	Palbociclib/Ibrance	CDK4/6 **	HR 陽性 HER2 陰性乳がん	2015	2017
61	Lenvatinib/Lenvima	Multi-kinases **	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 *1	GD2	神経芽腫	2015	Phase 1
64	Sonidegib/Odomzo	Smoothened	基底細胞がん	2015	未開発
65	Cobimetinib/Cotellic	MEK **	メラノーマ (BRAF/V600E/K)	2015	Phase 1
66	Osimertinib/Tagrisso	EGFR **	非小細胞肺がん (EGFR 遺伝子変異陽性)	2015	2016
67	Daratumumab/Darzalex *1	CD38	多発性骨髄腫	2015	2017
68	Necitumumab/Portrazza *1	EGFR **	非小細胞肺がん	2015	2019
69	Elotuzumab/Empliciti *1	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, AML	2016	申請中
72	Atezolizumab/Tecentriq *1	PD-L1	尿路上皮がん, 非小細胞肺がん, 乳がん, 小細胞肺がん	2016	2018
73	Olaratumab/Lartruvo *1	PDGFR- α **	軟部組織肉腫	2016	Phase 3
74	Rucaparib/Rubraca *1	PARP	卵巣がん (BRCA 遺伝子変異陽性)	2016	Phase 1
75	Ribociclib/Kisqali	CDK4/6 **	HR 陽性 HER2 陰性乳がん	2017	開発中止
76	Avelumab/Bavencio *1	PD-L1	メルケル細胞がん, 尿路上皮がん	2017	2017
77	Niraparib/Zejula *1	PARP	卵巣がん, 卵管がん, 腹膜原発がん	2017	Phase 1
78	Midostaurin/Rydapt	FLT3 **	AML, 全身性肥満細胞症 (FLT3 遺伝子変異陽性)	2017	Phase 3
79	Brigatinib/Alunbrig	ALK **	非小細胞肺がん (ALK fusion gene)	2017	Phase 2
80	Durvalumab/Imfinzi *1	PD-L1	尿路上皮がん, 非小細胞肺癌	2017	2018

	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
81	Neratinib/Nerlynx	Her2 **	Her2 高発現及び増幅乳がん	2017	Phase 2
82	Enasidenib/Idhifa	IDH2	AML (IDH2 遺伝子変異陽性)	2017	未開発
83	Inotuzumab ozogamicin/Besponsa *2	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	2019
85	Copanlisib/Aliqopa	PI3K **	FL	2017	Phase 3
86	Abemaciclib/Verzenio	CDK4/6 **	HR 陽性 HER2 陰性乳がん	2017	2018
87	Axicabtagene ciloleucel/Yescarta ***	CD19/TCR	大細胞型 B 細胞性リンパ腫	2017	Phase 2
88	Acalabrutinib/Calquence	Btk **	MCL	2017	Phase 3
89	Encorafenib/Braftovi	BRAF(V600E) **	メラノーマ (BRAF/V600E/K)	2018	2018
90	Binimetinib/Mektovi	MEK **	メラノーマ (BRAF/V600E/K)	2018	2018
91	Ivosidenib/ Tibsovo	IDH1	AML (IDH1 遺伝子変異陽性)	2018	未開発
92	Moxetumomab pasudotox-tdfk/ Lumoxiti *2	CD22	再発・難治性有毛細胞白血病	2018	未開発
93	Gilteritinib/Xospata	FLT3 **	AML (FLT3 遺伝子変異陽性)	2018	2018
94	Lorlatinib/Lorbrena	ALK **	非小細胞肺がん (ALK fusion gene)	2018	2018
95	Duvelisib/Copiktra	PI3K δ /PI3K γ **	FL, CLL, SLL	2018	未開発
96	Dacomitinib/Vizimpro	EGFR **	非小細胞肺がん (EGFR/exon19del, L858R)	2018	2019
97	Cemiplimab-rwlc /Libtayo *1	PD-1	転移性・局所進行皮膚扁平上皮がん	2018	Phase 3
98	Talazoparib/Talzenna	PARP	局所進行乳・転移乳がん (BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性)	2018	Phase 1/2
99	Glasdegib/Daurismo	Smoothened	AML	2018	Phase 3
100	Larotrectinib/Vitrakvi	NTRK **	固形がん (NTRK fusion gene)	2018	未開発
101	Erdaftinib/Balversa	FGFR3/2 **	尿路上皮がん	2019	Phase 3
102	Quizartinib/Vanflyta	FLT3 **	AML (FLT3 遺伝子変異陽性)	申請中	2019
103	Entrectinib/Rozlytrek	NTRK **	固形がん (NTRK fusion gene)	申請中	2019
104	Alpelisib/ Piqray	PI3KCA **	HR 陽性 HER2 陰性乳がん	2019	Phase 3
105	Polatuzumab vedotin-piiq/Polivy *2	CD79b	DLBCL	2019	Phase 3
106	Selinexor/Xpovio	XPO1	多発性骨髄腫	2019	Phase 1

*1 非修飾抗体、*2 抗体薬物複合体、*3 放射性物質標識抗体、*4 VEGF 受容体 / IgG 抗体 Fc 融合タンパク質、*5 二重特異性を有する T 細胞誘導抗体、** キナーゼ標的、*** キメラ抗原受容体発現 T 細胞療法薬 (CAR-T)、**** 欧承認年

第23回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて

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講座

第23回日本がん分子標的治療学会学術集会はメインテーマを“Right on Target”と定め、2019年6月12日～14日の3日間、大阪国際交流センターで開催されました。当日は、梅雨入り前にもかかわらず雨模様の予報でしたが、雨天は回避され、約600名の方々の参加を得て、盛会裡に終えることができました。中村祐輔理事長はじめ、理事、評議員、会員の皆様のご指導、ご協力によるものと感謝申し上げます。特にプログラムの企画に多大なご尽力をいただきましたプログラム委員の先生方に深謝致します。

本学術集会では、6月12日（水）の学術集会の冒頭におきまして、特別オープニング企画と題し、「成功例から学ぶ開発戦略」を企画致しました。企業の研究者のいずれも独創性の高い創業戦略に基づく開発とそのご苦労についてもご紹介頂きました。何かと発表に制約がある中でご講演いただき、日本企業から創出された新薬の成功の歴史から学ぶことができたと好評でした。続いて、昨年度より本学会理事長にご就任のがん研究会プレジジョン医療研究センター所長中村祐輔先生に「APC発見から分子標的薬・免疫療法開発、そしてAIホスピタルへ」と題する格調高い基調講演を頂きました。その余韻を楽しみながら、翌日からのセッションに臨むことができたのではないかと考えています。広すぎるのではないかと懸念もあったメイン会場にも、第一日目から、多くの方においで頂き、本会を非常に活気ある中で開始することができました。

第22回学術集会で基本講座として実施された、治験やその教育に係わる方々を対象としたセミナーを引き継いで、「一からわかるがん臨床研究支援人材養成セミナー」を開催しました。今回は近畿大学臨床研究センター長福岡和也教授を中心のメンバーに企画から実施に至るまで全面的にご尽力いただき、近畿大学医学部、薬学部、病院の卓越した講師、特別講師として慶應義塾大学大家基嗣教授にもご尽力いただき、基礎から臨床、臨床試験への一連の流れを多職種からなる一流の講師陣に系統的に講義いただきました。定員100名とさせていただきますが、それを上回る人数の受講者で活気あるセミナーになったと感謝しております。

Year in Reviewでは、「腫瘍進化と不均一性」というお題で光富徹哉先生、櫻井俊治先生に「腸内細菌とがん」、「スプライシングモジュレーターは新たな分子標的治療法とあるか」を吉田稔先生、「複合的がん免疫療法の開発と展望」を平島詳典先生、「がんプレジジョンメディシンに必要な知識データベースの構築」を土原一哉先生に登壇いただき、多彩で且つ創薬開発に通じるレビューを頂きました。

シンポジウム1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 京都大学薬学部教授掛谷秀昭先生）との合同シンポジウムを開催致しました。発表を通じて、新たなコラボレーションの打診があるなど、medicinal chemist, ケミカルバイオロジー研究者との連携を密に創薬研究を臨床に繋ぐ議論の場を提供できたのではないかと考えています。シンポジウム2では「分子標的薬の耐性と克服」、シンポジウム3では「リキッドバイオプシーの新展開」、シンポジウム4では「がんの代謝とその治療応用」といずれも第一線で活躍する研究者の発表が目白押しであったと多くのお褒めの言葉をいただきました。モデレーターの労をおとりいただきました先生方、発表いただいた先生方にも改めて感謝申し上げます。その他ワークショップ、ポスターに至るまで熱のこもった発表、ご討議をいただき感謝申し上げます。学術集会の第3日目には、次期会長西岡安彦先生のモデレーターの労をお取りいただき、京都府立大学 酒井敏行教授に「ファースト・イン・クラスかつベスト・イン・クラスのMEK阻害剤トラメチニブ：過去、現在、未来」と題して招請講演を頂きました。最終日にも関わらず多数の聴講を頂き、また成功に至る苦労話しを交えて、アップデートな話題も盛り込んだ素晴らしい講演をいただきました。

学術集会を振り返りまして、近畿大学上げての学術集会だったねというこれ以上ないお褒めのお言葉も頂戴しました。学会の関係者と共に近畿大学のメンバーと近大マグロ、黒潮市場のメンバーにもこの場をお借りして感謝申し上げます。学会事務局、運営でご尽力いただいた株式会社コンベンションリンケージ、6社のランチョンセミナー、3社のイブニングセミナーに合わせて多数の企業ブース、広告等の協賛を頂きました企業の方々にも厚くお礼申し上げます。

次回は徳島で、研究の成果を皆様と議論できることを楽しみにしております。

平成30年度 鶴尾 隆賞

平成30年度鶴尾隆賞を受賞して —慢性骨髄性白血病 (CML) に対する創薬・育薬—

佐賀大学医学部内科学講座 血液・呼吸器・腫瘍内科
佐賀大学医学部 創薬科学講座

木村 晋也

この度は荣誉ある「鶴尾 隆賞」を頂き、本当にありがとうございます。多くの共同研究者の御蔭と感謝しております。私は、自治医大卒業後の初期研修中に、白血病に興味を持ちました。その後京都の僻地中核病院で6年、診療所で2年勤務しました。僻地勤務は楽しかったですが、白血病への思いが更に募りました。当時京都府立医大におられた前川 平先生に相談したところ、学びたい気持ちがあるなら、週1でも良いので研究を一緒にしようと言って頂きました。毎週水曜日勤務後に片道3時間かけて京都に通い、夜中から実験を開始し木曜日の夜に帰る生活をつづけました。そこで*c-myc* や*bcr-abl* に対するアンチセンスDNAの研究を行い (Cancer Res 1995)、慢性骨髄性白血病 (CML) に興味を持ちました。義務終了後、CML発症の場である造血幹細胞の研究をするため豪州WEHI研究所に留学し、TPOが造血幹細胞の分化・増殖に重要であることを発見しました (PNAS 1998)。その後、CMLに対する夢の薬と噂され始めたイマチニブについてフランクフルトが欧州での治験の中心になるということを知って、ドイツに留学しました。そしてイマチニブ耐性克服の研究が始まりました。2002年に帰国後、京都大学に異動された前川先生のところへ、ビスホスホネート (Blood 2003) やオートファジー阻害剤 (Cell Death Diff 2008) がイマチニブの効果を増強することを見出しました。さらに単剤でイマチニブを凌駕するパフェチニブを日本新薬と開発し (Blood 2005)、欧米でP-Iまで行いました (Cancer 2010)。P-Iは成功したのですが、資金の問題で開発が止まってしまい、創薬の厳しさを身に染みて感じました。2009年に佐賀大学の臨床講座に異動したのを契機に、イマチニブやダサチニブ中止に関する数種類の臨床試験的をPIとして行いました (Lancet Haematol 2015)。現在は、創薬科学講座 (兼任) で新規のメチル化阻害剤の開発に取り組んでいます。このように創薬から臨床応用まで長い道のり全体を俯瞰してきました。今後、私の経験・知識が「がん分子標的薬」の開発の役に立っていれば、そして私の受賞が、環境に恵まれないために研究ができないと嘆いている若い研究者の希望となれば幸いです。

最後に若手研究者にメッセージを送りたいと思います。1) 環境は自分で創る。2) 予想と反対の結果が出たらチャンス、3) 幸運の女神に後ろ髪はない、4) できるだけ早く産学連携を、以上です。

平成30年度研究奨励賞授与される

平成30年度研究奨励賞の選考について

平成30年度 研究奨励賞選考審査委員会

西尾 和人

近畿大学医学部ゲノム生物学講座

平成30年度は9名の応募があり、研究奨励賞選考審査委員会（第23回学術集会会長・委員長 西尾和人、他委員5名）の厳正なる審査の結果、秦咸陽先生（理化学研究所 生命医科学研究センター 肝がん予防研究ユニット）「MYCN陽性肝がん幹細胞の発見：肝がん再発の機構解明とその制御診断マーカー探索」と、竹本愛先生（(公財)がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部）「血小板活性化によるがん進展機構の理解とそれを標的とした治療法の開発」が選考されました。選考委員会ではいずれも本学会の研究奨励賞に相応しく、学術的価値の高い研究成果であると評価されました。

選考経緯は以下のとおりです。6名の委員が、各候補者が1～6位までの順位付けを行い、それぞれの順位に応じて点数化し、集計しました。また「受賞者は単年度2名程度」の規定に従って上位から順に秦先生並びに竹本先生が候補となりました。両名が際立って良い評価を得たこと、また学会への貢献度や研究業績も勘案した上で、今回は2名を受賞候補者として選出すると選考委員全員一致での結論に到りました。



日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

平成30年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

理化学研究所 生命医科学研究センター
肝がん予防研究ユニット

秦 咸陽

この度は、栄誉ある「日本がん分子標的治療学会研究奨励賞」を受賞させていただきまして、誠にありがとうございました。中村祐輔理事長、西尾和人学術集会会長、また選考委員会の先生方に心より感謝を申し上げます。

私は、2007年の秋に日本に留学しました。「感受性/個人差」の研究に興味があり、東京大学吉永淳先生と環境研究所曾根秀子先生のご指導の下、「環境化学物質の影響に対して、感受性が高い個体が男児先天性生殖器異常を発症しやすい」という仮説を立て、コホートゲノム研究から疾患発症頻度と関わる化学物質の代謝酵素や応答性遺伝子の多型を同定し、一人ひとりの患者から樹立した線維芽細胞を用いて遺伝子多型の違いによって化学物質曝露に対する応答性が異なることを解明しました。博士課程3年のころ学位論文研究に一段落が着いたところ、「薬毒同源」という言葉の通り、薬剤に対して感受性が高い患者の治療効果が高いとの逆転の発想で、「がんの個別化医療」に関する研究に転向することを決意しました。そこで、2012年から大学院生リサーチ・アソシエイトとして理化学研究所に入所し、小嶋聡一先生の下で肝がんの研究を開始いたしました。抗がん剤応答に関する指標因子を同定したいとの強い思いもあり、小嶋先生からいただきましたテーマの中から「非環式レチノイドという現在臨床試験を行っている肝がんの化学予防薬の標的の同定」を選び、その成果が今回の受賞テーマである「MYCN陽性肝がん幹細胞の発見：肝がん再発の機構解明とその制御診断マーカー探索」になります。

非環式レチノイド（ペレチノイン；NIK333）は、肝がん発症に伴う肝ビタミンA減少を補う目的で細胞内レチノイン酸結合タンパク質CRABPに対する高親和性を指標としたスクリーニングから得られ、1981年に当時岐阜大学の武藤泰敏教授により報告されたビタミンA類縁体の1つです。元々栄養補助という目的で肝がん根治治療を受けた患者に投与するとその後の肝がんの再発を強く抑制しました。一般的な創薬研究とは全く逆で、先に臨床で効果が示され、その分子機構は不明のままでした。その後日本発・世界初の肝がん再発予防薬としてこれまでに3回第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験が実施されましたが、未だ承認には至っていない状況です。その理由の1つとしてノンレスポンド（不応答者）の存在が想定されます。そこに、私は網羅的オミクス解析を用いて応答性を決める候補因子を探し、肝がん幹細胞の中でMYCNを発現する細胞が非環式レチノイドのclonal deletionの標的であることを見出しました。臨床研究

では、非環式レチノイド投与患者の約7割にMYCNの発現抑制が認められ、残りの約3割の投与患者は、非環式レチノイドに反応しないことから、これらの患者は臨床試験での非環式レチノイドの効果をマスクしたのではないかと考えています。その後、liquid biopsyにおいてMYCNを定量することに成功し、現在非環式レチノイドの治療効果との相関を検証する後ろ向き臨床介入試験を実施しているところです。

最後になりましたが、肝がん予防の領域に関してゼロから教えていただきました小嶋先生を始め、これまでご指導いただきました諸先生方に心より感謝いたします。がん全体の死亡率が低下しつつある中、肝がんは逆に死亡率が増加しているがんの1つです。今回の受賞を励みに、今後も一層努力を続けがんの分子標的治療に役立つ研究をしたいと思えます。どうぞよろしく願い申し上げます。

秦 咸陽 (しん せんよう)

理化学研究所 生命医科学研究センター 肝がん予防研究ユニット

2006年7月	中国天津大学 卒業
2013年3月	東京大学大学院 新領域創成科学研究科 博士学位 (環境学)
2013年4月～2015年3月	理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター 訪問研究員 (JSPS外国人特別研究員)
2015年4月～2018年3月	理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター 特別研究員
2018年4月～現在	理化学研究所 生命医科学研究センター 研究員



日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

平成30年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

(公財) がん研究会
がん化学療法センター 基礎研究部
竹本 愛

この度は、日本がん分子標的治療学会研究奨励賞をいただき大変光栄に思っております。理事長の中村祐輔先生、2019年度学術集会会長の西尾和人先生、選考委員の先生方に心より御礼申し上げます。今回の受賞研究課題は、『血小板活性化によるがん進展機構の理解とそれを標的とした治療法の開発』です。がん細胞に発現するポドプラニン（PDPN）が誘導する血小板活性化を介したがん進展経路の解析とその経路を標的にしたがん抑制法の開発研究における貢献に対していただけたものと理解し、今後の励みにいたします。

がんにおけるPDPNの研究は、私が所属しておりますがん研究会がん化学療法センターにおいて、1980年代から続く流れのある研究です。鶴尾隆先生らのグループが、マウス結腸がん細胞株Colon26から転移能の異なるサブクローンを得て、クローン間における血行性転移能と血小板凝集誘導能の関連を示唆し、さらにこの高転移性クローンの細胞膜画分を抗原として得られた8F11抗体が、高転移性クローンによって誘導された血小板凝集と血行性転移いずれも抑制したことで、8F11標的分子の血小板に対する作用と転移における重要性が示されました。そして2003年、藤田直也先生、加藤幸成先生らによって、この8F11抗体の標的として同定されたPDPNは、Colon26由来高転移性クローンの血小板凝集誘導能とがん転移促進能に関与する因子であることが明らかにされました。その後の解析からヒトのがん細胞の転移への寄与や多様ながん種での発現が示されており、新たながん抑制法に繋がる標的として期待されています。

私は、2013年に現職に着任し、がん転移の抑制法に繋がる基礎研究に貢献できればと研究を行ってきました。がん細胞がPDPNを介して血小板を凝集させ転移を促進する経路の一端として、PDPNによって活性化した血小板から放出されるTGF- β がPDPN陽性頻度の高い扁平上皮がん細胞の上皮-間葉転換の誘導、浸潤能の亢進を起こすことを示し、PDPN陽性の扁平上皮がんの転移に対してPDPNやTGF- β の中和抗体投与が有効であることも示しました。一方、転移過程だけでなくPDPN依存的な血小板活性化は原発巣腫瘍内でも起こることも分かってきました。そして、その際に血小板から放出された増殖因子によって腫瘍増大促進に繋がる活性化経路を肺扁平上皮がんや骨肉腫といったPDPN陽性頻度の高いがんで示唆しました。がん種や個々の腫瘍に応じて血小板活性化が増殖に寄与する経路が異なり効果的な抑制方法が変わってしまう一方で、PDPNと血小板の相互作用はPDPNを発現したがん種であれば汎用性の高い標的となる可能性があります。ヒトのPDPNの血小板相互作用に関わるドメインはすでに明らかにされていましたが、数年前に私たちは新規に最も重要なドメインPLAG4を同定し、それを標的とした強力な中和抗体PG4D2を取得しました。この抗体取得がきっかけとなりPDPN中和抗体の臨床応用に向けた

取り組みがアピ株式会社との共同研究でスタートしました。このPG4D2の配列を基にヒト化したPDPN中和抗体を作製し、PDPN陽性担がんマウスモデルにて抗腫瘍効果や転移抑制効果を評価し、医薬品化に向けた試験へ進めようとしています。これまでにPDPN中和抗体の多用量投与により急性毒性はないことをカニクイザルにおいて確認しました。さらに、反復投与による安全性の確認、対象患者さんの診断方法の確立も進めています。私は6年ほどPDPN研究に関わってきましたが、ここ数年間は特に、長きに渡るがん研でのPDPN研究が基礎から臨床応用に向けて進み出した重要な過渡期であったように思います。このような時期に研究に携わる機会を得たことは、私にとって貴重な経験であり、大変な面もありますが多くのことを学ばせていただいています。引き続きPDPN中和抗体の臨床応用に向けた取り組みが続きますが、これが実を結び、転移抑制効果を付随したがん抑制法として少しでも早く治療に貢献できればと願っています。

最後になりますが、日頃より大変お世話になっていますがん研究会がん化学療法センター藤田直也所長、片山量平部長はじめ基礎研究部の皆様、検体の提供や解析でご協力いただいているがん研有明病院の先生方、研究所の病理部、CPMセンターの先生方、共同研究機関の先生方そして共同開発企業であるアピ株式会社の関係者の皆様に心より感謝申し上げます。

竹本 愛 (たけもと あい)

(公財) がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部

2002年3月	東京理科大学薬学部 製薬学科 卒業
2004年3月	東京大学大学院 理学系研究科 生物化学専攻 修士課程修了
2007年3月	東京大学大学院 理学系研究科 生物化学専攻 博士課程修了 学位(理学)取得
2007年4月～	筑波大学大学院 生命環境科学研究科 ポスドク
2008年4月～	日本学術振興会 特別研究員
2010年1月～	ロックフェラー大学 ポスドク (Paul Nurse博士のラボ)
2011年4月～	日本学術振興会 海外特別研究員
2013年4月～現在	(公財) がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部 研究員

第23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

特別オープニング企画

成功例から学ぶ開発ストラテジー

モデレーター

内藤 幹彦 (国立医薬品食品衛生研究所)
宮寺 和孝 (大鵬薬品工業株式会社)

The Discovery and Development of Lenvatinib

○Corina Dutcus
Eisai Inc.

HER2を標的とした抗体薬物複合体DS-8201aの開発

○齋藤 宏暢
第一三共株式会社

バイスペシフィック抗体エミズマブの研究開発

○北沢 剛久
中外製薬株式会社 研究本部

基調講演

APC発見から分子標的治療薬・免疫療法 開発、そしてAIホスピタルへ

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)

演者 中村 祐輔 (がん研究会 がんプレシジョン医療研究センター)

招請講演

ファースト・イン・クラスかつベスト・ イン・クラスのMEK阻害剤トラメチニブ： 過去、現在、未来

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

演者 酒井 敏行 (京都府立医科大学 創薬
センター)

Year in Review 1

腫瘍進化と不均一性

モデレーター 照井 康仁 (公益財団法人 がん研
究会有明病院 血液腫瘍科)

演者 光富 徹哉 (近畿大学 医学部 呼吸器
外科)

Year in Review 2

腸内細菌とがん

モデレーター 今村 健志 (愛媛大学大学院医学系
研究科)

演者 櫻井 俊治、工藤 正俊 (近畿大学
医学部 消化器内科)

Year in Review 3

スプライシングモジュレーターは新たな 分子標的治療法となるか

モデレーター 山口 俊晴 (がん研究会有明病院)

演者 吉田 稔 (理研 環境資源セ ケミカル
ゲノミクス / 東大院 農 応生工
/ 東大 微生物連携機構)

Year in Review 4

複合的がん免疫療法の開発と展望

モデレーター 井本 正哉 (慶應義塾大学理工学部
生命情報学科)

演者 平島 詳典 (小野薬品工業株式会社
開発本部)

Year in Review 5

がんプレシジョンメディスンに必要な知 識データベースの構築

モデレーター 石岡 千加史 (東北大学加齢医学研
究所)

演者 土原 一哉 (国立がん研究センター
先端医療開発センターTI分野)

シンポジウム 1 (新学術合同シンポジウム)

がんと宿主の化学コミュニケーションの 理解と制御

モデレーター

掛谷 秀昭 (京都大学 大学院薬学研究科)

川田 学 (微生物化学研究所 第1生物活性研究部)

水溶性プロドラッグ型分子標的抗がん剤CMGの開発 研究

○掛谷 秀昭
京都大学 大学院薬学研究科

AI創薬を加速させるディープケミカルスペースの構築

○榊原 康文
慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科

がん代謝阻害剤のスクリーニングとその分子標的同定

○長田 裕之、川谷 誠
理化学研究所 環境資源科学研究センター ケミカル
バイオロジー

がん-間質相互作用を標的とした抗がん剤の開発研究

○川田 学
微生物化学研究所 第1生物活性研究部

宿主と環境の遺伝子解析に基づくがん分子標的探索

○坂井 和子、西尾 和人
近畿大学医学部ゲノム生物学教室

腫瘍免疫微小環境の解明によるICIの効果予測

- 林 秀敏
近畿大学医学部内科学腫瘍内科

シンポジウム2

分子標的治療薬の耐性とその克服

- 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)
 - 三森 功士 (九州大学病院 別府病院 外科)

肺がんのチロシンキナーゼ阻害薬耐性と免疫チェックポイント阻害薬耐性

- 片山 量平¹、藤田 直也²
¹公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部
²公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター

EGFR変異肺がんのEGFR阻害薬における初期治療抵抗性機構の解明

- 山田 忠明、高山 浩一
京都府立医科大学大学院 呼吸器内科学

消化器癌薬物療法における薬剤耐性メカニズムの検討

- 沖 英次、城後 友望子、谷口 大介、胡 慶江、津田 康雄、久松 雄一郎、中島 雄一郎、安藤 幸滋、佐伯 浩司、森 正樹
九州大学大学院 消化器・総合外科

中枢神経系転移における耐性機構

- 西山 明宏、新井 祥子、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

血管新生阻害薬 耐性とその克服

- 西岡 安彦、荻野 広和、三橋 淳志
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

シンポジウム3

リキッドバイオプシーの新展開

- モデレーター
- 吉野 孝之 (国立がん研究センター東病院)
 - 高橋 俊二 (がん研究会有明病院)

エクソソーム構成タンパク質の網羅的定量解析とがんリキッドバイオプシー開発への応用

- 植田 幸嗣
がん研究会・がんプレジジョン医療研究センター

進行再発固形悪性腫瘍に対する血中循環腫瘍DNA解析を用いた全国がんゲノムスクリーニングプロジェクト

- 中村 能章
国立がん研究センター東病院消化管内科

6月12日 (水)

第23回 The 23rd 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 2019年6月12日・14日
会場 大阪国際交流センター
会長 西尾 和人 近畿大学医学部 ゲノム生物学講座

Right on Target

プログラム・抄録集

Front Res ChemComm 化学コミュニケーションのフロンティア

JAMTTC [JAMTTC事務局] 〒135-8550 東京都江東区有明3-31 (公財)がん研究会がん化学療法センター内 TEL: 03-3520-0311 (内線:5418) FAX: 03-3570-0484 E-mail: jamttc@jcr.or.jp 理事長 中村能章

	第1会場 (大ホール)	第3会場 (小ホール)	理事会会場 (会議室A+B)
9			
10			
11			
12			
13		<p>一からわかる がん臨床研究支援人材養成セミナー</p> <p>13:30-14:00 [1]増殖シグナル/細胞周期/細胞死 [モデレーター] 杉浦 雅子 [演 者] 西田 升三</p>	13:00-14:30 理事会
14		<p>14:05-14:35 [2]腫瘍免疫 [モデレーター] 杉浦 雅子 [演 者] 奥野 清隆</p> <p>14:40-15:10 [3]遺伝子検査 [モデレーター] 洪 泰浩 [演 者] 坂井 和子</p>	
15	14:45-15:45 評議員会	15:15-15:45 [7]乳がんの薬物療法 [モデレーター] 洪 泰浩 [演 者] 荻野 勲	
16	16:00-16:10 開会式		
16	16:10-17:40 特別オープニング企画 成功例から学ぶ腫瘍ストラテジー [モデレーター] 内藤 幹彦 益守 和孝 [演 者] [1]Corina Dutcos [2]齋藤 宏暢 [3]北沢 剛久		
17			
18	17:50-18:30 基調講演 APC発見から分子標的治療薬- 免疫療法開発、そしてAIホスピタルへ [モデレーター]西尾 和人 [演者] 中村 能章		
19			
20			

大腸がんにおけるCirculating tumor DNAを用いた
遺伝子変異検査の開発とその展望

○坂東 英明
愛知県がんセンター 薬物療法部

血中循環腫瘍DNAの検出と乳癌診断マーカーへの応用

○加々良 尚文、野口 眞三郎
大阪大学

がん診療におけるリキッドバイオプシー

○鶴谷 純司
昭和大学 先端がん治療研究所 腫瘍内科

シンポジウム4

がんの代謝とその治療応用

モデレーター
岡田 斉 (近畿大学医学部生化学講座)
長田 裕之 (理化学研究所 環境資源科学研究センター)

大腸がん代謝リプログラミングの制御機構

○曾我 朋義
慶應義塾大学 先端生命科学研究所

NRF2依存性がんイオウ代謝

○本橋 ほづみ
東北大学加齢医学研究所

ミトコンドリア酸化的リン酸化を標的とした抗腫瘍薬
の創薬研究

○大井 直人
大塚製薬株式会社 藤井記念研究所

免疫代謝を考慮したPD-1阻害がん免疫治療の治療効果
予測バイオマーカー

○茶本 健司
京都大学医学研究科免疫ゲノム医学

一からわかるがん臨床研究支援人材養成セミナー1
増殖シグナル/細胞周期/細胞死

モデレーター 杉浦 麗子 (近畿大学薬学部創薬科学科 分子医療・ゲノム創薬学研究室)
演者 西田 升三 (近畿大学薬学部薬物治療学)

一からわかるがん臨床研究支援人材養成セミナー2
腫瘍免疫

モデレーター 杉浦 麗子 (近畿大学薬学部創薬科学科 分子医療・ゲノム創薬学研究室)
演者 奥野 清隆 (阪南市民病院 腫瘍外科センター)

6月13日 (木)

	第1会場 (大ホール)	第2会場 (さくら 西)	第3会場 (小ホール)	第4会場 (飯室)	ポスター会場1 (ギャラリー)	ポスター会場2 (さくら 東)
				一からわかる がん臨床研究支援人材養成セミナー		
9	9:00-9:30 Year in Review 1 腫瘍遺伝子と不均一性 [モデレーター] 坂東 英明 [演者] 光澤 敏哉 9:30-10:00 Year in Review 2 腸内細菌とがん [モデレーター] 今村 健志 [演者] 櫻井 俊治			9:00-9:30 [5]コンパニオン診断薬 [モデレーター] 岡田 斉 [演者] 西尾 和人 9:35-10:05 [6]消化器がんの薬物療法 [モデレーター] 岡田 斉 [演者] 川上 尚人		
10	10:00-12:00 シンポジウム1 (断片結合型シグナル)の 理解と制御 [モデレーター] 掛谷 秀昭 川田 孝 [演者] (1)掛谷 秀昭 (2)掛谷 康文 (3)長田 裕之 (4)川田 孝 (5)坂本 和子 (6)林 秀敏	10:00-11:00 ワークショップ1 免疫-腫瘍免疫 [モデレーター] 西田 升三 向田 直史	10:00-11:00 ワークショップ2 リキッドバイオプシー [モデレーター] 田中文啓 尾崎 恵一	10:10-10:40 [4]肺がんの薬物療法 [モデレーター] 武田 真幸 [演者] 武田 真幸 10:45-11:15 [8]婦人科がんの薬物療法 [モデレーター] 西岡 安彦 [演者] 中井 英勝 11:20-11:50 [9]泌尿器がんの薬物療法 [モデレーター] 西岡 安彦 [演者] 大塚 基樹	9:00-12:00 ポスター-掲示	9:00-12:00 ポスター-掲示
11		11:00-12:00 ワークショップ3 耐性-感受性因子 [モデレーター] 井本 正哉 杉本 芳一	11:00-12:00 ワークショップ4 転移浸潤 [モデレーター] 近藤 賢二 杉尾 賢二			
12	12:10-13:00 ランチオンセミナー1 これからのEGFR遺伝子変異陽性肺癌の行方 ~リアルワールドデータの重要性~ [座長] 前門 任 [演者] 岸良 恭一 [共演] 日本ペリネオン・インテグリティハイム株式会社	12:10-13:00 ランチオンセミナー2 TKI耐性機構とNGSがもたらす バイオマーカー新時代 [座長] 森 正樹 [演者] 副島 研彦、土原 一哉 [共演] ノバルティス ファーマ株式会社	12:10-13:00 ランチオンセミナー3 がん免疫療法の基礎研究からの新たな展望 [座長] 中川 和彦 [演者] 富程 雅介 [共演] MSD株式会社・大塚薬工業株式会社		12:00-17:10 ポスター-閲覧	12:00-17:10 ポスター-閲覧
13	13:15-13:35 総会・鶴尾隆興・研究奨励賞授与 13:35-14:05 鶴尾 隆 賞受賞講演 [モデレーター] 中村 祐輔 [演者] 木村 晋也			13:10-13:40 [10]造血器腫瘍の薬物療法 [モデレーター] 武田 真幸 [演者] 森田 孝慶 13:45-14:15 [11]がんの臨床試験有効性評価-安全性評価 [モデレーター] 福岡 和也 [演者] 林 秀敏	[P1]ケミカルバイオロジー1 [モデレーター] 野口 耕司 [P2]ケミカルバイオロジー2 [モデレーター] 伊藤 昭博 [P3]キナーゼ-増殖因子1 [モデレーター] 近藤 利江 [P4]キナーゼ-増殖因子2 [モデレーター] 曾和 義広 [P5]がん遺伝子-がん抑制遺伝子1 [モデレーター] 水上 民夫 [P6]がん遺伝子-がん抑制遺伝子2 [モデレーター] 和泉 弘人 [P7]転移浸潤1 [モデレーター] 青木 正博 [P8]転移浸潤2 [モデレーター] 関戸 好孝	[P9]エピゲノム [モデレーター] 赤尾 幸博 [P10]細胞死とオートファジー [モデレーター] 古川 健彦 [P11]がん代謝 [モデレーター] 小嶋 聡一 [P12]微小環境と幹細胞1 [モデレーター] 田原 栄博 [P13]微小環境と幹細胞2 [モデレーター] 田中 伸哉 [P14]免疫-腫瘍免疫 [モデレーター] 根東 直 [P15]耐性-感受性因子1 [モデレーター] 伊東 進 [P16]耐性-感受性因子2 [モデレーター] 小野 真司 [P17]リキッドバイオプシー [モデレーター] 小嶋山 千歳 [P18]新規バイオマーカー1 [モデレーター] 西谷 直之 [P19]新規バイオマーカー2 [モデレーター] 六代 龍
14	14:20-14:50 Year in Review 3 スライディングモジュレーターは新たな分子標的治療法となるか [モデレーター] 山口 俊博 [演者] 吉田 悠	14:10-15:10 ワークショップ5 キナーゼ-増殖因子1 [モデレーター] 井上 正宏 矢野 隆夫	14:10-15:10 ワークショップ6 エピゲノム [モデレーター] 近藤 浩基 永瀬 浩基	14:20-14:50 [12]研究倫理-法的規制 [モデレーター] 福岡 和也 [演者] 福岡 和也 14:55-15:25 [13]臨床開発モニターの役割 [モデレーター] 福岡 和也 [演者] 船山 聖夫 15:30-16:00 [14]臨床研究コーディネーターの役割 [モデレーター] 船野 裕人 [演者] 小林 和子 16:05-16:35 [15]抗悪性腫瘍薬の承認審査 [モデレーター] 船野 裕人 [演者] 平瀬 主税 16:40-17:10 [16]腫瘍免疫 [モデレーター] 船野 裕人 [演者] 金子 知之	[P1]ケミカルバイオロジー1 [モデレーター] 野口 耕司 [P2]ケミカルバイオロジー2 [モデレーター] 伊藤 昭博 [P3]キナーゼ-増殖因子1 [モデレーター] 近藤 利江 [P4]キナーゼ-増殖因子2 [モデレーター] 曾和 義広 [P5]がん遺伝子-がん抑制遺伝子1 [モデレーター] 水上 民夫 [P6]がん遺伝子-がん抑制遺伝子2 [モデレーター] 和泉 弘人 [P7]転移浸潤1 [モデレーター] 青木 正博 [P8]転移浸潤2 [モデレーター] 関戸 好孝	[P9]エピゲノム [モデレーター] 赤尾 幸博 [P10]細胞死とオートファジー [モデレーター] 古川 健彦 [P11]がん代謝 [モデレーター] 小嶋 聡一 [P12]微小環境と幹細胞1 [モデレーター] 田原 栄博 [P13]微小環境と幹細胞2 [モデレーター] 田中 伸哉 [P14]免疫-腫瘍免疫 [モデレーター] 根東 直 [P15]耐性-感受性因子1 [モデレーター] 伊東 進 [P16]耐性-感受性因子2 [モデレーター] 小野 真司 [P17]リキッドバイオプシー [モデレーター] 小嶋山 千歳 [P18]新規バイオマーカー1 [モデレーター] 西谷 直之 [P19]新規バイオマーカー2 [モデレーター] 六代 龍
15	15:00-17:00 シンポジウム2 分子標的治療薬の耐性と克服 [モデレーター] 矢野 聖二 三森 功士 [演者] (1)片山 豊平 (2)山田 悠明 (3)沖 英次 (4)西山 明宏 (5)西岡 安彦	15:10-16:10 ワークショップ7 がん遺伝子-がん抑制遺伝子 [モデレーター] 船野 裕治 片桐 豊雅	15:10-16:10 ワークショップ8 がん代謝 [モデレーター] 船野 裕人 藤田 直也			
16			16:10-17:10 ワークショップ9 微小環境と幹細胞 [モデレーター] 清宮 啓之 清水 宏之			
17					17:10-17:46 ポスター発表(ポスター1~8)	17:10-17:46 ポスター発表(ポスター9~19)
18	18:00-18:50 イブニングセミナー1 リキッドバイオプシーにおける種々 遺伝子変異プロファイルの検出と臨床応用 [司会] 副島 正年 [演者] 坂本 和子 [共演] バイオラッド ラボラトリーズ株式会社		18:00-18:50 イブニングセミナー2 肺がんにおける獲得耐性-ALK EGFR変異 陽性がんを例に耐性解析方法を詳説 [座長] 倉田 宝保 [演者] 片山 豊平 [共演] ファイザー株式会社・メルクバイオファーマ株式会社	18:00-18:50 イブニングセミナー3 Liquid biopsyによる遺伝子解析の現状と展望 [座長] 谷内田 真一 [演者] 松本 慎吾 [共演] ガーダントヘルスジャパン株式会社		
19		19:00-20:30 懇親会				
20						

一からわかるがん臨床研究支援人材養成セミナー3

遺伝子検査

モデレーター 洪 泰浩 (和歌山県立医科大学内科学第三講座)
 演 者 坂井 和子 (近畿大学医学部 ゲノム生物学講座)

一からわかるがん臨床研究支援人材養成セミナー6

消化器がんの薬物療法

モデレーター 岡田 斉 (近畿大学医学部生化学講座)
 演 者 川上 尚人 (近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門)

一からわかるがん臨床研究支援人材養成セミナー4

肺がんの薬物療法

モデレーター 洪 泰浩 (和歌山県立医科大学内科学第三講座)
 演 者 武田 真幸 (近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門)

一からわかるがん臨床研究支援人材養成セミナー7

乳がんの薬物療法

モデレーター 武田 真幸 (近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門)
 演 者 岩朝 勤 (近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門)

一からわかるがん臨床研究支援人材養成セミナー5

コンパニオン診断薬

モデレーター 岡田 斉 (近畿大学医学部生化学講座)
 演 者 西尾 和人 (近畿大学医学部 ゲノム生物学教室)

一からわかるがん臨床研究支援人材養成セミナー8

婦人科がんの薬物療法

モデレーター 西岡 安彦 (徳島大学大学院医歯学
 研究部 呼吸器・膠原病内科学分
 野)
 演 者 中井 英勝 (近畿大学医学部産科婦
 人科学教室)

6月14日 (金)

	第1会場 (大ホール)	第2会場 (さくら 西)	第3会場 (小ホール)	ポスター 会場
9	9:00-9:30 Year in Review 4 p53 遺伝的がん発症メカニズムの最新情報 [モデレーター] 井本 正雄 [演者] 平島 祥典 9:30-10:00 Year in Review 5 p56 がんプロシオンメカニズムに必要知識データベースの構築 [モデレーター] 石岡 千波史 [演者] 土原 一哉			
10	10:00-12:00 シンポジウム3 p52 リキッドバイオプシーの新展開 [モデレーター] 吉野 孝之 高橋 俊二 [演 者] (1) 堀田 幸嗣 (2) 中村 悠章 (3) 坂東 英明 (4) 松々良 地文 (5) 新谷 純司	10:00-11:00 ワークショップ10 p59 ケミカルバイオロジー [モデレーター] 新家 一男 木村 賢一	10:00-11:00 ワークショップ11 p82 キナーゼ増強因子2 [モデレーター] 巨 積吾 木村 賢也	
11		11:00-12:00 ワークショップ12 p94 新規標的バイオマーカー [モデレーター] 杉野 圭史 渡 公祐	11:00-12:00 ワークショップ13 p97 細胞死とオートファジー [モデレーター] 櫻井 宏明 富田 肇弘	9:00-15:00 ポスター観覧
12	12:10-13:00 ランチョンセミナー4 免疫チェックポイント阻害剤の Translational Research [座長] 各務 博 [演者] 林 秀敏 [共催] 三菱重工株式会社/アストラスゼネカ株式会社	12:10-13:00 ランチョンセミナー5 肺がんの治療抵抗性メカニズムの最新情報 [座長] 萩原 弘一 [演者] 矢野 聖二 [共催] アストラスゼネカ株式会社	12:10-13:00 ランチョンセミナー6 肺がん診断の新たな夜明け〜ゲノム元年 [座長] 光澤 敬雄 [演者] 倉田 宝保 [共催] ラーモフィジシャリーサイエンティフィック	
13	13:10-13:50 招請講演 p53 ファーストインクラスかつベストインクラスの MEK阻害剤トラスメチニブ: 過去、現在、未来 [モデレーター] 西岡 安彦 [演者] 酒井 敬行			
14	14:00-15:30 シンポジウム4 p65 がんの代謝とその治療応用 [モデレーター] 岡田 斉 長田 裕之 [演 者] (1) 藤我 朋義 (2) 本橋 ぼつみ (3) 大井 貴人 (4) 茶本 健司			
15	15:30-15:45 ポスター賞贈呈式			15:00-15:30 ポスター撤去
16				
17				
18				
19				
20				

一からわかるがん臨床研究支援人材養成セミナー9

泌尿器がんの薬物療法

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

演 者 大家 基嗣 (慶応義塾大学医学部泌
尿器科)

一からわかるがん臨床研究支援人材養成セミナー10

造血器腫瘍の薬物療法

モデレーター 武田 真幸 (近畿大学医学部内科学
腫瘍内科部門)

演 者 森田 泰慶 (近畿大学医学部血液・
膠原病内科)

一からわかるがん臨床研究支援人材養成セミナー11

がんの臨床試験:有効性評価・安全性評価

モデレーター 福岡 和也 (近畿大学病院 臨床研
究センター)

演 者 林 秀敏 (近畿大学医学部)

一からわかるがん臨床研究支援人材養成セミナー12

研究倫理・法的規制

モデレーター 福岡 和也 (近畿大学病院 臨床研
究センター)

演 者 福岡 和也 (近畿大学病院 臨床研究
センター)

一からわかるがん臨床研究支援人材養成セミナー13

臨床開発モニターの役割

モデレーター 福岡 和也 (近畿大学病院 臨床研
究センター)

演 者 船山 宣夫 (IQVIAサービシーズ ジ
ャパン株式会社 リアルワールド&レ
イトフェーズリサーチ Director)

一からわかるがん臨床研究支援人材養成セミナー14

臨床研究コーディネーターの役割

モデレーター 嶋野 裕人 (近畿大学病院 臨床研
究センター 治験管理部門)

演 者 小林 和子 (近畿大学病院 臨床研究
センター)

一からわかるがん臨床研究支援人材養成セミナー15

抗悪性腫瘍薬の承認審査

モデレーター 嶋野 裕人 (近畿大学病院 臨床研
究センター 治験管理部門)

演 者 平瀬 主税 (近畿大学病院臨床研究
センター)

一からわかるがん臨床研究支援人材養成セミナー16

補償・保険

モデレーター 嶋野 裕人 (近畿大学病院 臨床研
究センター 治験管理部門)

演 者 金子 知之 (株式会社カイトー 医学
研究営業部)

ランチョンセミナー1

これからのEGFR遺伝子変異陽性肺癌の 行方〜リアルワールドデータの重要性〜

モデレーター 前門戸 任 (岩手医科大学 内科学
講座 呼吸器・アレルギー・膠原病
内科分野)

演 者 解良 恭一 (埼玉医科大学国際医療
センター 包括的がんセンター 呼吸
器内科)

ランチョンセミナー2

TKI耐性機構とNGSがもたらすバイオマ ーカー新時代

モデレーター 森 正樹 (九州大学大学院 消化器・総合外科)

肺癌におけるTKI耐性機構と克服に向けて

○副島 研造
慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター

NGS解析に基づくトランスレーショナルリサーチの現
状と展望

○土原 一哉
国立がん研究センター 先端医療開発センター トラ
ンスレーショナルインフォマティクス分野

ランチョンセミナー3

がん免疫療法の基礎研究からの 新たな展望

モデレーター 中川 和彦 (近畿大学医学部 内科
学腫瘍内科部門)

演 者 富樫 庸介 (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)

ランチョンセミナー4

免疫チェックポイント阻害剤の Translational Research

モデレーター 各務 博 (埼玉医科大学国際医療セ
ンター 呼吸器内科)

演 者 林 秀敏 (近畿大学医学部 内科学腫
瘍内科部門)

ランチョンセミナー5

肺がんの治療抵抗性メカニズムの最新情報

モデレーター 萩原 弘一 (自治医科大学 内科学講座 呼吸器内科学部門)

演者 矢野 聖二 (金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科)

ランチョンセミナー6

肺がん診断の新たな夜明け ~ゲノム元年

モデレーター 光富 徹哉 (近畿大学医学部 外科学教室 呼吸器外科部門)

演者 倉田 宝保 (関西医科大学 呼吸器腫瘍内科)

イブニングセミナー1

リキッドバイオプシーにおける稀な遺伝子変異アレルの検出率向上を求めて

モデレーター 副島 正年 (バイオ・ラッド ラボラトリー株式会社 プロダクトサポート)

演者 坂井 和子 (近畿大学医学部 ゲノム生物学教室)

イブニングセミナー2

肺がんにおける獲得耐性~ALK, EGFR変異肺がんを例に耐性研究手法を詳解~

モデレーター 倉田 宝保 (関西医科大学附属病院 呼吸器腫瘍内科)

演者 片山 量平 (がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部)

イブニングセミナー3

Liquid biopsyによる遺伝子解析の現状と展望

モデレーター 谷内田 真一 (大阪大学大学院 医学系研究科 ゲノム生物学講座 がんゲノム情報学)

演者 松本 慎吾 (国立がん研究センター 東病院 呼吸器内科)

ワークショップ1

免疫・腫瘍免疫

モデレーター

西田 升三 (近畿大学薬学部薬物治療学)

向田 直史 (金沢大学がん進展制御研究所 分子生体応答研究分野)

分泌型PD-L1スプライシングバリエーションを介した免疫チェックポイント治療薬耐性機構の発見

○キョウ 博¹、西尾 誠人²、藤田 直也³、片山 量平¹

¹(公財) がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部

²(公財) がん研究会有明病院 呼吸器内科

³(公財) がん研究会 がん化学療法センター

免疫チェックポイント阻害薬および血管新生阻害薬併用療法における腫瘍内fibrocyte-like cellの機能解析

○三橋 惇志¹、後東 久嗣¹、荻野 広和¹、大塚 憲司¹、杉本 正道²、根東 攝²、西岡 安彦¹

¹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

²中外製薬株式会社プロダクトリサーチ部

HER2遺伝子増幅を持たないヘテロなHER2タンパク発現大腸癌に対する[fam-] trastuzumab deruxtecanの抗腫瘍効果の検討

○川上 尚人、米阪 仁雄、武田 真幸、中川 和彦
近畿大学 医学部 腫瘍内科

前立腺特異的Ptenノックアウトマウスにおける様々なアンチアンドロゲン療法による腫瘍免疫反応について

○植村 天受²、倉 由吏恵²、坂井 和子¹、藤田 至彦¹、野澤 昌弘²、西尾 和人¹、デベラスコ マルコ^{1,2}

¹近畿大学医学部ゲノム生物学教室

²近畿大学医学部泌尿器科学教室

悪性胸膜中皮腫に対するがん特異的抗podoplanin抗体chLpMab-2の*in vitro*における抗腫瘍効果の検討

○和泉 俊尋¹、阿部 真治¹、後河内 美紗¹、松井 朋¹、後東 久嗣²、加藤 幸成³、西岡 安彦²

¹徳島大学大学院 医歯薬学研究部 臨床薬学実務教育学分野

²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

³東北大学大学院 医学系研究科 抗体創薬研究分野

ワークショップ2

リキッドバイオプシー

モデレーター

田中 文啓 (産業医科大学 第2外科学)

尾崎 恵一 (大阪薬科大学 薬学教育研究センター)

EGFR遺伝子変異陽性肺癌治療における前向きリキッドバイオプシー研究

○岩間 映二¹、坂井 和子²、西尾 和人²、岡本 勇¹

¹九州大学大学院医学研究院 胸部疾患研究施設

²近畿大学医学部 ゲノム生物学教室

腫瘍内および腫瘍間ヘテロ不均一性とcfDNA遺伝子検査検出率との関連

○木村 英晴、木場 隼人、笠原 寿郎

金沢大学附属病院 呼吸器内科

EGFR変異陽性肺がんにおける血中EGFR変異の経時的変化

○内堀 健¹、西尾 誠人¹、片山 量平²

¹がん研究会有明病院 呼吸器内科

²がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部

タンパク質脱リン酸化酵素PP2Aの阻害タンパク質SETを指標とした乳がん血液循環がん細胞(CTCs)の検出

- 菅沼 雅美^{1,2}、ウォンシリシン パタマ^{1,2}、
佐藤 元威^{1,2}、戸塚 勝理³、永井 成勲⁴
¹埼玉大学大学院 理工学研究科
²埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所
³埼玉県立がんセンター乳腺外科
⁴埼玉県立がんセンター乳腺腫瘍内科

エクソソーム定量解析法の開発とその応用

- 小根山 千歳^{1,2}
¹愛知県がんセンター研究所 腫瘍制御学分野
²科学技術振興機構 さきがけ

ワークショップ3

耐性・感受性因子

モデレーター

- 井本 正哉 (慶應義塾大学理工学部 生命情報学科)
杉本 芳一 (慶應義塾大学 薬学部 化学療法学講座)

バイオインフォマティクスを用いたカバジタキセル耐性去勢抵抗性前立腺癌再プログラム化薬剤のスクリーニング

- 本郷 周、小坂 威雄、大家 基嗣
慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室

CTOS法による卵巣がんの化学療法感受性予測と新規治療法の探索

- 伊東 優^{1,2,3}、井上 正宏^{2,3}
¹大阪大学 産婦人科
²大阪国際がんセンター研究所 生化学部
³京都大学大学院 クリニカルバイオリソース研究開発講座

肺がんにおいて上皮間葉転換はALK変異とは独立したALK阻害薬耐性メカニズムとして機能する

- 福田 康二¹、竹内 伸司¹、新井 祥子¹、片山 量平²、
西尾 誠人³、矢野 聖二¹
¹金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科
²国立がん研究所がん化学療法センター
³がん研有明病院呼吸器内科

ALK-L1256F変異体は第3世代ALK阻害薬Lorlatinibに高度耐性を示し、第2世代ALK阻害薬Alectinibに高感受性を示す

- 岡田 康太郎^{1,2}、藤田 直也^{2,3}、片山 量平¹
¹がん研・化療セ・基礎
²東大院・新領域
³がん研・化療セ

抗EGFR抗体耐性頭頸部癌におけるPan-HERファミリー阻害剤アファチニブの有用性について

- 米阪 仁雄¹、坂井 和子²、西尾 和人²、中川 和彦¹
¹近畿大学医学部腫瘍内科学
²近畿大学医学部ゲノム生物学

ワークショップ4

転移浸潤

モデレーター

- 近藤 英作 (新潟大学大学院医歯学総合研究科
分子細胞病理学分野)
杉尾 賢二 (大分大学医学部 呼吸器・乳腺外科学
講座)

大腸がん肝転移を支持する肝臓間質細胞由来因子の同定とその抑制

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

Rho/YAP経路活性化によるRHAMM及びCXCR4発現亢進を介した転移亢進機構

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

NPD8733はVCPを標的としてがん細胞による繊維芽細胞の遊走促進を阻害する

- 渡辺 信元¹、室井 誠²、長田 裕之²
¹理研CSRS バイオプローブ応用研究ユニット
²理研CSRS ケミカルバイオロジー研究グループ

ヒスタミンはmTOR阻害薬抵抗性大腸がんの浸潤に関与する

- 青木 正博¹、曾我 朋義²、武藤 誠³、新聞 秀一⁴、
藤下 晃章¹
¹愛知県がんセンター研究所 がん病態生理学分野
²慶應義塾大学 先端生命科学研究所
³京都大学 医学研究科 遺伝薬理学ユニット
⁴大阪大学 工学研究科 生命先端工学

浸潤・転移のkey分子インテグリンの機能的活性化制御のPLOC2を介する新規メカニズム

- 齋藤 憲、近藤 英作
新潟大学大学院医歯学総合研究科分子細胞病理学

ワークショップ5

キナーゼ・増殖因子1

モデレーター

- 井上 正宏 (京都大学 大学院医学研究科 クリニカルバイオリソース研究開発講座)
矢守 隆夫 (医薬品医療機器総合機構)

IMiDsによるATL細胞の直接的な増殖抑制効果の分子機構

- 伊波 英克¹、堀 光雄²、長谷川 寛雄³
¹大分大学医学部微生物学講座
²茨城県立中央病院 地域がんセンター
³長崎大学大学院 医歯学総合研究科 病態解析・診断学講座

MEK阻害剤は抗がん剤誘発末梢神経障害を抑制し、抗腫瘍効果を増強できる

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

Sorafenibによる受容体チロシンキナーゼ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、地主 みなみ、源野 秀次、西田 升三
近畿大・薬・薬物治療学

PI3K/Akt経路活性化が大腸癌におけるMEK阻害剤抵抗性に関与する

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

HER2陽性乳癌細胞株における抗HER3抗体パトリツマブと抗HER2抗体トラスツズマブ/ペルツズマブの3剤併用治療

- 渡邊 諭美、米阪 仁雄、武田 真幸、中川 和彦
近畿大学 医学部 内科学講座 腫瘍内科部門

ワークショップ6

エピゲノム

モデレーター

- 近藤 豊（名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍生物学）
永瀬 浩喜（千葉県がんセンター研究所）

乳がん悪性化におけるヒストン脱メチル化酵素の役割

- 古室 暁義、上田 健、天野 恭志、岡田 斉
近畿大学 医学部 生化学

成人T細胞白血病/リンパ腫における治療標的としてのDNAメチル化亢進異常

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

慢性骨髄性白血病に対する新規経口DNA脱メチル化剤OR-2100の効果の検討

- 蒲池 和晴^{1,2}、嬉野 博志^{1,2}、倉橋 祐樹^{1,3}、渡邊 達郎¹、木村 晋也^{1,2}
¹佐賀大学医学部 創薬科学講座
²佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科
³大原薬品工業株式会社

腎細胞がんの好中球を介した肺転移機構に対するBET阻害剤の効果の検討

- 西田 純¹、高橋 恵生¹、江幡 正悟^{1,2}、宮園 浩平¹
¹東京大学 大学院医学系研究科 分子病理学分野
²東京大学 環境安全研究センター

去勢抵抗性前立腺癌における分子標的薬と次世代アンチセンスオリゴの併用効果について

- デベラスコ マルコ^{1,2}、倉 由吏恵²、坂井 和子¹、藤田 至彦¹、西尾 和人¹、植村 天受²
¹近畿大学医学部ゲノム生物学教室
²近畿大学医学部泌尿器科学教室

ワークショップ7

がん遺伝子・がん抑制遺伝子

モデレーター

- 稲澤 譲治（東京医科歯科大学難治疾患研究所 ゲノム応用医学研究部門 分子細胞遺伝学分野）
片桐 豊雅（徳島大学 先端酵素学研究所 プロテオゲノム研究領域 ゲノム制御学分野）

テロメア長による遺伝子発現制御と腫瘍形態への影響

- 岡本 啓治、清宮 啓之
（公財）がん研・がん化療セ・分子生物治療

トリプルネガティブ乳癌におけるがん抑制因子SALL3の不活化機構の解明

- 松下 洋輔¹、小松 正人^{1,2}、吉丸 哲郎¹、井本 逸勢³、鈴木 拓⁴、片桐 豊雅¹
¹徳島大学 先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野
²神戸大学医学部附属病院 病理診断科
³愛知県がんセンター中央病院
⁴札幌医科大学医学部 分子生物学講座

BIG3複合体によるがん抑制因子PHB2の不活性化を介したトラスツズマブ耐性乳がんの増殖機構と新規治療法

- 吉丸 哲郎、松下 洋輔、片桐 豊雅
徳島大学 先端酵素学研究所

Fbp1高発現によるPPP活性化がEvi1高発現白血病の進展に寄与する

- 水野 秀明、黒川 峰夫
東京大学大学院医学系研究科

腫瘍細胞へ優先的にp53応答を来す新たながん分子標的治療薬

- 河原 康一、下川 倫子、古川 龍彦
鹿児島大・院医歯・分子腫瘍

ワークショップ8

がん代謝

モデレーター

- 後藤 典子（金沢大学 がん進展制御研究所）
藤田 直也（（公財）がん研究会 がん化学療法センター）

Warburg効果を標的とした化学修飾miR-133bの抗がん効果

- 杉戸 信彦、平島 一輝、赤尾 幸博
岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科

解糖系酵素PFK1の合成致死遺伝子の探索

- 小林 大貴¹、高瀬 翔平²、吉田 稔^{1,2,3}
¹理研CSRS 創薬シード
²理研CSRS ケミカルゲノミクス
³東大院農 応生工、微生物連携機構

ARID1A欠損がんにおけるグルタチオン代謝を標的とした合成致死治療法の開発

- 荻原 秀明¹、佐々木 麻里子^{1,2}
¹国立がん研究センター 研究所 ゲノム生物学研究分野
²慈恵医大 医学研究科 分子腫瘍

ミトコンドリア内葉酸代謝酵素MTHFD2を分子標的とした際の抗腫瘍効果の評価

- 西村 建徳¹、佐々木 宗一郎²、村山 貴彦³、
向田 直史²、矢野 聖二⁴、曾我 朋義⁵、後藤 典子¹
¹金沢大学 がん進展制御研究所 分子病態研究分野
²金沢大学 がん進展制御研究所 分子生体応答研究分野
³東京大学 医科学研究所 分子療法分野
⁴金沢大学 がん進展制御研究所 腫瘍内科研究分野
⁵慶応義塾大学 先端生命科学研究所

不飽和脂肪酸の代謝リプログラミングを標的とする肝がん幹細胞の増殖制御

- 秦 咸陽、小嶋 聡一
理研肝がん予防研究ユニット

ワークショップ9

微小環境と幹細胞

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）
清水 史郎（慶應義塾大学 理工学部 応用化学科）

二環性オクタデプシペプチドスキャフォールドを基盤とするHIF-1阻害・抗腫瘍薬の開発

- 永澤 秀子、平山 祐
岐阜薬科大学

MCM10は複製ストレスへの対処を促すことで乳がん幹細胞を維持する

- 村山 貴彦、西村 建徳、後藤 典子
金沢大・がん進展制御研・分子病態

腫瘍微小環境内のマクロファージにおけるフロントを標的としてがんを制御する

- 寺島 裕也、遠田 悦子、松島 綱治
東京理科大学 生命医科学研究所

血小板活性化因子PDPNを介した腫瘍免疫微小環境の制御

- 高木 聡¹、小池 清恵¹、藤田 直也²、片山 量平¹
¹（公財）がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部
²（公財）がん研究会 がん化学療法センター

非小細胞肺がんに合併した悪性胸水に対するbevacizumabの有効性と耐性化機序の解析

- 西條 敦郎、後東 久嗣、香西 博之、荻野 広和、大塚 憲司、西岡 安彦
徳島大学大学院 医歯薬学研究部 呼吸器・膠原病内科内科学

ワークショップ10

ケミカルバイオロジー

モデレーター

新家 一男（産業技術総合研究所 生命工学領域 創薬基盤研究部門）
木村 賢一（岩手大学農学部 応用生物化学科）

スリダク代謝体スリダクスルホンの大腸癌細胞に対する新規標的分子の同定と作用機序の解析

- 堀中 真野^{1,2}、青野 裕一²、飯泉 陽介²、
渡邊 元樹²、酒井 敏行^{1,2}
¹京都府立医大・院医・創薬医学
²京都府立医大・院医・分子標的癌予防医学

制がん性グアニン四重鎖リガンドの新たな作用機序の解明

- 岡部 幸子¹、岡本 啓治¹、新家 一男²、且 慎吾³、
長澤 和夫⁴、清宮 啓之¹
¹公益財団法人がん研究会がん化学療法センター分子生物治療研究部
²産業技術総合研究所生命工学領域創薬基盤研究部門
³公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター分子薬理部
⁴東京農工大学大学院工学研究科生命工学専攻

ケミカルスクリーニングを用いたグリオブラストーマ幹細胞に対する新規治療候補薬の探索

- 近藤 亨¹、石井 由紀子²、北澤 諭²、田中 正²、
渡邊 信一²、萩原 真二²
¹北海道大学
²富士フィルム株式会社

新しいユビキチンリガーゼをリクルートして標的蛋白質を分解するキメラ化合物の開発と抗がん剤としての可能性

- 大岡 伸通、内藤 幹彦
国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部

がん個体モデルを使用した新規がん治療薬の論理的創出基盤

- 園下 将大
北大・遺制研・がん制御学

ワークショップ11

キナーゼ・増殖因子2

モデレーター

且 慎吾（（公財）がん研究会 がん化学療法センター 分子薬理部）
木村 晋也（佐賀大学医学部内科学講座 血液・呼吸器・腫瘍内科）

新規HER2選択的不可逆阻害剤TAS0728の創製

- 伊藤 公裕、入江 弘樹、藤岡 弥生、
大久保 秀一、松尾 憲一
大鵬薬品工業株式会社 研究本部

薬剤耐性EGFR T790M/C797Sに対するlamellarinとcetuximabの併用効果

- 西谷 直之¹、佐京 智子¹、奥 裕介¹、福田 勉²、
且 慎吾³、矢守 隆夫³、石橋 郁人⁴、上原 至雅¹、
岩尾 正倫²
¹岩手医科大学 薬学部
²長崎大学大学院工学研究科
³公益財団法人がん研究会がん化学療法センター
⁴長崎大学大学院水産・環境科学総合研究科

肺腺がん細胞における内在性DNA複製ストレスを標的とするATR阻害療法

- 塩谷 文章
国立がん研究センター 研究所 細胞情報学分野

スタチンアシストによる分子標的癌治療戦略

- 飯塚 まひろ^{1,2}、渡邊 元樹²、加藤 千翔¹、
口丸 高弘³、曾和 義広²、近藤 科江³、酒井 敏行²
¹京都府立医科大学大学院 内分泌乳腺外科学
²京都府立医科大学大学院 分子標的癌予防医学
³東京工業大学 生命理工学院

MET-TKI耐性に関わる二次的変異の探索

- MET exon 14 skippingモデルを用いた検討
○藤野 智大
近畿大学医学部 外科学教室 呼吸器外科部門

ワークショップ12

新規標的・バイオマーカー

- モデレーター
杉町 圭史 (国立病院機構九州がんセンター 肝胆
膵外科)
渡 公佑 (九州大学大学院薬学研究院 創薬腫瘍科
学講座)

近赤外光線免疫療法のメカニズムの解明

- 佐藤 和秀^{1,2,3}
¹名古屋大学高等研究院
²名古屋大学大学院医学系研究科病態内科呼吸器内科
³米国立がんセンター分子イメージング部門

Statinsによるオキサリプラチン誘発末梢神経障害抑制及び抗腫瘍作用増強効果

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

扁平上皮がんにおける新規p63結合分子STXBP4によるがん分子標的治療の探索

- 六代 範¹、堀込 瑛介¹、田中 大暉¹、調 憲²、
西山 正彦¹
¹群馬大学大学院医学系研究科 病態腫瘍薬理学
²群馬大学大学院医学系研究科 総合外科センター

胃癌におけるFGFR2発現の臨床的意義とシグナル抑制の有用性について

- 黒田 顕慈^{1,2}、八代 正和^{1,2}、櫛山 周平^{1,2}、
西村 貞徳^{1,2}、梅野 真吾^{1,2}、奥野 倫久^{1,2}
¹大阪市立大学大学院 消化器外科学
²大阪市立大学大学院 癌分子病態制御学

ディーラーニングにより構築された細胞の生死識別・計数技術に基づく次世代薬剤感受性試験法の開発

- 水上 民夫^{1,2}、長谷川 慎¹、佐々木 隆造^{1,2}
¹長浜バイオ大・バイサイエンス
²フロンティアファーマ

ワークショップ13

細胞死とオートファジー

モデレーター

- 櫻井 宏明 (富山大学大学院医学薬学研究部 がん
細胞生物学研究室)
富田 章弘 ((公財) がん研究会 がん化学療法セ
ンター ゲノム研究部)

ERK経路を活性化する新たながん治療：ERKシグナル調節剤ACA-28はDUSP制御を介してERK高活性がん細胞選択的に細胞死を誘導する

- 杉浦 麗子
近畿大学薬学部

CDK2/9阻害剤DinaciclibによるBAKを介した抗悪性黒色腫効果と新規併用療法の提案

- 横山 悟¹、早川 芳弘²、櫻井 宏明¹
¹富山大学大学院医学薬学研究部 (薬学) がん細胞
生物学研究室
²富山大学 和漢医薬学総合研究所 病態生化学分野

がん細胞株およびマウスxenograftモデルにおける新規プロリルtRNA合成酵素阻害剤の抗腫瘍作用

- 森本 恵、原 隆人
武田薬品工業株式会社 リサーチ

Mint3はSKP2発現を介して膀胱癌細胞の増殖を促進する

- 坂本 毅治
東京大学 医科学研究所 分子発癌分野

リソソーム阻害剤Chloroquineは癌幹細胞制御に有効な分子標的薬である

- 梅野 真吾^{1,2,3}、八代 正和^{1,2,3}、黒田 顕慈^{1,2,3}、
奥野 倫久^{1,2,3}、西村 貞徳^{1,2,3}、櫛山 周平^{1,2,3}、
三木 友一朗^{1,2,3}
¹大阪市立大学大学院 消化器外科学
²大阪市立大学大学院 癌分子病態制御学
³大阪市立大学大学院 難治がんTRセンター

ポスター1

ケミカルバイオロジー1

モデレーター

- 野口 耕司 (横浜薬科大学薬学部 感染予防学研究
室)

HSET過剰発現分裂酵母株の生育回復およびがん細胞に多極性紡錘体を誘導するセイタカアワダチソウ由来の新規HSET阻害物質

- 栗澤 尚瑛、木村 賢一
岩手大学大学院 総合科学研究科 農学専攻 応用生物
化学コース

PARP阻害剤は増幅MYCN遺伝子特異的DNA傷害による神経芽腫細胞死の誘導を促進する

- 高取 敦志¹、永瀬 浩喜²
¹千葉県がんセンター 研究所 がん先進治療開発研究室
²千葉県がんセンター 研究所 がん遺伝創薬研究室

イベルメクチン結合タンパク質の同定とそのWnt/ β -catenin経路への関与

- 米澤 穂波、上原 至雅、西谷 直之
岩手医科大学 薬学部

E1A発現細胞選択的細胞死を誘導するJBIR-140の作用機構解析

- 高瀬 翔平^{1,2,3}、堂前 直⁴、新家 一男⁵、長田 裕之^{6,7}、伊藤 昭博^{1,3}、吉田 稔^{1,8,9}
¹理研CSRS・ケミカルゲノミクス
²明治大院・農
³東京薬科大・生命科学
⁴理研CSRS・生命分子解析
⁵産総研・創薬基盤
⁶理研CSRS・ケミカルバイオロジー
⁷理研CSRS・創薬ケミカルバンク
⁸理研CSRS・創薬シード
⁹東大院農・応生工、微生物連携機構

前立腺がんLNCaPにおける合成レチノイドAm80とクラス選択的ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の併用効果

- 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2

ケミカルバイオロジー2

モデレーター

伊藤 昭博 (東京薬科大学 生命科学部 細胞情報科学研究室)

プロテインノックダウン法(SNIPER)を用いた新規YAP阻害剤の開発

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

新しいI- κ B kinase β 阻害剤ketomycinによる乳がん細胞の遊走・浸潤およびヒト臍帯静脈内皮細胞管腔形成の抑制

- 林 音知^{1,2}、梅澤 一夫¹、小嶋 しおり^{1,2}
¹愛知医科大学医学部分子標的医薬講座
²愛知医科大学医学部感染・免疫学講座

ERKシグナル調節剤ACA-28を介する遺伝子発現機構とNrf2経路の関わり

- 當内 健太、杉浦 麗子
近畿大・薬・分子医療・ゲノム創薬学

薬物徐放粒子を含むがん関連線維芽細胞3次元凝集体を用いたがん浸潤モデル

- 新居 輝樹^{1,2}
¹京都大学 ウイルス・再生医学研究所 生体材料学分野
²東京理科大学 薬学部 薬品物理化学研究室

β グルカンを用いた核酸デリバリーシステムの開発

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

ポスター3

キナーゼ・増殖因子1

モデレーター

近藤 科江 (東京工業大学大学院生命理工学研究科)

原発性肺癌の術後再発例に対するEGFR-TKI投与例の検討

- 新関 浩人
北見赤十字病院 外科

新規RSK/AKT/S6K阻害剤TAS0612の抗腫瘍効果の評価

- 加藤 恵美、市川 幸司、宮寺 和孝、松尾 憲一、宇津木 照洋
大鵬薬品工業株式会社

EGFR変異陽性肺癌に対するオシメルチニブへの治療抵抗性の機序解明と克服法の開発

- 谷口 寛和¹、山田 忠明²、迎 寛¹、矢野 聖二³
¹長崎大学病院 呼吸器内科
²京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科
³金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科

BRAF変異大腸癌においてvemurafenibはオキサリプラチン及び5-フルオロウラシル併用での抗腫瘍効果を増強させる

- 地主 みなみ、椿 正寛、武田 朋也、関 しおり、西田 升三
近畿大・薬・薬物治療学

EGFR遺伝子変異陽性肺がんにおけるダコミチニブとAXL阻害薬の併用効果

- 大倉 直子¹、西岡 直哉¹、谷口 寛和²、矢野 聖二³、小崎 龍平⁴、山田 忠明¹
¹京都府立医科大学大学院呼吸器内科
²長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学分野
³金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科研究分野
⁴小野薬品工業株式会社 オンコロジー研究センター

EGFR変異陽性非小細胞肺癌における組織、血漿中のAXL・GAS6発現レベルに関する研究

- 野長瀬 祥兼¹、武田 真幸¹、米阪 仁雄¹、東 公一²、中川 和彦¹
¹近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門
²久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門

ポスター4

キナーゼ・増殖因子2

モデレーター

曾和 義広 (京都府立医科大学大学院 分子標的予防医学)

多発性骨髄腫での骨破壊にはHGF分泌による骨髄間質細胞および骨芽細胞でのRANKL発現促進が関与する

○田畑 光希、椿 正寛、武田 朋也、関 しおり、西田 升三
近畿大・薬・薬物治療学

BRAF活性化変異メラノーマ細胞におけるGPX4依存性形質の出現機序の解析

○白濱 仁深、富田 章弘
がん研究会 化学療法センター ゲノム研究部

膠芽腫における受容体型チロシンキナーゼEGFR、c-Met、PDGFR阻害剤耐性メカニズムの解明

○津田 真寿美^{1,2,3}、鈴鹿 淳^{1,3}、王 磊^{1,3}、田中 伸哉^{1,2,3}
¹北海道大学大学院医学研究院 腫瘍病理学教室
²北海道大学化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)
³北海道大学国際連携研究教育局 (GI-CoRE)

ERK1/2-MAPK下流キナーゼMnk1/2のがん分子標的としての可能性

○倉田 里穂¹、福永 理己郎²、尾崎 恵一¹
¹大阪薬科大学 薬学部 薬学教育研究センター
²大阪薬科大学 薬学部 生化学

GIST細胞におけるRSK阻害剤BI-D1870のKIT発現抑制による細胞増殖抑制効果

○石田 勝也、福司 弥生、周 越、横山 悟、櫻井 宏明
富山大学 薬学部 がん細胞生物学研究室

Error-prone PCRによるALK変異体ライブラリーの作製と新規阻害剤耐性変異の同定

○多ヶ谷 紘社¹、藤元 次郎^{1,2}、仙波 憲太郎^{1,3}
¹早稲田大学 先進理工学部 生命医科学科
²バイオ産業情報化コンソーシアム
³福島医科大学 医療-産業TRセンター

ポスター5

がん遺伝子・がん抑制遺伝子1

モデレーター

水上 民夫 (長浜バイオ大学バイオサイエンス学部)

膵臓癌細胞株 (Panc-1) から樹立したCTC垂株におけるTGFBIの機能解析

○村松 智輝^{1,2}、稲澤 譲治^{1,3}
¹東京医科歯科大学 難研 分子細胞遺伝
²東京医科歯科大学 難研 難病基盤・応用研究プロジェクト室
³東京医科歯科大学 疾患バイオリソースセンター

腎癌における新規癌特異分子PRELID2 の機能解析

○加藤 廉平^{1,2}、吉丸 哲郎²、松下 洋輔²、大豆本 圭³、片桐 豊雅²
¹岩手医科大学 泌尿器科
²徳島大学先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野
³徳島大学大学院医歯薬学研究部 泌尿器科学分野
⁴国立がん研究センター研究所 臨床プロテオーム解析部門

ムチン様タンパク質の腫瘍形成における役割

○和田 守正
長崎国際大学 薬学部 薬学科

去勢抵抗性前立腺癌患者におけるcfDNA中のアンドロゲン受容体増幅の臨床的意義

○坂本 信一¹、安藤 敬佑¹、竹下 暢重¹、今村 有佑¹、小宮 顕¹、坂井 和子²、西尾 和人²、市川 智彦¹
¹千葉大学大学院医学研究院 泌尿器科学
²近畿大学ゲノム生物学教室

非小細胞肺癌生検スタンプ標本からのRNA遺伝子パネル解析

○藤田 史郎
愛知県がんセンター病院 遺伝子病理診断部

LATS2変異を有した悪性腫瘍における合成致死を基盤とした細胞死誘導機構の検討

○鈴木 浩也^{1,2}、向井 智美³、田部 陽子¹、三井田 孝¹、関戸 好孝³、村上(渡並) 優子¹
¹順天堂大学 臨床検査医学
²順天堂大学 老人性疾患病態・治療研究センター
³愛知県がんセンター研究所 分子腫瘍学

ポスター6

がん遺伝子・がん抑制遺伝子2

モデレーター

和泉 弘人 (産業医科大学 生態科学研究所 呼吸病態学)

進行性神経芽腫におけるβ1インテグリン不活性化に基づくN-Mycタンパク質分解誘導

○笹田 学
東京理科大学 薬学部

消化管におけるDLL3の発現様式と消化管神経内分泌腫瘍における創薬標的への可能性

○谷口 高平^{1,2}、内山 和久¹
¹大阪医科大学 一般・消化器外科学教室
²大阪医科大学 トランスレーショナルリサーチ部門

急性骨髄性白血病におけるエピゲノム調節因子の役割

○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

骨肉腫細胞悪性化におけるBIG3の役割解明と分子間相互作用阻害ペプチド薬による抗腫瘍効果の検討

○土岐 俊一、吉丸 哲郎、松下 洋輔、片桐 豊雅
徳島大学先端酵素学研究所ゲノム制御学分野

疾患特異的人工多能性幹細胞を用いて同定した骨髄線維症に対する治療標的CAMK2G

○宮内 将、黒川 峰夫
東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

尿路上皮原発の悪性黒色腫とその他部位での悪性黒色腫における網羅的遺伝子解析ならびに病理組織学的な検討

- 有働 恵美子¹、坂井 和子²、益谷 美都子^{3,8}、西尾 和人²、古里 文吾^{1,6,8}
¹長崎大学病院・病理
²近畿大・医・ゲノム生物学
³長崎大・医・フロンティア生命科学
⁴長崎大・医・腫瘍医学
⁵長崎大・医・泌尿器科学
⁶長崎大・医・病理
⁷長崎大・医・臨床腫瘍学
⁸長崎大学病院・ゲノム診療センター・がんゲノム診療部門

ポスター7 転移浸潤1

モデレーター

青木 正博（愛知県がんセンター研究所 がん病態生理学分野）

Rho過剰発現悪性黒色腫を標的としたStatins及びdacarbazine併用による延命効果

- 西田 升三、椿 正寛、武田 朋也、地主 みなみ、関 しおり
近畿大・薬・薬物治療学

小細胞肺癌におけるASCL1、NeuroD1の検討

- 池松 祐樹、岩間 英二、岡本 勇
九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設

カチオンリポソームの膀胱がんに対する*in vitro*および*in vivo*での転移浸潤抑制効果

- 高木 博充、元村 宗誠、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

骨転移巣特異的に乳がん細胞で発現が亢進する転写因子の解析

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

L型アミノ酸トランスポーター1阻害剤JPH203はインスリン様増殖因子結合蛋白質5を介して膀胱癌の増殖と浸潤を抑制する

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

ポスター8 転移浸潤2

モデレーター

関戸 好孝（愛知県がんセンター研究所 分子腫瘍学分野）

クマリン化合物を基礎としたがん転移抑制薬の創製

- 杉山 雄輝、戸田 侑紀、細木 誠之、芦原 英司
京都薬科大学 薬学部 病態生理学分野

肺腺癌におけるHippo経路分子MOB1の機能解析

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

Pimキナーゼ阻害薬は去勢抵抗性前立腺癌マウスモデルにおいて腫瘍増殖を抑制し生存期間を延長する

- 倉 由吏恵¹、坂井 和子²、野澤 昌弘¹、藤田 至彦²、デベラスコ マルコ^{1,2}、西尾 和人²、植村 天受¹
¹近畿大学医学部泌尿器科学教室
²近畿大学医学部ゲノム生物学教室

Bet1は浸潤性乳がん細胞においてコレステロール依存的にMT1-MMPと相互作用し、細胞外基質分解を促進する

- 井上 弘樹
東京薬科大・生命科学部

転移制御分子であるCrumbs3は、糖脂質の制御を介し大腸癌細胞の移動を促進する

- 飯岡 英和、齋藤 憲、近藤 英作
新潟大学大学院 医学総合研究科 分子細胞病理学分野

ポスター9 エピゲノム

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 創薬科学）

エピゲノム標的分子のハイスループットスクリーニング系の開発・検証

- 米沢 理人
アクティブ・モティブ

老化関連遺伝子PRPF19を標的とした新規膀胱癌治療法の開発

- 管 仕成¹、矢野 公義^{2,3}、高橋 陵宇¹、田原 栄俊¹
¹広島大学 大学院医系科学研究科 細胞分子生物学研究室
²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
³日本学術振興会特別研究員（DC1）

悪性胸膜中皮腫を標的とした新規核酸医薬の開発

- 西浦 彩花¹、山本 佑樹^{1,2}、矢野 公義^{1,3}、高橋 陵宇¹、田原 栄俊¹
¹広島大学 大学院医系科学研究科 細胞分子生物学研究室
²日本学術振興会特別研究員（DC2）
³日本学術振興会特別研究員（DC1）

核酸抗癌薬を目指した新規腫瘍抑制型miRNAの探索

- 玄 泰行¹、村松 智輝¹、井上 純¹、稲澤 譲治^{1,2}
¹東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子細胞遺伝学分野
²東京医科歯科大学 疾患バイオリソースセンター

ヒストンメチル化酵素EZH2の機能に影響を与える薬剤の同定

- 新城 恵子¹、加賀谷 紀貴³、長田 裕之⁴、新家 一男³、吉田 稔²、近藤 豊¹
¹名古屋大学 大学院医学系研究科 腫瘍生物学
²理化学研究所 ケミカルゲノミクス
³産業技術総合研究所 生命工学領域 創薬基盤研究部門
⁴理化学研究所 ケミカルバイオロジー

シチジンデアミナーゼ遺伝子の脱メチル化は骨髄異形成症候群のアザシチジン治療効果を予測する

- 村上 雄一^{1,2}、木村 芳三³、河原 明彦⁴、
渡 公佑²、今村 豊⁵、岡村 孝⁶、桑野 信彦¹、
小野 真弓²
¹聖マリア健康科学研究所
²九州大学大学院薬学研究院創薬腫瘍科学講座
³聖マリア病院 病理診断科
⁴久留米大学病院病理部
⁵聖マリア病院 血液内科
⁶聖マリア病院 血液・腫瘍内科センター

ポスター10

細胞死とオートファジー

モデレーター

- 古川 龍彦 (鹿児島大学 大学院 医歯学総合研究科
分子腫瘍学分野)

β -catenin変異がん細胞に合成致死を誘導する化合物の作用機序解析

- 池田 拓慧¹、室井 誠²、長田 裕之²、井本 正哉¹
¹慶應大・理工
²理研CSRS, ケミカルバイオロジー

ウルソール酸はATL細胞において細胞死とオートファゴソームを誘導する

- 吉田 安宏
産業医科大学

同所性移植を応用した腎癌の進展の分子メカニズムの解析

- 江幡 正悟^{1,2}、宮國 昂介²、西田 純²、宮園 浩平²
¹東京大学 環境安全研究センター
²東京大学大学院 医学系研究科 分子病理学

新規抗がん剤候補化合物ACA-28依存的なアポトーシス誘導機構におけるMAPキナーゼホスファターゼDUSP6の役割

- 水野 綾美、杉浦 麗子
近畿大学 薬学部 薬学研究科 分子医療・ゲノム創薬学研究室

ERKシグナル調節薬ACA-28とその高活性アナログのがん細胞に対するアポトーシス誘導活性

- 濱田 直弥、杉浦 麗子
近畿大学・薬・分子医療ゲノム創薬学

トレハロースリポソームのNF κ B阻害による乳がん抑制

- 園田 真由莉、桑原 啓司、角 祐里奈、
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

ポスター11

がん代謝

モデレーター

- 小嶋 聡一 (国立研究開発法人理化学研究所 生命
医科学研究センター肝がん予防研究ユニット)

GLUT1欠損がん細胞を用いたエネルギー代謝スイッチ機構の解析

- 川谷 誠¹、青野 晴美¹、堂前 直²、二村 友史¹、
室井 誠¹、長田 裕之¹
¹理研CSRS ケミカルバイオロジー研究グループ
²理研CSRS 生命分子解析ユニット

解糖系阻害剤2DGによるcisplatin高感受性化へのDNA2本鎖切断の蓄積の関与

- 岡本 有加、富田 章弘
(公財) がん研究会 がん化学療法センター ゲノム
研究部

Sirt1-NAD⁺経路による炎症性腸疾患関連大腸がんの抑制機構の解明

- 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

レドックス制御システムの阻害による栄養欠乏選択的細胞毒性

- 百瀬 功、小野寺 威文、山崎 洋子、大庭 俊一、
安達 勇光、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

EGFR^{III}発現がん細胞の3D-スフェロイド形成抑制物質Ertredinは細胞内特定タンパクのユビキチン化を制御する

- 渥美 園子¹、川田 学¹、澁谷 正史²、内藤 幹彦³
¹微生物化学研究所 第1生物活性研究部
²上武大学
³国立医薬品食品衛生研究所

ポスター12

微小環境と幹細胞1

モデレーター

- 田原 栄俊 (広島大学大学院医系化学研究科)

血管内皮細胞のNDRG1はPLC γ 1活性を介してVEGF誘導の血管新生を特異的に制御し、がん血管新生抑制治療の新しい標的となる

- 渡 公佑¹、柴田 智博¹、村上 雄一^{1,2}、
河原 明彦³、伊藤 寛^{1,4}、桑野 信彦²、小野 真弓¹
¹九州大学大学院 薬学研究院 創薬腫瘍科学講座
²聖マリア健康科学研究所
³久留米大学病院 病理部
⁴佐賀大学 医学部 脳神経外科

がん幹細胞を標的としたSIRT2阻害剤の開発

- 林 寛敦、秋山 徹
東京大学 定量生命科学研究科

細胞接着因子CEACAM1による血管擬態形成の抑制

- 林 聡一郎、長田 祥征、三浦 一輝、清水 史郎
慶應義塾大学 理工学部 応用化学科

新規ミトコンドリアcomplex I阻害剤によるがん微小環境の調節を介した抗がん剤の創薬研究

- 吉田 潤次郎¹、雨宮 昌秀¹、立田 大輔¹、
大石 智一²、大庭 俊一²、川田 学^{1,2}
¹微生物化学研究所 第1生物活性研究部
²微生物化学研究所 沼津支所・動物施設

マウス移植モデルを用いた膵がん新規標的分子の探索

- 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

EGFR阻害剤は胃がん薬剤抵抗性に寄与するCD44v発現細胞の増殖を抑制し、イリノテカンの治療効果を増強する

- 馬島 哲夫¹、岩崎 里紗^{1,2}、川上 隆兵^{1,2}、
清宮 啓之^{1,2}
¹公財がん研 化療セ 分子生物治療
²東大院 新領域 メディカル情報生命

ポスター13

微小環境と幹細胞2

モデレーター

田中 伸哉 (北海道大学大学院医学研究科 腫瘍病理学分野)

スキルス胃癌には特有の増殖因子ネットワークが存在する

- 安本 和生
金沢医科大学 医学部 腫瘍内科学

タンキラーゼ阻害剤による大腸がん幹細胞の増殖抑制とその分子機序

- 張 明奎^{1,2}、馬島 哲夫¹、清宮 啓之^{1,2}
¹(公財)がん研・がん化療セ・分子生物治療
²東大院・新領域・メディ・がん分子標的

新規UPR阻害剤mubritinibのミトコンドリア機能阻害作用

- 國政 和宏、富田 章弘
(公財)がん研 がん化療セ ゲノム研

ドキシサイクリン誘導性リプログラミングシステムを用いたがん幹細胞の*in vitro*休眠・増殖モデルの確立

- 告 恭史郎¹、矢野 公義²、田原 栄俊²、嶋本 顕¹
¹山陽小野田市立山口東京理科大学 薬学部 再生医療学
²広島大学 大学院医歯薬保健学研究科 細胞分子生物学

ポドプランニン中和抗体による骨肉腫増殖抑制とその分子機構

- 竹本 愛¹、片山 量平¹、藤田 直也²
¹(公財)がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部
²(公財)がん研究会 がん化学療法センター

がん幹細胞を標的とした、食道扁平上皮癌に対するスルファサラジン併用の新規放射線治療法の開発

- 本村 有史¹、三森 功士²
¹九州大学病院 別府病院 放射線科
²九州大学病院 別府病院 外科

ポスター14

免疫・腫瘍免疫

モデレーター

根東 攝 (中外製薬株式会社 メディカルアフェアーズ本部 プロダクトリサーチ部)

ケモカイン受容体XCR1を選択的に発現する樹状細胞を標的としたがん免疫療法の開発

- 亀井 萌百、松尾 一彦、中山 隆志
近畿大学 薬学部 化学療法学研究室

ケモカイン受容体CCR4を標的とした制御性T細胞遊走阻害によるがん免疫療法の活性化

- 山本 真也、松尾 一彦、中山 隆志
近畿大学 薬学部 化学療法学研究室

マウスメラノーマモデルにおける抗PD-1抗体薬とHDAC/PI3K二重阻害薬の併用による抗腫瘍効果増強の検討

- 西條 憲¹、今井 源¹、近松 園子¹、加藤 正²、
石岡 千加史¹
¹東北大学 加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野
²東北医科薬科大学 創薬研究センター

マルチチロシンキナーゼ阻害薬であるTAS-115は前立腺特異的*Pten*ノックアウトマウスの腫瘍微小環境を変動させる

- 野澤 昌弘²、デベラスコ マルコ^{1,2}、倉 由吏恵²、
坂井 和子¹、藤田 至彦¹、西尾 和人¹、植村 天受²
¹近畿大学医学部ゲノム生物学教室
²近畿大学医学部泌尿器科学教室

肥満誘導性肝がんモデルにおけるがん微小環境細胞間ネットワークの構築

- 諸橋 賢吾¹、大谷 直子²
¹東京理科大学 理工学部 応用生物科学科
²大阪市立大学 大学院医学研究科

ポスター15

耐性・感受性因子1

モデレーター

伊東 進 (昭和薬科大学薬学部 生科学研究室)

Y-box binding protein YB-1活性化シグナルを標的とした乳癌の内分泌治療耐性の新規克服治療

- 柴田 智博¹、渡 公佑¹、河原 明彦²、和泉 弘人³、
村上 雄一^{1,4}、桑野 信彦⁴、小野 真弓¹
¹九州大学大学院 薬学研究院 創薬腫瘍科学
²久留米大学病院 病院病理部
³産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学
⁴聖マリア健康科学研究所

デキサメタゾン及びアドリアマイシン耐性多発性骨髄腫においてシグナル伝達を介したBim発現低下が耐性獲得の中心的役割を果たす

- 関 しおり、椿 正寛、武田 朋也、地主 みなみ、
西田 升三
近畿大・薬・薬物治療学

トリフルリジン誘導性細胞老化とDNA複製ストレスとの関連

○北尾 洋之¹、沖 英次²、森 正樹²

¹九大薬・抗がん剤育薬

²九大医・消化器・総合外科

ヌクレオチド除去修復を介したレニエラマイシン類によるシスプラチン耐性の克服

○馬場 麻実¹、西尾 和人²、鈴木 俊宏¹

¹明治薬科大学 薬学部 分析化学研究室

²近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室

発現抑制により新規HDAC・PI3K 2重阻害剤FK-A11の殺細胞効果を増強する遺伝子の網羅的探索

○今井 源^{1,2}、西條 憲^{1,2}、近松 園子^{1,2}、加藤 正³、石岡 千加史^{1,2}

¹東北大学加齢医学研究所臨床腫瘍学分野

²東北大学病院腫瘍内科

³東北医科薬科大学 医薬合成化学分野

乳がん細胞株における抗がん剤感受性亢進はR-loopの強制誘導を標的とするのか？

○桑原 一彦

藤田医科大学医学部病理診断学

ポスター16

耐性・感受性因子2

モデレーター

小野 真弓（九州大学大学院薬学研究院 創薬腫瘍科学講座）

上皮間葉転換によるside population細胞の誘導

○加藤 優、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

ABCB5発現細胞のBSO耐性機構

○近藤 慎吾、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

野生型KRAS遺伝子増幅によるEGFR遺伝子変異陽性(exon19del/T790M)肺腺癌細胞株のオシメルチニブ獲得耐性機序

○山岡 利光¹、大森 亨²、相良 博典²、鶴谷 純司¹

¹昭和大学 先端がん治療研究所

²昭和大学 医学部 内科学講座 呼吸器・アレルギー内科学部門

シスプラチンによるEMT誘導の細胞選択性

○氏江 優希子、田代 悦、井本 正哉

慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科

Topoisomerase I阻害剤耐性機序解明とその克服

○安藤 幸滋、沖 英次、森 正樹

九州大学大学院 消化器・総合外科

小細胞肺がんに対するIGF-1R阻害剤を用いた併用化学療法の検討

○大森 亨¹、山岡 利光²、眞鍋 亮¹、岸野 康成¹、楠本 壮二郎¹、安藤 浩一¹、鶴谷 純司²、相良 博典¹

¹昭和大学 医学部 内科学講座 呼吸器アレルギー内科学教室

²昭和大学 先端がん研究所

ポスター17

リキッドバイオプシー

モデレーター

小根山 千歳（愛知県がんセンター研究所 腫瘍制御学分野）

乳房外Paget病における血清cell free DNA濃度についての検討

○梶原 一亨

熊本大学 皮膚科

婦人科癌におけるLiquid biopsyによる網羅的遺伝子プロファイリング

○野口 智子¹、岩橋 尚幸¹、坂井 和子²、西尾 和人²

¹和歌山県立医科大学 産科婦人科学教室

²近畿大学医学部 ゲノム生物学教室

第1世代または第2世代EGFR-TKIIに耐性化した非小細胞肺癌症例の血中循環腫瘍DNAを用いたCAPP-Seqによる遺伝子変異解析

○大坪 孝平^{1,2}、坂井 和子³、岩間 映二¹、

西尾 和人³、岡本 勇¹

¹九州大学大学院医学研究院 胸部疾患研究施設

²北九州市立医療センター 呼吸器内科

³近畿大学医学部 ゲノム生物学教室

CAPP-Seqを用いたLiquid biopsyによるT790M陽性非小細胞肺癌のオシメルチニブ耐性因子の検討

○加藤 了資¹、米阪 仁雄¹、高濱 隆幸¹、

武田 真幸¹、坂井 和子²、西尾 和人²、中川 和彦¹

¹近畿大学 医学部 腫瘍内科

²近畿大学 医学部 ゲノム生物学

"Universal" CTC-chipと抗podoplanin抗体NZ-1.2を用いた悪性胸膜中皮腫における循環腫瘍細胞(CTCs)の検出

○米田 和恵¹、加藤 幸成²、田中 文啓¹

¹産業医科大学 第2外科学

²東北大学大学院 抗体創薬研究分野

ハイコンテントライブイメージングによる癌由来エクソソーム制御物質のスクリーニング

○加賀谷 紀貴、新家 一男

産業技術総合研究所 生命工学領域 創薬基盤研究部門

ポスター18

新規標的・バイオマーカー1

モデレーター

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）

メダカがんモデルを用いた生体内における細胞外小胞の動態解析

○齋藤 卓^{1,2}、今村 健志^{1,2}

¹愛媛大学大学院医学系研究科

²愛媛大学医学部附属病院

Cholestane型steroid配糖体は非ミトコンドリア経路を介してHL-60細胞をアポトーシスに誘導する

○井口 巴樹、横須賀 章人、松尾 侑希子、三巻 祥浩

東京薬科大学

スフェロイド培養下におけるゴルジ体阻害剤M-COPAによる抗がん効果

○大橋 愛美¹、岡村 睦美¹、赤塚 明宣¹、椎名 勇²、
旦 慎吾¹

¹(公財)がん研究会・化療セ・分子薬理

²東京理科大学・理・応用化学

ハイブリッドリポソームを用いた乳がん同所移植モデルマウスに対するセラノスティクス

○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

がんクリニカルシーケンスに於ける知識ベースキュレーションシステムの比較検討

○武田 真幸¹、坂井 和子²、高濱 隆幸¹、
米阪 仁雄¹、中川 和彦¹、西尾 和人²

¹近畿大学 医学部 腫瘍内科

²近畿大学 医学部 ゲノム生物学

非小細胞肺癌における次世代シーケンサーを用いた融合遺伝子検出法の臨床性能検証に関する研究

○西尾 和人、坂井 和子、デベラスコ マルコ、
藤田 至彦

近畿大学医学部ゲノム生物学教室

ポスター19

新規標的・バイオマーカー2

モデレーター

六代 範 (群馬大学大学院医学系研究科 病態腫瘍薬理学)

EGFR-T790M変異を有する非小細胞肺癌を対象としたオシメルチニブの治療効果に関する後方視的検討

○吉村 彰紘、山田 忠明

京都府立医科大学 呼吸器内科

EGFR L858R陽性肺腺癌の腫瘍内不均一性におけるMDM2発現の意義

○橋本 崇史^{1,2}、杉尾 賢二¹

¹大分大学医学部 呼吸器・乳腺外科学講座

²国家公務員共済組合理事会 新別府病院

化学発がんラット早期膀胱がんモデルにおけるmiR-145膀胱内注入療法の有効性

○平島 一輝¹、杉戸 信彦¹、辻野 拓也²、

倉永 祐希¹、赤尾 幸博¹

¹岐阜大学 連合創薬医療情報研究科

²大阪医科大学

大腸がん治療法選択のためのバイオマーカーの探索的研究

○藤田 至彦¹、坂井 和子¹、山崎 健太郎²、
西尾 和人¹

¹近畿大学医学部ゲノム生物学教室

²静岡県立静岡がんセンター 消化器内科

悪性胸膜中皮腫細胞株を用いたエクソソーム内包マイクロRNAの解析

○丈達 陽順¹、和泉 弘人²、矢寺 和博¹

¹産業医科大学 医学部 呼吸器内科学

²産業医科大学 生態科学研究所 呼吸病態学

固形がんに対する腫瘍遺伝子網羅的解析結果に関する観察研究

○福井 朋也¹、井川 聡¹、坂井 和子²、武田 真幸³、
高濱 隆幸³、中川 和彦³、西尾 和人²、猶木 克彦¹

¹北里大学 医学部 呼吸器内科学

²近畿大学 医学部 ゲノム生物学

³近畿大学 医学部 内科学腫瘍内科部門

鶴尾 隆賞 受賞講演

慢性骨髄性白血病 (CML) に対する創薬・育薬

モデレーター 中村 祐輔 (がん研究会 がんプレ
シジョン医療研究センター)

演者 木村 晋也 (佐賀大学 医学部 内科学
講座 血液・呼吸器・腫瘍内科)



基調講演

APC発見から分子標的治療薬・免疫療法開発、そしてAIホスピタルへ

モデレーター 西尾 和人 (近畿大学医学部ゲノム生物学講座)

演者 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)

昨年度より本学会理事長にがん研究会プレジジョン医療研究センター所長 中村祐輔先生がご就任され、本学会の目的を「わが国発の創薬」を目標として掲げられ、会員に向け、その方向性を指南いただくべく、基調講演をいただいた。タイトルは「APC発見から分子標的治療薬・免疫療法開発、そしてAIホスピタルへ」であり、中村先生の研究の経歴とそれに至るお考えについて講演をいただいた。本学会では久方ぶりの大阪での学術集会開催となり、大阪にご縁の深い先生の熱のこもったお話を拝聴した。



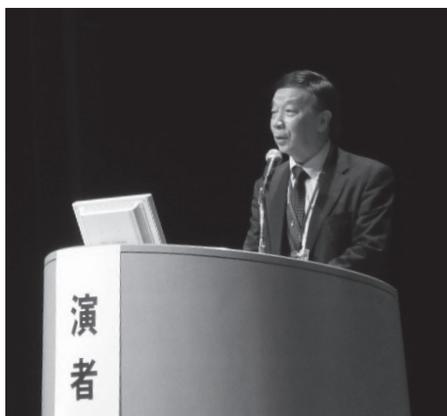
中村先生は、大阪大医学部を卒業後、外科医としてがん治療に携わり、同じようながんと同じような治療を行っても、患者によって治療効果が違うことや、手術後に再発するがんを何とかできないかと考えるなかで、「家族性大腸腺腫症」という遺伝性の病気を知り、渡米して遺伝子の研究に入ったことなどが紹介された。その後、中村医師は1981年に31歳でユタ大学へ留

学し、そこで両親の染色体を区別するDNAマーカーを見つけることからはじめ、人の染色体地図作りに日夜没頭され、多くの発見を論文にされた。がんとの関わりはその研究の中で生まれたものである。がん抑制遺伝子であるp53の人のがんにおける遺伝子異常の発見や、遺伝性大腸がんの原因遺伝子APCの発見など目覚ましい研究成果を示された。帰国後、がん研究会がん研究所生化学部長、東京大学医科学研究所教授、同研究所ヒトゲノム解析センター長、国立がん研究センター研究所所長を歴任され、在任時のゲノム解析および腫瘍免疫に関わる研究業績を披露された。

がんのプレジジョンメディスンにおいて、がん分子標的薬が中心となっているといっても過言ではない。コンパニオン診断薬-分子標的薬のペアは、まさにゲノム医療元年のキーワードである。本学会との深い関わりを指摘されると同時に、昨今承認された、がん遺伝子パネル検査を含めたわが国のプレジジョンメディスンの進むべき方向性を示された。同時に、本学会が果たすべき役割として、分子標的療法及び腫瘍免疫療法を中心とした創薬から臨床応用研究が挙げられ、本学会の役割は益々重要であることを示された。

がん研究会プレジジョン医療研究センターの所長に就任後、「がんプレジジョン医療プロジェクト」を推進し、新たな治療法として免疫療法の研究開発を進める。癌細胞特異的に発現するネオアンチゲンを投与し、免疫細胞の働きを活性化する「ネオアンチゲン療法」あるいは、

がんの早期発見や再発のモニタリング等に低侵襲性を実現できるリキッドバイオプシーの臨床試験の結果の一部を示されるなど、多彩な研究プロジェクトが帰国後一年間という短期間において急ピッチですすめられていることが理解できた。同センターの所長に就任に先駆け、4月には内閣府戦略的イノベーション創造プログラムの「AIホスピタル」プロジェクトディレクターに就任されている。AIホスピタルの概要、またその目指すところについて示された。高齢化社会の医療、医療費の高騰が問題となる中において最適な治療薬の提供が実装されれば治療成績の向上は元より医療費の削減、労働人口の確保にまで通じる。それを実現するためのビックデータの整備の必要性にも言及された。ようやく動き始めたわが国のがんゲノム医療の環境の変化に遭遇している中において先を見据えた戦略や環境整備の必要性が示され、分子標的薬の創薬を主眼にしている本学会の会員・研究者にとって、標準治療を終えて次の治療の選択肢がない患者さんのために、新薬の研究を続けるとのメッセージは心強く、殊に若いがん研究者にとり、研究業績と研究の姿勢は憧れと共に研究に対するモチベーションを十分に上げるに十分な内容であった。今後の日本の医療の姿を見据えた、格調の高い基調講演をいただき、会員一同その余韻をもって、本学会に臨むことができたと感謝申し上げます。





Year in Review 1 腫瘍進化と不均一性

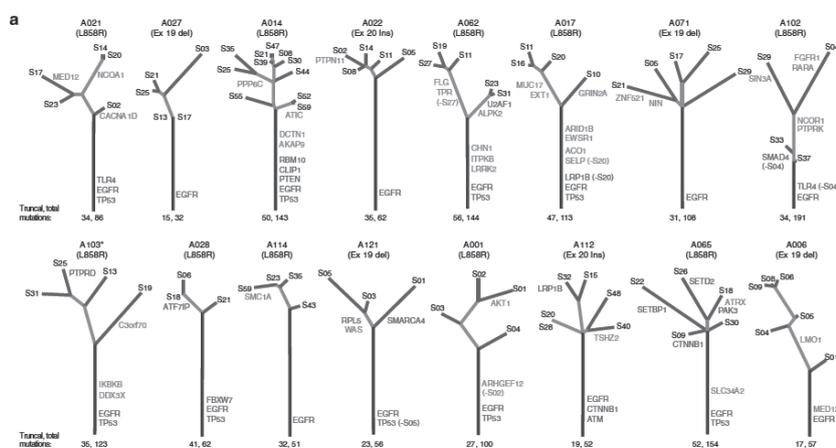
モデレーター 照井 康仁 ((公財)がん研究会有明病院 血液腫瘍科
がん化学療法センター 臨床部)

演者 光富 徹哉 (近畿大学 医学部 呼吸器外科)

Year in Review 1では、肺がんを中心に腫瘍進化と不均一性について光富徹哉先生にレビューしていただいた。

Multiple primary lung cancerにおけるクロナリティ解析が始められ、1993年には多数の遺伝子解析を行うnext generation sequencing技術の発展で、クロナリティが遺伝子変異によって解析されるようになった。さらに、cell-free DNAが腫瘍進化の解析に応用されるようになったが、継続的測定が低侵襲で可能である反面、相対的に低感度で、部位別解析ができないという短所がある。多部位シーケンスと系統樹が作成されるようになり、somatic mutationのシーケンスによって61-69%で不均一性を示し、腫瘍部位どうしの系統発生的関係を示すことが可能になった。さらに腫瘍内の不均一性が様々な固形が

んで腫瘍進化として数多く報告されるようになり、その中でDe BruinらやZhangらは肺がんのEGFRやKRASなどのdriver遺伝子変異はtruck変異として存在し、branch遺伝子変異は早期には生じないことを報告した。その後、クローナル(trunk)とサブクローナル(branch)の両方に見られる遺伝子変異を有する腫瘍とクローナル(trunk)では高頻度に見られるが、サブクローナル(branch)では低頻度にはしか見られない遺伝子変異を有する腫瘍が存在することがわかってきた。また、EGFR-mutant lung adenocarcinomas (LUAD) でdriver遺伝子異常が3つ以上ある群は3つ未満の群と比較すると予後不良となる(図1)。無治療で原発巣と転移巣の遺伝子異常を解析すると生来の遺伝学的進化を示唆する結果が報告される一方で、年齢関連の遺伝子変異



Nahar et al., Nature Comm, 2018

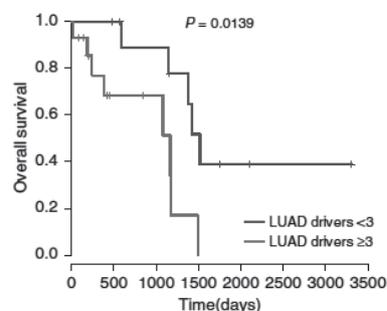


図1

Elucidating the genomic architecture of Asian EGFR-mutant lung adenocarcinoma through multi-region exome sequencing

過程はAPOBEC (apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like) 介在性変異誘発による内因性変異であり、テメゾロミドなどの治療薬による変異過程は外因性変異であることが示された。

circulating tumor DNA (ctDNA) 解析もとり入れた、治療も含めた臨床経過の腫瘍進化におよぼす影響の解析も行われてきた。診断から死亡までの長期にわたる腫瘍DNAとctDNAのゲノム解析がEGFR変異肺がんで行われ、イギリスの国家プロジェクト (TEACERx) では、100例のI-III期の切除検体を4年間かけて集積し、5年間フォロー切除時の原発巣、リンパ節の複数領域のエクソームシーケンスを行い、その時点での不均一性と進化を評価した。フォロー中はcirculating tumor DNA (ctDNA) を解析し、再発予知を行うと共に、再発症例ではどのクローンが再発したのかなどの解析を行っている。多部位生検とctDNA解析によって腫瘍進化を標的とする戦略が進んでいる (図2)。

光富先生は最後に以下の9つの要点を挙げられた。1) NGS技術進歩によって、一人の患者から空間的、時間的に異なる部位の遺伝子解析が可能となり、腫瘍進化と不均一性の理解が飛躍的に高まった。2) 変異はtruncal, shared, privateに分類できるが、いわゆるドライバー変異はtrunkに存在する。3) 臓器によってtruncalに使われる遺伝子は異なる。4) 転移先では一般に、TMB, 増殖能は増加し、免疫関連分子発現は低下する。5) 変異を駆動するものは肺がんでは喫煙とAPOBECが主である。その他mutagenとなる治療 (TMZ) がある。6) ゲノムダブリングがしばしばおこり、増殖能増加に寄与している。7) 腫瘍進化パターンは、linear, branching, neutral, punctuated等に分類され臨床像を反映している。8) 治療 (特にTKIによるドライバー遺伝子特異的治療) は腫瘍進化パターンに大きく影響する。9) 腫瘍進化と不均一性の理解は治療戦略決定に重要な情報を与える。

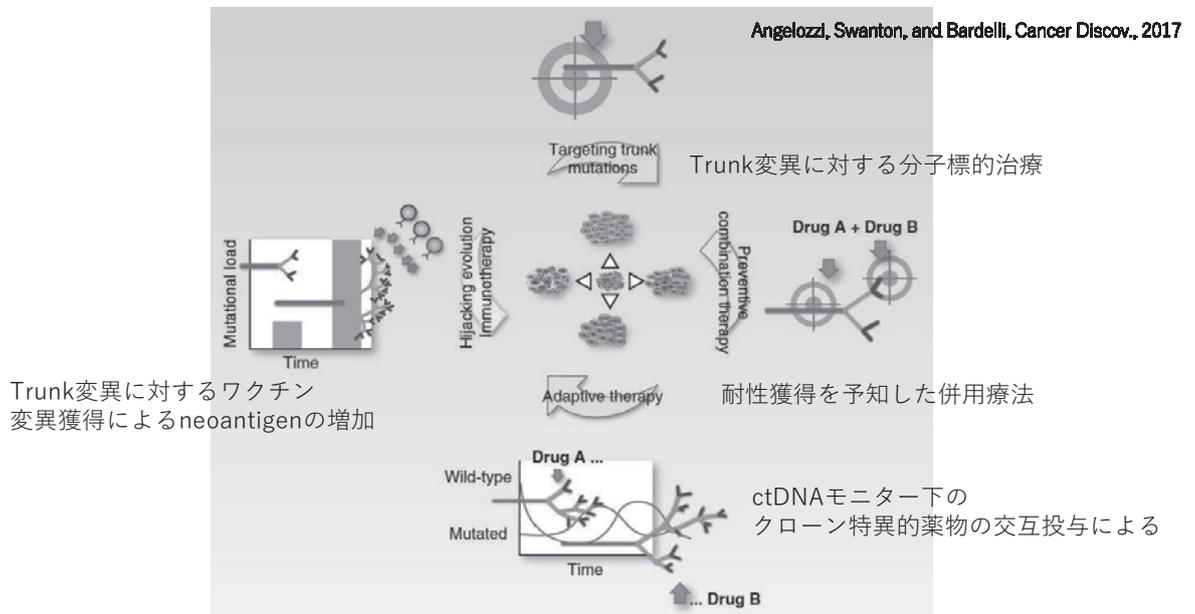


図2 多部位生検とctDNA解析によって腫瘍進化を標的とする戦略



Year in Review 2 腸内細菌とがん

モデレーター 今村 健志 (愛媛大学 大学院医学系研究科
分子病態医学講座)

演者 櫻井 俊治 (近畿大学 医学部 消化器内科)

生涯を通じて変化しながら生体の恒常性維持に重要な役割を担う腸内細菌は、腸管上皮細胞や免疫細胞を介して宿主の免疫を調節し、がんの生物学に大きな影響を与えていることがわかってきた。本Year in Review 2では、消化器内科で炎症性腸疾患がご専門家の櫻俊治博士が、近年急速に研究が進んでいる腸内細菌叢とがんの関係について特に消化器がんを中心にreviewされた。

ご講演は、腸内細菌の基礎から最先端研究まで、ムービー等も駆使され、複雑でコントラバリーショナルな内容を、丁寧に分かりやすくreviewされた。具体的には、マウスセグメント菌segmented filamentous bacteria (SFB) やヒトenterohemorrhagic E. coli. enterotoxigenic Bacteroides fragilis (ETBF) は腸管粘膜においてIL-17産生CD4陽性T細胞を誘導し、炎症および発がんを促進する一方で、Clostridium subcluster IV, XIVaは制御性T細胞 (Treg) の分化誘導を促進し、腸粘膜の炎症を抑制する可能性があることを示された。また、Fusobacterium nucleatum (F. nucleatum) は、E-cadherinやToll-like receptor 4を介してがん細胞増殖を促進し、またTIGITを介して免疫細胞を制御し、大腸発がんを促進する報告を紹介された。さらにF. nucleatumはautophagyを介して化学療法の治療抵抗性に関与し、Akkermansia muciniphilaは腫瘍部にCD4陽性T細胞を誘導することで免疫チェックポイント阻害剤の治療効果を高める可能性があることを示された。

以上のように、本セッションでは、最近注目されている腸内細菌叢とがんの関係について、その不均一性から時空間的变化、さらにメカニズムについて最新の報告を紹介された。腸内細菌の研究ががん創薬さらにはがん予防、個別化医療の更なる進展に繋がっていくことを期待したい。



Year in Review 3 スプライシングモジュレーターは 新たな分子標的治療法となるか

Will splicing modulators became new anticancer molecular therapeutics?

モデレーター 山口 俊晴 ((公財)がん研究会有明病院)

演 者 吉田 稔 (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)

Year in Review 3では、理研の吉田稔博士が、新たな分子標的治療の開発に向けて期待されているスプライシングモジュレーターについて講演された。ご存知のように吉田博士はトリコスタチンの作用機構の解明を通じて、遺伝情報の後天的修飾に、ヒストンのアセチル化が重要な役割を果たすことを明らかにした。これらの功績により、吉田博士は2015年に学士院賞を受賞している。

講演ではまずスプライシングは真核生物においては、遺伝子発現のプロセスの中で必須のステップであり、高等生物においては最も基本的なものであるために、スプライシングががんを含めた各種疾患の標的になるとはだれも想像していなかったことが紹介された。そして2007年に、我が国の2つの研究グループがそれぞれ独立に全く構造の異なる天然物由来の抗がん剤の標的を突き止めたところ、いずれの場合もスプライシングを担うスプライソソームの構成分子であるSF3b複合体であることが明らかにされ、これが研究の進展のきっかけとなったことが説明された。(Kotake, Y. et al. Nature Chem. Biol. 3. 570-575(2007)、Kaida, D. et al. Nature Chem. Biol. 3. 576-583(2007))。

大腸がんや、肺がんなどの細胞に対する抗がん活性を持つ化合物「FR901464」がどのようにがん細胞を殺すのか解明するために、FR901464を改良した化合物「スプライソスタチンA」を使った解析が行われた。その過程で、イントロンに由来するアミノ酸配列を持つ異常なタンパク質を作り出すことが発見された。そこで、スプ

ライソスタチンAの標的分子を特定し、その作用メカニズムについて解析が進められた。そして、スプライソスタチンAはスプライシングに必要なタンパク質複合体であるSF3b複合体に結合していることがわかると、にわかにスプライソソームが治療薬の標的分子として注目されることとなった。

すなわち、核の中に収納された真核生物の遺伝子の働きは、ヒストンの化学修飾によるエピジェネティクスの制御、調節タンパク質の核外への輸送、mRNA前駆体のスプライシング等によって多段階で制御されていることが明らかになってきた。そして、遺伝子発現を調節するタンパク質の核外への移行を阻害するレプトマイシンと、スプライシングと呼ばれるmRNA中の翻訳されない配列の切り出しを阻害するスプライソスタチン等が発見されたことにより、これらの物質の分子標的治療薬としての可能性が示されたのである。

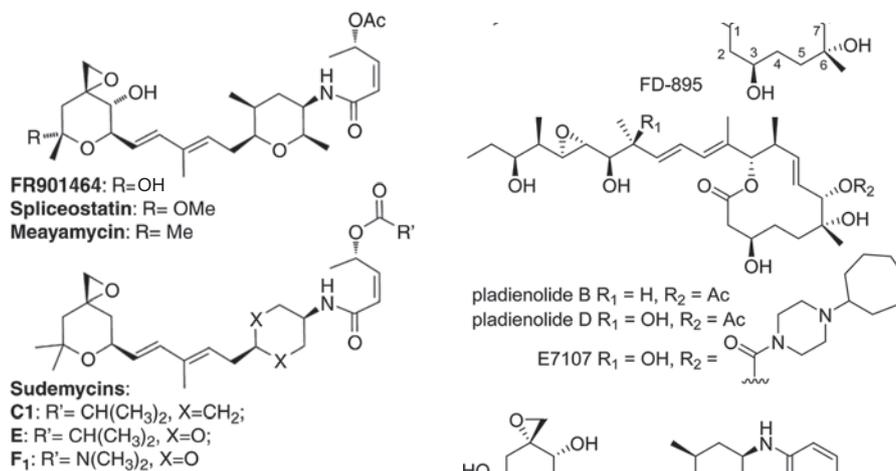
このようにスプライシングに作用する化合物が大きく注目されるようになったが、そのメカニズムはといえば一様にスプライシングを阻害するのではなく、選択的にスプライシングを阻害したり、時にはスプライシングモジュレーターとして一部のイントロンを保持したmRNAを誘導するような場合もあることが明らかにされてきている。

講演後には、今後どのような種類のがんについて応用が可能か、またいつ頃臨床試験の成果が示されるのか質問があった。吉田博士からは、まだ今のところこのような現象が確認され

ているがん種は限られているが、白血病、大腸がん、肺がん以外にも研究が進んでおり、臨床試験も確実に進捗しているので近い将来臨床応

用が実現するだろうという力強い回答があった。今後の発展が大いに期待され分野であることが、明確に示された有意義な講演であった。

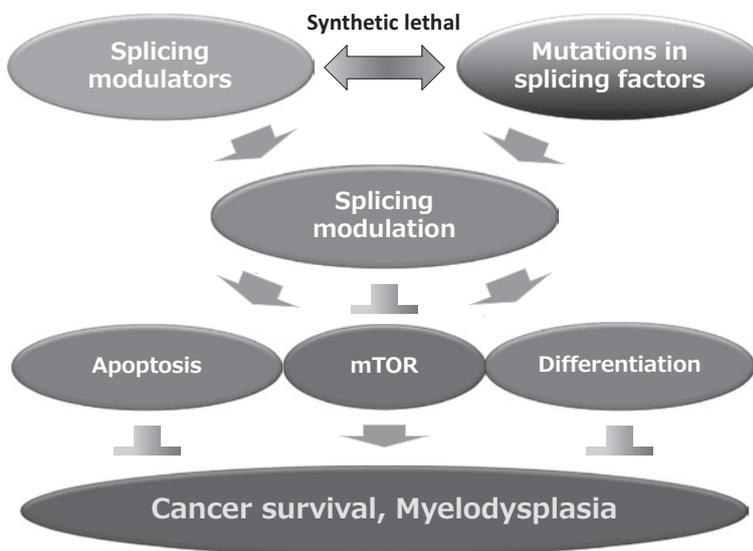
Semisynthetic splicing modulators



吉田 稔博士からご提供

図1

Possible mechanism of anticancer effect of splicing modulators



吉田 稔博士からご提供

図2



Year in Review 4 複合的がん免疫療法の開発と展望

モデレーター 井本 正哉（慶應義塾大学理工学部）
演者 平島 詳典（小野薬品工業株式会社開発本部）

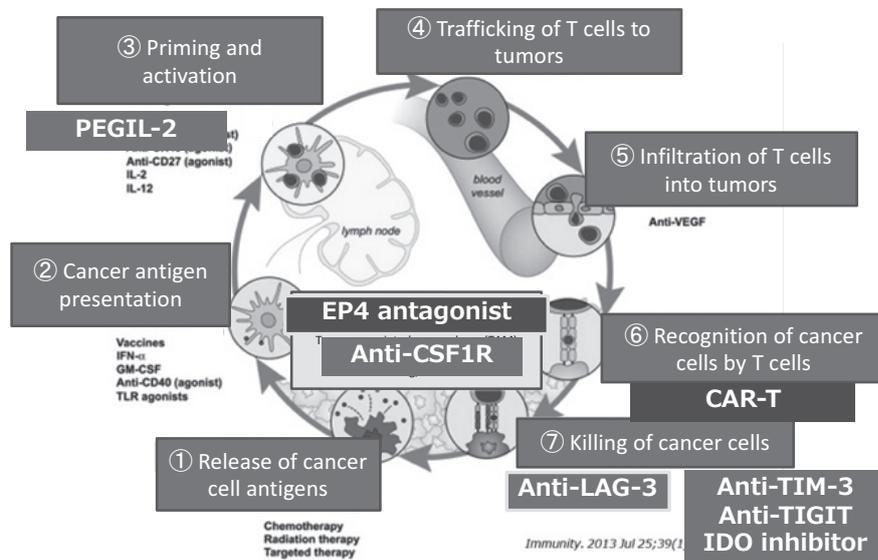
本Year in Reviewでは平島詳典先生に「複合的がん免疫療法の開発と展望」というタイトルで、現在注目されているがん免疫療法の現状とさらなる発展に向けた非常に有意義なご講演をいただきました。

2014年に抗PD-1抗体であるニボルマブが世界に先駆けて悪性黒色腫で認可されて以来、PD-1/L1阻害剤を始めとするがん免疫療法はがん治療に革命を与え続けている。しかしながら様々なながんで長期的な効果を認める一方で、PD-1/L1阻害剤単剤での奏効割合は概ね10~40%と限定的であった。このような背景のもと、抗腫瘍免疫を増強することを目的とした免疫調整薬との併用による複合的がん免疫療法が多数検討されて

おり、他の免疫チェックポイント分子や化学療法、放射線療法や血管新生阻害剤との併用にて有望な結果が得られてきている。

LAG-3 (Lymphocyte Activation Gene-3) は、活性化した細胞傷害性T細胞および制御性T細胞 (Treg) の表面に発現するレセプターで、抗原-MHC複合体と結合し、T細胞活性化シグナルに対する阻害シグナルを伝達する。PD-1やCTLA-4と同様に、腫瘍抗原に繰り返し曝露するとその発現および活性が増加することから、effector T細胞の疲弊やanergy (免疫不応答) に関与すると言われている。LAG-3を不活性化することでT細胞の細胞傷害機能が回復することから、現在小野薬品工業とブリストル・マイヤーズスク

Process of Immune Recognition and Elimination of Cancer Cells



平井詳典先生からご提供

図1

イブ（以下、BMS）は、抗 LAG3 抗体である Relatlimab と nivolumab との併用試験を行っている。

また、がん細胞に発現するCOX2により合成されたプロスタグランジンE2（PGE2）は、受容体であるEP4やEP2を介してT細胞やNK細胞を抑制することに加え、骨髄由来抑制細胞（MDSC）やTregの分化を促進することで腫瘍免疫を負に調節するとされる。Kohanbashらはin vitroでのMDSCの分化誘導試験で、マウスの骨髄細胞にグリオーマの培養上清を添加するとCD11b+Gr1+のMDSCが誘導されるが、EP4拮抗剤を添加することでMDSCへの分化が抑制され、さらにin vivo非臨床試験においてEP4拮抗剤はグリオーマ株の細胞増殖を抑制し、PD-1抗体の併用にて更なる抑制効果が期待されることを報告した。これらの背景から現在小野薬品工業とBMSは、EP4拮抗剤とnivolumabとの併用試験を行っている。

CTLA-4、PD-1/L1阻害剤の登場でがん免疫療法は手術・抗がん剤・放射線治療に続く第4のがん治療として確立したが、単剤では十分な効果を得ることはできず、また有効性のバイオマーカーや耐性の機序も明らかでない。更なるがん免疫療法の発展には、作用薬効機序に基づいた複合的がん免疫療法の開発が必須であると平島先生は考えておられ、これからの免疫療法の進むべき方向性が示された。



Year in Review 5 がんプレジジョンメディスンに必要な 知識データベースの構築

モデレーター 石岡千加史（東北大学加齢医学研究所）

演者 土原 一哉（国立がん研究センター
先端医療開発センターTI分野）

わが国では2018年からがんゲノム医療提供体制が整備され、2019年から遺伝子パネル検査が保険診療として臨床導入されるに至った。Year in Review 5では国立がん研究センター東病院の土原一哉氏が、「がんプレジジョンメディスンに必要な知識データベースの構築」をテーマとする講演で、がんゲノム診断の基盤となる知識データベースの基礎知識（図1）、その現状と日本の医療や研究開発にあたっての課題についてレビューした。同氏は、遺伝子パネル検査によるクリニカルシーケンスを初めとするがんゲノム解析から得られたゲノム情報と薬剤効果などの臨床情報をもとにがんゲノム医療の基盤となる知識データベースとして蓄積することは、次世代がん医療の実践や開発に欠かせないこと、がん

ゲノム医療の現場では、シーケンスデータの意義付け（解釈）がボトルネックとなっており、各ClinVarやCIViCを初めとする基盤知識データベースの継続的開発・整備が重要であることを紹介した。また、日本独自の知識データベースの構築の必要性を解説し、その具体例としてMGenD（ヒトゲノムの多様性と、関連疾患の情報を統合的に解析するための疾患横断的データベースと、Knonc（日本のがん症例の臨床情報とゲノム情報を統合したデータベース）について紹介した。さらに、わが国ではがんゲノム情報管理センター（C-CAT）が日本人のがんゲノム医療に至適化された知識データベースCKDBを構築し、これに基づいたレポートを作成することで、がんゲノム医療中核拠点病院におけるエ

臨床ゲノムデータベースの重要性

- 遺伝子パネル検査の臨床導入
- 分子標的薬や免疫療法などがんの生物学的特徴に基づくがん治療の一般化

クリニカルシーケンスデータの集積

1. 診療に役立てる
 - 検出された変異の病的な意義を知る
 - 最適な治療を選択する
 - 類似した症例を探す
2. 研究に役立てる
 - 臨床試験を計画・実施する
 - 新しい治療標的を探す
 - 新しい確定診断、予後予測、治療効果予測診断を開発する
 - がんの本態解明に利用する

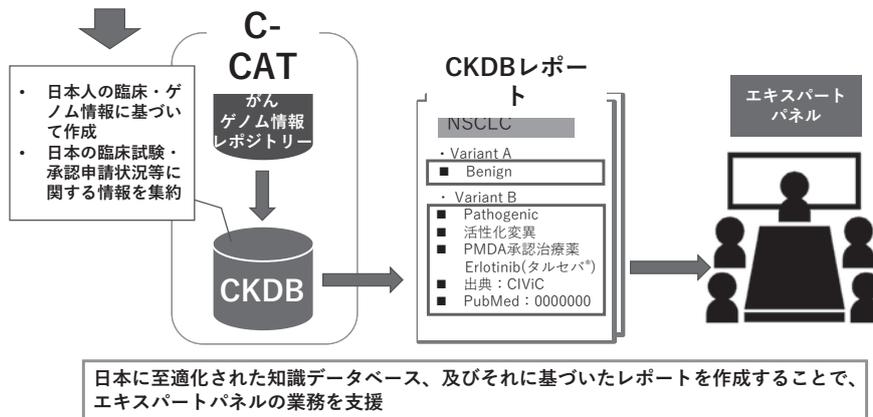
1

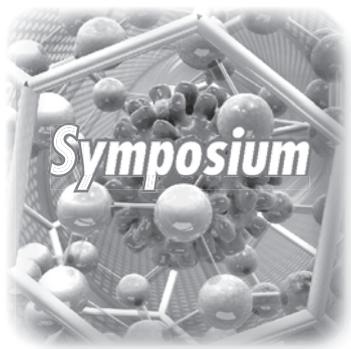
キスパートパネルの業務を支援する新しい体制を紹介した（図2）。最後に同氏は、今後、がんゲノム医療に使用される公的な知識データベースは、薬事承認や保健医療の中で質の保証が必要になることを海外の事例を挙げて紹介した。具体的な海外事例として、FDAからRecognition

を得た知識データベースは、FDAでの薬事承認審査においても臨床的に有用な知識データベースとして判断されるとのことであった。同氏の講演により、がんゲノム医療の基盤となる知識データベースの基礎知識が深まった。

日本人に適したゲノム医療を提供するための レポジトリ知識データベース作成

現在運営されている知識データベースは米国の状況しか搭載されていないものが多く、都度日本における状況を確認しなければならず、業務負荷が大きい





シンポジウム 1

がんと宿主の化学コミュニケーションの理解と制御

モデレーター 川田 学 (微生物化学研究所)

掛谷 秀昭 (京都大学大学院薬学研究科)

本シンポジウムは、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」(領域代表・掛谷秀昭(京大院薬)、領域URL: http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/fr_chem-comm/)との合同シンポジウムとして開催され、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臨床へのトランスレーションとしての抗がん剤創薬について6名の講演者に登壇頂き、活発な議論が行われた。

京都大学大学院薬学研究科・掛谷秀昭先生からは、はじめに、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」の目的・概要、進展状況などが紹介された。続いて、ショウガ科ウコンの成分であるポリフェノール系化合物クルクミン(Cur)の生物学的利用能を大きく改善した静脈投与可能な水溶性プロドラッグ型クルクミンCMG (curcumin monoglucuronide)の開発研究が紹介された。CMGは、従来のCurの経口投与と比較して、1,000倍以上のCurフリー体血中濃度を達成し、ヒト大腸がん細胞HCT116を移植したマウスxenograftモデルにおいて顕著な抗がん作用を示すことが明らかになり、今後の進展が期待される。

慶応義塾大学理工学部・榊原康文先生は、生物活性リガンドを起点とした化学コミュニケーションに関して、生物活性リガンドとその相互作用に関わるタンパク質などのビッグデータの統合的理解への人工知能(AI)の効率的な活用法について発表された。特に、AI分野における深層学習の表現学習を適用し、化合物の類出部

分構造やモチーフ構造などの自動的獲得などを旨としたディープケミカルスペースの構築は、抗がん剤創薬の加速をもたらす可能性を秘めている。

理化学研究所環境資源科学研究センター・長田裕之先生は、c-mycが過剰発現している急性前骨髄性白血病細胞HL-60を低濃度で単球系へ分化誘導するNPD723の発見とその分子標的ジヒドロオロチン酸脱水素酵素(DHODH)の同定、ならびにNPD723のマウスにおける抗がん活性について発表された。NPD723の活性代謝物H-006とDHODHの共結晶構造も解明され、今後、これらの知見に基づいたドッキングシミュレーションなどによる効率的な抗がん剤創薬が期待される。

微生物化学研究所・川田学先生は、がん-間質相互作用を調節する低分子化合物の探索過程で発見された放線菌二次代謝産物intervenolin及びその誘導体開発研究について発表された。Intervenolinは抗がん活性と抗ピロリ菌を併せ持つユニークな化合物であり、共培養下、間質細胞のミトコンドリアcomplex Iを阻害し乳酸分泌を介して微小環境を低pHにすることで胃がん細胞の増殖抑制効果を示すことや誘導体AS-1934はマウス感染モデルにおいても抗ピロリ菌活性を示すことが発表された。特に、AS-1934は*Helicobacter pylori*のDHODHを阻害することで抗ピロリ菌活性を示すことも明らかにされ、今後の発展が期待される。

近畿大学医学部・坂井和子先生は、ヒト-細菌叢間の化学コミュニケーションの理解を目指

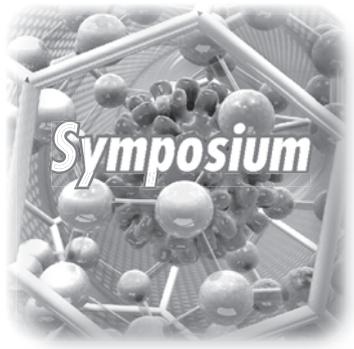
して、炎症性腸疾患症例（クローン病や過敏性大腸炎など）における腸内細菌叢のゲノム解析を行った結果、Fusobacterialsの増加が認められたことを発表された。さらに、炎症性腸疾患と似た病態を示す免疫チェックポイント阻害薬（ICI）による免疫関連副作用症例においても同様の傾向が認められ、これら宿主と腸内細菌叢との相互作用と病態との因果関係などから、これらの相互作用が新たな治療標的になりうる可能性を議論された。

近畿大学医学部・林 秀敏先生は、進行がん治療戦略においてブレークスルーをもたらしている抗PD-1/PD-L1抗体やCTLA-4抗体等の免疫チェックポイント阻害薬（ICI）の現状とバイオマ

ーカー研究について紹介された。特に、PD-L1発現評価やTMBなどの腫瘍側要因に加えて、宿主側の免疫環境要因を中心に議論され、今後、ICIの効果予測のためのバイオマーカー開発が期待される。

以上、本シンポジウムでは、がん、宿主、化学コミュニケーションなどをキーワードに分子標的抗がん剤の開発や治験に携わる先生方から最新のデータを交えてご講演を頂き、各講演に対するディスカッションも活況であった。また、本シンポジウムを通じて、革新的な分子標的抗がん剤の開発に向けて、基礎と臨床、さらには産・学・官が協働して推進することの重要性が強く再認識された。





シンポジウム 2 分子標的治療薬の耐性とその克服

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）
三森 功士（九州大学病院 別府病院 外科）

分子標的治療薬は免疫チェックポイント阻害薬と並んで、現在がん薬物療法の主要な柱であるが、標的を有するがん患者の一部に初期耐性を示すことや、奏効例においても獲得耐性が生じることが問題となっている。本シンポジウムでは本領域でトップランナーとして活躍している5人の先生に、最新の研究トピックスをご講演いただいた。

S2-1 がん研究会がん化学療法センターの片山量平先生は、抗PD-L1抗体の新しい耐性機構として、PD-L1の分泌型バリエーションが存在することを御発表された。抗PD-L1抗体薬治療に対して獲得耐性となった17症例について網羅的な遺伝子解析を行い、4症例（約20%）にPD-L1のRNAスプライシングの異常により分泌型バリエーションが出現することを発見した。また、分泌型PD-L1バリエーションが抗PD-L1抗体薬の活性を競合的に中和し、T細胞の再活性化を抑制することを明らかにした。さらに、in vivoモデルにて、分泌型PD-L1バリエーションを発現する細胞ががん全体の1%存在するだけで抗PD-L1抗体薬の治療耐性を誘導すること、抗PD-1抗体薬が分泌型PD-L1バリエーションによる治療耐性を克服できることを示した。今後免疫チェックポイント阻害薬においても、耐性原因に応じた治療が展開される期待が高まるご講演内容であった。

S2-2 京都府立医科大学呼吸器内科の山田忠明先生は、EGFR変異肺がんにおいて、第三世代EGFR-TKIであるオシメルチニブの曝露された腫瘍の一部が生き残るメカニズムを解明し報告

した。がん細胞は、変異EGFR蛋白質下流に位置するMAPKシグナルにより増殖しているが、このシグナルが強すぎると逆に細胞死が誘導されてしまうため、AXLをはじめとする受容体蛋白質にはSPRY4によるブレーキがかけられている。オシメルチニブの曝露時にはMAPKシグナルが抑制されてSPRY4によるブレーキがはずれるため、AXLが活性化されて生存シグナルを補うことで一部のがん細胞がパーシスター（抵抗性細胞）として生き残ることが明らかにされた。また、AXL阻害薬をオシメルチニブと併用すると、がん細胞をほぼ死滅させ再発を著明に遅らせることを示した。パーシスター発生を防ぐことで分子標的薬によるがんの根治が期待されるご講演であった。

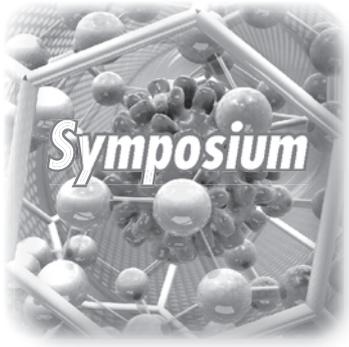
S2-3 九州大学大学院 消化器・総合外科の沖英次先生は、「消化器癌薬物療法における薬剤耐性メカニズムの検討」についてご講演された。まず最初にHER2陽性胃がんに対するトラスツマブ投与後の耐性獲得再発クローンの特徴について述べた。特に胃がんを対象にしたいいくつかの全国規模の臨床試験の実施状況を供覧いただいた。次に大腸がんにおいては、循環血液中ctDNAにおける体細胞変異により標的分子を決め薬剤選択をしていくliquid biopsyの重要性を実例をあげて述べた。さらに癌幹細胞（CSC）については長期間イリノテカン投与後に耐性を獲得したクローンの特徴としてLgr5クラスター発現が認められたことを明らかにした。耐性クローンの由来は何か？元々存在したかあるいは薬剤

により創出されたか？またCSCに関する治療標的の新たな探索法の確立など今後の研究が大いに期待される内容であった。

S2-4 金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科の西山 明宏先生は、「中枢神経系転移における耐性機構」について御発表された。中枢神経系（CNS）転移は抗がん剤治療に抵抗性で患者QOLを著しく低下させることが知られている。演者はLuciferase遺伝子を導入した癌細胞を髄腔内および脳実質に移植する中枢神経病変マウスモデルを確立した。その結果、（1）EGFR変異肺がんの髄膜癌腫症モデルではMETコピー数が増幅しTKI耐性を獲得していた。また（2）EML-ALK融合肺がん髄膜癌腫症モデルではアレクチニブ耐性獲得時にEGFRのリガンド（Amphiregulin）の過剰発現を認めた。さらに（3）NTRK1融合遺伝子陽性の大腸がんの脳転移モデルでは、G667C変異を来しエントレクチニブ耐性を獲得していることを明らかにした。この様にCNSにおける耐性獲得機構は他の部位での耐性機構とは異なることを明らかにしており個別の治療戦略が必要とされることを分かりやすくご講演いただいた。

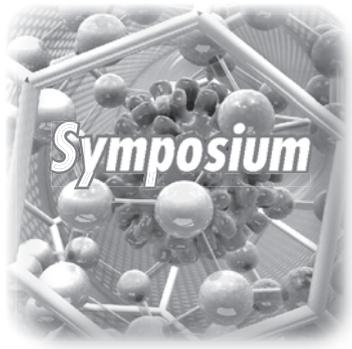
S2-5 徳島大学 大学院 医歯薬学研究部 呼吸器・膠原病内科学分野の西岡 安彦先生は、「血管新生阻害薬 耐性とその克服」についてご講演された。腫瘍血管の新生において血管内皮増殖因子（VEGF）は極めて重要な役割を担うが、その血管新生阻害薬は大腸がんや肺がんを用いられており、臨床的に有用である。しかし、その耐性化現象も報告されており、その克服が喫緊の課題である。西岡らは、血管新生阻害剤耐性機構として、Fibrocyte-like cellについて注目しており血管新生阻害剤耐性獲得に繋がる重要な研究成果を明らかにした。また、最近では免疫チェックポイント阻害薬と血管新生阻害剤との併用が期待されているがFibrocyte-like cellがバイオマーカーあるいは治療標的となりうる可能性についてヒト末梢血単球由来の線維細胞とCD8陽性T細胞との共培養を用いた検討において明らかにした。

以上のように、本セッションではがん薬物療法の耐性メカニズムが次々と解明されていることが示され、それらの治験に基づいた耐性克服治療の展開が大いに期待されるものであった。



シンポジウム 3 リキッドバイオプシーの新展開

モデレーター 吉野 孝之 (国立がん研究センター東病院)
高橋 俊二 ((公財) がん研究会有明病院)



シンポジウム 4 がんの代謝とその治療応用

モデレーター 岡田 斉（近畿大学医学部生化学講座）

長田 裕之（理化学研究所 環境資源科学研究センター）

がん細胞は、ATP産生に主として解糖系を利用するワールブルグ効果など、正常細胞とは異なる代謝を示すことが古くから知られている。近年、解糖系以外にもがん特異的な代謝経路が発見されており、新たな創薬標的として注目されている。本シンポジウムでは、「がんの代謝とその治療応用」と題して、代謝基礎研究、代謝を標的とした治療応用・創薬研究の第一線で精力的に仕事をされている4名の研究者にご発表いただきました。

曾我朋義先生（慶應義塾大学 先端生命科学研究所）は「大腸がん代謝リプログラミングの制御機構」について講演されました。これまで、がん細胞がどのような機序でがん特異的な代謝に移行するかは不明でした。曾我先生らは、多数の患者検体を用いてがん部と非がん部における数百の代謝物を、メタボローム解析、遺伝子発現解析により系統的に探索し、がん組織では解糖系、ヌクレオチド合成、one-carbon代謝、グルタミノリシス、脂肪酸合成経路などが亢進し、逆に、糖新生、 β 酸化経路は抑制されていることを見出しました（図1）。大変興味深いことに、代謝の変化は良性腫瘍の段階ですすでに生じており、がんの悪性度は代謝に影響を与えませんでした（図2）。また、この代謝リプログラミングにはMYCが中心的な役割を担っており、少なくとも215種類の代謝反応を制御していることが明らかとなりました。さらに、MYCにより制御されるピリミジン代謝経路が、大腸がんの治療標的となることを見出しました（図3）。腫瘍形成の初期から代謝変化が起きている

ことが、臨床検体を用いて初めて解明され、大腸がんの早期診断、予防法、治療法の開発が加速することが強く期待されます。

本橋ほづみ先生（東北大学加齢医学研究所）は「NRF2依存性がんとイオウ代謝」について講演されました。KEAP1-NRF2経路は酸化ストレスに対する生体防御機構として重要な役割を果たしています。様々な要因により恒常的に活性化したNRF2は、がん細胞の抗酸化機能、解毒能を増強することで治療抵抗性を賦与し、グルコースやグルタミンの代謝を改変することにより増殖に有利な代謝環境を実現しています。実際、肺がん、頭頸部がん、膀胱がんなどの固形腫瘍において、NRF2が恒常的に活性化していること、また、それが予後不良因子であることが知られています（図4）。本橋先生らは、肺がん細胞の培養上清中の代謝物解析を行い、NRF2依存性のがんがミトコンドリアにおけるイオウ代謝に関与していることを見出しました。NRF2はcystine/glutamic acid transporter (xCT)などの標的遺伝子の発現を上昇させることでミトコンドリアにおけるイオウ代謝を制御していると考えられます（図5）。イオウは生体のさまざまな酸化還元反応において極めて重要な役割を担っており、これらの知見は、NRF2はがん細胞の内外における代謝物プロファイルを変化させることでがん細胞の増殖、治療抵抗性、腫瘍微小環境中での生存に寄与することを示しています。エネルギー代謝および抗酸化制御の根幹に関わる大変興味深い報告であり、今後の研究の発展が期待されます。

大腸がんの代謝制御機構

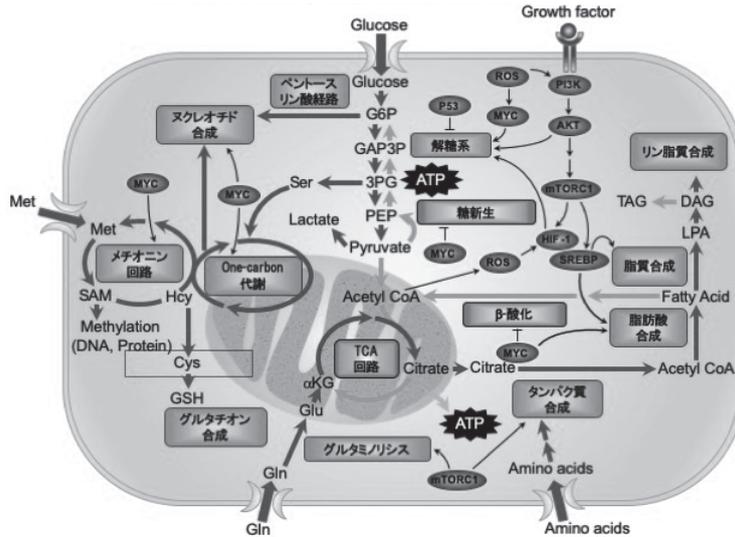
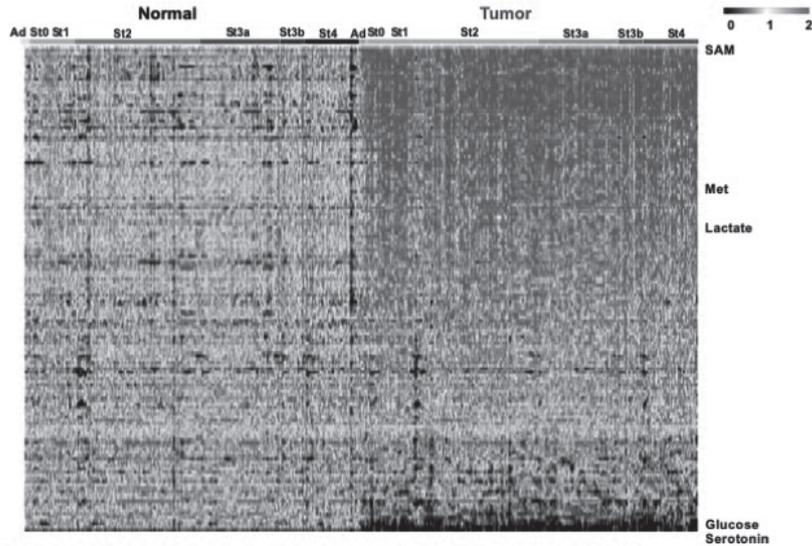


図1 大腸がんにおける代謝リプログラミング

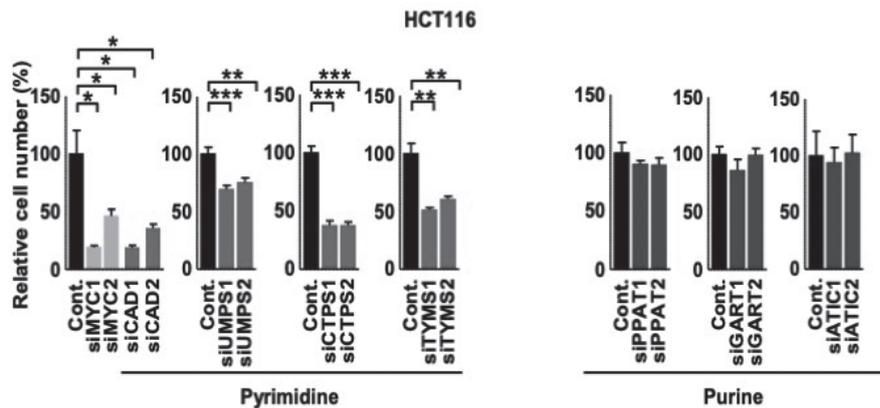
大腸がんのステージと代謝物濃度



Satoh K. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 114, E7697-E7706, 2017

図2 大腸がんの代謝リプログラミングは良性腫瘍の段階で引き起こされる

ピリミジン生合成経路の代謝酵素が有望な治療標的



Student's t test and Bonferroni correction

Satoh K. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 114, E7697-E7706, 2017

図3 ピリミジン生合成経路の代謝酵素の不活化は大腸がん細胞の増殖を抑制する

Various Causes Inducing Aberrant Accumulation of NRF2 in Cancer Cells

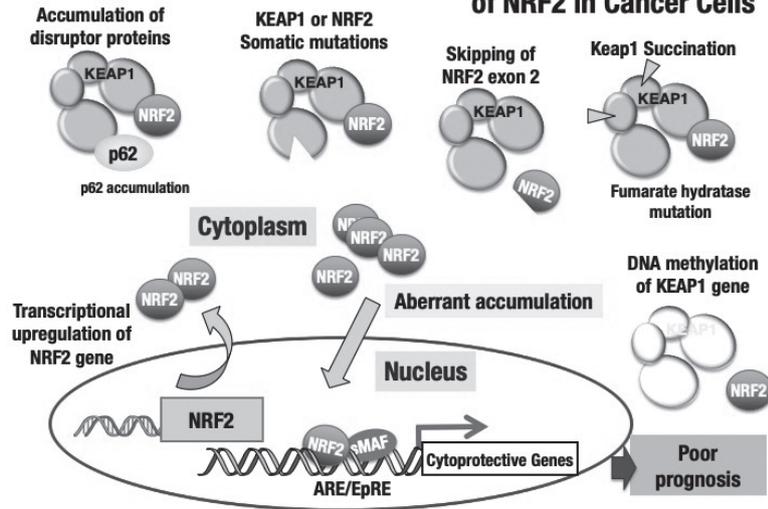
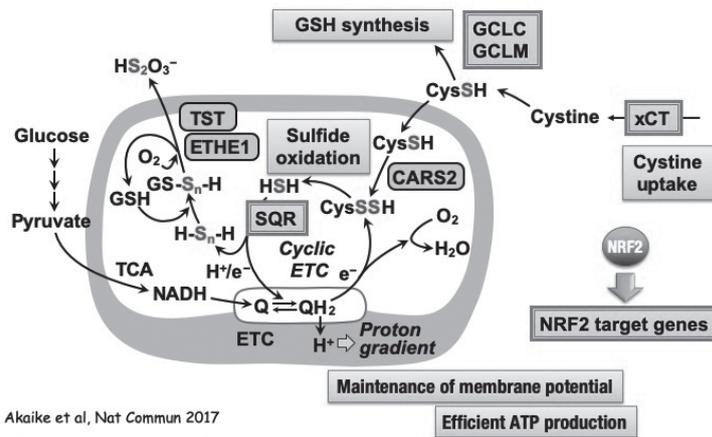


図4 がん細胞では様々な要因によりNRF2の異常な蓄積が誘導される

Mitochondrial Sulfur Metabolism Promoting Energy Production and its Relation to NRF2 Function



Akaike et al, Nat Commun 2017
Hildebrandt & Grieshaber, FEBS J 2008

図5 ミトコンドリアのエネルギー産生を促進するイオウ代謝とNRF2の関わり

大井直人先生（大塚製薬株式会社 藤井記念研究所）は「ミトコンドリア酸化リン酸化を標的とした抗腫瘍薬の創薬研究」について発表されました。がん細胞のエネルギー代謝経路を標的とした抗腫瘍薬の研究開発が国内外で精力的に行われています（図6）。解糖系に加え、酸化リン酸化（OXPHOS）もがん細胞の増殖に重要であること、また、解糖系からOXPHOSにシフトすることが抗腫瘍薬に対する耐性メカニズムの一つであることが報告されました。これらの報告は、OXPHOS阻害薬が有用な抗腫瘍薬となる可能性を示唆しています。現在開発中のOPC-317（図6）はミトコンドリア呼吸鎖複合体Iの阻害作用を有する、経口投与可能な新規低分子化合物であり、非臨床試験において血液腫瘍および固形がんなど多種の腫瘍細胞株に対し抗腫瘍効果を示しました。生化学的解析等から、OPC-317の抗腫瘍作用はOXPHOSの阻害によるエネルギー産生抑制と、エネルギーストレスセンサーであるAMPK-mTORシグナル経路の活性化によるものと予想されました。現在、OPC-317に対する臨床試験が進行中であり、本薬剤がOXPHOSを標的とした新規薬剤として種々の腫瘍に対し臨床応用されることが期待されます。

茶本健司先生（京都大学医学研究科免疫ゲノム医学）は免疫代謝を考慮したPD-1阻害がん免疫治療の治療効果予測バイオマーカーについて報告されました。PD-1阻害薬を始めとする免疫チェックポイント阻害薬は臨床的に明確な治療効果を示します。しかしながら、奏効率は多くのがんで10-20%と限定的であり、内的・外的環境因子をはじめとするさまざまな因子が、その抗腫瘍効果に影響を及ぼすことが明らかとなっています（図7）。発表者らはマウスモデルを用いて、細胞障害性T細胞がミトコンドリア代謝およびその下流因子により活性化されることを見出しました（図8）。また、血清中の代謝産物がT細胞活性により大きな影響を受けることを報告しました。さらに、発表者らはニボルマブ投与前後の非小細胞性肺癌患者の約250種類の血清代謝物を調べ、ヒトのバイオマーカー探索も精力的に行なっています。宿主側の免疫特性に根ざした、十分な予測値を有するバイオマーカーの確立は、がん免疫療法がさらに有効ながん治療法としての確固たる地位を築くための喫緊の課題の一つです。免疫特性と代謝に着目した本研究のさらなる発展を期待したいと思います。

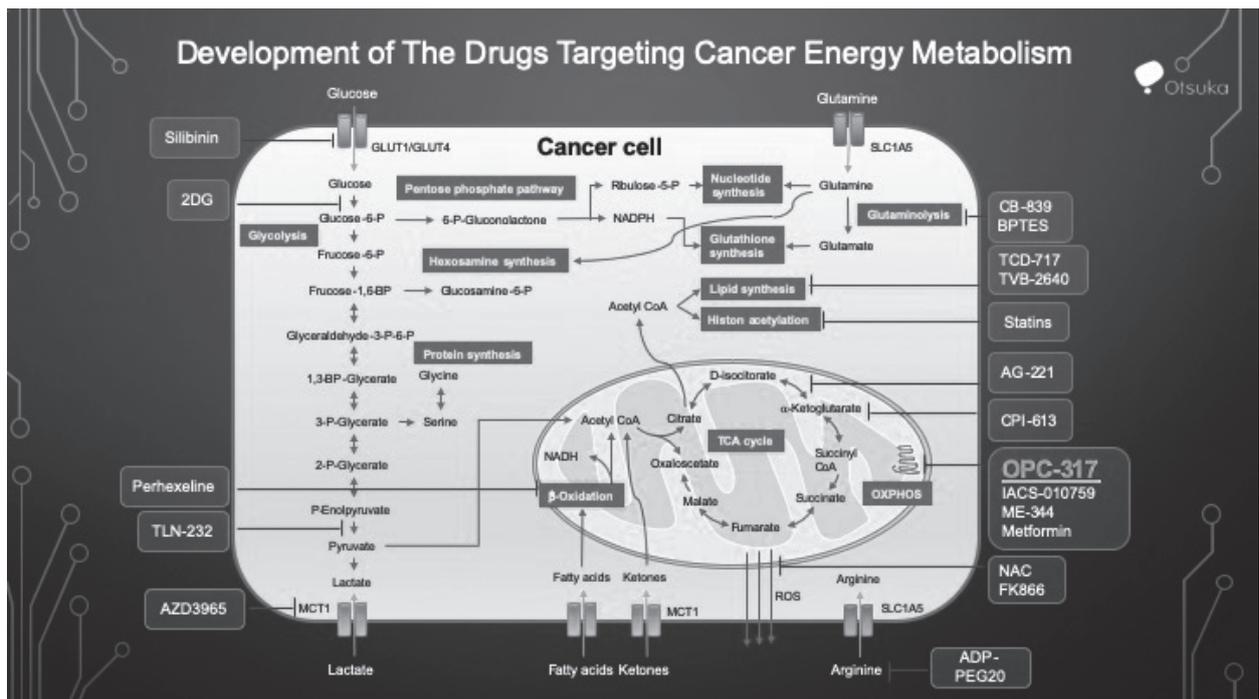


図6 がんのエネルギー産生を標的とした創薬標的

抗腫瘍効果は多くの生体内因子により決定される
がん免疫研究は緒に就いたばかりである

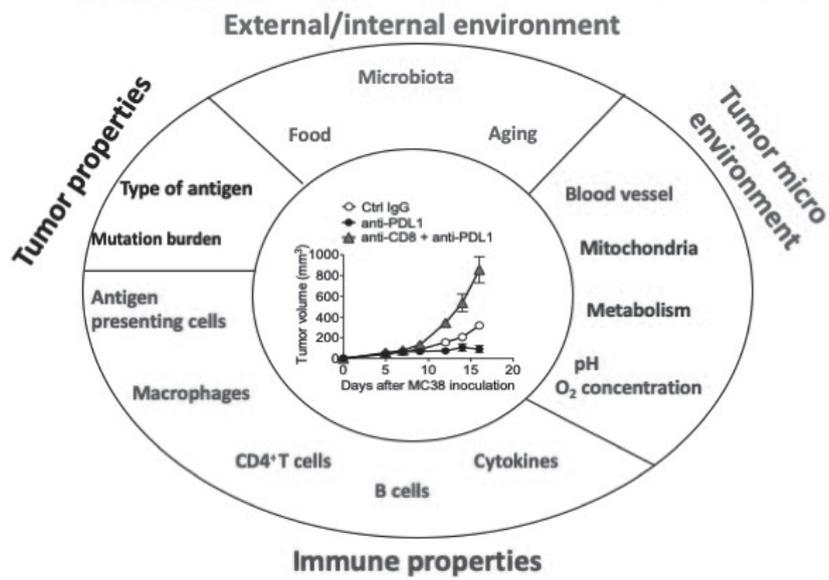
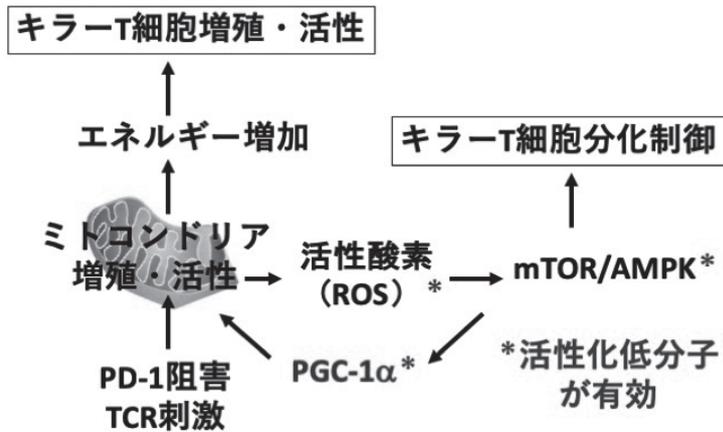


図7 がん免疫に影響を与えるさまざまな因子

T細胞内におけるミトコンドリア代謝と免疫応答制御



Chamoto et al PNAS, 2017

図8 T細胞を介した免疫応答制御におけるミトコンドリア代謝の役割



ワークショップ 1 免疫・腫瘍免疫

モデレーター 西田 升三 (近畿大学薬学部薬物治療学)
向田 直史 (金沢大学がん進展制御研究所・
分子生体応答研究分野)

イントロダクション

Coley's toxinから始まり、腫瘍の治療に免疫反応を用いる試みは古くから行われてきたが、その分子基盤については長らく不明であった。1990年代のヒトでのがん抗原の発見によって、がん細胞表面抗原に対する抗体療法やCAR T細胞療法の開発が行われた。同時期に、腫瘍免疫反応を含む多彩な免疫反応の調節に重要な役割を果たしている種々の免疫チェックポイント分子が発見され、免疫チェックポイント阻害剤が開発された。特に抗PD-1/抗PD-L1抗体は、免疫療法が従来効果的でなかった固形がんの症例でも奏効を示すことが評価され、2018年の本庶佑博士・Allison博士のノーベル賞受賞となった。この一方で、免疫チェックポイント療法を始めとするがん免疫療法については、奏効する症例の割合が必ずしも高くないことを始めとする、多くの解決しなければならない問題点も残されている。本ワークショップでは、腫瘍免疫療法が抱えている種々の問題点の解決を目指した研究成果が発表された。

サマリー

抗PD-1/抗PD-L1抗体を含む免疫チェックポイント阻害剤は、一部の患者では2年を超える長期奏効が認められる一方で、一旦退縮した腫瘍が治療を続行しているにも関わらず再増殖する治療抵抗性を示す症例が認められ、臨床的に問題となっている。がん研究会の龔らのグループは、免疫チェックポイント阻害剤治療によって、partial responseあるいは長期のstable disease後に、耐性となった症例の残余検体を用い

て、免疫組織化学染色ならびにRNAシーケンス等の網羅的解析を行った。その結果、これらの症例においては、がん細胞の抗原提示能は保持されていた。一方で、複数の耐性獲得症例において、筋萎縮側索硬化症患者でも認められる、スプライシング関連分子であるTARDBP遺伝子の変異が認められるとともに、分泌可能なPD-L1スプライシングバリエーションの存在も認められた。さらに、同定された分泌可能なPD-L1バリエーションは、抗PD-L1抗体の活性を競合的に阻害することによって、抗PD-L1抗体の治療耐性獲得に寄与している可能性が示唆された。

分子標的薬を始めとする種々の薬剤との併用によって、免疫チェックポイント療法の効果を増強する試みが世界的にも広く行われていて、抗VEGF抗体との併用による効果の増強も報告されている。徳島大の三橋らのグループは、抗VEGF抗体によって誘導される腫瘍内へのfibrocyteの集積が腫瘍増悪に繋がることを報告していることから、マウス悪性胸膜中皮種皮下移植モデルを用いて、抗VEGF抗体と抗PD-L1抗体の併用効果とその機序について検討を加えた。直接的な腫瘍退縮効果を引き起こさない低用量の抗VEGF抗体を投与すると、血管新生の抑制と腫瘍内へのPD-L1・PD-L2を高発現しているfibrocyteの集積が引き起こされた。この時に、抗PD-L1抗体を併用すると腫瘍内CD3陽性T細胞数の増加とともに腫瘍退縮が認められた。これらの結果から、抗VEGF抗体投与によって集積したPD-L1陽性fibrocyteが、抗PD-L1抗体の効果発揮に関与している可能性が示唆された。

抗HER2抗体であるトラズマブの効果を増強する目的で、トポイソメラーゼ1阻害剤であるexatanを結合させた [fam-] トラズマブのヒト大腸がん細胞株増殖への影響を、近畿大学の川上らのグループは検討した。ヒト大腸がん細胞株HCT116にHER2遺伝子を導入して得られた、HER2発現レベルの異なる細胞株は、lapatinibあるいはpertuzumabと共存下のトラズマブによって増殖が抑制されないのに対して、[fam-] トラズマブはHER2発現レベルに相関して、用量依存性に大腸がん細胞株の増殖を抑制した。さらに、HER2高発現HCT116株とHER2非発現HCT116株を共存させた条件下では、[fam-] トラズマブがHER高発現株のみならず、非発現株の増殖も抑制した。同様のことは、ヌードマウスに移植した時にも認められたことから、HER2高発現がん細胞に取り込まれた [fam-] トラズマブは取り込んだ細胞を傷害した後に、細胞外に放出され、HER2低発現がん細胞に対しても障害活性を示す、いわゆるバイスタンダー効果を示し腫瘍を退縮させる可能性が示唆された。

進行転移前立腺がんに対しては、抗アンドロゲン療法が汎用されている。アンドロゲン・レセプターは、前立腺細胞以外に免疫細胞にも発現していることに着目して、近畿大学の植村らのグループは、Pten欠損マウスにおける前立腺がんモデルにおける、種々の抗アンドロゲン療法の腫瘍免疫反応に対する影響をtranscriptome・フローサイトメトリー・免疫科学組織染色で検討した。その結果、去勢によって、前立腺がん病巣で高度の炎症反応や免疫反応が誘導されることが明らかとなった。しかも、これらの炎症反応の程度と抗アンドロゲン剤の効果の間では相関関係が認められた。これらの結果から、抗アンドロゲン療法は宿主の免疫反応を調整することで、腫瘍退縮効果を示している可能性が示唆された。

ポドプラニンとは、悪性胸膜中皮腫を始めとする種々の悪性腫瘍に高発現している一方で、肺胞上皮などの正常細胞にも発現していることが

知られている。徳島大学の和泉らのグループは、新規に開発した、がん細胞に発現しているポドプラニンに特異的に反応するマウス-ヒトキメラ抗体chLpMab-2ならびにコアフコースを除去したchLpMab-2fの、悪性胸膜中皮腫細胞株への影響をvitroで検討した。その結果、悪性胸膜中皮腫細胞株に対して、chLpMab-2ならびにchLpMab-2fは、高い補体依存性細胞障害活性を示した。さらに、chLpMab-2とchLpMab-2fはともに高い抗体依存性細胞障害活性を示したが、chLpMab-2fの活性のほうが高いことが明らかになった。以上の結果から、これらの抗体、特にchLpMab-2fは悪性胸膜中皮腫に対する治療薬の開発に繋がる可能性が示唆された。



ワークショップ2 リキッドバイオプシー

モデレーター 田中 文啓（産業医科大学 第2外科学）
尾崎 恵一（大阪薬科大学 薬学教育研究センター）

組織生検はがんの診断と治療方針決定のための“Golden standard”ではあるが、生検が困難または侵襲を伴うことも稀ではない。特に、治療により一旦腫瘍縮小が得られたのちの再増大時に耐性機序の解明のために行われる再生検は日常臨床では行い難い。また、組織生検で得られるのは生検部位の腫瘍の情報のみであり、同一腫瘍内の異なる部位や他臓器転移部位については検討しえないため、腫瘍のheterogeneityには対応できないという欠点がある。これらの組織生検の限界を克服する手段として近年特に注目を集めているのが、血液をはじめとする各種体液を採取してこれに含まれる腫瘍細胞や腫瘍細胞由来のDNA・エクソソームなどを検討する“Liquid biopsy”である。WS2においては、“Liquid biopsy”に関する様々の興味ある知見が発表された。

WS2-2では、金沢大学の木村英晴氏らが非小細胞肺癌患者における血漿中の腫瘍由来DNA（cfDNA）において検出される遺伝子変異の特徴につき報告された。本研究の特筆すべき点は、剖検組織を得ることができた症例を対象として、体内のあらゆる臓器の転移巣における遺伝子変異を検討してcfDNAと対比検討している点である。これにより、日常臨床においては得られない生検困難部位も含めたあらゆる病変部位の不均一性を検討することが可能になる。その結果、血漿中のcfDNAには必ずしも体内の全病巣からの変異遺伝子が均一に検出されるわけではなく、各病巣に共通して存在する“trun-

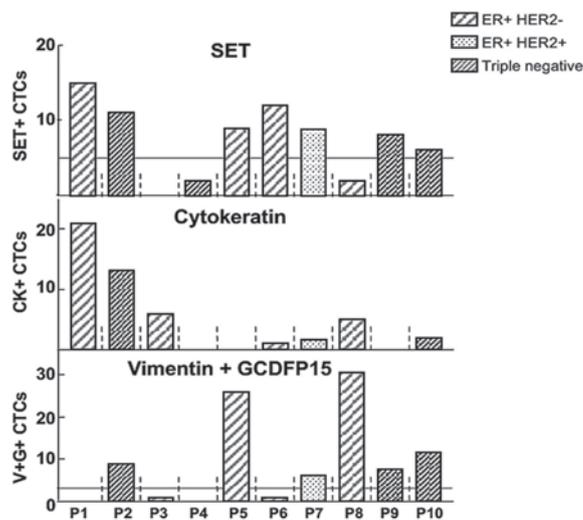
cal”な変異が検出されやすいことが示された。この点は、cfDNAの結果をもって体内の腫瘍の不均一性を論ずる際について留意すべき重要な点である。

WS2-1とWS2-3はともに、肺癌のドライバー変異として日本人では最も頻度が高く重要なEGFR変異について、cfDNAを用いて経時的にモニターしてその臨床的有用性を検討した臨床的意義の高い研究である。WS2-1では、九州大学の岩間映二氏らが前向き研究において、EGFRチロシinkinase阻害剤（TKI）投与中の患者を経時的に検討した結果、1) cfDNA中にEGFR変異を認めた症例は予後不良であるが、2) TKI投与中にEGFR変異がcfDNA中に検出されなくなった場合は予後が改善され、治療効果予測における“Liquid biopsy”の重要性を示された。またWS2-3では、がん研究会有明病院の内堀健氏らが第三世代EGFR-TKIであるオシメルチニブを投与された症例における血漿中cfDNA中のEGFR変異を経時的に検討した結果、治療効果のモニタリングとともにC797Sのような耐性遺伝子の検出の可能性も示された。これらの結果は、肺癌に対する標的薬剤、とくにドライバー変異陽性患者に対するキナーゼ阻害剤の適応・治療効果や耐性のモニタリング等における血漿cfDNAを用いた“Liquid biopsy”の有用性を示している。

WS2-4の埼玉大学の菅沼雅美氏は、タンパク質脱リン酸化酵素PP2Aの内在性阻害タンパク質であるSETが乳がん組織と乳がん細胞株で高発現していることに注目し、乳がん患者の血液循

環がん細胞（CTCs）におけるSETの発現量を解析した（図1）。その結果、SET陽性CTCsは、健常者と比較して有意差をもってStage II～IVの乳がん患者で検出された。SETは乳がん転移に関与する分子と考えられ、新しい乳がん治療標的となる可能性があることから、SETを指標としたCTCs測定は今後の乳がん治療戦略の構築に役立つことが期待される。

WS2-5の愛知県がんセンターの小根山千歳氏は、がん特異的なエクソソーム産生機構を探求する過程で、エクソソームマーカーをルシフェラーゼ標識したエクソソーム産生細胞系を確立し、新たなエクソソーム発光定量解析法を開発した。本発光定量系は、現行のエクソソーム測定法と比較して、精度、感度、操作性のいずれの点においても優れており、様々なエクソソーム解析に有用であった（図2）。これらを応用した今後の研究成果に期待したい。



乳がん患者におけるSET陽性、Cytokeratin陽性、及びVimentin陽性CTC数
SET陽性CTCsは、70%の乳がん患者で検出された。

図1

エクソソーム発光定量系の構築と応用

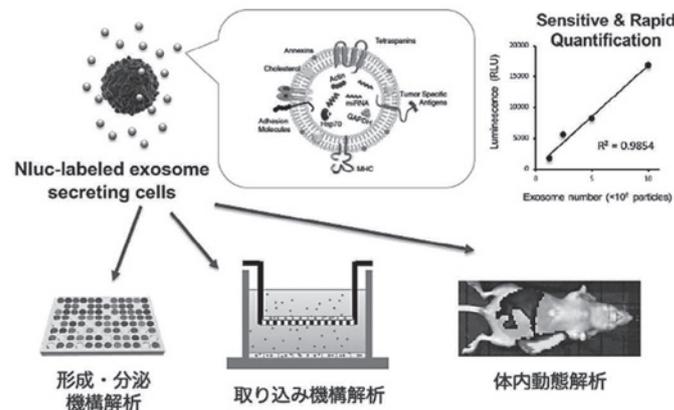


図2



ワークショップ 3 耐性・感受性因子

モデレーター 井本 正哉（慶應義塾大学理工学部）
杉本 芳一（慶應義塾大学薬学部）

近年、化学療法剤としてのがんの分子標的治療薬の開発は目覚ましく、分子標的治療薬の標的分子を有するがんに対しては顕著な効果を示している。しかし、分子標的治療薬による治療を継続すると、多くの場合に耐性細胞が出現することが大きな問題となっており、その耐性機構の解明や耐性を克服するための治療薬の開発が精力的に行われている。

一方、化学療法剤に対する感受性予測は、化学療法の治療効果を上昇させる上で極めて重要である。

本ワークショップでは、この化学療法における「耐性・感受性因子」についての最新の知見が報告された。

慶應大学の本郷らはカバジタクセル耐性細胞（DU145CR）を樹立し、遺伝子発現を調べたところ、耐性細胞ではオーロラキナーゼやKinesin like Protein Family（KIF）の発現が上昇することを見出した。さらにカバジタクセル耐性を克服する薬剤をスクリーニングし、JMA304を同定した。JMA304を投与した耐性細胞は増殖が抑制され、さらにKIFの発現が阻害されていた。このことからJMA304はカバジタクセル耐性去勢抵抗性前立腺癌の治療薬シードとなる可能性が報告された。

大阪大学の伊藤らはCancer Tissue-Originated Spheroid（CTOS）法を用いて、患者由来の卵巣癌の初代オルガノイド培養の化学療法感受性試験を行った。その結果、臨床的にTC療法に抵抗性の患者由来のCTOSはTC療法に対して高いIC50値を示し、CTOSを用いた化学療法感受性試験は臨床経過をよく反映していることが示された。さらに、TC療法抵抗性のCTOSを用いて併

用療法で有効となる薬剤のスクリーニングを行い、有効な薬剤がある可能性を示した。

金沢大学の福田らは、クリゾチニブに耐性を示したALK転座陽性肺癌患者の1症例の単一がん領域に、クリゾチニブ耐性となるL1196M変異を持つがん細胞と間葉系の性質を持つがん細胞が別々に存在することを見出した。L1196M変異のがん細胞は上皮系の性質を示し、一方、間葉系のがん細胞ではL1196M変異は見られなかった。間葉系の性質を持つがん細胞ではmiR-200の発現低下とZEB1の発現上昇が観察された。さらにHDAC阻害剤QuisinostatはmiR-200の発現上昇とZEB1の発現低下を誘導し、耐性を低下させた。このことから、HDAC阻害剤でEMTを阻害し、その後ALK阻害剤を用いることで、間葉系性質によりクリゾチニブ抵抗性を示したがんの有効な治療法になることを示した。

がん研の岡田らは、ALK阻害薬ロルラチニブに対する獲得耐性機構としてのI1171N+L1256F重複変異体について報告した。この耐性重複変異体はロルラチニブに高度耐性を示したが、アレクチニブには感受性を示した。L1256F単独変異体も、ロルラチニブに高度耐性を示し、アレクチニブに高度感受性を示した。ALK-L1256F単独変異体はがん化能を保持しており、アレクチニブに高親和性を示す変異体であることが示された。現在の日本において、ALK融合遺伝子陽性肺癌に対しては初回治療にアレクチニブを用いることが多い。本研究により、アレクチニブ投与後に2次治療でロルラチニブを投与してL1256F重複変異体によるロルラチニブ耐性がん

が出現した場合には、アレクチニブの再投与を行う可能性が考えられた。

近畿大の米阪らは、頭頸部がん細胞株FaDu由来のセツキシマブ耐性株でHER3リガンドのヘレグリンの発現が亢進していることを見出した。このセツキシマブ耐性株では、HER3およびその下流シグナルのAktの活性化がみられた。セツキシマブ耐性株のヘレグリン発現をノックダウンすることにより、セツキシマブに対する感受性が上昇した。セツキシマブ耐性株では、pan-HER阻害薬のアファチニブによりHER3-Aktの活性化が阻害され、アファチニブに感受性を示した。頭頸部がんの症例を解析したところ、2症例でヘレグリンの過剰発現が認められ、これらの症例はセツキシマブ抵抗性であった。以上より、頭頸部がんにおいてヘレグリンに依存したHER3-Akt3経路の活性上昇によりセツキシマブ耐性となることが示された。こうした耐性にアファチニブなどのHER3阻害薬が有効であると考えられた。

本ワークショップの多くの演題で、耐性・感受性因子を同定したのちに、耐性がんに対する治療法の検討が紹介された。近年、多くのがん分子標的薬の登場により、耐性・感受性因子の研究が非常に幅広いものになっている。そうした中で、耐性・感受性因子の研究が、薬の効かなくなった患者さんに対する新しい治療法の開発に向かうという方向性が明らかになってきたと考える。



ワークショップ 4 転移浸潤

モデレーター 近藤 英作（新潟大学大学院医歯学総合研究科
分子細胞病理学分野）

杉尾 賢二（大分大学医学部 呼吸器・乳腺外科学講座）

微生物化学研究所の大石智一氏らは、大腸がんと肝間質細胞の相互作用を検討し、肝間質細胞（線維芽細胞）の分泌するタンパクXが大腸がん細胞の増殖亢進と肝転移誘発に重要であること、さらにこの知見を基礎にタンパクXのインヒビターを同定し、同インヒビターが大腸がん細胞の肝転移を有意に抑制することを報告した。結果、大腸がん肝転移の制御を目的としてタンパクXを標的化する戦略が有効であるとの考察を得て、次段階の転移制御研究へと展開中である（図1）。

近畿大の源野秀次氏らは、今回メラノーマおよび乳癌細胞を用いた転移シグナルの解析で、Rho/YAP経路が重要であり、下流で接着分子RHAMMおよびCXCR4がエフェクターとして作用していることを見出し報告した。この事実に基づき、転移制御（転移抑止）のための同経路

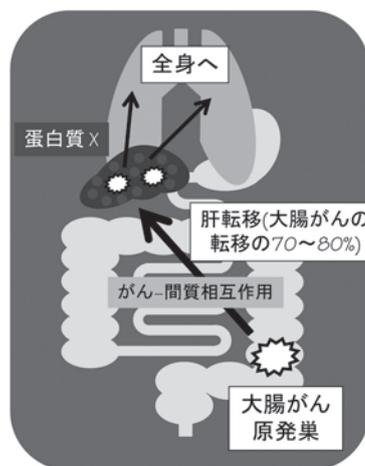
の選択的阻害剤の有用性を結論として述べた。

理研CSRSの渡辺信元氏らは、乳癌細胞MCF7との共培養系でマウス線維芽細胞NIH3T3が遊走性亢進を示すことを基盤に、共培養系でのNIH3T3の遊走阻害剤として化合物ライブラリースクリーニングからNPD8733を単離した。さらに、NPD8733の標的タンパクとしてVCP（Valosin Containing Protein）を得て、両者の結合部位を同定した（図2）。今後、NPD8733の作用に基づく線維芽細胞（CAF）を標的とする有効ながん微小環境制御法の創出が期待される。

愛知県がんセンター研究所の青木正博氏らは、mTOR阻害薬抵抗性大腸がんの抵抗性獲得機序を解明するため、浸潤性大腸がんモデルマウスであるcis-Apc/Smadマウスを用いてメタボローム解析を行った。mTOR阻害薬に抵抗性を示す浸潤性腺がん組織ではヒスタミン濃度が高

まとめ

- ・ マウスの肝臓において、大腸がん細胞は有意な増殖性を示した。
- ・ ヒトおよびマウスの肝臓間質細胞培養上清に含まれるタンパクXは大腸がんの増殖性を促進した。
- ・ タンパクXはヒトおよびマウスの肝臓で特異的に発現していた。
- ・ タンパクX阻害剤は大腸がんの肝転移を有意に抑制した。



→本研究結果から、肝臓間質細胞が分泌するタンパクXが大腸がんとの「がん-間質相互作用」に関与し、タンパクXが大腸がん肝転移の新規標的因子となりうることを示唆された。

図1

く、ヒスタミンH1受容体（H1R）とH2受容体（H2R）の発現が腺がん上皮細胞および間質細胞で認められた。cis-Apc/Smadマウスでの解析で、mTOR阻害薬、H1R拮抗薬、H2R拮抗薬の3種併用によってのみ、腺がんの漿膜下への浸潤が有意に抑制された。これらの結果から、mTOR阻害薬抵抗性に関与するヒスタミンを抑制することで、大腸がんの浸潤を抑制できる可能性を示唆した。治療開発に結び付く貴重な研究と考えられ、今後の進展が期待される。

新潟大学分子細胞病理学の齋藤憲氏は、2-オキシグルタル酸・鉄依存性ジオキシゲナーゼスーパーファミリーが、生体内代謝や遺伝子発現などを調節する役割を持ち、同分子群の異常な発現と活性化は生体内細胞動態の恒常性を破綻させ、腫瘍化と浸潤・転移を亢進させるとの観点から、口腔扁平上皮がんを材料とし正常ケラチノサイトとの比較発現解析を行い、上記の同がん分子系においてリジン水酸化酵素PLOD2が唯一特異的に高発現していることを見出した。こ

まとめ：がん細胞は繊維芽細胞遊走を促進し、NPD8733は繊維芽細胞のVCPを介して促進を阻害する

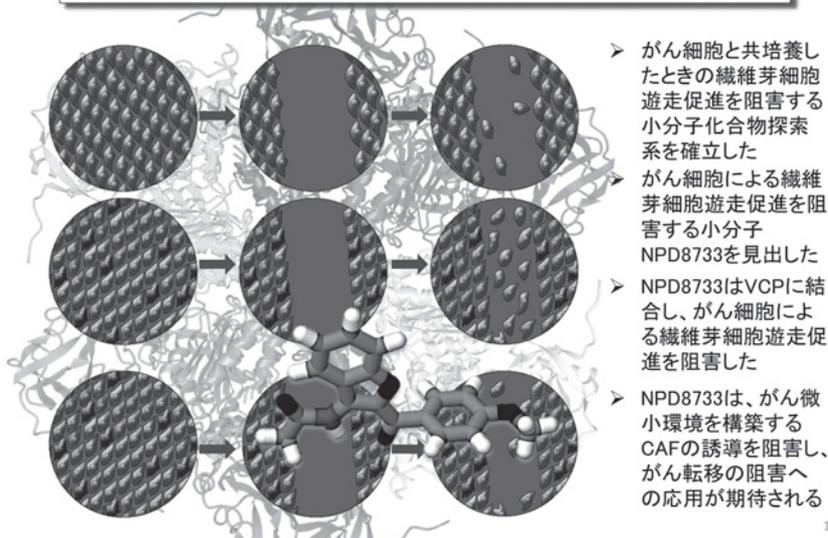


図2

Biological function of PLOD2 in cancer tissues

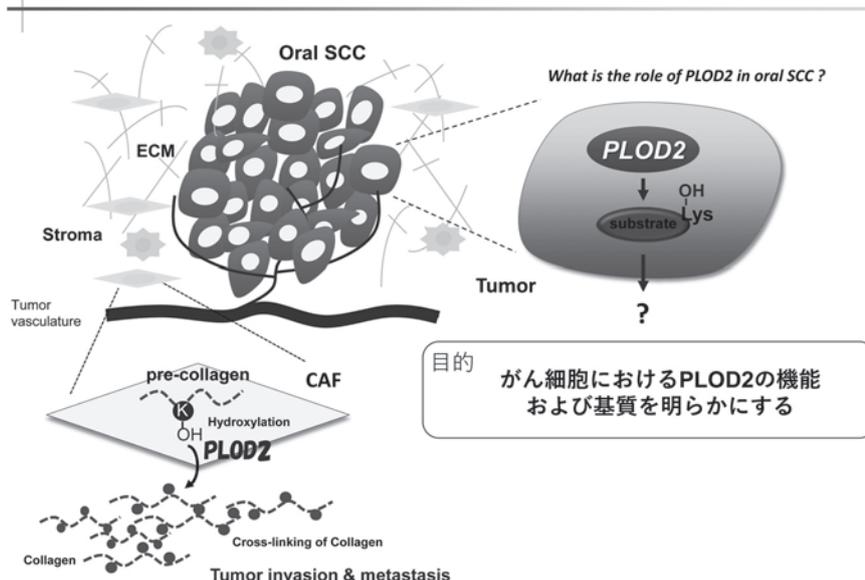


図3

のPLOD2の高発現と活性化は、浸潤転移のキー分子の代表であるインテグリン β 1 (ITBG1) のタンパクレベルでの分子の安定化作用と機能的局在の誘導に働き、がん細胞の浸潤・転移におけるITBG1の機能獲得に重大に影響することが判明した。すなわち、PLOD2によるITBG1の翻訳直後の水酸化修飾反応ががん浸潤・転移の出力を規定する新規の転移機構の解析(図3)であり、今後の更なる解析により新たな転移機構の解明に繋がる研究といえる。



ワークショップ5 キナーゼ・増殖因子1

モデレーター 井上 正宏 (京都大学 大学院医学研究科
クリニカルバイオリソース研究開発講座)
矢守 隆夫 (医薬品医療機器総合機構)

本セッションでは、がん分子標的治療の主な標的である増殖因子および、細胞内シグナルにおけるキナーゼに関する演題が発表された。増殖因子受容体や下流の細胞内シグナルを修飾する因子は感受性と耐性に関与している。また、これら分子は薬剤効果の作用点であると同時に副作用の作用点でもある。分子標的治療の効果を最大限に発揮させるためには、これらのメカニズムを明らかにする必要がある。本セッションでは、既存の分子標的治療薬の他腫瘍への応用、薬剤の作用点、副作用軽減の副次効果、抵抗性のメカニズム、併用効果などに関する研究成果が報告された。W5-1では、Lenalidomide (LEN) のATL細胞における作用点についての研究が紹介された。LENは多発性骨髄腫で臨床応用され、作用機序はE3酵素であるセレブロンに結合し転写因子のIKZF1およびIKZF3をユビキチン化しプロテアソームでの分解へ誘導することであることが明らかにされている。伊波ら (大分大学医学部) はATL細胞株 (Hut102) が、LENにin vitroで最も感受性を示すことを見出した。Hut102では、E3ユビキチンリガーゼcelebronが高発現し、LENは標的のIKZFsの分解を誘発する。Celebron KD細胞はLEN耐性になることから、LENは多発性骨髄腫と同様の作用機序で効果を示すと考えられる。Hut102はIKZF2の発現が低いことから、ATLにおいてIKZFsの発現がバイオマーカーとなる可能性が示唆された。本研究はLEN感受性の一細胞株を対象としたものであり、これを臨床的にいかに検証するかが今後の課題と思われた。W5-2では、抗がん

剤誘発末梢神経障害についての研究が紹介された。抗がん剤の副作用である末梢神経障害は、患者QOLを低下させ、抗がん剤投与を中止せざるを得ない場合があり、臨床上問題となっている。加藤、椿ら (近畿大・薬) はオキサリプラチンを投与したマウスで惹起される末梢神経障害が、MEK阻害剤投与により顕著に抑制されることを見出した。MEK阻害剤は抗がん剤投与マウスの末梢神経障害を顕著に抑制した。チューブリン阻害剤など他の抗がん剤投与によって誘発される末梢神経障害も同様に、MEK阻害剤によって抑制されることを示した。さらに、この効果は既に承認されたMEK阻害抗がん剤のトラメチニブでも見られることを確認した。またMEK阻害剤との併用はオキサリプラチンの抗腫瘍効果を増強した。つまり、MEK阻害剤は副作用軽減と併用効果を同時に期待できる。トラメチニブをドラッグリポジションによる末梢神経障害抑制薬として開発しうる可能性がある。W5-3では、Sorafenibの悪性黒色腫への応用に関する研究が紹介された。悪性黒色腫には様々なドライバー経路があり、BRAFやMEKを標的とした分子標的治療が既に行われているが、他のドライバー経路抑制の治療効果は明らかにされていない。武田らは (近畿大・薬) マウスB16メラノーマ細胞でc-Kit, PDGFR, VEGFRが活性化していることを見出した。それらキナーゼを標的とするマルチキナーゼ阻害剤Sorafenibは、それらキナーゼのリン酸化を抑制すると同時に、in vitro増殖およびin vivo腫瘍増殖を阻害し、さらに肺転移抑制効果も示した。今後Sorafenibのヒ

ト悪性黒色腫への応用を目指し、多数のヒト細胞を検証し、バイオマーカーを開発することが期待される。W5-4では、大腸癌でのMEK阻害剤の効果についての研究が紹介された。KRAS変異大腸癌は抗EGFR抗体の効果が期待できないため、KRAS下流シグナルであるMEKの阻害剤が期待されているが、臨床試験では期待された結果が得られていない。椿ら（近畿大・薬）はPI3K/ AKT経路活性化が大腸癌におけるMEK阻害剤抵抗性に関与することを示した。4例のKRAS変異大腸癌細胞株のうち、2例がMEK阻害剤感受性、2例が抵抗性であった。抵抗性細胞では、AKTが活性化しており、AKT阻害剤との併用で、MEK阻害剤抵抗性が克服できることを示した。また、MEK阻害剤耐性株を樹立したところ、耐性にAKTの活性化が関与していた。今後普遍性や多様性が検証されることが期待される。W5-5では、HER2陽性乳癌細胞におけるERBB受容体について、抗体の併用効果の研究が紹介された。HER2陽性乳癌細胞では抗HER2抗体トラスツズマブが臨床で使用されているが、耐性例や獲得耐性もあり、新たな治療戦略が求められている。渡邊ら（近畿大学医学部）はHER2陽性乳癌細胞株にHER3リガンドのHRGを遺伝子導入することで、トラスツズマブ耐性株を樹立した。このHRG強発現株においては、HER2、HER3それぞれの抗体（ペバシズマブとパトリツマブ）、および併用では効果はなく、HER2のヘテロ二量体形成を阻害するペルツズマブを加えた3剤併用で効果が現れた。今後3剤併用の臨床応用と、感受性となる分子メカニズムの解明、3剤併用と同等の効果を持つ抗体の開発などが期待される。



ワークショップ 6 エピゲノム

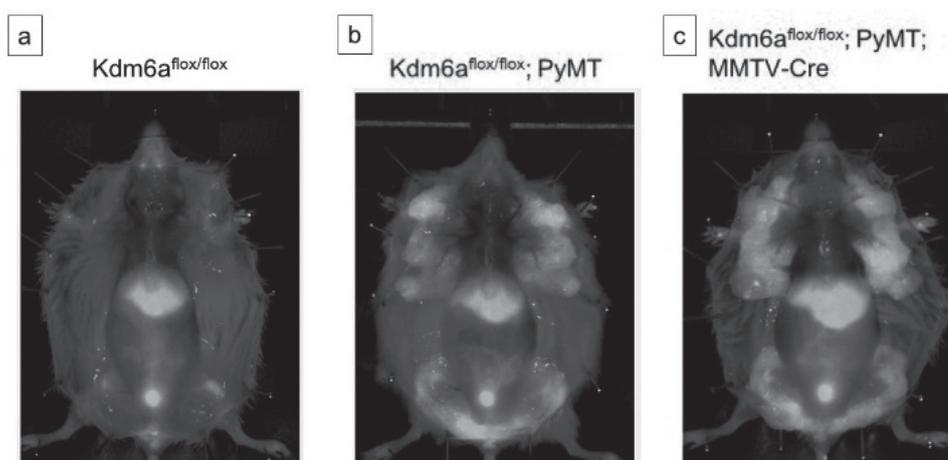
モデレーター 永瀬 浩喜 (千葉県がんセンター研究所)
近藤 豊 (名古屋大学大学院医学系研究科)

本ワークショップでは、研究が進むエピゲノム治療薬を実際に臨床応用するために、現在どのように研究を展開しているのか、最先端の研究内容を発表いただいた。

ヒストンH3K27のメチル基を基質とする脱メチル化酵素KDM6Aが乳がんの悪性化に与える影響については様々な報告があるものの、その関与は不明な点が多い。近畿大学医学部生化学の古室暁義氏らは、MMTV-PyMT乳がんモデルマウスを用いて乳腺特異的にKDM6Aが欠如したマウスを樹立した。KDM6Aの欠失により乳がん細胞の増殖・進展や転移は促進された(図1)。さらにこのマウスから乳がんオルガノイドを作成し解析した結果、Type Iコラーゲン内でオルガノイドは浸潤形質を伴いつつ増殖を示した。一方でヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤(ボリノスタット)の処理により細胞浸潤は

阻害された。KDM6AとHDACの機能に相互作用が示唆され、KDM6A抑制下では、乳がん細胞はHDACの機能に依存して高い浸潤増殖能を獲得する可能性が考えられた。

佐賀大学創薬科学講座の渡邊達郎氏らのグループでは、これまで成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)が低悪性度のくすぶり型や慢性型から悪性度の高い急性型、リンパ腫型に進行するに伴い、段階的にDNAメチル化が蓄積するCpG領域を同定してきた。今回は、経口DNA脱メチル化剤として開発中のOR-2100による、ATLに対する効果を解析した結果、OR-2100はin vitroでDNA脱メチル化を誘導するとともにATL細胞株の増殖を強く抑制した(図2)。さらにATL xenograftモデルで、OR-2100は既存のDNA脱メチル化剤であるデシタピンと同等の効果を示す一方で、骨髄抑制は低く抑えることができた。



12週齢のマウスにおいて、2DG probe (IRDye 800CW 2DG; LI-COR Biosciences) を尾静脈注射で投与後、72時間後にPearl Trilogy 生体イメージングシステム (LI-COR Biosciences) にて観察した。乳がんにて2DG probe (緑の蛍光部位) が集積しているのが観察できる。
(a): Kdm6a^{flox/flox}, (b): Kdm6a^{flox/flox}; PyMT, (c): Kdm6a^{flox/flox}; PyMT; MMTV-Cre

図1 KDM6Aの欠損により乳がんの増殖が促進した

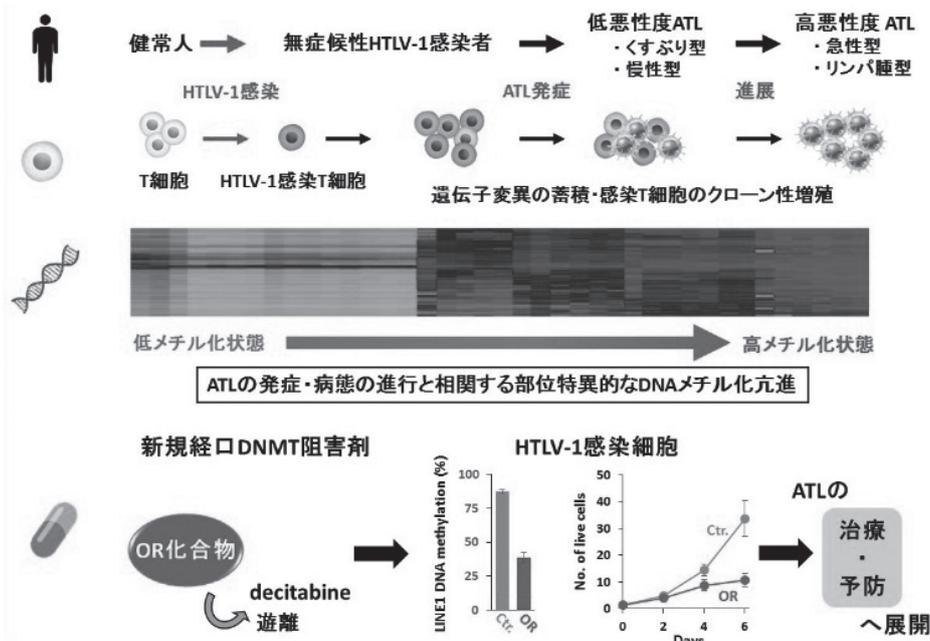


図2 ATLにおけるDNAメチル化亢進異常を標的にした創薬

Epigenetic関連遺伝子変異を伴う場合、TKI反応性が不良 Kim TH et al. Blood. 2017;129:38-47.

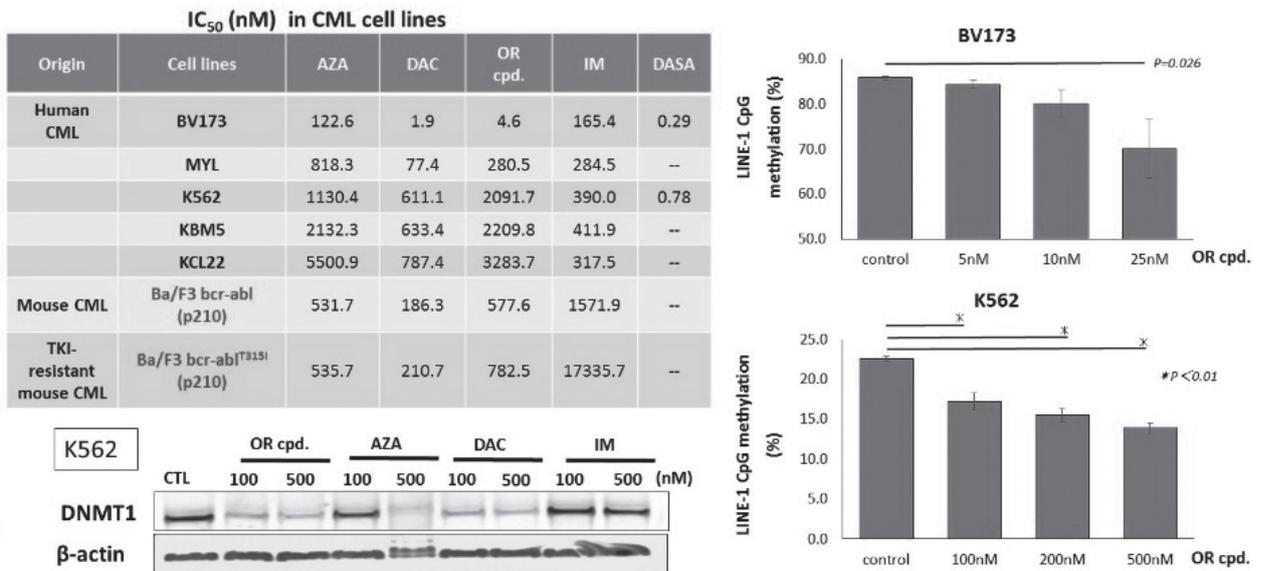


図3 慢性骨髄性白血病に対する新規経口DNA脱メチル化剤OR化合物の効果の検討

また佐賀大学創薬科学講座のグループから蒲池和晴氏は慢性骨髄性白血病 (CML) に対するOR-2100の効果について報告した。CMLに対してはチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) が高い有効性を示すものの、TKI抵抗性を獲得した症例に対しては現在有効な治療薬の選択に限られる。そこでCML細胞株 (K562, BV173) に対するOR-2100の効果を解析した結果、OR-2100は両細胞株においてDNAメチル化酵素 (DNMT1) およびメチル化シトシンを減少させた (図3)。さらにデシタビ

ンと同程度に細胞増殖抑制効果を示した。興味深いことにOR-2100はK562に対してはG2/M arrestを誘導するが、BV173ではG2/M arrestは観察されなかった。一方でBV173では低濃度OR-2100治療により効率的にアポトーシスを誘導し、特にBV173 xenograftモデルにおいて有意に生存を延長させることを見出した。以上の渡邊氏、蒲池氏の結果からOR-2100はATLおよびCMLに対して有効であり、経口投与が可能なることから今後有力な治療薬となる可能性が期待できる。

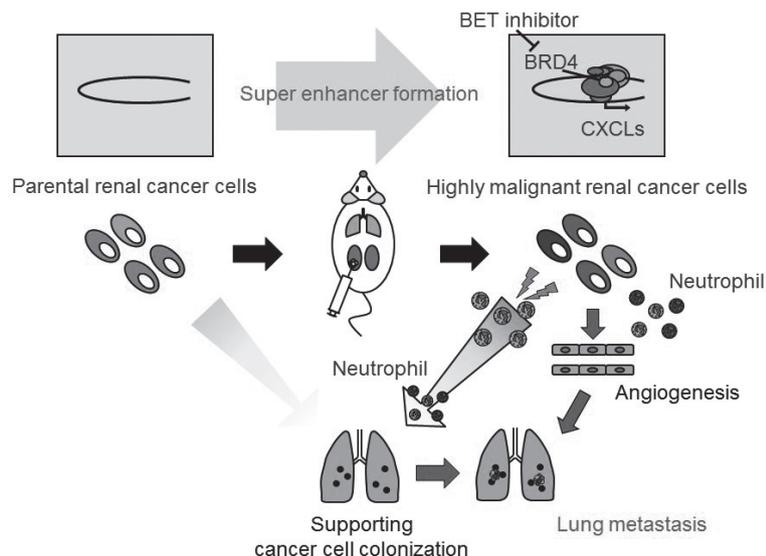


図4 腎細胞がんの好中球を介した肺転移機構に対するBET阻害剤の効果の検討

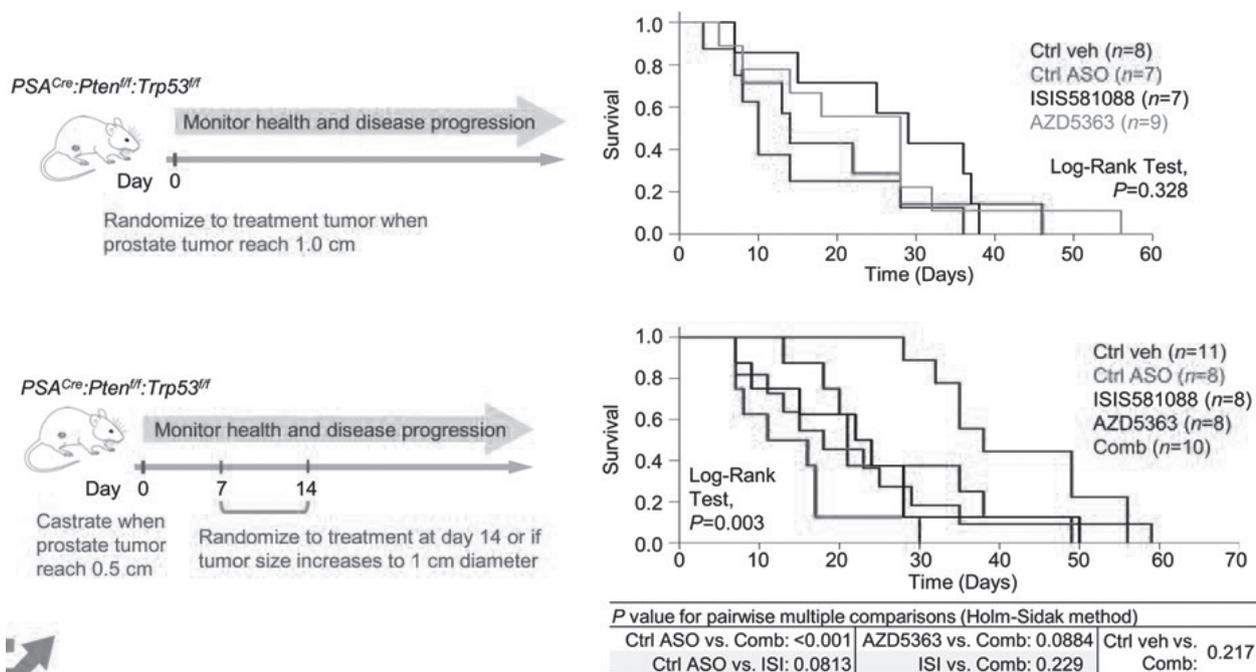


図5 去勢抵抗性前立腺癌における分子標的薬と次世代アンチセンスオリゴの併用効果について Targeting AR and AKT signaling in mouse *Pten/P53-null* advanced prostate cancer

東京大学大学院医学系研究科分子病理学分野の西田純氏らは、臨床で問題となる予後不良の炎症性腎がんのマウスモデルを確立し、肺転移の促進が、がん微小環境における白血球を介するものであることを確認した。またこの腫瘍の細胞株の液性因子CXCLsが白血球遊走に関与し、CXCLsが肺転移に関与することが示唆された。CXCLsの発現がスーパーエンハンサーを介したBETファミリーにより制御されることから、BETファミリー蛋白に対するプロモドメイ

ン阻害剤JQ1の投与実験を行ったところCXCLsの発現が抑制され、白血球遊走および肺転移を抑制できることを確認し報告した。本研究は実験動物でのプロモドメイン阻害剤の評価であるが、今後、予後不良腎がんの臨床に応用する上で示唆に富む所見を得ており、今後の臨床への応用を期待したい。

近畿大学医学部ゲノム生物学教室デベラスコマルコ氏は、去勢抵抗性前立腺癌のマウスモデルPSACre:Ptenflox/flox/Trp53flox/flox 前立

腺特異的Pten/P53ダブルKOマウスを利用して、マウスのアンドロゲンレセプターに対するGeneration-2.5アンチセンスオリゴISIS581088の効果を検討し、相互フィードバック作用によるPI3K/AKTシグナルの活性化を確認、経口AKT1、2、3阻害剤Capivasertib (AZD5363)との併用による効果を検討した。単剤ではISIS581088もCapivasertibもマウスモデルの生存期間の延長は見られなかったが、併用することで生存期間が延長する傾向が認められた。現在、去勢抵抗性前立腺癌に対してアンドロゲン受容体拮抗薬enzalutamideとCapivasertibの併用による去勢抵抗性前立腺癌に対する臨床試験が行われており、難治性の前立腺がんに対する新たな併用治療法への道が開ける成果に結び付くことを期待したい。

エピゲノム治療薬は新しい機序の分子標的薬として脚光を浴びている。一部のがん種においては高い有効性が報告されており、さらに他の分子標的薬との併用も試みられている。一方で標的特異性は担保できるものの効果が多岐にわたることが予測されることから、その使用法、適応症例について研究が進められている。今回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、今後のエピゲノム創薬研究の重要性が強く感じられるワークショップであった。



ワークショップ がん遺伝子・がん抑制遺伝子

モデレーター 稲澤 讓治 (東京医科歯科大学難治疾患研究所
ゲノム応用医学研究部門 分子細胞遺伝学分野)
片桐 豊雅 (徳島大学先端酵素学研究所 プロテオゲノム
研究領域 ゲノム制御学分野)

近年、シーズの枯渇からの創薬の危機が言われてきている中、新たなターゲットとなりうるがん関連遺伝子の同定と機能の解析、さらに創薬基盤技術の革新が重要となってきた。本ワークショップでは、新たながん治療薬の開発、がんの発症・進展機構の解明に取り組んでいるグループから5課題の成果発表がなされた。

がん研・がん化療センターの岡本らは、がん細胞の無限増殖に必須であるテロメアの伸長が自然免疫応答の活性化に関連することを見いだしている。本ワークショップでは、テロメアによる自然免疫遺伝子群の発現制御機構と腫瘍形成への関与について、前立腺がん細胞の3次元培養およびゼノグラフトマウスモデルを用いた検討の結果が報告された。テロメア伸長は、ウイルスRNAセンサー RIG-I の発現亢進および STAT1 の活性化を抑制する一方、STAT1 標的遺伝子 ISG15 の過剰発現によって腺管構造の形成の抑制を認めることがわかった。以上より、がん細胞はテロメアを短く維持することで RIG-I-STAT1-ISG15 の自然免疫応答経路を活性化し、腫瘍悪性を促進させている可能性を示唆した。

徳島大学の松下らは、予後不良であるホルモン受容体および HER2 陰性のトリプルネガティブ乳がん (TNBC) の治療標的探索を目的に、36 症例のエクソームシーケンス解析を行った。その結果、種々のがんにおいて体細胞変異が報告されているエピジェネティック関連遺伝子群のうち、SALL3 遺伝子の体細胞変異が複数の TNBC 症例にて認められた。さらに SALL3 遺伝子は

DNAメチル化によって高頻度に TNBC において発現低下を認めることもわかった。詳細な機能解析から、SALL3 はがん抑制因子を制御する転写因子として機能し、その発現低下により TNBC に対するタキサン系薬剤の抵抗性の亢進および無再発生存期間の短縮に寄与することを明らかにした。

同じく徳島大学の吉丸らは、これまでに ER 陽性乳がん細胞において高頻度に発現亢進する乳がん特異的分子 BIG3 に着目し、BIG3 がプロテインホスファターゼ PPIC α と複合体を形成し、がん抑制因子 PHB2 の抑制活性に重要なセリン残基のリン酸基を脱リン酸化することで、不活化する機構を見いだした。さらに、BIG3-PHB2 相互作用阻害ペプチド stERAP による PHB2 の抑制活性を利用した創薬開発にも着手し、現在前臨床試験を進めている。本ワークショップでは、HER2 陽性乳がん細胞においても BIG3-PPIC α 複合体によって PHB2 が不活化されていることを明らかにするとともに、さらに stERAP が HER2 陽性乳がんやトラスツマブ耐性乳がんにおいても抗腫瘍効果を発揮することを示した。

東京大学の水野らは、予後不良として知られている Ev11 高発現 AML の新規治療法の開発を目的に、Ev11 高発現 AML マウスモデルを用いた RNAseq による網羅的発現解析を行った。その結果、Ev11 高発現 AML 細胞にて高発現を認める遺伝子の中から、解糖系からペントースリン酸化経路に向ける役割を担う糖新生反応触媒酵素の Fbp1 に着目し、その発現抑制あるいは Fbp1 阻害剤投与により AML 細胞の増殖抑制が惹起される

ことを明らかにした。以上より、予後不良のEvil高発現AML細胞においてFbp1を標的とした治療薬の開発が期待される。

鹿児島大学の河原らは、核小体ストレス応答によるp53活性化機構として、PICT1/RPL11/p53経路に着目し、この経路の活性化によるp53依存적アポトーシスを利用した創薬について検討した。核小体ストレス応答特異的レポーターシステムに基づいた20万規模の化合物ライブラリースクリーニングにより、前述の経路を活性化してp53依存性にリンパ腫細胞にアポトーシスを誘導するリード化合物を選出し、その構造展開から新たな候補化合物を同定した。今後、p53遺伝子野生型がん腫を対象に、PICT1/RPL11/p53経路の活性化を基軸とした新たながん治療薬の開発が期待される。



ワークショップ 8 がん代謝

モデレーター 後藤 典子 (金沢大学 がん進展制御研究所
分子病態研究分野)

藤田 直也 ((公財) がん研究会がん化学療法センター)

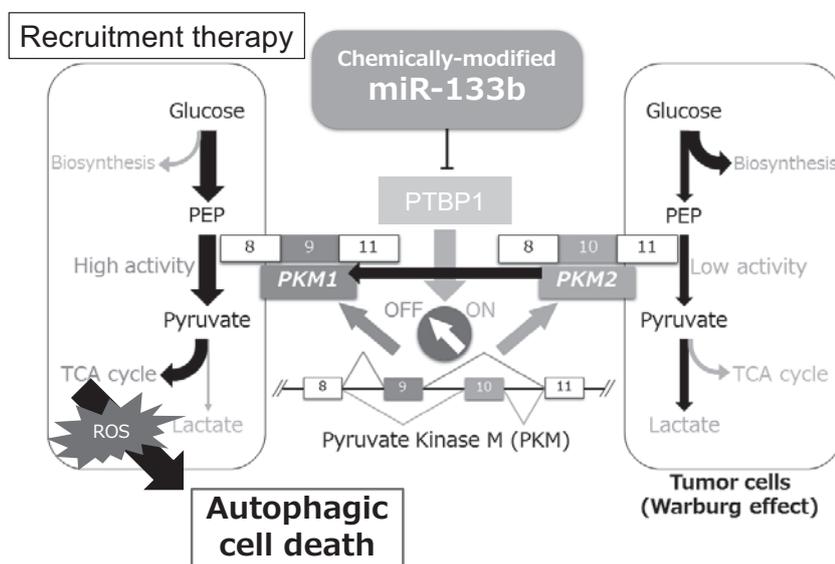
がんはエネルギー要求性が高く、「細胞内エネルギー代謝のリプログラミング」が、がん細胞において起きていることは周知の事実である。そのため、Warburg効果として知られる解糖系亢進はがんのホールマークの1つであるとされてきたが、近年のがん代謝機構の解析により、Warburg効果を超えた複雑な代謝経路の変化がクローズアップされ、その新たに見つかった代謝経路を標的とした治療法開発に大きな期待が寄せられている。今回は、以下の5題が発表された。

W8-1の杉戸ら(岐阜大学)は、Pyruvate Kinase (PK) のsplicerであるPTBP1がさまざまながんで発現上昇して、PKM1よりPKM2優位にシフトさせることによってWarburg効果の維持に寄与していることを以前示している。今回、

PTBP1の発現を制御するmiR-133bを化学修飾して安定的に発現させることに成功した。これを用いると横紋筋肉腫細胞のWarburg効果を阻害して、解糖系優位から一部酸化リン酸化を促進して活性酸素を上昇させ、オートファジー細胞死を誘導できた。がん細胞で起こっているPKM1からPKM2へのシフトを標的とする治療法として、miR-133bを用いることができることを示した点、また化学修飾を施して安定性を高めてmiRNAを臨床で使用できる可能性を高めた点において、興味深い知見である。

W8-2の小林ら(理研CSRS)は、解糖系の律速酵素であるphosphofructokinase-1 (PFK1)を阻害すると、解糖系は抑制されるものの、ペントースリン酸経路への流速が増加することにより、NADPH、核酸、脂質の合成が促進されてが

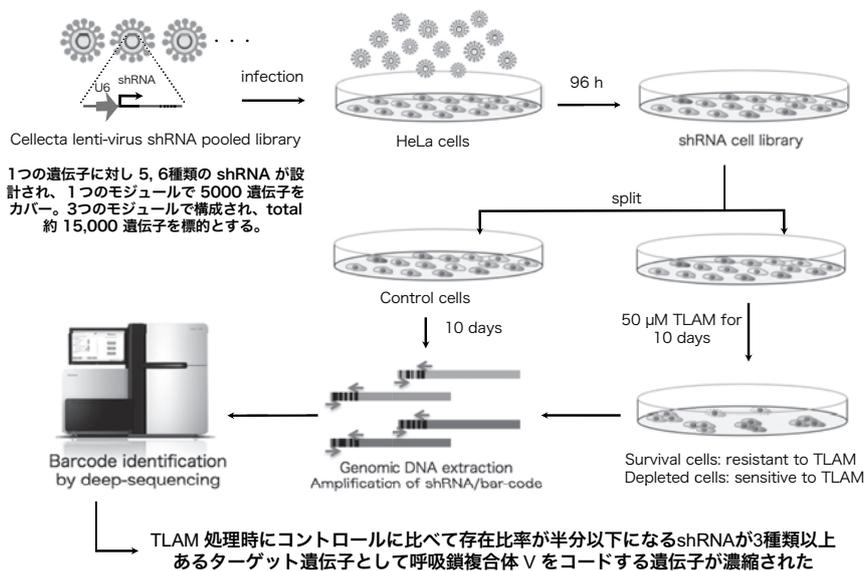
Warburg効果を標的とした化学修飾miR-133bの抗がん効果 岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科 杉戸信彦



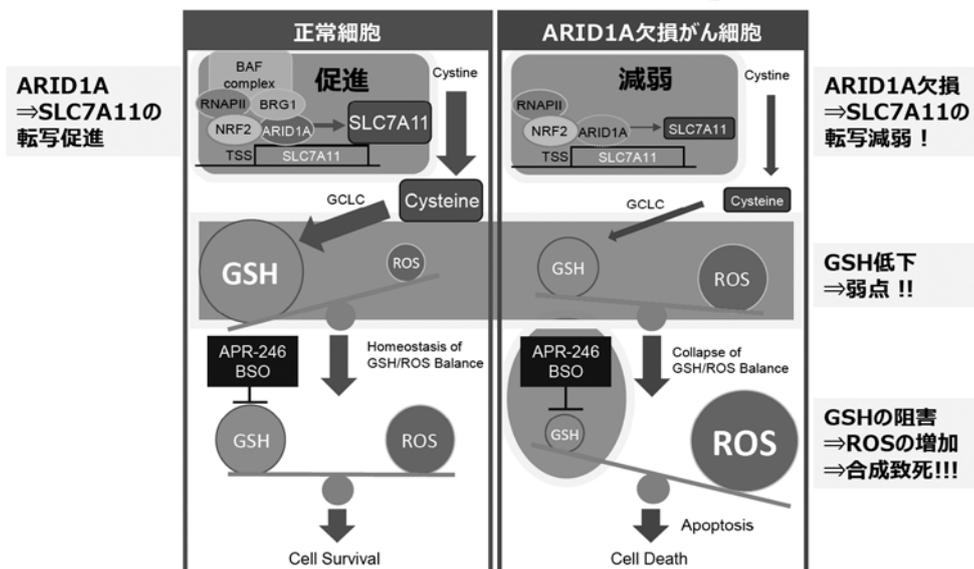
んの進展に寄与することを見出した。小林らが取得したPFK1の阻害剤（TLAM）と、shRNAのライブラリーを用いて、TLAMと合成致死性を示す遺伝子を探したところ、ATP合成酵素が得られた。この現象はがん細胞特異的であることもわかった。がんで促進している解糖系を標的としてPFK1阻害剤を用いるとともに、ATP合成酵素阻害剤を用いれば、正常細胞にはないがん細胞の期弱性を標的とできることを示した重要な成果である。

W8-3の萩原ら（国立がん研究センター）は、クロマチンリモデリング複合体SWI/SNFの構成因子であるARID1Aに変異のある卵巣明細胞がんなどにおける合成致死治療法の開発を目的として、これらのがん細胞に選択的に効果のある化合物として、Glutathione（GSH）阻害剤APR-246とBSOを同定した。そのメカニズムを調べたところ、ARID1Aは、GSHを産生するために必要なCysteineの生成量を制御するSLC7A11の転写誘導に重要な役割を果たしていることがわかった。

shRNA ライブラリーを用いた PFK1 の合成致死遺伝子探索
理研CSRS 創薬シード 小林大貴
Genome-wide screening using shRNA library



ARID1A欠損がんにおけるグルタチオン代謝を標的とした合成致死治療法の開発
国立がん研究センター研究所 ゲノム生物学研究分野 萩原秀明 国立研究開発法人 国立がん研究センター National Cancer Center Japan



Ogiwara et al., *Cancer Cell*, 2019

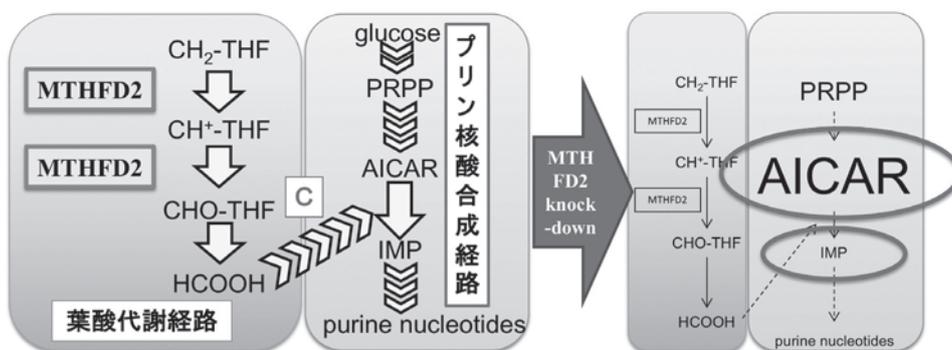
ARID1Aに変異のあるがんに対して、実臨床で使用可能な薬剤を見出した画期的な成果である。

W8-4の西村ら（金沢大学）は、ミトコンドリア内葉酸代謝酵素の1つであるMTHFD2に注目した解析結果を報告した。演者らはこれまでにMTHFD2が幾つかの肺がん細胞株で発現しており、その発現をノックダウンすると増殖が抑制されること、さらにはがん幹細胞様細胞のスフェア形成が少なくなることを見出していた。EGFによってMTHFD2の発現が誘導され、EGFR阻害剤（EGFR-TKI）によって発現減弱が起きることも示してきた。EGFR-TKIは投与中に耐性変異が生じEGFR-TKIが効かなくなることが知られ、耐性を克服するEGFR-TKIが次々と開発されてはいるが結局は新たに開発されたEGFR-TKIへの耐性変異が生じてしまうことが分かっており、いちごっこの様相を呈しているのが現状である。そこで、EGFR-TKIとは作用機作の異なるMTHFD2を標的にすることの有用性を検討していた。MTHFD2をノックダウンすると、EGFR-TKI耐性腫瘍の増殖が抑制され、がん幹細胞性の減弱も確認された。さらに、トランスクリプトーム解析とメタボローム解析の結果、MTHFD2のノックダウンにより生じる腫瘍増殖

抑制はプリン核酸の枯渇、がん幹細胞性の減弱はAICARの蓄積が原因であることを示していた。これらの結果は、MTHFD2がEGFR耐性変異を持つ腫瘍の新たな分子標的である可能性を示しており、耐性変異が生じてしまうEGFR-TKI陽性腫瘍の根治に向けた新たな手法を示したという意味で注目される。

W8-5の秦ら（理化学研究所）は、肝発がんにおける不飽和脂肪酸代謝の役割について報告した。がん化の初期段階にあるadenomaではミトコンドリアの機能が正常であり、Warburg効果以外の代謝経路の変化が発がんに関与している可能性が指摘されていた。演者らはこれまでも、肝がん再発予防薬であるビタミンAアナログの非環式レチノイド（ACR）の作用機作の研究を進めていた。マウス肝発がんモデルを用いてがん化の初期段階にあるadenomaのメタボローム解析を実施したところ、グルコース代謝に変化が認められない代わりに、オレイン酸などの不飽和脂肪酸のレベルが上昇していることを見出した。さらに、ACRが不飽和脂肪酸の代謝経路を阻害していることを確認した。EpCAM陽性肝がん幹細胞でも、グルコース代謝酵素の発現変化はほとんど認められないのに対し、脂肪酸

ミトコンドリア内葉酸代謝酵素MTHFD2を分子標的とした際の抗腫瘍効果の評価
金沢大学 がん進展制御研究所 分子病態研究分野 西村建徳



MTHFD2のノックダウンにより、以下のことが起きる。

1. プリン核酸の枯渇 → 細胞増殖の阻害
2. AICARの蓄積 → Tumor initiating ability(がん幹細胞性)の減弱

よって、MTHFD2の酵素活性阻害は腫瘍の増大のみならず、再発・転移の原因となるTumor initiating abilityも抑制できることが示された。

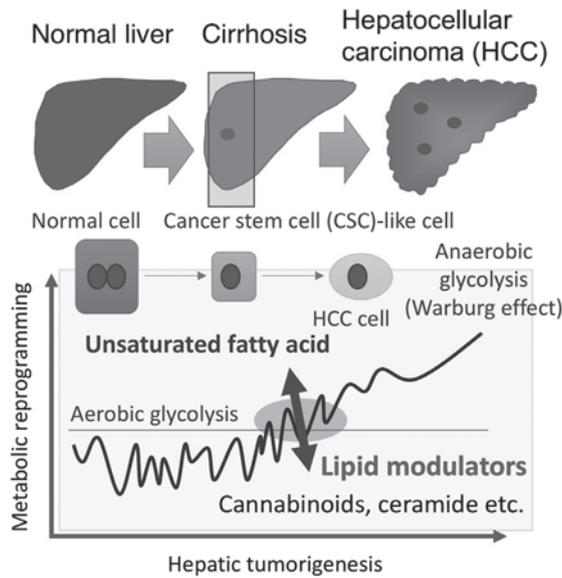
不飽和化酵素の発現は優位に増加していた。よって、ACRによるEpCAM陽性肝がん幹細胞の選択的な除去には、ACRによる不飽和脂肪酸レベルの減少が関与している可能性を示していた。脂肪酸不飽和化酵素の1つであるSCD1の特異的阻害剤でも肝がん細胞スフェロイドの増殖を阻

害できたことから、不飽和脂肪酸は肝がん幹細胞の維持を含めた多様な機能を持っており、不飽和脂肪酸代謝経路は肝がん予防薬開発の際の標的として有望であることを示した点で興味深い知見であるといえる。

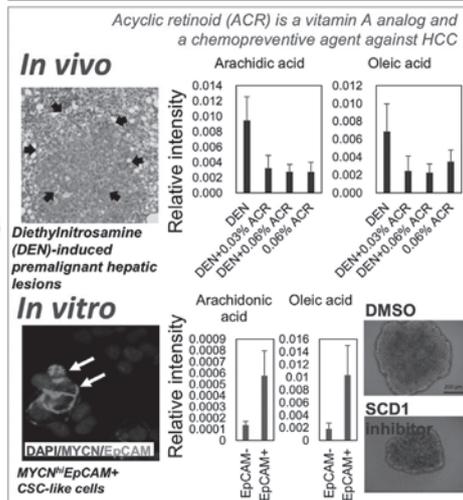
Role of unsaturated fatty acid-associated metabolic reprogramming in the prevention of liver cancer

理化学研究所 生命医科学研究センター 肝がん予防研究ユニット 秦 咸陽

Multi-step hepatic tumorigenesis



Unsaturated fatty acids were increased in the early stage of hepatic tumorigenesis and CSC-like HCC cells and might serve as therapeutic targets for HCC





ワークショップ 9 微小環境と幹細胞

モデレーター 清水 史郎 (慶應義塾大学 理工学部)
清宮 啓之 ((公財) がん研究会がん化学療法センター)

本ワークショップでは、がんの根治を阻む要因となる腫瘍内微小環境およびがん幹細胞の本態に迫るべく、低分子化合物を駆使した研究の最新成果から、新たながん分子標的候補因子の発見まで、計5つの演題が発表され、活発な議論が交わされた。

岐阜薬科大学の永澤らは、放線菌由来の抗生物質エキノマイシンの構造活性相関研究を行い、興味深い知見を得た。エキノマイシンは低酸素誘導因子HIF-1が結合するDNA配列にインターカレートすることで、その転写活性を抑制する。しかし、エキノマイシンはHIF-1 α 自身の発現も低下させるため、DNA上の他の結合サイトあるいは他の標的タンパク質の存在が示唆されていた。そこで永澤らは、様々なエキノマイシン類縁体を合成し、新たな阻害剤を取得することに成功した。分子モデリングなどの解析から、二環性環状ペプチドの架橋部が重要であることを突き止めた。さらに、これらの類縁体をケミカルプローブとして用いることで、未同定の標的分子を追跡することが可能となった。これらの新たな標的分子に対する作用がどのような仕組みで制がん効果に結びつくのか、機序説明が期待される。

金沢大学の村山らは、DNA複製に関与するMCM10の分子標的としての可能性を示した。まず、乳がん組織から分離したがん幹細胞様細胞分画のRNA-seq解析により、MCM10遺伝子の発現ががん幹細胞で亢進していることを見出した。MCM10のノックダウンは、NanogやOct4などの幹細胞マーカーの発現ならびにゼノグラフ

トマウスモデルにおける造腫瘍性を低下させ、MCM10の機能的重要性を支持した。興味深いことに、乳がん幹細胞のスフィロイドを形成させると、DNA複製ストレスの応答因子であるATRやChk1の活性化型リン酸化が亢進し、DNA fiber assayにおいてもDNA複製ストレスの特徴的所見が検出された。以上のことからMCM10は、がん幹細胞内で絶えず生じる複製ストレスに対処している可能性が考えられ、がん幹細胞を標的とした新たな分子標的となる可能性が示唆された。

東京理科大学の寺島らは、フロント(FROUNT)と呼ばれる細胞内タンパク質の機能に迫り、新たな併用療法の可能性を提示した。フロントはケモカイン受容体CCR2およびCCR5と結合して同シグナル伝達を促進し、その発現は予後と正の相関を示すことから、がんの増悪バイオマーカーとなる可能性が示されていた。フロントの阻害剤としては、既存の嫌酒薬であるノックピンが知られている。今回、フロント欠損マウスの腫瘍抵抗性やマクロファージの腫瘍内集積の低下が報告された。ノックピンの服用者はがん罹患率が低いことが示されており、免疫チェックポイント阻害薬との併用によって同剤の抗腫瘍効果が増強される可能性が示された。現在併用臨床試験を準備中とのことで、今後の試験動向に注目したい。

がん研究会の高木らは、血小板活性化因子Podoplanin (PDPN) をマウス大腸がん細胞MC-38に高発現させると腫瘍形成能が亢進することを報告した。PDPNの高発現はMC-38細胞のin

in vitroでの増殖能には大きな影響を与えなかったことから、PDPN発現に伴うMC-38細胞の腫瘍形成能の亢進は、宿主細胞との相互作用によるものである可能性が示唆された。そこで、PDPN発現MC-38細胞由来の腫瘍組織を免疫組織化学染色やフローサイトメトリーで解析したところ、血小板凝集塊様の構造物や、具体名は詳らかにされていないがある種の免疫抑制性細胞の集積が認められた。以上より高木らは、腫瘍と血小板の何らかの相互作用が免疫細胞によるがん細胞の攻撃を回避し、腫瘍増殖を促進するとの仮説を提唱した。

徳島大学の西條らは、非小細胞肺癌患者の約半数で認められる悪性胸水の治療モデルおよび胸水再貯留の分子機序に関する新知見を報告した。悪性胸水内では血管浸透性を高めるVEGFの濃度が高いことが知られている。そこで西條らは、臨床症例の後方視的解析を実施するとともに、マウスゼノグラフト悪性胸水貯留モデルに対する抗VEGF抗体bevacizumabの効果を検討した。その結果、bevacizumab併用化学療法により胸水制御率および無増悪生存期間は改善されたが、再貯留するケースが見られた。再貯留例では好中球が多く、CXCL8の濃度が上昇していた。Bevacizumab耐性を促すFGF2も増加していたが、こちらに関しては再貯留との因果データは得られなかった。以上のことから、bevacizumabは悪性胸水には有効であるが、胸水中CXCL8の蓄積もしくは働きを阻止することが、胸水再貯留の防止・克服に重要であることが示唆された。

以上のように、本ワークショップで発表された研究成果は基礎から応用まで、あるいは有機合成化学から臨床医学まで多岐にわたっており、いずれもたいへん興味深い報告であった。聴衆の数も多く、発表後の質疑討論も活発に行われた。微小環境や幹細胞を標的とした治療薬の臨床試験では、POC取得のためのエンドポイントの設定にもそれぞれ工夫が必要であると推定されるが、いずれも根治率を向上させる有望なシーズであり、研究の更なる進展が望まれ

る。加えて、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基盤的研究や、臨床レベルでの実効性を検証した研究が続くことを期待したい。



ワークショップ 10 ケミカルバイオロジー

モデレーター 新家 一男 (産業技術総合研究所 生命工学領域
創薬基盤研究部門)

木村 賢一 (岩手大学農学部 応用生物化学科)

がん治療における新しい化合物、モデル生物、並びに分子標的の提案から、副作用の低減なども含む新薬開発が期待できる。ケミカルバイオロジーはその根幹を成す学問で、本ワークショップの5演題はいずれも高レベルの内容であり、今後の抗がん剤の創薬研究に大いなる提案となった。

堀中 (京都府立医大) らは、臨床薬でも新たなターゲットが見つかることで新薬開発のブレークスルーに繋がることを期待し、ヒトの家族性大腸腺腫症のポリープ形成抑制効果が認められるにも拘わらず、シクロオキシゲナーゼ阻害活性が無いスリングダクスルホン (SSo: 図1参照) に関して、ナノ磁性ビーズを用いた結合タンパク質の同定を試みた。その結果、様々ながんにおいて高発現しており、エネルギー代謝亢進に関与している、ミトコンドリア外膜タンパク質のVDAC1とVDAC2を同定した。それらをRNAi法により同時に発現抑制すると、細胞増殖抑制、G1期停止、cyclin D1の減少、mTOR経路の抑制が認められたことから、SSoの作用メカニ

ズムを提唱することができた。今後は、さらに他の結合タンパク質の解析を進めながら新たな開発が期待される。

岡部 (がん研) らは、ヒトゲノム上にG4形成配列が70万箇所以上存在すると言われるグアニン四重鎖 (G4) の、安定化物質 (G4リガンド) テロメスタチン (図2参照) とその誘導体が、神経膠腫幹細胞 (GSC) 選択的な細胞増殖抑制作用、並びにDNA損傷応答を誘導する結果マウスゼノグラフトモデルに効果を示すことを明らかにした。そこで、G4リガンドに対する共通の感受性を示す50種のヒトがん細胞を用い、いずれの薬剤にも共通して高感受性を示す株 (神経膠腫・膵がんなど) を見出した。これらの株は、G4リガンド処理によりDNA損傷応を起すものと起こさないものに分類できた。作用メカニズムとして、G4形成配列を含むルシフェラーゼの発現のみが濃度依存的に抑制されたことから、DNA損傷・複製ストレスのみならず、G4形成遺伝子の転写・翻訳抑制も寄与している可能性が示唆された。

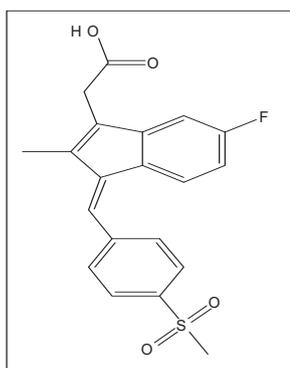


図1

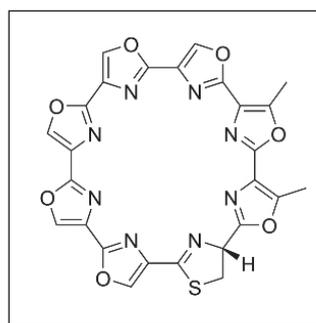


図2

近藤（北大）らは、難治性のグリオブラストーマ幹細胞に対して、特異的に細胞死を誘導する物質をケミカルライブラリーからスクリーニングした。ヒト神経膠芽腫に対する標準治療薬テモゾロミド（TMZ）存在下で培養した、神経膠芽腫幹細胞（GICR）と神経幹細胞を含む様々な正常細胞を用いた化合物スクリーニングと薬物動態解析を組み合わせ、TMZ耐性GICRを特異的に傷害する化合物10580を同定した。さらにその標的因子が、免疫抑制剤のテリフルノミドや関節リウマチや乾癬性関節炎、並びに多発性硬化症の治療薬のレフルノミドなどが阻害するジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ（DHODH：図3参照）と同定した。さらにGICRを移植した担がんマウスを用いて、10580は副作用を示さず強い抗腫瘍活性を有することを証明した。

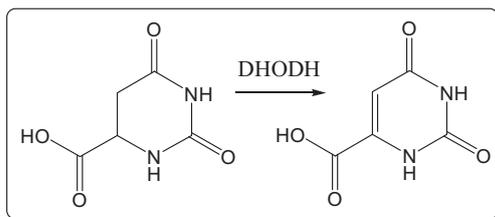


図3

大岡（国立医薬品食品衛生研究所）らは、標的タンパク質リガンドとE3リガナーゼリガンドを繋いだSNIPER（PROTAC：図4参照）と呼ばれる細胞内標的タンパク質を分解するプロテインノックダウン（KD）技術の有用性を報告した。細胞レベルではnM以下のレベル、マウスin vivoでもKO活性が認められ、経口投与でも治療効果が認められたことから、本年より臨床試験が行なわれているものである。今回、芳香族炭化受容体AhR（Arylhydrocarbon receptor）リガンド

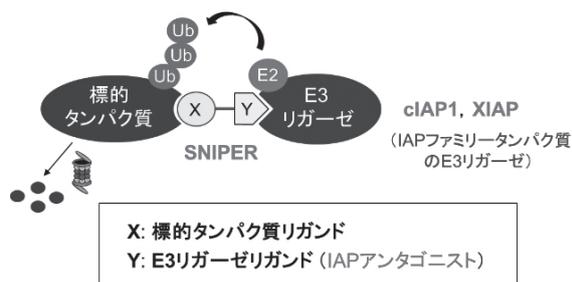


図4

をE3リガンドとして利用した化合物が可能かを調べた。AhRリガンドとして β -Naphthoflavone (β -NF)、CRABPリガンドとしてAll-trans retinoic acid (ATRA)を選択し、CRABP-1と-2に対する分解効果と β -NFの重要性を確認した。次に、 β -NFとBRDリガンドとして(+)-JQ1を用い、ヒト乳がん細胞MCF-7での抗がん効果を調べ、その有効性を確認した。

園下（北大）は、ヒト遺伝子との高い類似性、早い世代交代、発達した遺伝学の実験手法などを備えたショウジョウバエを使用し、遺伝学、計算機科学、創薬化学の融合により、既存キナーゼ阻害薬の効果に影響を及ぼすキナーゼの同定と、その情報に立脚した薬の化学構造の最適化による、迅速・簡便、かつ安価な副作用の軽減手法の開発について報告した（図5参照）。まず、甲状腺髄様癌（MTC）で観察される変異型受容体チロシンキナーゼRet（Ret*）を発見したハエにおける遺伝学的解析により、マルチキナーゼ阻害薬で副作用が強いソラフェニブの感受性を変化させるキナーゼMNK1およびBRAFを同定した。そこで、計算機科学により、Retには結合できるがMNK1やBRAFには結合できない構造を予測し、実際に合成した結果、このリード分子は予想通りRet*ハエの生存率を著しく向上させた（副作用の軽減に成功）。さらに本リードは、MTCのマウスゼノグラフトモデルにおいて、現行治療薬カボザンチニブやソラフェニブに比べて、毒性を示すことなく、飛躍的に高い抗腫瘍効果を示した。



図5



ワークショップ 11 キナーゼ・増殖因子2

モデレーター 且 慎吾 ((公財) がん研究会 がん化学療法センター
分子薬理部)

木村 晋也 (佐賀大学医学部内科学講座
血液・呼吸器・腫瘍内科)

ワークショップ11「キナーゼ・増殖因子2」では、以下の5つの発表が行われた(敬称略)。

[W11-1]

大鵬薬品工業の伊藤公裕らは、新規HER2選択的不可逆阻害剤TAS0728(図1)に関する知見を発表した。これまでに開発された低分子HER2阻害剤は、単剤で満足いく治療成績が得られていないが、その原因として、①標的阻害後のフィードバックによる下流シグナルの再活性化や、②EGFRに対する阻害活性に起因した消化管毒性が考えられる。演者らの開発したTAS0728は、HER2のC805に共有結合することによりその活性を不可逆的に阻害しHER2/HER3シグナルを持続的に阻害すること、EGFRよりおよそ1/100の低濃度でHER2を阻害することから、上記①②を解決できる、とした。現在、HER2遺伝子異常を有する患者に有効な治療オプションになることが期待され、現在第一相臨床試験が行われている。

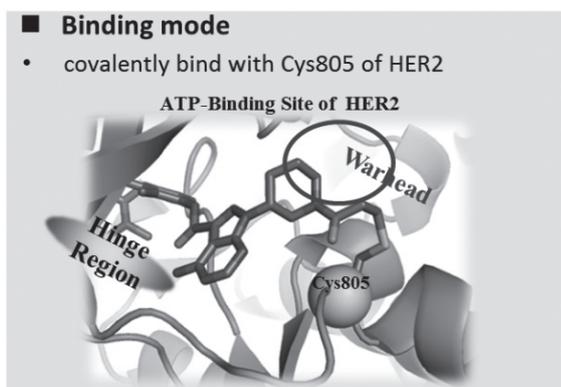


図1 TAS0728のHER2結合様式

[W11-2]

岩手医科大学の西谷直之らは、長崎大学の岩尾らが合成した海洋天然化合物ラメラリンの誘導体Lam14が、リード化合物の持つトポイソメラーゼ阻害活性ではなくEGFRチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)として有用であることをこれまでに報告している。特に、既存のEGFR-TKIであるゲフィチニブに耐性を示すT790M変異や、第三代EGFR-TKIであるオシメルチニブに耐性を示すC797S変異を有するEGFRを発現するヒト肺がん細胞株に対して、Lam14は顕著な抗がん効果を示すことを明らかにしてきた。しかし、Lam14投与による副作用とみられる消化管毒性が認められたため、より低用量のLam14が望まれる。そこで、抗EGFR抗体セツキシマブとの併用試験を行ったところ、細胞レベルおよび動物

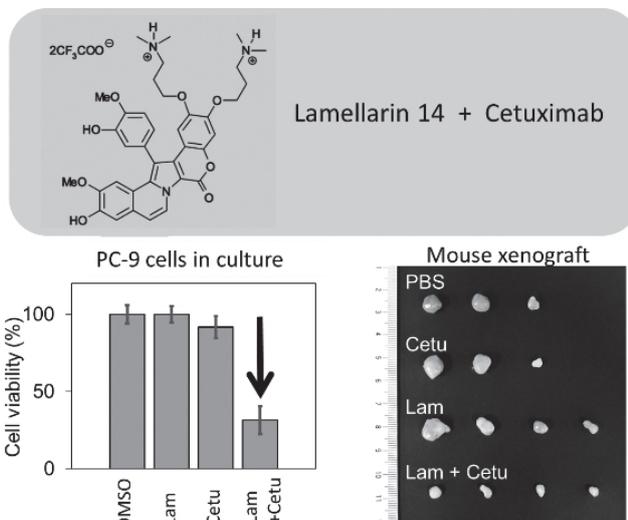


図2 Lam14とセツキシマブの併用効果

レベルで顕著な併用効果が認められ、Lam14単剤に比べて低濃度で抗がん効果が得られることがわかった。このことから、本併用療法はLam14の副作用軽減に有用と考えられた。

【W11-3】

国立がん研究センター研究所の塩谷文章は、肺腺がん細胞における内在性DNA複製ストレスを標的とするATR阻害療法に関する発表を行った。ATRは、DNA複製に伴う内在性DNA損傷ストレスや抗がん剤など外因性のDNA損傷ストレスに応答して活性化する。がん細胞では内在性のDNA損傷ストレスが高くATRの活性が高いことからがんの治療標的として有用であると考えられている。実際、ATR阻害剤は固形がんや血液がんで抗がん剤として、単剤、または化学療法剤との併用で臨床開発が進んでいる。クロマチンリモデリングに関わるSWI/SNF複合体は、がんの20%でそれに関わる因子の変異が認められる。SMARCA4はSWI/SNF複合体のコアコンポーネントであり、ヒト肺腺がんで遺伝子変異が報告されている。そこで遺伝子変異によりSMARCA4の発現が消失している肺がん細胞株に対するATR阻害剤VE822の効果を調べた結果、DNA損傷ストレスが強く誘導され、高い抗

がん効果を示すことがわかった。また、そのような細胞にSMARCA4を強制発現することによりDNA損傷ストレスが低減し抗がん効果も低下した。逆に、SMARCA野生型の細胞でSMARCA4の発現をロックダウンするとDNA損傷ストレスが誘導され、ATR阻害剤に感受性化した。以上のことから、ATR阻害剤の効果はSMARCA4遺伝子の発現抑制に関わる変異の有無により予測できると考えられた。

【W11-4】

京都府立医科大学の飯塚まひろらは、高脂血症薬であるスタチンによる抗腫瘍効果について発表した。RasやRacなどの低分子量GTPアーゼは、C末端側のシステイン残基がプレニル化（ファルネシル化またはゲラニルゲラニル化）されて細胞膜に結合し、活性化を受ける。スタチンは、メバロン酸経路を阻害することで低分子量GTPアーゼのプレニル化を抑制することから、種々の細胞内シグナル伝達経路のキナーゼ阻害剤の効果を増強することが予想された。そこでHER2陽性乳がん細胞株に対するHER2阻害剤、KRAS/BRAF変異トリプル乳がん細胞株に対するMEK阻害剤、腎がん細胞株に対するmTOR阻害剤の効果に対するスタチン併用の影響を調べ

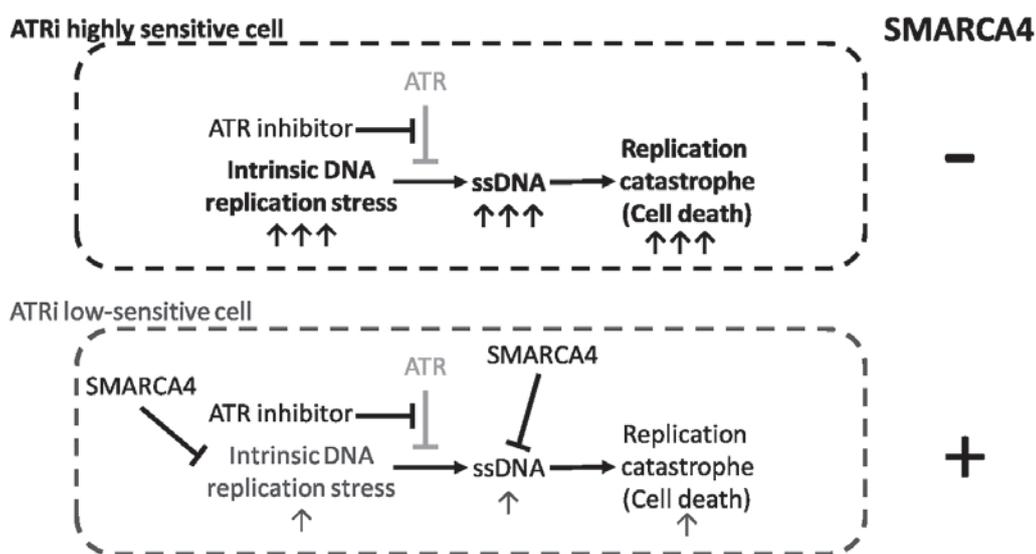


図3 SMARCA4の発現有無によるATR阻害剤感受性の違い

たところ、いずれも顕著な増強が認められた(図4)。実際、スタチン投与群における腎がん患者などのPFSの改善が認められており、分子標的薬の効果を増強する治療法としてスタチン併用療法の有用性が期待された。

[W11-5]

近畿大学医学部の藤野智大らは、非小細胞肺癌の3%で認められるMET遺伝子のエクソン14スキップ変異に対するMET-TKIの耐性機構について発表した。当該変異を有する肺がんにおい

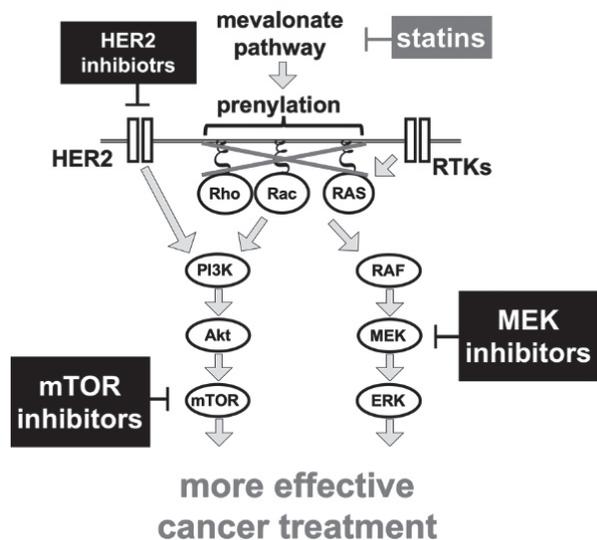


図4 スタチンによる分子標的薬の効果増強

て、METはCBLを介したタンパク質分解を受けずに活性化されており、MET-TKIが有効とされる。しかし、他の多くのTKIと同様に、治療継続により標的キナーゼ遺伝子の薬剤耐性変異が誘導される。MET-TKIにはMETの活性化型に結合するタイプI阻害剤と、不活性化型に結合されるタイプII阻害剤に大別されるが、これらの阻害剤における耐性変異の出現パターンの違いは明らかになっていない。本研究では、マウスIL-3依存細胞株Ba/F3をMETエクソン14スキップ変異遺伝子導入によりトランスフォームさせた細胞を用い、ENU処理による変異導入後に各阻害剤を長期曝露して耐性株を作成し、それぞれダイレクトシーケンス法により変異解析を行った。その結果、タイプI阻害剤であるクリゾチニブ、カプマチニブ、サボリチニブ、テポチニブではD1228、Y1230変異が、タイプII阻害剤であるカボザンチニブ、メレスチニブではF1200およびL1195に共通して変異が認められた(図5)。また、それぞれのタイプの阻害剤曝露後に同定された変異型METは確かに薬剤耐性を示したが、別のタイプの阻害剤には感受性を示した。すなわち、MET-TKI使用による耐性変異は、別タイプの阻害剤により克服できる可能性が示された。

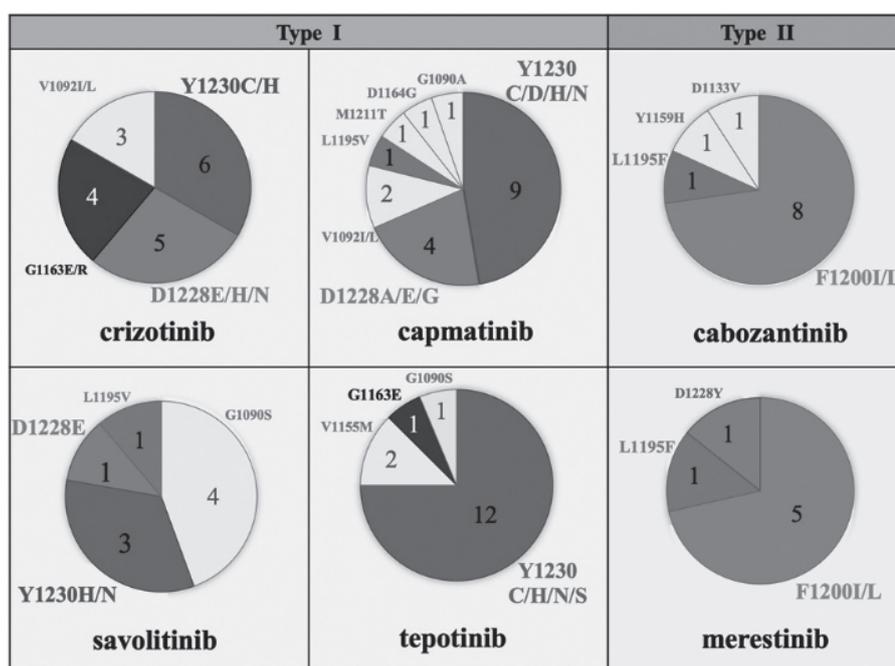


図5 MET-TKIに対する二次的耐性変異の種類



ワークショップ 12 新規標的・バイオマーカー

モデレーター 杉町 圭史 (国立病院機構九州がんセンター 肝胆膵外科)
渡 公佑 (九州大学大学院薬学研究院
創薬腫瘍科学講座)

近年、多くのキナーゼ阻害剤・抗体などを中心とした分子標的治療薬とそのバイオマーカーが臨床の場に登場し、がん治療を大きく向上させている。しかし未だ治療効果が不十分な患者も存在し、今後もより強い抗腫瘍活性と副作用の少ない分子標的治療薬の開発とその適正応用が望まれている。ワークショップ12では5題の新規標的分子とバイオマーカーに関する興味深い研究成果が報告された。

名古屋大学高等研究院の佐藤らは、近年開発された、細胞を特異的に標的する抗体に光感受物質であるIR700DXを付加した抗体光感受物質付加物を用いた分子標的光治療である近赤外光

線免疫療法(Near Infrared Photoimmunotherapy: NIR-PIT)について報告した(図1)。NIR-PITは革新的ながん治療法として有望だが、細胞死メカニズムはこれまで明らかではなかった。そこで分析化学的手法により、近赤外光線によるIR700DXのケイ素フタロシアニンの側鎖遊離という、光化学反応による疎水化がNIR-PITの細胞死の開始起点であることを見出した。

近畿大学薬学部の立石らは、オキサリプラチンは大腸がんのキードラッグとして用いられているが、末梢神経障害が高頻度で発症し臨床問題となっていることに着目し、末梢神経障害を抑制し患者のQOL向上させることを目的にし

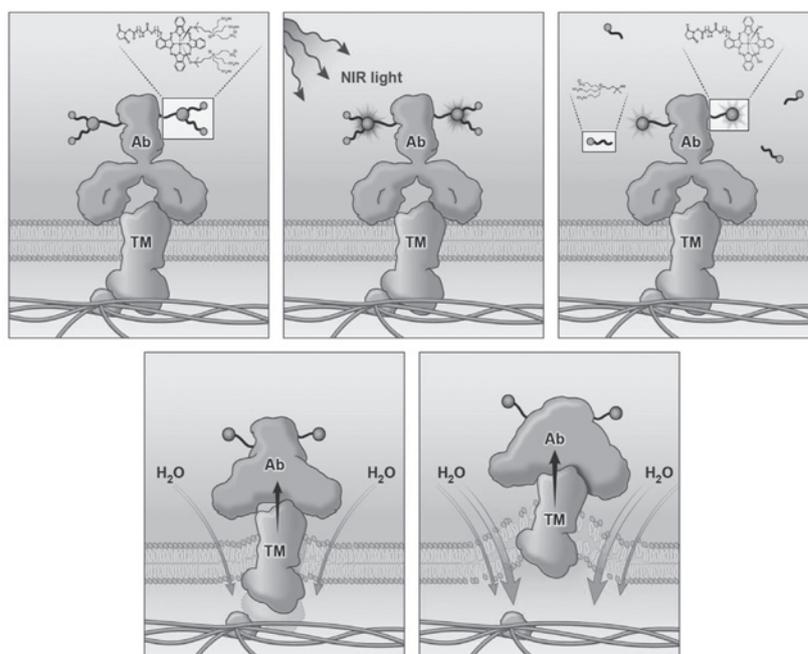


図1 近赤外光線免疫療法メカニズム

た報告を行った。そこで、statinによるオキサリプラチン誘発性末梢神経障害抑制効果を検討した。その結果、オキサリプラチン誘発性末梢神経障害はstatinにより完全に抑制される事を明らかにし、その機序は脊髄におけるERKの抑制であることを見出した。また、オキサリプラチン及びstatin併用時においてオキサリプラチンの抗腫瘍効果を増強することを見出した。これらのことから、statinが大腸癌治療における併用薬として有用であることが示唆された。

群馬大学大学院医学系研究科の六代らは、肺扁平上皮がん診断マーカーであるp63の新規結合因子としてSTXBPを同定し、肺がん臨床検体の解析により、肺扁平上皮がんにおける独立予後因子であることを明らかにした。また、STXBPの発現に基づく陽/陰性群の検体の遺伝子変動をNGSにて網羅的に解析し、PDGFRやVEGFRの発現に関与し、がんの悪性化に関与することを見出した。これらの結果より、p63高発現による腫瘍悪性の獲得機序を解明することで、新たながん分子標的治療薬の創出につながる可能性を示した(図2)。

大阪市立大学大学院の黒田らは、癌の増殖・進展に関わるドライバー遺伝子のひとつであり、胃癌では5-10%に増幅がみられるFGFR2遺伝子に着目し、562症例の胃癌組織を用いて検討した結果、FGFR2発現は4.9%に認め、進行度や予後と相関していることを報告した。さらに興味深いことに、スキルス胃癌では17.5%にFGFR2の強発現を認めた。現在複数のFGFR阻害剤が開発され、臨床試験が行われており、今後スキルス胃癌をはじめとする難治癌に対する新たな新規治療薬となりうることを可能性を示した。

長浜バイオ大とフロンティアファーマの水上市らは、細胞の性状を示す蛍光ラベリング画像と対応する明視野・位相差細胞画像との関係性を学習させたディープラーニングモデルの利用により、通常顕微鏡の明視野・位相差細胞画像から、ラベルフリー（蛍光ラベリング等の実験作業なし）で、細胞の性状（ここでは生死識別）と細胞計数を同時に可能にする技術を開発し、さらに本技術が薬剤感受性試験に応用可能であることを示した(図3)。この「細胞の見える化技術」は、細胞性状の非侵襲・リアルタイムモニタリングを実現することから、今後、創薬・ライフサイエンス領域における必須技術へと発展することが期待される。

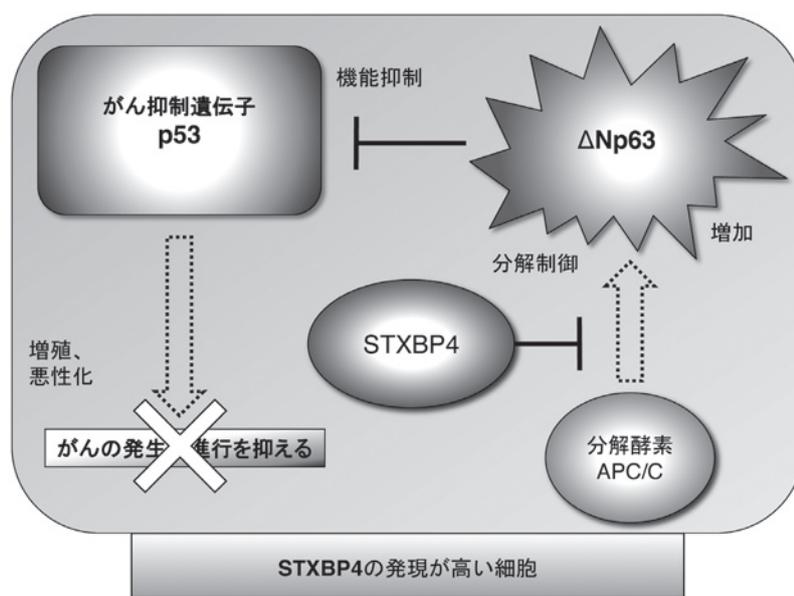


図2 STXBP4はΔNp63を異常増加させて、がんの発生や進行の原因となる

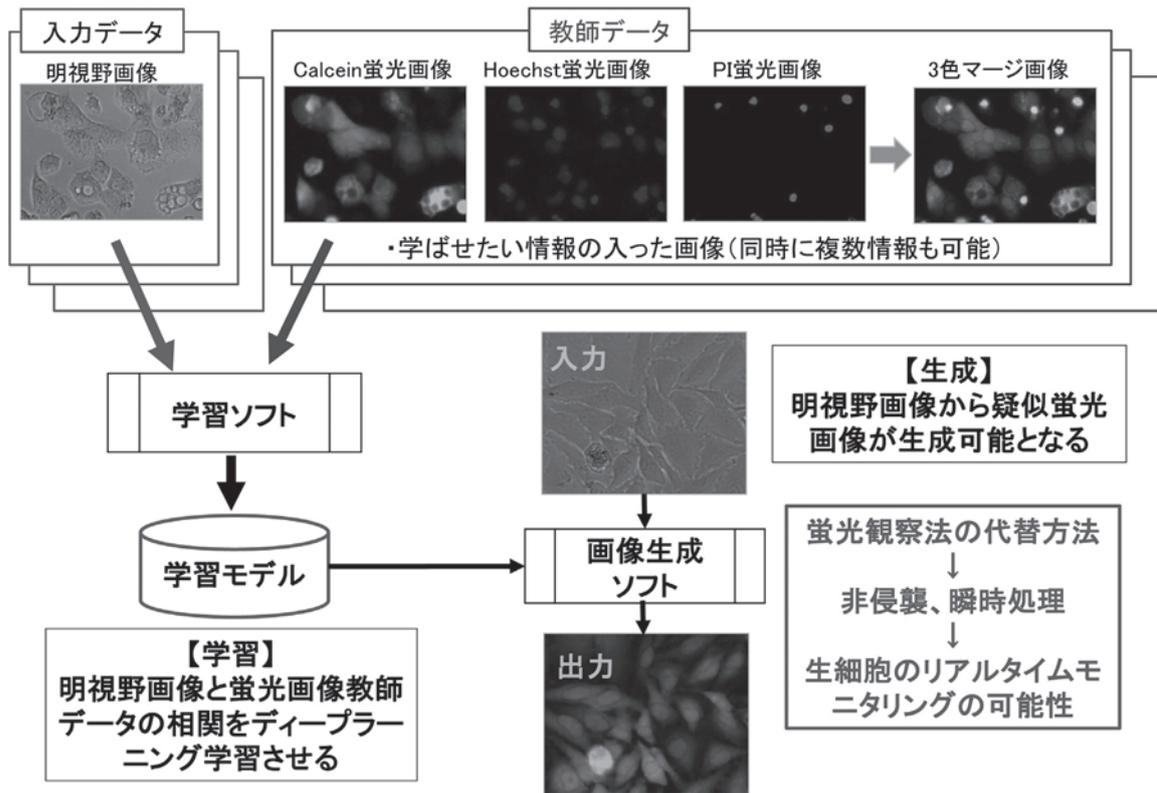


図3 ディープラーニングによる細胞の見える化技術の開発



ワークショップ 13 細胞死とオートファジー

モデレーター 櫻井 宏明 (富山大学大学院医学薬学研究部)
富田 章弘 ((公財) がん研究会がん化学療法センター)

がん細胞の脆弱性を薬剤で制御しがん細胞を選択的に死滅させるというコンセプトは、がん分子標的治療法の開発における基本戦略となっている。なかでも多くのがんで異常の認められる細胞増殖シグナル、細胞周期、タンパク質合成・分解などの制御機構と、細胞生死との関係についての知見は、依然として、新たな分子標的や創薬コンセプトを生み出す土壌として重要な役割を担っている。本ワークショップでは、がん細胞選択的に細胞死を誘導する薬剤やコンセプトに関し、以下の5つの演題が発表された。

杉浦 (近畿大学薬学部) らは、独自に単離したERKシグナル調節剤ACA-28が、DUSPs制御を介してERK高活性がん細胞選択的に細胞死を誘導することを報告した。ERK/MAPシグナル経路は、多くの臨床がんにおいて恒常的な活性化が報告されているが、ACA-28はERKの高活性を示すメラノーマ細胞や乳がん細胞等に対して、ERK依存的細胞死を誘導した。このメカニズムには、ERKを選択的に脱リン酸化するDUSPsの発現制御が関与しており、DUSPsのノックダウンによってERK活性化細胞選択的に細胞死が誘導されることが示された。以上の実験結果等から、ERKの過剰な活性化を標的としたERK依存的細胞死誘導法が、がん治療戦略の新たな選択肢となり得ることが考えられた。

横山 (富山大学大学院医学薬学研究部) らは、現在臨床試験中のCDK2/9阻害剤dinaciclibについて、BAKを介した抗腫瘍効果を見出し、新たな併用療法の可能性について報告した。実際、dinaciclibを悪性黒色腫細胞に処理すると、

細胞周期の停止に加え、MCL1発現低下とBAK活性化を伴うアポトーシスが誘導された。一方、BRAF阻害剤vemurafenibやMEK阻害剤trametinib、CDK4/6阻害剤palbociclibは、BAXを介したアポトーシスを誘導した。そして、これらBAXを活性化する薬剤とdinaciclibとを併用すると、強い細胞増殖抑制効果が得られることが示された。以上の実験結果等から、薬剤のBAX/BAKの嗜好性を明らかにすることで、BAX/BAKをそれぞれ活性化する2種の薬剤の新規併用療法の開発につながる可能性が考えられた。

森本 (武田薬品工業株式会社) らは、がん細胞株およびマウスxenograftモデルにおける新規プロリルtRNA合成酵素(PRS)阻害剤の抗腫瘍作用について報告した。がん細胞においてタンパク質翻訳・合成が亢進していることなどからPRSに着目し、プロリン拮抗型阻害剤のハロフギノンとは異なる、ATP拮抗型の新規低分子PRS阻害剤を探索同定した。この阻害剤は、感受性を示す細胞においてはリン酸化GCN2を増加させ細胞死を誘導すること、また、マウスxenograftモデルにおいても腫瘍内リン酸化GCN2を誘導し腫瘍増殖を抑制することが示された。さらに、いくつかのPDXモデルにおいても抗腫瘍効果が確認され、PRS阻害剤が抗がん剤となる可能性が示された。

坂本 (東京大学医科学研究所) らは、隣がん細胞において、低酸素誘導性転写因子HIF-1の活性化分子Mint3が、HIF-1依存的にユビキチンリガーゼSKP2の mRNAレベルを上昇させ、SKP2

による細胞周期抑制因子p21、p27のタンパク質分解を促進することを見出した。実際、膵がん細胞においてMint3をノックダウンするとp21やp27が増加し、細胞増殖の低下や細胞周期のG0/G1期の割合の増大、また、in vivoにおいては抗がん剤耐性や造腫瘍能の著しい低下が観察された。さらに、データベースを用いた解析から、Mint3の高発現は膵がん患者の予後不良と相関することが明らかにされた。以上の結果等から、Mint3は膵がん治療の標的分子となる可能性が考えられた。

梅野（大阪市立大学大学院）らは、リソソーム阻害剤chloroquineが、オートファジー阻害を通じて、がん幹細胞制御に有効な分子標的薬となる可能性について報告した。具体的には、胃がん細胞株OCUM-12を用い、栄養飢餓や低酸素状態でSide Population (SP) 細胞が増加すること、また、このSP細胞の増加がchloroquineによって抑制されることが示された。さらに、SP細胞分画をソーティングしSP細胞におけるLC3-IIの高発現を認めるとともに、chloroquineがSP細胞に対して増殖抑制効果を有することが示された。以上の結果等から、ストレス状態におけるがん幹細胞の生存においてはオートファジーが関与しており、chloroquineはがん幹細胞制御に有効である可能性が考えられた。

以上のように、本セッションでは、がん細胞選択的に細胞死を誘導する試みについて興味深い研究結果が報告された。こうした新たなコンセプトに基づいた標的や薬剤に関する成果が、有効な分子標的治療法の開発につながっていくことを期待したい。

第23回日本がん分子標的治療学会学術集会



優秀ポスター賞

E1A発現細胞選択的細胞死を誘導する JBIR-140の作用機構解析

高瀬 翔平

理化学研究所 ケミカルゲノミクス研究グループ
(現：東京薬科大学 生命科学部)

この度は、第23回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞を頂き、大変光栄に存じます。会長の西尾和人先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会の諸先生方に心から感謝申し上げます。受賞対象研究は「E1A発現細胞選択的細胞死を誘導するJBIR-140の作用機構解析」です。

植物や微生物が生産する二次代謝産物の中には、非常に強力で選択的な生理活性を示す化合物が数多く存在します。その作用機構を解明することは創薬開発に重要なだけでなく、バイオプローブとして有効活用するためにも非常に意義ある研究課題です。しかし、化合物の標的同定は、その構造の複雑さや相互作用の多様性ゆえに非常に困難であり、迅速かつ効率的に生理活性物質の標的同定を行う手法の確立が望まれています。そこで、我々は異なる3種類の網羅的解析アプローチ（1: トランスクリプトーム解析、2: ゲノムワイドshRNAライブラリーを用いたノックダウンスクリーニング、3: 化合物ビーズを用いた化学生物学的アプローチ）を用いることによって生理活性物質の作用機構を解明することを目的にしました。

Thioviridamide及びその誘導体JBIR-140 (Prethioviridamide) は、複数のチオアミド結合を有する非常にユニークな構造のRiPPs (Ribosomally synthesized and post-translationally modified peptides) であり、アデノウイルス由来がん遺伝子E1Aを発現した細胞特異的にアポトーシスを誘導する化合物として単離されまし

た。他にも様々ながん細胞株の細胞死を誘導する非常に興味深い生理活性物質ですが、その細胞死に関わるメカニズムは全くわかっていませんでした。そこで、我々は前述した多面的アプローチによりJBIR-140の作用機構について研究を行うことにしました。

その結果、JBIR-140がミトコンドリア呼吸鎖 complex Vに直接結合し、その活性を阻害することでGCN2の活性化を介した統合ストレス応答を誘導していることを明らかにしました。さらに、E1A発現細胞では統合ストレス応答遺伝子の発現が亢進され、complex V阻害に感受性を示すことが明らかとなりました。今後、complex V阻害がどのようにして統合ストレス応答を誘導するのか詳細な解析を目指します。

最後に、本研究は、明治大学農学部 久城哲夫准教授、理化学研究所ケミカルゲノミクス研究グループ 吉田稔グループディレクター、松本健専任研究員のご指導、ご助言のもと、共同研究者である産業技術総合研究所最先端バイオ技術探求グループ 新家一男グループ長、理化学研究所ケミカルバイオロジー研究グループ 長田裕之グループディレクター、理化学研究所生命分子解析ユニット 堂前直ユニットリーダーなどの多くの皆様方のご協力のもとで行われたものであります。この場をお借りして、心より感謝申し上げます。このような荣誉ある賞を頂きましたことは、今後の研究の大きな励みとなります。これを機に一層研究活動に邁進して参りますので、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どうぞ宜しくお願い申し上げます。

第23回日本がん分子標的治療学会学術集会



優秀ポスター賞

EGFR変異陽性肺癌に対するオシメルチニブへの治療抵抗性の機序解明と克服法の開発

谷口 寛和

長崎大学病院 呼吸器内科

この度は、栄誉ある「第23回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞」を賜り大変光栄に存じます。会長の西尾和人先生をはじめ、選考委員の先生方ならびに本学会の諸先生方に心より御礼申し上げます。

肺癌の代表的なDriver遺伝子変異であるEGFR変異陽性肺癌に対してオシメルチニブが有効であることが臨床試験で示されました。しかしながら約20%の症例では腫瘍縮小を得ることができず、また腫瘍が縮小する症例においても完全奏効を得られることは極めて稀であり腫瘍の一部が治療抵抗性を示し残存します。我々は薬物療法で根治的な治療効果を得るためには、治療抵抗性細胞の生存機序の解明や克服が必要と捉え研究を進めました。

EGFR変異陽性肺癌細胞株におけるオシメルチニブ抵抗性細胞の蛋白解析を行ったところ、AXL蛋白を始め、複数の受容体型チロシンキナーゼの活性化が見られることを発見しました。そこでバイパスシグナルを介してオシメルチニブ存在下でも細胞が生存していることが考えられたためsiRNAを用いてこれらの蛋白をknockdownしオシメルチニブの治療効果を検討いたしました。その結果、AXLをknockdownした条件下においてオシメルチニブの治療効果が増強することが示されたためこの機序についてシグナル解析を行ったところ、オシメルチニブ治療抵抗性細胞ではMAPK経路の下流に存在するSPRY4を介したnegative feedbackによりAXLが活性化し、AXLがEGFR、HER3と結合すること

で生存シグナルを維持していることが示されました。またAXLの蛋白発現が高いEGFR変異陽性肺癌細胞ではAXLを介した治療抵抗性が起こりオシメルチニブの効果が乏しくなることや、臨床においてAXLが高発現しているEGFR変異陽性肺癌症例ではオシメルチニブやEGFR阻害薬の効果が乏しいことが明らかとなりました。

そこでAXLが高発現しているEGFR陽性肺癌においてオシメルチニブとAXL阻害薬の併用療法の効果について検討するため*in vitro*、またPatient Derived Xenograft; PDXを含む*in vivo*の実験を行いました。その結果、オシメルチニブ単独で治療するよりもAXL阻害薬と併用することで高い治療効果を得られ、治療抵抗性細胞の出現を抑制することが示されました。

今後は、実地臨床でのEGFR変異陽性肺癌におけるAXLが高発現している症例における臨床背景やEGFR阻害薬の効果について大規模なコホートで集積を行い、AXL阻害薬の臨床応用を進めていきたいと考えております。

最後になりましたが、本研究は金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科の矢野聖二教授、京都府立医科大学呼吸器内科の山田忠明先生ならびに同研究室の皆様、長崎大学病院呼吸器内科の皆様のご指導、ご鞭撻及び多数の共同研究者の皆様のご協力のもと行うことができました。この場をお借りして心より感謝申し上げます。

第23回日本がん分子標的治療学会学術集会



優秀ポスター賞

進行性神経芽腫におけるβ1インテグリン不活性化に基づくN-Mycタンパク質分解誘導

笹田 学

東京理科大学 薬学部

この度は、第23回日本がん分子標的治療学会学術集会 優秀ポスター賞を頂き、本学術集会会長の西尾 和人 先生をはじめ、選考委員の皆様、本学会の皆様から心から感謝申し上げます。大学や病院、製薬企業をはじめとした様々な業界、様々な領域で先駆的ながん研究をなされている先生方が数多く参加されている本学会で、このような栄誉ある賞を頂きましたことは身に余る光栄です。

本会にて、私はβ1インテグリンを不活性化するペプチドFNIII14が、進行性神経芽腫で高発現が認められるN-Mycタンパク質の分解を誘導し、がん悪性形質を低下誘導することを報告しました。

N-Myc, L-Myc, c-mycからなるMycファミリータンパク質 (Myc) は正常細胞において、生存、増殖、代謝などに関わる転写因子として知られている一方、多様ながんで高発現が認められ、がん細胞の過剰増殖、薬剤耐性をはじめとした多様ながん悪性形質発現に関与することが報告されています。例えば、代表的な小児がんとして知られる神経芽腫において、N-MycをコードするMYCN遺伝子の増幅が認められる患者は予後が非常に悪いため、最大の予後決定因子として知られており、MYCN/N-Mycを標的とした治療薬の開発が望まれていました。

一方、我々は細胞-基質間接着を介した病態制御について研究しており、細胞外マトリックスタンパク質として本来インテグリンを介した細胞接着の足場を提供するフィブロネクチン分子

内から、β1インテグリンを不活性化し、細胞接着を抑制するペプチドFNIII14を見出し、FNIII14がβ1インテグリン不活性化作用に基づいて細胞機能に様々な影響を与えることを報告してきました。本成果は先行研究の裏付け実験をしていた中で、偶然見つけた現象について研究を進めたものになります。

進行性神経芽腫細胞をFNIII14処理したところ、β1インテグリン不活性化に基づき、① Aktシグナルの抑制、② Aurora Aタンパクレベルの抑制、③ Fbxw7タンパクレベルの亢進を介して、N-Mycのユビキチン・プロテアソーム分解を効率的に促進しました。さらには、進行性神経芽腫細胞の足場非依存的増殖能や浸潤能といったがん悪性形質低下を誘導し、神経芽腫移植病態モデルにおいて腫瘍抑制効果を示しました。これらのことから、FNIII14によるβ1インテグリンの不活性化は進行性神経芽腫の新規治療法として期待されます。

本研究にあたり多大な御指導、御鞭撻を賜りました、元東京理科大学 薬学部 深井文雄 教授、山口東京理科大学 薬学部 伊豫田拓也 准教授、ならびに、御懇意な助言を賜りました千葉県がんセンター 遺伝子診断部 横井左奈 部長、研究所 末永雄介 研究員、本研究を共に進めてきた元東京理科大学 薬学部 分子病態学研究室の皆様がこの場を借りて謹んで御礼申し上げます。

今後は学位を取得し、新たな環境で研究を進めることとなりますが、受賞に恥じないように一層邁進して参りますので、本学会の皆様におかれましては、今後とも御指導、御鞭撻を賜りますようどうぞ宜しくお願い申し上げます。



優秀ポスター賞

Bet1は浸潤性乳がん細胞においてコレステロール依存的にMT1-MMPと相互作用し、細胞外基質分解を促進する

井上 弘樹

東京薬科大学 生命科学部 分子細胞生物学研究室

この度は、第23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ポスター賞を賜り、誠に光栄に存じます。学術集会会長 西尾和人先生をはじめ、本学会関係の諸先生方に深く御礼申し上げます。

がんの転移は、様々な治療法の開発が進んだ今日でも、予後不良をもたらす主要原因であり、多くの人々にとって「がんは怖い病気である」と感じさせる理由になっています。我々は、このがん細胞の転移・浸潤機構について、分子細胞生物学の立場からそのメカニズムを解明し、治療標的となる分子を同定することを目指して研究を進めています。がん細胞の浸潤では、基底膜を分解する活性をもつ細胞外基質分解酵素MT1-MMPが重要な役割を果たします。今回の研究では、このMT1-MMPを浸潤突起（細胞外基質分解を行う細胞膜サブドメイン）に輸送する浸潤性がん細胞特異的な機構を発見し、その分子メカニズムの一端を明らかにしました。

今回注目したBet1は膜輸送の最終段階で輸送小胞と標的膜の膜融合を引き起こすSNAREタンパク質の一つです。ヒトゲノムに存在する39種すべてのSNAREの発現の有無を浸潤性乳がん細胞株で解析し、発現が認められた36種について dominant-negative変異体を用いたスクリーニングを行い、細胞外基質分解に関わるSNAREとしてBet1を同定しました。Bet1の発現抑制や

CRISPR-Cas9による遺伝子破壊により細胞外基質分解と細胞表面へのMT1-MMPの輸送が有意に抑制されました。逆に、Bet1の過剰発現はこれらを亢進しました。Bet1は通常、小胞体ーゴルジ体間の輸送で働くSNAREですが、浸潤性乳がん細胞ではそれに加え、後期エンドソームや細胞膜にも局在し、そこに局在する他のSNAREと共にMT1-MMPの輸送に参与することを明らかにしました。さらに、コレステロールの除去やコレステロールに富む膜ドメインを形成するcaveolin-1の発現抑制によりBet1とMT1-MMPがコレステロール依存的に相互作用することを見出しました（図）。

今回の発見で最も重要な点は、MT1-MMPが浸潤性乳がん細胞特異的にBet1と相互作用し、Bet1に本来とは違う輸送経路での機能を付与している点にあると考えています。すなわち、この点が浸潤性がん細胞特異的な分子標的薬の開発につながる可能性を秘めていると考えます。

最後に、研究の機会を与えてくださいました東京薬科大学教授 多賀谷光男先生、本研究の推進に尽力してくれた研究室のメンバー、共同研究者の佐々木研究所 山口英樹先生にこの場を借りて心から感謝いたします。また、今回の受賞を励みとして、今後ともがんの基盤研究を進めてまいります。本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宜しくお願い申し上げます。

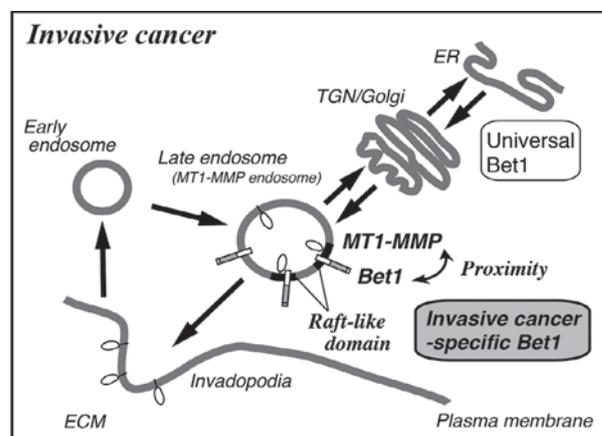


図 Bet1によるMT1-MMPの浸潤突起への輸送

第23回日本がん分子標的治療学会学術集会



優秀ポスター賞

核酸抗癌薬を目指した新規腫瘍抑制型miRNAの探索

玄 泰行

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子細胞遺伝分野

この度は、『第23回日本がん分子標的治療学会学術集会 優秀ポスター賞』を受賞させて頂き、誠にありがとうございます。会長の西尾和人先生、選考委員の先生方、本学会の諸先生方並びに関係者の皆様に深く感謝致します。

受賞対象の研究は、「核酸抗癌薬を目指した新規腫瘍抑制型 miRNA の探索」です。miRNAは複数の標的遺伝子の発現を抑制する機能を持つ20-25塩基程度のノンコーディングRNAですが、近年、アンチセンス、siRNAをはじめとする核酸医薬品の開発が進み。現在までに9種類が承認を受け、さらに多くの核酸医薬品が臨床試験に進んでいます。当研究室ではこれまでにmiRNAライブラリーを用いて腫瘍抑制型miRNAを精力的に探索し、現在、*miR-634*、*miR-3140*については製剤化を目指して製薬会社と共同研究を進めている次第です。

一方、miRBaseに登録されるmiRNAは年々増加し、現在2654種類の成熟型miRNAが登録され（miRBase v22）、本研究はその大部分を網羅する2565種類のmiRNAを用いて、癌細胞及び非腫瘍細胞に対する増殖抑制効果を新たにスクリーニングし、*miR-X* (lab name)を見出しました。発現アレイ及びデータベースから標的を絞り、*miR-X*は*BRD4*のコーディング領域、*FRAT2*及び*CREBBP*の3' UTRを直接標的として発現を抑制し、MYC経路及びWNT/ β -catenin経路を抑制すること、さらにこの併用効果はWNT/ β -cateninシグナルが活性化している癌細胞において著明であることを示しました。また、*miR-X*

が*BRD4*のコーディング領域を標的とすることから*BRD4-NUT*融合遺伝子の発現も抑制することを見出しました。*BRD4-NUT*融合遺伝子は希少難治癌NUT正中線癌のドライバーです。NUT正中線癌細胞株Ty-82の皮下移植モデルにおいて、*miR-X*の局所投与は腫瘍抑制効果を示すことができました。

miRNAが多数の標的遺伝子を持つことによる正常細胞への影響、他の癌種におけるマウスモデルの検証など、*miR-X*についての検討課題は多く残されていますが、本発表の結果から*miR-X*は核酸抗癌薬のシーズとしての可能性を示しました。また、核酸創薬においてはドラッグデリバリーシステム、ヌクレアーゼ耐性を高めるための核酸修飾・構造改変など様々な特有の課題がありますが、既存の抗癌薬・分子標的治療薬とは異なる新たな作用機序の治療薬であり、その開発に貢献したいと考えております。

最後になりましたが、本研究は東京医科歯科大学難治疾患研究所分子細胞遺伝分野において、稲澤譲治教授のご指導、ご助言のもと進めた研究です。ご指導いただいた先生方、ご協力いただいた研究室の皆様にも、この場をお借りして深く御礼申し上げます。



優秀ポスター賞

EGFR阻害剤は胃がん薬剤抵抗性に寄与するCD44v発現細胞の増殖を抑制し、イリノテカンの治療効果を増強する

馬島 哲夫

(公財)がん研究会 がん化学療法センター 分子生物治療研究部

このたびは、第23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、たいへん光栄に存じます。本大会長の西尾先生を筆頭に、運営に関わられた先生方、選考委員の先生方、ならびに本学会の諸先生方に心より御礼申し上げます。

腫瘍組織は多様ながん細胞によって構成され、こうしたがん細胞の不均一性が、治療抵抗性の一因となることが明らかになってきました。特に、高い自己複製能や幹細胞性を示すがん幹細胞は、がんの再発に寄与する可能性が示唆されています。しかし、薬物療法初期における治療抵抗性に、がん幹細胞がどの程度寄与するのか、あるいは、薬物療法後初期に残存するがん細胞分画がどのような特徴を有するか、については明確ではありません。私どもは、胃がん患者腫瘍由来がん細胞を樹立し、胃がん幹細胞と報告されているCD44スプライシングバリエント (CD44v) 陽性細胞が、抗がん剤処理後に残存、濃縮されることを見出しました。他方、私たちは、各種制がん化合物でがん細胞を処理した際に生じる遺伝子発現変化を網羅したデータベースJFCR_LinCAGEを構築してきました (Mashima et al. Cancer Sci.2015)。このデータベースは、化合物の標的分子経路の予測に役立つと共に、既存薬の新しい用途の発見にも有効です。今回、この独自に構築したデータベースを用い、薬剤初期耐性に寄与する胃がんCD44v陽性細胞を標的とする薬剤を見出す目的で、

CD44v陽性細胞に特徴的な発現遺伝子群を低下させる候補化合物を電算的に抽出しました。さらに実験的な検証により、EGF受容体 (EGFR) 阻害剤が、CD44v陽性細胞を標的とすることを見出しました。また、*in vivo* において、EGFR阻害剤は、イリノテカン投与後の腫瘍組織におけるCD44vの発現上昇を抑え、抗腫瘍効果を増強しました。これらの解析から、胃がんの治療初期における薬剤耐性に、EGFR依存的なCD44v分子発現が寄与することが示唆されました。このような*in silico* 解析は、ドラッグ・リポジショニングによる新しい薬の用途の発見に有効と考えられます。私どもは、こうした解析を起点とし、がんの再発を防ぐ新たな治療法の開発につながる基礎研究を進めていく所存です。

本研究は、公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 分子生物治療研究部において、清宮啓之部長のご指導のもと進められました。特に、本発表の根幹であるEGFR阻害剤によるCD44分子発現の制御については、大学院生の岩崎里紗さんの精力的解析の成果です。また患者由来胃がん細胞は、消化器外科の熊谷厚志先生のご協力の元、研究助手の川田直美さんの尽力により樹立されました。更に、大学院生の川上隆兵くんの精力的な解析と所属研究室の方々のご協力が大きな推進力となりました。また研究遂行にあたり、消化器内科の山口研成部長による貴重な御助言を賜りました。本研究はこうした多くの方々のご協力の上で成り立っており、この場をお借りしまして心より感謝申し上げます。



優秀ポスター賞

ケモカイン受容体CCR4を標的とした制御性T細胞遊走阻害によるがん免疫療法の活性化

山本 真也

近畿大学薬学部化学療法学研究室

この度は、第23回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞を頂き、大変光栄に存じます。大会長の西尾和人先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会の諸先生方に心から感謝申し上げます。

今回、私は「ケモカイン受容体CCR4を標的とした制御性T細胞遊走阻害によるがん免疫療法の活性化」というタイトルで発表させて頂きました。制御性T細胞（Treg）は過剰な免疫反応を抑制することで生体の恒常性を維持している一方で、ワクチンにおける免疫応答をも抑制することが知られています。そのため、近年、ワクチンによる効果増強を目的にTregを標的としたアプローチが注目されています。ケモカイン受容体CCR4はTregに選択的に発現することから、我々はCCR4阻害剤を用いてTregの遊走を阻害することでワクチン効果を増強するアジュバントの開発を進めています。今回、ヒトおよびマウスの特異的なCCR4阻害剤であるCompound 22を用いて、そのアジュバント効果ならびにそのメカニズムの解析を行いました。モデル抗原としてOVAを筋肉内投与し、筋肉組織におけるCCR4のリガンドの発現について調べたところCD11b+CD11cのマクロファージがCCL22を産生していることが明らかとなりました。それに続いて、CCR4を発現するTregの筋肉組織への遊走が誘導されることを明らかとしました。そして、このTregの遊走はCompound 22の併用によって有意に抑制されました。また、Compound 22の併用投与により、OVAを取り込んだ樹状細胞の活性化マーカーである共刺激分子CD40やCD86、およびリンパ節へ

の遊走に関わるCCR7の発現上昇が示され、所属リンパ節へと遊走する樹状細胞の数が増大しました。さらに、Compound 22の併用投与はOVA特異的Th1、Th2、CTLの誘導を促進し、OVAを発現する腫瘍に対する抗腫瘍効果を示しました。以上のことから、CCR4はTregの筋肉組織への遊走に重要な役割を果たし、CCR4阻害剤はTregの筋肉組織への遊走阻害を介して、樹状細胞の活性化やリンパ節への遊走を促進することで抗原特異的免疫応答の増強や抗腫瘍効果を示すことを明らかとしました。これらの結果から、CCR4阻害剤はTregの遊走制御に基づく抗腫瘍効果を示すため、今後のがん治療に大きく貢献できる新規アジュバントになる可能性があると考えています。

最後となりましたが、本研究の遂行においてご指導いただいた近畿大学薬学部化学療法学研究室中山隆志教授、松尾一彦講師をはじめ当研究室の皆様がこの場をお借りして深く御礼申し上げます。今回ポスター賞を受賞させていただいたことは今後の研究の励みになるとともに身が引き締まる思いです。今後ともこれまで以上に日夜研鑽を積みたいと考えており、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に宜しくお願い申し上げます。



優秀ポスター賞

Y-box binding protein YB-1活性化シグナルを標的とした乳癌の内分泌治療耐性の新規克服治療

柴田 智博

九州大学大学院 薬学研究院 創薬腫瘍科学

この度は第23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「Y-box binding protein YB-1活性化シグナルを標的とした乳癌の内分泌治療耐性の新規克服治療」です。

乳癌の70-80%は内分泌治療に感受性ですが、持続的な内分泌治療に伴う耐性がんの出現は克服すべき大きな課題です。そのため、有効な耐性克服治療を創出することは乳癌治療の向上に必須です。

乳癌のオンコプロテインであるY-box binding protein 1 (YB-1) はCold Shock Domainを含む原始的な多機能制御因子であり、がんの多剤耐性獲得、増殖また細胞周期に重要な役割を担っています。また、YB-1はAKT、p70S6K、p90RSKによりリン酸化され核内へ移行することが報告されています。我々は乳癌においてYB-1がER α やHER2発現を変化させることにより内分泌治療抵抗性の獲得に関与することを発表しました (Shibata et al., Cancer Res., 2017)。本研究では、YB-1をリン酸化する経路に注目し、耐性克服の新たな治療法の創出へ貢献したいと考え検討を行いました。

我々が単離した内分泌治療抵抗性を示すFulvestrant耐性乳癌細胞は、YB-1リン酸化上昇とともにmTOR/AKT/p70S6Kシグナルの活性化を示しました。そこで、mTOR阻害薬の

Everolimusの感受性について検討しました。Everolimusは*in vitro*において耐性株において高感受性を示し、YB-1リン酸化を著明に抑制しました。さらに、EverolimusによりYB-1の核内移行が抑制されることが観察されました。次にYB-1のリン酸化が細胞の生存と関連するか明らかにするためYB-1恒常リン酸化変異体を作成し検討を進めました。野生型YB-1強制発現細胞はEverolimusに対し高感受性を示しましたが、YB-1恒常リン酸化体発現細胞はEverolimusに対し耐性を示しました。YB-1のリン酸化抑制効果と細胞の生存に関連があるか乳癌細胞株6株を用い検討を行ったところ、EverolimusによりYB-1リン酸化が抑制される細胞で特異的に高感受性を示しました。

Fulvestrant耐性乳癌細胞の乳腺同所移植治療モデルにおいても、Tamoxifen投薬では腫瘍体積に影響を与えませんでした。Everolimus投薬により腫瘍体積の有意な抑制効果が観察されました。腫瘍内のリン酸化YB-1発現について検討を行ったところ、Everolimus投与群の腫瘍内のリン酸化YB-1発現が著明に抑制されました。さらに、乳癌患者における内分泌治療の感受性とYB-1発現との関連について検討を行ったところ、内分泌治療後の再発巣においてYB-1、pYB-1発現が著明に増加していることが観察されました。

これらの結果より、YB-1リン酸化に関与するmTOR/AKT/p70S6Kシグナルを標的とすることが、乳癌の内分泌治療耐性を克服するために有効であることを示すことができました。今後はYB-1リン酸化を標的とした新たな乳癌治療薬の開発を進めていく予定です。

最後に本研究の遂行にあたりご指導・ご協力いただいた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、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23回日本がん分子標的治療学会学術集会



優秀ポスター賞

スフェロイド培養下におけるゴルジ体阻害剤M-COPAによる抗がん効果

大橋 愛美

(公財) がん研究会がん化学療法センター分子薬理部

このたびは、栄誉ある第23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ポスター賞をいただき、大変光栄に存じます。会長の西尾和人先生をはじめ、選考委員の先生方、学会理事長の中村祐輔先生、学会の諸先生方に心から感謝申し上げます。

今回私が発表した研究課題は、「スフェロイド培養下におけるゴルジ体阻害剤M-COPAによる抗がん効果」です。私は今までに、新規ゴルジ阻害剤M-COPA (2-methylcoprophilinamide) が、小胞輸送に重要なADPリボシル化因子1の活性化阻害を介し、受容体チロシンキナーゼ (RTK) の細胞表面発現を阻害し、RTK活性化ヒト胃・肺がんおよびEGFR-TKI耐性ヒト肺がん細胞に抗腫瘍性を示すことを報告してきました。一方M-COPAは、RTKに変異がない固形がんの一部に対しても抗腫瘍性を示しますが、その選択性を規定する機構は明らかになっていません。そこで本研究では、*in vivo*マウスゼノグラフトモデルにおいてM-COPAに高感受性を示すヒト胃がん細胞株MKN1のスフェロイド培養系を用い、抗がん機構の解析を試みました。

スフェロイドMKN1にM-COPAを処理すると、他の一般的な抗がん剤と異なり、薬剤感受性EC₅₀値より低濃度でスフェロイドが崩壊しました。この形状変化が抗がん機構に重要ではないかと考え、スフェロイドの形態維持に関わる細胞接着分子の細胞表面発現をFACS法にて探索したところ、スフェロイド崩壊濃度域のM-COPA処理により、細胞・細胞外マトリクス相互

作用に関わる特定のintegrinの細胞表面発現が低減することを見出しました。この分子の下流にあたる増殖・生存シグナルは、単層培養時に比べてスフェロイド培養時に活性化し、スフェロイド崩壊濃度域のM-COPA処理で抑制されました。

このintegrinが鍵なのかを検証する目的で各種インテグリンsiRNAを用いMKN1のスフェロイド形成能を評価したところ、このintegrinとその2量体パートナーintegrinの発現を抑制した場合のみ、MKN1はスフェロイド形成能を喪失しました。さらにこのintegrinの中和抗体処理によってもスフェロイドは形成できず、以上の結果から、ヒト胃がん細胞株MKN1のスフェロイド形成には特定のintegrinとECM間の接着が重要であり、M-COPAはインテグリンの細胞表面への輸送を阻害することによりスフェロイドを崩壊させ、抗がん効果を示すと考えられました。

最後になりますが、本研究は(公財)がん研究会がん化学療法センター分子薬理部に於いて、且慎吾部長のご指導、ならびに研究室の皆様のご協力のもとに行われたものです。また、共同研究者の東京理科大学椎名勇教授、北里大学広野修一教授、エーザイ(株)吉松賢太郎博士にご助言、ご協力をいただきました。この場をお借りして皆様に御礼申し上げます。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。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。

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
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 (がん研がんプレジジョン医療研究センター)

理事

任期3年 (2022年学術集会終了日まで)

間野 博行 (国立がん研究センター研究所)
宮園 浩平 (東京大学大学院医学系研究科)
川田 学 (微生物化学研究会微生物化学研究所)
西岡 安彦 (徳島大学大学院医歯薬学研究部)
永瀬 浩喜 (千葉県がんセンター研究所)
吉野 孝之 (国立がん研究センター東病院)
根東 攝 (中外製薬株式会社)

任期2年 (2021年学術集会終了日まで)

長田 裕之 (理化学研究所環境資源科学研究セ)
内藤 幹彦 (国立医薬品食品衛生研究所遺伝子医薬部)
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)
中村 祐輔 (がん研究会がんプレジジョン医療研究セ)
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1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)

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 (2019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 (東大定量研)
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)
伊藤 心二 (九大院医)
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 (京大院医)
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)
薄井 紀子 (慈恵医大第三病院)
内海 健 (九大院医)
衣斐 寛倫 (愛知県がんセ研)
大石 智一 (微化研)
大岡 伸通 (医薬品食品衛生研)
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 斉 (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 (日本大薬)
片山 量平 (がん研化療セ)
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)

後藤 典子 (金沢大がん進展制御研)
 近藤 英作 (新潟大院医歯学総合)
 根東 攝 (中外製薬)
 近藤 科江 (東工大大院生命理工)
 近藤 亨 (北大遺伝子病制御)
 近藤 豊 (名大院医)
 済木 育夫 (富山大和漢医薬学総合研)
 酒井 敏行 (京都府立医科大院医)
 櫻井 宏明 (富山大院医薬)
 佐々木康綱 (昭和大医)
 佐治 重衡 (福島県立医大)
 佐藤 靖史 (東北大加齢医研)
 佐谷 秀行 (慶應大医)
 柴田 浩行 (秋田大医)
 島田 安博 (高知医療セ)
 嶋本 顕 (広島大院医歯薬学総合)
 清水 史郎 (慶應大理工)
 執印 太郎 (高知大医)
 周東 智 (北大院薬)
 調 憲 (群馬大院医)
 新家 一男 (産総研)
 末岡榮三朗 (佐賀大医)
 杉尾 賢二 (大分大医)
 杉町 圭史 (九州がんセ)
 杉本 芳一 (慶應大薬)
 清木 元治 (金沢大医)
 清宮 啓之 (がん研化療セ)
 関戸 好孝 (愛知県がんセ研)
 瀬戸 加大 (久留米大医)
 曾和 義広 (京都府立医大院)
 高井 信治 (小野薬品工業)
 高橋 俊二 (がん研有明病院)
 高橋 健 (協和発酵キリン)
 田代 悦 (慶應大理工)
 田中 真二 (東医歯大院)
 田中 伸哉 (北大院医)
 田中 文啓 (産業医大)
 谷口俊一郎 (信州大医)
 谷口 維紹 (東大生産技術研)
 田沼 靖一 (東京理科大薬)
 田原 秀晃 (東大医科研)
 田原 栄俊 (広島大院医歯薬保健)
 田村 友秀 (聖路加国際病院)
 旦 慎吾 (がん研化療セ)
 照井 康仁 (がん研有明病院)
 戸井 雅和 (京大院医)
 富樫 謙一 (ロシユ・ダイアグノスティックス)
 富田 章弘 (がん研化療セ)
 内藤 幹彦 (医薬品食品衛生研)
 直江 知樹 (名古屋医療セ)
 中川 和彦 (近畿大医)
 永澤 秀子 (岐阜薬科大学創薬化学)
 中城 公一 (愛媛大院医)
 永瀬 浩喜 (千葉県がんセ研)
 中村 浩之 (東工大科学技術創成)
 中村 祐輔 (がん研 CPMセ)
 中森 正二 (大阪医療セ)
 西尾 和人 (近畿大医)
 西岡 安彦 (徳島大院医歯薬)
 西田 升三 (近畿大薬)
 西谷 直之 (岩手医大薬)
 軒原 浩 (徳島大院医歯薬)
 野口 耕司 (横浜薬科大)
 萩原 真二 (富士フィルム)
 橋本 祐一 (東大定量研)
 長谷川 慎 (長浜バイオ大バイオサイエンス)
 畠 清彦 (国際医療福祉大学三田病院)
 馬場 英司 (九大院医)
 浜本 隆二 (国立がん研究セ研)
 早川 洋一 (東京理科大薬)
 原 隆人 (武田薬品工業)
 日浅 陽一 (愛媛大院)
 平岡 真寛 (和歌山医療セ)
 福島 慶子 (全薬工業)
 藤田 直也 (がん研化療セ)
 藤本 直浩 (産業医大医)
 藤谷 幹浩 (旭川医科大)
 藤原 康策 (第一三共)
 藤原 康弘 (国立がん研究セ中央病院)
 古川 龍彦 (鹿児島大院医歯学総合)
 堀江 重郎 (順天堂大院医)
 堀中 真野 (京都府立医大院医)
 馬島 哲夫 (がん研化療セ)
 松井 順二 (エーザイ)
 松島 綱治 (東大院医)
 松原 麻理 (アストラゼネカ)
 松本 陽子 (崇城大院)
 間野 博行 (国立がん研究セ研)
 水上 民夫 (長浜バイオ大バイオサイエンス)
 南 陽介 (国立がん研究セ東病院)
 三森 功士 (九大別府病院)
 宮澤 恵二 (山梨大院医学工学総合)
 宮園 浩平 (東大院医)
 宮寺 和孝 (大鵬薬品工業)
 向田 直史 (金沢大がん進展制御研)
 迎 寛 (長崎大病院)
 村上 雄一 (聖マリア健康科学研)
 百瀬 功 (微化研)
 森 正樹 (九大院医)
 薬師神芳洋 (愛媛大医)
 八代 正和 (大阪市大院)
 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istol・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)
小野 真弓 (九州大学大学院薬学研究院)
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 聰 (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)
山口 俊晴 (がん研究会 有明病院)

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
令和元年6月15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. 役員等の任期は、別に規定のない限り、前回の年次学術集会最終日の翌日より起算し、任期満了年の学術集会最終日までとする。

第9条（会費）

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

第10条（会議および委員会）

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

第11条（会計年度）

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

第12条（会則の改正）

1. 本会の会則の改正は、理事会の議決とその後に開催される評議員会の承認に基づいて行われる。
2. 細則は理事会の議決により立案し、もしくは修正することができる。

第13条（役員の定年）

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

第14条（会の解散）

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13,000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