

JAMTTC News Letter

No.26-2

August, 2022

トピックス (P3参照)

1. 第27回学術集会は佐賀で
2. 第18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 (2023年1月17日)
3. 2022年度研究奨励賞を募集します

患者に届ける
がん研究

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



日本がん分子標的治療学会

Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer

目次

巻頭言	2
日本がん分子標的治療学会Information	3
第27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：承認されたがん分子標的治療薬一覧 2022	5
第26回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて	10
2021年度 鶴尾 隆賞を受賞して	11
2021年度 研究奨励賞授与される	13
第26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	18
サマリー	
基調講演	28
特別講演	30
教育講演1	32
教育講演2	34
教育講演3	36
教育講演4	38
Year in Review 1	40
Year in Review 2	41
Year in Review 3	43
シンポジウム1	44
シンポジウム2	48
シンポジウム3	50
シンポジウム4	52
ワークショップ1	57
ワークショップ2	59
ワークショップ3	61
ワークショップ4	65
ワークショップ5	67
ワークショップ6	69
ワークショップ7	71
ワークショップ8	74
ワークショップ9	76
ワークショップ10	78
ワークショップ11	81
ワークショップ12	83
ワークショップ13	85
ワークショップ14	87
ワークショップ15	89
女性科学者シンポジウム賞を受賞して	91
ポスター賞	92
設立趣意書（がん分子標的治療研究会）	108
日本がん分子標的治療学会 役員	109
日本がん分子標的治療学会 会則	112

会員状況

(2022年8月22日現在)

名誉会員：	25名	
個人会員：	843名	
学生会員：	104名	
法人会員：	17社	(登録会員 270名)
合計	1,242名	

巻頭言

理事長 吉田 稔

理化学研究所環境資源科学研究センター
東京大学大学院農学生命科学研究科

第26回日本がん分子標的治療学会学術集会が2022年6月29日から7月1日にかけての3日間、「患者に届けるがん研究」をテーマに金沢市の石川県立音楽堂で開催されました。記録的に早い梅雨明けによる猛暑と新型コロナウイルス感染症の状況が懸念される中、久々の完全オンラインでの学術集会でしたが400名を超える方々が現地に集まり、熱い議論が交わされたすばらしい会になりました。講演会場やポスターの前で足を止め、普段会えない先生方とface to faceで直接議論できることのありがたさを改めて実感しました。テーマに相応しい魅力的なプログラム、駅直結の便利な会場をご準備下さった矢野聖二会長と関係者の先生方に深く御礼申し上げます。

昨年6月に中村祐輔前理事長よりバトンを受け取り、分子標的治療という成長期の真ただ中にある研究分野をどのように発展させるか、さまざまな先生方と議論を重ねてきました。その中であらためて「連携と多様性」の重要性を認識しています。「患者に届けるがん研究」を行うためには、医学、薬学、化学、工学など異分野との連携がきわめて重要ですが、今回の基調講演をお引き受けいただいた大島正伸先生には、従来の遺伝子変異動物研究にオルガノイドやナノ計測技術（バイオSPM）を組み合わせた最先端の分野融合研究をご紹介いただきました。また、鶴尾隆賞を今回受賞された三森功士先生の受賞講演では、消化器がんの多様性理解に進化理論が見事に適用できることが示され、大きな感銘を受けました。さらに多様性の観点からは、本学会に初めて設立された男女共同参画委員会主催のシンポジウムが開催され、活躍する女性科学者の成果を拝聴する機会が得られたことは理事長として大きな喜びでした。特にダイバーシティ・エクイティ・インクルージョン活動取り入れた企業は、そうでない企業に比べて事業業績が統計的に高いという事実を知り、がん研究分野の競争力強化においても男女共同参画の重要性を確認できたことは大変有意義でした。

感染症に続いてウクライナ戦争とそれによるエネルギー価格と物価の高騰など、社会情勢も先行き不透明ではありますが、学会員の皆さまには、一歩先を見据えた優れた分子標的に多様な技術やモダリティを連携させ、是非とも「患者に届けるがん研究」を推進していただきますようお願いいたします。

令和4年7月(2022年)

日本がん分子標的治療学会 *information*

1. 第27回日本がん分子標的治療学会学術集会は佐賀で

第27回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2023年6月21日（水）～6月23日（金）に木村晋也会長のもと、佐賀市文化会館を会場として開催されます（4頁参照）。

2. 第18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18回TRワークショップ「-がん分子標的療法耐性と克服戦略：2023アップデート-」を、実行委員長の南陽介先生のもと、2023年1月17日（火）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. 2022年度研究奨励賞を募集します

分子標的治療の研究分野において、優れた成果を挙げつつある若手研究者を対象とする研究奨励賞を募集します。詳細はホームページの募集要項にてご確認ください。

本学会では、男女共同参画委員会を設置して男女共同参画を推進しています。若手女性研究者の積極的な応募を期待します。

4. ホームページをご利用下さい

当学会のホームページでは、今後の予定、過去の学術集会での演題一覧、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/>

◆ 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27回日本がん分子標的治療学会学術集会のお知らせ

第27回日本がん分子標的治療学会学術集会

会長 木村 晋也

佐賀大学医学部

第27回 日本がん分子標的治療学会学術集会のお世話させていただきます佐賀大学の木村晋也でございます。歴史ある本学会の会長を仰せつかりましたこと、身に余る光栄に存じます。皆様に心よりお礼申し上げます。

会期は来年、2023年6月21日水曜日から23日金曜日の3日間です。会場は、佐賀市文化会館を予定しております。

今回は、がん分子標的治療の根源ともいえる「標的を射抜け！」をテーマに掲げ、コロナ渦以前の face-to-face の活発な議論に戻れることも祈りつつ学会の準備を進めております。基調講演には機能性ナノ磁性微粒子(通称半田ビーズ)の開発により、多岐にわたる研究開発を支えている東京医科大学の半田 宏 先生、特別講演には、T細胞を中心に世界の免疫研究を牽引する京都大学の河本 宏 先生をお迎えし、がん治療分野における最新の知見をご紹介いただく予定です。その他、前回学術集会で好評を博した女性科学者シンポジウムを含め、魅力的な学術プログラムを準備しております。

佐賀県は数年前に、旅行で行ったことが無い県ランキングで一位を獲得した県だそうです。この機会に是非お越しいただければ幸いです。

一年後の開催に向けて鋭意準備を進めておりますので、みなさまどうぞよろしくお願い致します。

第27回日本がん分子標的治療学会学術集会 開催要項

- テ — マ : 標的を射抜け！
会 期 : 2023年6月21日(水)～6月23日(金)
会 場 : 佐賀市文化会館(佐賀市日の出一丁目21-10)
事 務 局 : 佐賀大学医学部 内
〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島五丁目1番1号
TEL: 0952-31-6511 (代表)
演題募集期間 : 2023年1月初旬～2022年3月中旬

承認されたがん分子標的治療薬一覧 2022

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、それ以来これらの遺伝子の産物を標的とした抗がん剤の創薬が活発に進められてきました。1997年以降、その成果として、がん遺伝子産物をターゲットとする分子標的治療薬が多数登場しました。

さらにはがん遺伝子産物以外でも、エピジェネティクス、タンパク質修飾・分解・フォールディング、シグナル伝達、細胞周期、アポトーシスなど、がん生物学の貢献により解明された多様な発がん機構の鍵となる分子標的に対して、多数のがん分子標的治療薬が承認されています。

また2014年に最初の免疫チェックポイント阻害薬であるNivolumabが承認され、さらに2017年にはCAR-T細胞療法薬が承認されるなど、最近のがん免疫療法の成果には目を見張るものがあります。

現在日米で、総計149種のがん分子標的治療薬が承認されています（2022年8月11日時点）。調査結果を最初に報告した2010年9月6日時点では21種の薬剤が承認されていたことから、以降平均すると年間10剤を超えるペースで承認薬が増加していることがわかります。

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ています。

本一覧には、これまでに日米で承認されているがん分子標的治療薬について、一般名/商品名、モダリティー、標的分子、適応がん種、承認年の情報をまとめました。

本一覧にある149剤をモダリティーで分類すると、94剤が低分子医薬品（1剤のタンパク質結合タイプを含む）、47剤が抗体医薬品、1剤が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、1剤が可溶性T細胞受容体、6剤がCAR-T細胞療法薬となります。

なお本一覧には、抗体・可溶性T細胞受容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剤、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、有機ヒ素系薬剤、がん悪液質治療薬、放射性リガンド治療薬は含まれていません。またバイオシミラー、剤型変更薬も含まれていません。

標的別に見ると、全149剤の54%に相当する81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81剤のうち、12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)、Pertuzumab(37)、Trastuzumab emtansine(44)、Trastuzumab deruxtecan(110)、Margetuximab (129)はHer2を、Cetuximab(11)とPanitumumab(17)、Necitumumab(68)、Cetuximab saratolacan sodium (126)は上皮成長因子受容体（EGFR）を、Ramucirumab(50)はVEGF受容体（VEGFR）2を、Olaratumab(73)はPDGF受容体 α を、Amivantamab(136)はEGFR/MET（二重特異性）を抗原とします。

残りの69剤は低分子性のキナーゼ酵素阻害剤です。69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59剤のうち、41剤はBcr-Abl、Kit、EGFR、Her2、ALK、JAK、Btk、FLT3、NTRK、FGFR、CSF1R、PDGFRA、MET、RET、VEGFR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)、Pexidartinib (107)、Zanubrutinib (108)、Avapritinib (111)、Tirabrutinib (113)、Tepotinib (114)、Tucatinib (117)、Pemigatinib (118)、Capmatinib (120)、Selpercatinib (121)、Ripretinib (122)、Pralsetinib (127)、Tivozanib(132)、Infigratinib(138)、Mobocertinib(141)、Asciminib(143)、Pacritinib(147)）。

残る18剤のうち、13剤はセリン・スレオニンキナーゼ阻害剤であり、Temsirrolimus(21)、Everolimus(23)、Sirolimus protein-bound particles(144)はmTORを、Vemurafenib(30)、Dabrafenib(45)、Encorafenib(89)はBRAF（V600E変異）を、Trametinib(46)、Cobimetinib(65)、Binimetinib (90)、Selumetinib (116)はMEKを、

Palbociclib(60)、Ribociclib(75)、Abemaciclib(86)はCDK4/6を標的とします。

残る5剤のIdelalisib(55)、Copanlisib(85)、Duvelisib(95)、Alpelisib(104)、Umbralisib(130)はリン脂質キナーゼであるPhosphoinositide 3-kinase (PI3K)を標的とします。

全149剤の承認薬のうちキナーゼ標的薬以外の残り46%に相当する68剤のうち、35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、Tafasitamab-cxix/Monjuvi(124)、Loncastuximab tesirine-lpyl(134)はCD19を、Rituximab(1)、Ibritumomab tiuxetan(6)、Tositumomab(7)、Ofatumumab(25)、Obinutuzumab(48)はCD20を、Inotuzumab ozogamicin(83)、Moxetumomab pasudotox-tdfk(92)はCD22を、Brentuximab vedotin(31)はCD30を、Gemtuzumab ozogamicin(3)はCD33を、Daratumumab(67)、Isatuximab(115)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)、Dostarlimab(135)はPD-1を、Atezolizumab(72)、Avelumab(76)、Durvalumab(80)はPD-L1を、Dinutuximab(63)、Naxitamab(128)はGD2を、Elotuzumab(69)はSLAMF7を、Enfortumab vedotin-ejfv(109)はNectin-4を、Sacituzumab govitecan-hziy(119)はTROP2を、Belantamab mafodotin-blmf(125)はBCMAを、Tisotumab vedotin(142)はTissue factorを、Blinatumomab(58)はCD19/CD3(二重特異性)を、Nivolumab-relatlimab-rmbw(148)はPD-1とLAG-3を抗原とします。

また残りの33剤のうち2剤は、VEGF受容体/IgG抗体Fc融合タンパク質であるZiv-aflibercept(39)と二重特異性を有する可溶性T細胞受容体であるTebentafusp-tebn(145)です。

その他の31剤のうち25剤は低分子医薬品です。そのうち、10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)、Tucidinostat(139)、IDH2阻害剤のEzasidenib(82)、IDH1阻害剤のIvosidenib(91)、EZH2阻害剤のTazemetostat(112)です。低分子医薬品のその他の15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)、KRAS阻害剤のSotorasib(137)、HIF-2α阻害剤のBelzutifan(140)、HSP90阻害剤のPimipitesib(149)です。

抗体や可溶性T細胞受容体医薬品、低分子医薬品以外の残る6剤はCAR-T細胞療法薬であり、CD19を抗原とするTisagenlecleucel(84)、Axicabtagene ciloleucel(87)、Brexucabtagene autoleucel(123)、Lisocabtagene maraleucel(131)、BCMAを抗原とするIdecabtagene vicleucel(133)、Ciltacabtagene autoleucel(146)があります。

なお前回のNews Letter(No.26-1)のご報告(2022年2月)以降、Ciltacabtagene autoleucel(146)、Pacritinib(147)、Nivolumab-relatlimab-rmbw(148)、Pimipitesib(149)の4剤が新たに承認されています。

報告者：長浜バイオ大学・株式会社フロンティアファーマ
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(2022年8月11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, CCL, 血管炎性肉芽腫症	1997	2001
2	Trastuzumab/Herceptin ^{*1}	Her2 ^{**}	Her2陽性乳がん, 胃がん, 唾液腺がん, 大腸がん	1998	2001
3	Gemtuzumab ozogamicin/Mylotarg ^{*2}	CD33	AML (CD33陽性)	2000	2005
4	Alemtuzumab/Campath ^{*1}	CD52	CLL	2001	2014
5	Imatinib/Gleevec	Bcr-Abl/Kit ^{**}	CML, GIST (KIT陽性), ALL (フィラデルフィア染色体陽性)	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, 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫	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, 肝細胞がん	2004	2007
11	Cetuximab/Erbitux ^{*1}	EGFR ^{**}	大腸がん (KRAS/NRAS遺伝子野生), 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

	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
13	Azacitidine/Vidaza	DNMT	骨髄異形成症候群, AML, JMML	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, ALL (フィラデルフィア染色体陽性)	2006	2009
17	Panitumumab/Vectibix *1	EGFR **	大腸がん (KRAS 遺伝子野生)	2006	2010
18	Vorinostat/Zolinza	HDAC	CTCL	2006	2011
19	Decitabine/Dacogen	DNMT	骨髄異形成症候群	2006	Phase 1
20	Lapatinib/Tykerb	EGFR/Her2 **	乳がん (Her2 過剰発現)	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, 結節性硬化症	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, 腎細胞がん, 大腸がん (MSI-H/dMMR), 肝細胞がん, 非小細胞肺がん, 悪性胸膜中皮腫, 食道がん	2011	2015
29	Vandetanib/Caprelsa	Multi-kinases **	甲状腺腫瘍がん	2011	2015
30	Vemurafenib/Zelboraf	BRAF(V600E) **	メラノーマ (BRAF/V600E), ECD	2011	2014
31	Brentuximab vedotin/Adcetris *2	CD30	ホジキンリンパ腫 (CD30 陽性), 未分化大細胞リンパ腫, PTCL (CD30 陽性)	2011	2014
32	Crizotinib/Xalkori	ALK/ROS1 **	非小細胞肺がん (ALK/ROS1), ALCL (ALK 陽性), 炎症性筋線維芽細胞性腫瘍 (ALK 陽性)	2011	2012
33	Ruxolitinib/Jakafi	JAK1/JAK2 **	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 **	乳がん (Her2 陽性), 大腸がん (Her2 陽性)	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 **	甲状腺がん, 腎細胞がん, 肝細胞がん	2012	2020
43	Ponatinib/Iclusig	Bcr-Abl(T315I) **	CML, ALL (フィラデルフィア染色体陽性)	2012	2016
44	Trastuzumab emtansine/ Kadcyla *2	Her2 **	乳がん (Her2 陽性)	2013	2013
45	Dabrafenib/Tafinlar	BRAF(V600E) **	メラノーマ (BRAF/V600E), 甲状腺未分化がん (BRAF/V600E), 非小細胞肺がん (BRAF/V600E) [Trametinib 併用], 固形がん (BRAF/V600E) [Trametinib 併用]	2013	2016
46	Trametinib/Mekinist	MEK **	メラノーマ (BRAF/V600E/K), 非小細胞肺がん (BRAF/V600E), 甲状腺未分化がん (BRAF/V600E), 固形がん (BRAF/V600E) [Dabrafenib 併用]	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 (CD20 陽性)	2013	2018
49	Ibrutinib/Imbruvica	Btk **	MCL, CLL, WM, SLL	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 融合遺伝子陽性)	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, 肝細胞がん, 小細胞肺がん, 悪性胸膜中皮腫, 食道がん, 原発不明がん	2014	2014
54	Alectinib/Alecensa	ALK **	非小細胞肺がん (ALK 融合遺伝子陽性), ALCL (ALK 融合遺伝子陽性)	2015	2014
55	Idelalisib/Zydelig	PI3K **	CLL, FL, SLL	2014	Phase 1

	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
56	Pembrolizumab/Keytruda*1	PD-1	メラノーマ, 非小細胞肺癌, 頭頸部がん, 古典的ホジキンリンパ腫, MSI-H/dMMR/TMB H 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, 食道がん, 子宮内膜がん (MSI-H/dMMR), 皮膚がん, トリプルネガティブ乳がん	2014	2016
57	Nintedanib/Vargatef	Multi-kinases **	非小細胞肺癌	2014	2015
58	Blinatumomab/Blinxyto *5	CD19/CD3	ALL (フィラデルフィア染色体陰性)	2014	2018
59	Olaparib/Lynparza	PARP	卵巣がん・膵臓がん・乳がん (BRCA 遺伝子変異陽性), 前立腺がん (HRR 遺伝子変異陽性)	2014	2018
60	Palbociclib/Ibrance	CDK4/6 **	乳がん (HR 陽性 HER2 陰性)	2015	2017
61	Lenvatinib/Lenvima	Multi-kinases **	甲状腺がん, 腎細胞がん, 子宮内膜がん, 胸腺がん, 肝細胞がん	2015	2015
62	Panobinostat/Farydak	HDAC	多発性骨髄腫	2015	2015
63	Dinutuximab/Unituxin *1	GD2	神経芽腫	2015	2021
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 **	非小細胞肺癌 (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 **	非小細胞肺癌	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	2019
72	Atezolizumab/Tecentriq *1	PD-L1	尿路上皮がん, 非小細胞肺癌, 乳がん (PD-L1 陽性 HR 陰性 HER2 陰性), 小細胞肺癌, 肝細胞がん, メラノーマ	2016	2018
73	Olaratumab/Lartruvo *1,#1	PDGFR- α **	軟部組織肉腫	2016	開発中止
74	Rucaparib/Rubraca	PARP	卵巣がん・乳がん・前立腺がん (BRCA 遺伝子変異陽性)	2016	Phase 3
75	Ribociclib/Kisqali	CDK4/6 **	乳がん (HR 陽性 HER2 陰性)	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, 腎細胞がん	2017	2017
77	Niraparib/Zejula	PARP	卵巣がん, 卵管がん, 腹膜原発がん	2017	2020
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 **	非小細胞肺癌 (ALK 融合遺伝子陽性)	2017	2021
80	Durvalumab/Imfinzi *1	PD-L1	尿路上皮がん, 非小細胞肺癌, 小細胞肺癌	2017	2018
81	Neratinib/Nerlynx	Her2 **	乳がん (Her2 過剰発現・増幅・陽性)	2017	Phase 2
82	Enasidenib/Ihdifa	IDH2	AML (IDH2 遺伝子変異陽性)	2017	未開発
83	Inotuzumab ozogamicin/Besponsa *2	CD22	ALL (CD22 陽性)	2017	2018
84	Tisagenlecleucel/Kymriah***	CD19/TCR	ALL, 大細胞型 B 細胞性リンパ腫, FL	2017	2019
85	Copanlisib/Aliqopa	PI3K **	FL	2017	Phase 3
86	Abemaciclib/Verzenio	CDK4/6 **	乳がん (HR 陽性 HER2 陰性)	2017	2018
87	Axicabtagene ciloleucel/Yescarta ***	CD19/TCR	大細胞型 B 細胞性リンパ腫, FL	2017	2021
88	Acalabrutinib/Calquence	Btk **	MCL, CLL, SLL	2017	2021
89	Encorafenib/Braftovi	BRAF(V600E) **	メラノーマ (BRAF/V600E/K), 大腸がん (BRAF/V600E)	2018	2018
90	Binimetinib/Mektovi	MEK **	メラノーマ (BRAF/V600E/K), 大腸がん (BRAF 遺伝子変異)	2018	2018
91	Ivosidenib/ Tibsovo	IDH1	AML・胆管がん (IDH1 遺伝子変異陽性)	2018	未開発
92	Moxetumomab pasudotox-tdfk/ Lumoxiti *2	CD22	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 **	非小細胞肺癌 (ALK 融合遺伝子陽性)	2018	2018
95	Duvelisib/Copiktra	PI3K δ /PI3K γ **	FL, CLL, SLL	2018	申請
96	Dacomitinib/Vizimpro	EGFR **	非小細胞肺癌 (EGFR/exon19del, L858R)	2018	2019
97	Cemiplimab-rwlc /Libtayo *1	PD-1	皮膚がん, 基底細胞がん, 非小細胞肺癌	2018	申請
98	Talazoparib/Talzenna	PARP	乳がん (BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性)	2018	Phase 3
99	Glasdegib/Daurismo	Smoothened	AML	2018	Phase 3
100	Larotrectinib/Vitrakvi	NTRK **	固形がん (NTRK 融合遺伝子陽性)	2018	2021
101	Erdafitinib/Balversa	FGFR3/2 **	尿路上皮がん (FGFR3/2 遺伝子変異陽性)	2019	Phase 3
102	Quizartinib/Vanflyta	FLT3 **	AML (FLT3 遺伝子変異陽性)	申請	2019
103	Entrectinib/Rozlytrek	NTRK **	固形がん (NTRK 融合遺伝子陽性), 非小細胞肺癌 (ROS1 融合遺伝子陽性)	2019	2019

	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
104	Alpelisib/Vijoice	PI3KCA **	乳がん (HR 陽性 HER2 陰性), PROS	2019	申請
105	Polatumumab vedotin-piiq/Polivy *2	CD79b	DLBCL	2019	2021
106	Selinexor/Xpovio	XPO1	多発性骨髄腫, DLBCL	2019	開発中止
107	Pexidartinib/Turalio	CSF1R/Kit/FLT3 **	腱滑膜巨細胞腫	2019	Phase 2
108	Zanubrutinib/Brukinsa	Btk **	MCL, WM, MZL	2019	Phase 1/2
109	Enfortumab vedotin-ejfv/Padcev *2	Nectin-4	尿路上皮がん	2019	2021
110	Trastuzumab deruxtecan/Enhertu *2	Her2 **	乳がん (Her2 陽性・低発現), 胃がん (Her2 陽性), 非小細胞肺癌 (Her2 遺伝子変異陽性)	2019	2020
111	Avapritinib/Ayvakit	PDGFRA/Kit **	GIST (PDGFRA エクソン 18 変異陽性), 全身性肥満細胞症	2020	未開発
112	Tazemetostat/Tazverik	EZH2	類上皮肉腫, FL (EZH2 遺伝子変異陽性)	2020	2021
113	Tirabrutinib/Velxbru	Btk **	中枢神経系原発リンパ腫, 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫	Phase 2	2020
114	Tepotinib/Tepmetko	MET **	非小細胞肺癌 (MET エクソン 14 スキッピング変異陽性)	2021	2020
115	Isatuximab/Sarclisa *1	CD38	多発性骨髄腫	2020	2020
116	Selumetinib/Koselugo	MEK **	神経線維腫症 I 型 (NF1)	2020	Phase 3
117	Tucatinib/Tukysa	Her2 **	乳がん (Her2 陽性)	2020	Phase 3
118	Pemigatinib/Pemazyre	FGFR2 **	胆管がん (FGFR2 融合遺伝子陽性)	2020	2021
119	Sacituzumab govitecan-hzyi/Trodelytm *2	TROP2 **	トリプルネガティブ乳がん, 尿路上皮がん	2020	Phase 1/2
120	Capmatinib/Tabrectam	MET **	非小細胞肺癌 (MET エクソン 14 スキッピング変異陽性)	2020	2020
121	Selpercatinib/Retevmo	RET **	非小細胞肺癌・甲状腺がん・甲状腺髄様がん (RET 遺伝子変異陽性)	2020	2021
122	Ripretinib/Qinlock	Kit/PDGFRA **	GIST	2020	未開発
123	Brexucabtagene autoleucl/Tecartus ***	CD19/TCR	MCL, BCP-ALL	2020	未開発
124	Tafasitamab-cxix/Monjuvi *1	CD19	DLBCL	2020	Phase 1
125	Belantamab mafodotin-blmf/Blenrep *2	BCMA	多発性骨髄腫	2020	Phase 3
126	Cetuximab saratolacan sodium/Akalux *2	EGFR**	頭頸部がん	Phase 3	2020
127	Pralsetinib/Gavreto	RET **	非小細胞肺癌・甲状腺髄様がん (RET 融合遺伝子陽性)	2020	Phase 3
128	Naxitamab/Danyelza*1	GD2	高リスク神経芽腫	2021	未開発
129	Margetuximab-cmkb/Margenza*1	Her2 **	乳がん (Her2 陽性)	2021	未開発
130	Umbralisib /Ukoniq#2	PI3K δ /CK1 ϵ **	MZL, FL	2021	未開発
131	Lisocabtagene maraleucl/Breyanzi ***	CD19/TCR	DLBCL, FL	2021	2021
132	Tivozanib/Fotivda	VEGFR **	腎細胞がん	2021	未開発
133	Idecabtagene vicleucl/Abecma ***	BCMA/TCR	多発性骨髄腫	2021	2022
134	Loncastuximab tesirine-lpyl/Zynlonta *2	CD19	DLBCL	2021	未開発
135	Dostarlimab/Jemperli *1	PD-1	子宮内膜がん (dMMR), 固形がん (dMMR)	2021	未開発
136	Amivantamab/Rybrevent *5	EGFR/MET	非小細胞肺癌 (EGFR エクソン 20 挿入変異陽性)	2021	Phase 3
137	Sotorasib/Lumakras	KRAS	非小細胞肺癌 (KRAS G12C 変異陽性)	2021	2022
138	Infigratinib/Truseltiq	FGFR1-3 **	胆管がん (FGFR2 融合遺伝子陽性)	2021	未開発
139	Tucidinostat/Hiyasta	HDAC	ATL, PTCL	Phase 3	2021
140	Belzutifan/Welireg	HIF-2 α	Von Hippel-Lindau 病関連がん	2021	Phase 3
141	Mobocertinib/Exkivity	EGFR **	非小細胞肺癌 (EGFR エクソン 20 挿入変異陽性)	2021	Phase 3
142	Tisotumab vedotin/Tivdak *2	Tissue factor	子宮頸がん	2021	Phase 3
143	Asciminib/Scemblix	Bcr-Abl(T315I)**	CML (T315I 変異フィラデルフィア染色体陽性)	2021	2022
144	Sirolimus protein-bound particles/Fyarro	mTOR **	血管周囲類上皮細胞腫瘍	2021	未開発
145	Tebentafusp-tebn/Kimmtrak ****	gp100/CD3	ぶどう膜メラノーマ	2022	未開発
146	Ciltacabtagene autoleucl/Carvykti ***	BCMA/TCR	多発性骨髄腫	2022	2022
147	Pacritinib/Vonjo	JAK2/IRAK1 **	骨髄線維症	2022	未開発
148	Nivolumab-relatlimab-rmbw/Opdualag *6	PD-1/LAG-3	メラノーマ	2022	Phase 2
149	Pimipespib/Jeslthy	HSP90	GIST	Phase 1	2022

*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抗体、*6 2 種抗体の配合剤

** キナーゼ標的、*** キメラ抗原受容体発現 T 細胞療法薬 (CAR-T)、**** 二重特異性を有する可溶性 T 細胞受容体

#1 承認取消 (2019 年 1 月)、#2 承認取消 (2022 年 6 月)

第26回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて

第26回日本がん分子標的治療学会学術集会

会長 矢野 聖二

金沢大学医薬保健研究域医学系呼吸器内科

2022年6月29日～7月1日の3日間、第26回日本がん分子標的治療学会学術集会を石川県立音楽堂（金沢市）で開催いたしました。格別のご支援とご尽力を賜り、心よりお礼申し上げます。幸い新型コロナウイルス感染症も全国的に落ち着いており、現地主体のハイブリッド開催となりました。期せずして、前日の7月28日に金沢では観測史上最速の梅雨明けが宣言され、6月下旬とは思えない晴天・猛暑となりましたが、300名を超える方々に現地にお越しいただきました。スタッフ合わせ約580名のご参加を得て、190をこえるご演題の発表をしていただきました。

本学術集会では、基調講演として大島正伸先生（金沢大・がん進展制御研究所）に「消化器がんの発生と悪性化における宿主反応－マウスモデルからの知見－」、特別講演として古寺哲幸先生（金沢大・ナノ生命科学研究所）に「タンパク質分子の形状と動きを直接観察できる高速原子間力顕微鏡」のご講演をいただきました。さらに、4つの教育講演、3つのYear in Review、女性科学者シンポジウムを含む4つのシンポジウム、15セッションのワークショップと15セッションのポスター発表がなされました。いずれも熱の入った中身の濃いご講演・ご発表で、face to faceで熱いディスカッションが交わされました。ポスター発表は、PCとモニターを用意した8つのブースでパワーポイントスライドにて発表していただき、座長に進行・質疑をしていただくというデジタルポスタースタイルで実施しました。事前提出していただいていた発表スライドは、学術集会ホームページからリアルタイムで見ただけのように準備いたしました。本学会では初めてのスタイルでトラブル発生が心配されましたが、期待にたがわず熱い議論が交わされて安堵いたしました。

会場が音楽堂ということで、WiFiは弱くご迷惑をおかけしましたが、音響はよかったのではないかと思います。一方で、コロナ対策のためランチョンセミナー会場でランチを召し上がっていただくことができず、セミナー後に隣のホテルの昼食会場に移動していただいて召し上がっていただくというご不便をおかけしましたが、円滑なご移動にご協力いただきありがとうございます。

今回は予算の関係でライブ配信を断念し、オンデマンド配信を7月19日から8月1日に行うことにいたしました。時間的に重複して聞き逃した発表や何度も聞きたい講演は、オンデマンド配信を活用していただければと思います。

私自身大変楽しみにしておりました全体懇親会はコロナの関係で開催ができませんでしたが、これは次回の木村晋也会長に託すことにいたしたいと存じます。

末筆となりましたが、開催にあたり協賛をいただいた29の企業、学術集会運営を担当していただいたコンベンションリンケージ Linkage北陸の方々、当日の運営を支えてくれた金沢大学呼吸器内科・がん進展制御研究所腫瘍内科のスタッフに心よりお礼申し上げます。

2021年度鶴尾隆賞を受賞して ～がん多様性を克服するための消化器がんゲノム進化の解明～

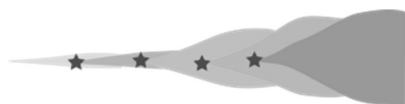
九州大学病院別府病院外科
三森 功士

まず最初に、この度「令和3年度鶴尾隆賞」を小生にお与えくださいました、吉田稔理事長、第26回会長 矢野聖二先生、本賞選考委員の先生方、そして学会事務局の先生方、さらにご推薦いただきました東海大学副学長 森正樹先生に心からの感謝を申し上げます、大変ありがとうございました。

本賞の対象候補となる研究は、『発がん・癌進展を制御する分子機構の解明と創薬』を基軸に、鶴尾先生の開かれた『難治性を呈する抗がん剤耐性の分子機構の研究』かと存じます。小生は『ゲノムの多様性を創出する進化』に着目し鋭意研究を進めて参りました。多様性の研究もがん難治性の機序解明の研究であるという観点から授賞対象に選んで頂いたと愚考しています。

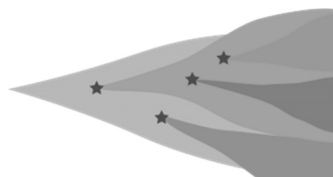
大腸がんでは前がん病変から進行がんに至るゲノム変異の変遷について『生物の進化論』を適応し多様性の理解を試みました。がんの進化は古典的には個々のドライバー遺伝子変異が直線的にひとつずつ蓄積して構築された結果と考えられてきました(図 a)。しかしこれは技術的に個々の遺伝子変異しか解析ができなかったためこの様な結果に帰結したと考えられます。近年、技術革新が興り次世代シーケンサーによる包括的なゲノム解析および数理統計学的解析が可能となり真の進化様式が明らかとなって参りました。まず最初に大腸前がん病変では治療標的に相応しいドライバー変異がサブクローナルに存在し進化の選択圧となります(自然選択説)(Saito T. Nat Commun. 2018)(図 b)、進行がんでは(ドライバー変異は)腫瘍に普遍的で一様であり進化の選択圧にはなりえないことを示しました(中立進化説)(Uchi R. & Takahashi Y. PLoS Genet 2016)(図 c)。また、早期がん病変から進行がん病変にいたる間にはボトルネ

a) 直線型ダーウィン進化



- 古典的な多段階発がん

b) 分岐型ダーウィン進化



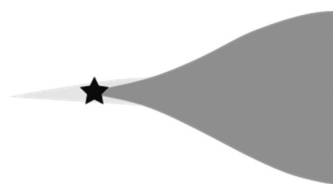
- 前がんおよび早期がん

c) 中立進化



- 進行大腸がん
- (免疫寛容)転移巣の形成
- 食道がん : p53変異, MYC/CNA

d) 断続的進化



- 早期→進行がんヘシフト時

ックが存在して、何らかの大きなイベントの必要性が示唆されていました。これが腫瘍全体に及ぶコピー数変異で、がんは一気に早期から進行病変へ『断続的に進化する』と考えられます (図 d)。このように生物の進化論では数億年間におよぶ生命の進化の変遷が、一つのがんの一生で認められるという、なんとも神秘的で興味深い結果でありましたが、実はこれらの進化機構は恐らくがんが常に強靱であり続けるための戦略であり、非常に合理的です。

一方、食道癌では日本人ゲノム変異プロファイルを初めて明らかにし (Sawada G. *Gastroenterol* 2016)、食道発がん時における進化研究にも分担研究者として参加させていただきましたが (京都大学 小川誠司先生の論文 *Nature* 2019)、それらの結果を踏まえて放射線化学療法に抵抗性を示し再発を来した食道がんにおける進化を明らかにし MYC 増幅が再発に於いて重要であることを明らかにしました (Hirata H. *Cancer Res* 2021)。今回の授賞講演では、CRT 治療後再発をきたす食道がんの進化機構に関する取り組みもご紹介いたしました (図 c)。

大変微力ではございますが、本賞授賞を励みといたしまして、これからも本学会の更なる発展に貢献させていただきたいと存じます。この度は誠にありがとうございました。

2021年度研究奨励賞授与される

研究奨励賞を選考して

2021年度 研究奨励賞選考審査委員会

矢野 聖二

金沢大学医薬保健研究域医学系呼吸器内科

2021年度の日本がん分子標的治療学会研究奨励賞の選考委員長を務めさせていただきました。今回は、7名の応募をいただきました。いずれも質の高い研究内容でしたが、6名の審査委員による厳正な審査および理事会、表記員会での審議の結果、谷村恵子先生（京都府立医科大学）と小野寺威文先生（公益財団法人微生物化学研究会微生物化学研究所沼津支所）が受賞者に決定されました。

谷村恵子先生は「ALK融合遺伝子陽性肺癌における初期治療抵抗性機構の解明と克服治療法の開発」（写真1）、小野寺先生は「がん特異的代謝メカニズムの解明とがん分子標的治療薬の開発への応用」（写真2）という研究課題名で、それぞれオリジナリティーが高くインパクトファクターの高い英文誌に掲載された立派な研究内容でした。

谷村先生と小野寺先生には6月30日の総会において吉田稔理事長から表彰状と副賞が授与受賞されました。誠にありがとうございました。谷村先生と小野寺先生のご研究および本学会における今後の益々のご活躍を祈念いたします。



写真1



写真2



日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

2021年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

京都府立医科大学 呼吸器内科

谷村 恵子

このたびは2021年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を授与頂き、理事長の吉田稔先生、学術集会長の矢野聖二先生、ならびに選考委員の先生方に心より御礼を申し上げます。今回受賞した研究課題『ALK融合遺伝子陽性肺がんにおける初期治療抵抗性機構の解明と克服治療法の開発』は、多くの共同研究者の先生方のお力添えの元で成し得た成果であり、伝統ある本学会で名誉ある賞を頂き大変光栄に存じます。

私は京都府立医科大学医学部を卒業後、初期臨床研修を終え、呼吸器内科医として5年間の臨床経験を積んだ後に京都府立医科大学大学院医学研究科の博士課程に入学し、基礎研究の門を叩くことになりました。今回受賞に至った課題は、当科の山田忠明准教授が取り組んでこられた、肺がんにおける分子標的治療に対する治療抵抗性についての研究の流れを汲む内容となっております。ALK融合遺伝子陽性肺がんはALK阻害薬による治療効果が高く、肺がんの中でも治療予後が良好なタイプではありますが、治療薬への反応が得られず早期に不幸な転帰をとるケースに遭遇し、臨床医として歯がゆい思いをすることもしばしばでした。このような治療への初期耐性を示す患者さんに対する新しい治療介入の形として、治療抵抗性を標的とした特異的阻害薬の併用治療は、腫瘍を初期段階から強力に抑制することで、難治性固形腫瘍においても治癒・寛解が期待できる画期的な治療法となる可能性を秘めており、近年注目が集まっております。

基礎研究については素人同然の状態からのスタートでしたが、山田先生のご指導の下研究を進めていく中で、2種類の新たな治療抵抗性メカニズムを見出し報告させて頂くことができました。一つ目は間葉系の性質を示すALK肺がんにおいて、ALKシグナルの阻害によって誘導されるHER3シグナルの活性化が治療抵抗性細胞の生存に関与していること、二つ目はJNK/c-Jun経路の活性化が抗アポトーシス因子Bcl-xLの発現を介することで、ALK阻害薬によって誘導されるアポトーシスを回避することで抵抗性を示すという機序で、いずれも活性化するシグナルに対する特異的阻害薬を併用することで、ALK阻害薬に対する治療抵抗性を克服出来る可能性が示されました。治療抵抗性に関する先行研究が行われていたEGFR遺伝子変異陽性肺がんでは、治療抵抗性を標的とした併用治療の治験が現在進行中であり、ALK融合遺伝子陽性肺がんにおいても今回の研究成果を臨床応用に繋げていきたいと考えております。

肺がんに対する薬物療法は、2002年にEGFR阻害薬のゲフィチニブの承認を皮切りに、多くの治療標的分子が同定され治療薬の開発が進むことで、この20年で飛躍的な進歩を遂げてきました。治療抵抗性機構に基づいた予防的治療介入によって、これまで治療による恩恵を受けられなかった患者さんに対して有効な治療を提案できる可能性が示されており、臨床試験の結果によっては今後の肺がん薬物療法に新たな変革をもたらすことが期待されています。まさに“Bench to bedside”であるこの研究テーマに出会えたことは非常に幸運であったと感じており、今回の受賞を励みに、よりよい治療を開発しがん患者さんにお届け出来るよう一層精進して参ります。

最後になりましたが、研究をご指導頂いた高山浩一教授、山田忠明准教授を初めとする先生方、さらに共同研究でお世話になった先生方に改めて深く御礼を申し上げます。また、日本がん分子標的治療学会会員の先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻賜りますようよろしくお願い申し上げます。

谷村 恵子 (たにむら けいこ)

京都府立医科大学 呼吸器内科

平成21年3月 京都府立医科大学医学部医学科 卒業

平成21年4月 京都府立医科大学附属病院 卒後臨床研修センター (初期研修医)

平成23年4月 京都第二赤十字病院 呼吸器内科 (修練医)

平成26年4月 京都府立医科大学附属病院 呼吸器内科 (後期専攻医)

令和2年4月 京都府立医科大学フューチャー・ステップ研究員 (呼吸器内科学)

令和3年4月 京都府立医科大学呼吸器内科 研修員 兼 京都第二赤十字病院 呼吸器内科 医長

令和3年11月 医学博士取得 (京都府立医科大学大学院医学研究科)



日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

2021年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

公益財団法人微生物化学研究会
微生物化学研究所沼津支所

小野寺 威文

この度は、2021年度日本がん分子標的治療学会学術集会研究奨励賞を賜り、身に余る光栄に存じます。理事長の吉田稔先生、学術集會会長の矢野聖二先生、選考委員の諸先生方ならびに本学術集會の開催に携わられた多くの関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。受賞研究課題は「がん特異的代謝メカニズムの解明とがん分子標的治療薬の開発への応用」です。がん特異的代謝で発現する遺伝子の機能および発現メカニズムの解明とがん代謝系を標的にしたがん分子標的治療薬開発の応用研究につながる点を評価いただけたと考えており、これからもより一層研究に励んでまいります。

私は、学術研究の世界に足を踏み入れた当初、がん研究とは離れた分野で研究を行っていました。当時の所属研究室では、高温（70-90℃）、低栄養などの過酷な生存環境（極限環境と表現します）で生育する不思議な微生物の生存メカニズムの解明を行っていました。面白いことに極限環境で生育する微生物は、独自の代謝経路、DNA修復機構やその他特殊な戦略を持って、それぞれの極限環境に適応していました。博士課程修了後は、微生物、植物などの生物や食品を用いて、創薬を志向した低分子化合物の探索研究とその活性評価の研究を行ってきました。幅広い分野の研究は大変さもありましたが、学術研究という世界の奥深さと論理的な思考、新しい発見をしたときの喜びと面白さを学びました。現在の私のサイエンスの基礎は、このような研究経験があつてこそのものだと思います。

私は2016年に現職に着任し、これまでの多岐に渡る分野で研究してきた経験を活かして、本受賞研究課題に取り組み、がん研究をスタートさせました。腫瘍微小環境というものは、一種の極限環境であり、がん細胞は必ず特殊な戦略をもって生存していると考えられます。がん細胞は、腫瘍微小環境に適応するためにグルコース代謝のみならず、アミノ酸代謝、脂質代謝などの複雑な代謝経路を再編成し、がん特異的代謝ネットワークを構築していることが明らかとなってきましたが、詳細ながん代謝のメカニズムには未解明な部分も多く残されています。がん特異的な代謝機構の理解は、新しい分子標的療法の開発やがん診断技術の発展につながります。私は腫瘍組織を取り巻く微小環境のうち、低栄養にフォーカスを当て、低栄養環境下において高発現する遺伝子の探索を行いました。その結果、エネルギー代謝経路の一つであるペントースリン酸経路に関わるトランスケトラーゼファミリー遺伝子の発現が著しく増加することを見出しました。発見当時、本遺伝子の機能については不明な点が多く、論文報告も僅かでした。そこで、がんと本遺伝子の関係について解析を進めると、アミノ酸欠乏時に遺伝子発現が誘導されること、本遺伝子のノックダウンは細胞増殖が抑制されること、さらに、マウスにおいて、腫瘍の増殖が顕著に抑制されることが分かりました。また、本遺伝子産物であるタンパク質は酵素活性を有している可能性があること、低栄養環境において他のトランスケトラーゼファミリータンパク質と相互作用していることを明らかにしました。本遺伝子は、アミノ酸欠乏環境にあるがん細胞の増殖を有利に

させるように機能し、相互作用タンパク質と協調した代謝シフトを行うことで腫瘍微小環境に適応している可能性が示されました。このように本研究は、がん代謝研究に新たな知見を加え、当該分野の発展に貢献することができました。現在は、本遺伝子を魅力的な分子標的候補としてさらなる解析を進めており、今後のがん分子標的治療薬の開発研究への展開も期待されるところです。がんに苦しむ患者さんを救うための一助として、本研究成果を役立てることができればと思います。

最後になりましたが、本研究は公益財団法人微生物化学研究会微生物化学研究所第1生物活性研究部の川田学部長、同沼津支所の百瀬功支所長代理ならびに同支所の皆様の多大なるご協力の下に行われました。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

小野寺 威文 (おのでら たけふみ)

公益財団法人微生物化学研究会 微生物化学研究所沼津支所

2008年3月	東京薬科大学 生命科学部環境生命科学科 卒業
2010年3月	東京薬科大学大学院 生命科学研究科 修士課程 修了
2013年3月	東京薬科大学大学院 生命科学研究科 博士課程 修了
2013年4月	日本学術振興会特別研究員 PD (独立行政法人日本原子力研究開発機構)
2013年5月	University of paris-sud, Institute of Genetics and Microbiology, 博士研究員
2014年4月	神戸学院大学ライフサイエンス産学連携研究センター、博士研究員
2016年4月	公益財団法人微生物化学研究会 微生物化学研究所 沼津支所、博士研究員
2018年4月	公益財団法人微生物化学研究会 微生物化学研究所 沼津支所、研究員
2021年4月	公益財団法人微生物化学研究会 微生物化学研究所 沼津支所、上級研究員

第26回日本がん分子標的治療学会学術集会報告

発表演題一覧

基調講演

消化器がんの発生と悪性化における宿主反応—マウスモデルからの知見—

モデレーター 吉田 稔(国立研究開発法人理化学研究所 環境資源科学研究センター/東京大学大学院農学生命科学研究科)
 演者 大島 正伸(金沢大学 がん進展制御研究所)

鶴尾 隆賞受賞講演

モデレーター 吉田 稔(国立研究開発法人理化学研究所 環境資源科学研究センター/東京大学大学院農学生命科学研究科)

がん多様性を克服するための消化器がんゲノム進化の解明
 三森 功士(九州大学病院別府病院)

特別講演

タンパク質分子の形状と動きを直接観察できる高速原子間力顕微鏡

モデレーター 矢野 聖二(金沢大学医薬保健研究域医学系呼吸器内科)
 演者 古寺 哲幸(金沢大学 ナノ生命科学研究所)

教育講演1

我が国の利益相反(COI)管理と国際基準への整合化

モデレーター 石岡 千加史(東北大学大学院医学系研究科臨床腫瘍学分野)
 演者 曾根 三郎(日本医学会利益相反委員会)

JAMTTC 日本がん分子標的治療学会 (JAMTTC) 理事長 吉田 稔
<http://jamttc26.umin.jp/>

第26回日本がん分子標的治療学会学術集会

会期 2022年6月29日(水)~7月1日(金)
 オンデマンド配信 2022年7月19日(水)~8月1日(日)

会場 石川県立音楽堂 〒920-0856 石川県金沢市昭和町20-1

会長 矢野 聖二 金沢大学医薬保健研究域医学系呼吸器内科
 金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科

患者に届ける
がん研究

プログラム・抄録集

6月29日(水)

	第1会場 (2F コンサートホール)	理事会会場 (ANAクラウンプラザホテル金沢 3F 瑞雲)	詳細掲載ページ
8			
9			
10			
11			
12			
13		13:00-14:30 理事会	
14			
15	14:45-15:45 評議員会		
16	15:50-16:00 開会式 16:00-17:00 基調講演 消化器がんの発生と悪性化における宿主反応—マウスモデルからの知見— [モデレーター] 吉田 稔 [演者] 大島 正伸		
17	17:00-17:30 Year in Review 1 抗体医薬品の進歩(ADCを含む)(仮) [モデレーター] 中村 祐輔 [演者] 高橋 俊二		
18			

教育講演2

患者由来がん三次元細胞培養の臨床応用

モデレーター 田中 伸哉 (北海道大学大学院医学
 研究院腫瘍病理学教室)

演者 井上 正宏 (京都大学医学研究科)

教育講演3

承認審査の概要 ~最近承認された抗がん剤の概況と評価の考え方~

モデレーター 内藤 幹彦 (東京大学大学院薬学系
 研究科)

演者 清原 宏真 (独立行政法人 医薬品医療
 機器総合機構 (PMDA))

教育講演4

Hit to Lead GenerationからPhase I試験まで 一製薬企業の考え方一

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

演者 秋永 士朗 (ナノキャリア株式会社)

Year in Review 1

抗体医薬品の進歩

モデレーター 中村 祐輔 ((国研) 医薬基盤・健康・
 栄養研究所)

演者 高橋 俊二 (公益財団法人がん研究会
 有明病院 総合腫瘍科)

Year in Review 2

AIのがん研究への導入と医療への実装

モデレーター 宮園 浩平 (東京大学医学系研究科)

演者 浜本 隆二 (国立がん研究センター研
 究所医療 AI研究開発分野)

Year in Review 3

新型コロナウイルスワクチンに関する最新の話

モデレーター 杉尾 賢二 (大分大学医学部 呼吸
 器・乳腺外科学講座)

演者 中出 順也 (金沢大学附属病院 薬剤部
 / 金沢大学附属病院 感染制御部)

6月30日 (木)

第1会場 (2F コンサートホール)			第2会場 (2F 邦楽ホール)			第3会場 (B1F 交流ホール)			ポスター会場1 (2F ホワイエ)			ポスター会場2 (3F ホワイエ)		
8			8:00-8:50 モーニングセミナー nCounterを用いた分子診断の 臨床応用の探求と分子標的治療への展開 [モデレーター] 竹内 伸司 [演者] 齋藤 剛 [共催] ナノストリングテクノロジー						8					
9	9:00-9:30 Year in Review2 AIのがん研究・医療への実装(仮) [モデレーター] 宮園 浩平 [演者] 浜本 隆二								9					
10	9:30-11:30 シンポジウム1 先端の基礎研究から創出される 新たな創薬コンセプト [モデレーター] 清宮 啓之 三森 功士 [演者] (1)山田 泰広 (2)井上 大地 (3)榊井 秀元 (4)高橋 鏡子 (5)大澤 毅	9:30-10:30 ワークショップ1 免疫療法-抗体療法 1 [モデレーター] 馬場 英司 堀野 昌哉		9:30-10:30 ワークショップ2 バイオマーカーがんゲノム医療 [モデレーター] 伊藤 研一 木村 英晴					10					
11			10:30-11:18 ワークショップ2 免疫療法-抗体療法 2 [モデレーター] 田中 勇晃 堀井 康仁		10:30-11:30 ワークショップ4 キナーゼ阻害薬 1 [モデレーター] 西尾 和人 関戸 好孝				11					
12	11:45-12:35 ランチョンセミナー1 肺がん分子標的治療の現状と 展望へ(セミナー後の演壇) [モデレーター] 関野 博行 [演者] 山田 史明 [共催] 中外製薬株式会社	11:45-12:35 ランチョンセミナー2 [1] RCTとRWEから再考するEGFR遺伝子 変異異性特異的阻害剤の臨床的意義とは [2] トライバル-遺伝子変異異性特異的分子 標的治療薬の適性克服を目指して [モデレーター] 矢野 聖二 [演者] 佐々木 高明, 福田 啓幸 [共催] アストラゼナカ株式会社		11:45-12:35 ランチョンセミナー3 がん免疫治療における免疫抑制を克服する -制御性T細胞阻害薬の可能性- [モデレーター] 山田 聖平 [演者] 前田 俊香 [共催] MSD株式会社					12					
13	13:35-13:55 総会-総務報告・ 研究奨励賞授与								13					
14	13:55-14:25 総務報告受賞講演 [モデレーター] 吉田 毅 [演者] 三森 功士								14					
15	14:35-16:35 シンポジウム2 女性科学者シンポジウム 女性科学者が切り開くがん分子標的創薬 [モデレーター] 大谷 由子 後藤 典子 [演者] (1)大木 恵美子 (2)小嶋山 千歳 (3)新井 恵子 (4)李 夢暉 (5)周 晟 (6)近藤 科江	14:35-15:23 ワークショップ5 細胞死-細胞周期 [モデレーター] 片桐 豊雅 豆 慎吾		14:35-15:23 ワークショップ6 増殖因子-サイトカインその他 [モデレーター] 大家 基嗣 松本 邦夫					15	17:15-17:51 ポスター1 発がん機構-がん遺伝子-がん抑制遺伝子 西村 建徳 [モデレーター] 安本 和生		17:15-17:51 ポスター5 浸潤転移 安本 和生 [モデレーター] 伊藤 昭博		
16	15:25-16:13 ワークショップ7 がん幹細胞-不均一性 [モデレーター] 佐谷 秀行 平尾 敦	15:25-16:13 ワークショップ8 薬剤-転移 [モデレーター] 田中 典二 泉 浩二		15:25-16:13 ワークショップ9 免疫療法-抗体療法 [モデレーター] 早川 芳弘					16	17:15-17:39 ポスター2 細胞死-細胞周期-DNA修復 堀野 博志 [モデレーター] 伊藤 研一		17:15-17:45 ポスター6 ケミカル/バイオロジー 川谷 謙 [モデレーター] 伊藤 昭博		
17	16:15-17:03 ワークショップ9 微小環境-血管新生-低酸素 [モデレーター] 今村 健志 近藤 実作	16:15-17:03 ワークショップ10 エビゲノム-根拠医療 [モデレーター] 稲澤 謙治 田原 栄樹							17	17:15-17:51 ポスター3 がんゲノムエビゲノムマイクロRNA 馬島 哲夫 [モデレーター] 伊藤 研一		17:15-17:51 ポスター7 新規治療薬 1 川谷 謙 [モデレーター] 伊藤 昭博		
18	18:00-18:30 ワークショップ11 がん幹細胞-不均一性 [モデレーター] 佐谷 秀行 平尾 敦	18:00-18:30 ワークショップ12 がん幹細胞-不均一性 [モデレーター] 佐谷 秀行 平尾 敦							18	17:15-17:45 ポスター4 微小環境-血管新生-低酸素 泉 浩二 [モデレーター] 伊藤 研一		17:15-17:51 ポスター8 キナーゼ阻害薬 小谷 浩 [モデレーター] 伊藤 昭博		
										18:00-18:36 ポスター9 新規治療薬 2 西山 明宏 [モデレーター] 松本 邦夫		18:00-18:36 ポスター13 ドラッグデリバリーその他 [モデレーター] 松本 邦夫		
										18:00-18:36 ポスター10 免疫療法-抗体療法 早川 芳弘 [モデレーター] 伊藤 研一		18:00-18:30 ポスター14 がん代謝-増殖因子-サイトカイン [モデレーター] 関和 義広		
										18:00-18:36 ポスター11 創薬-感受性因子 1 衣斐 寛倫 [モデレーター] 伊藤 研一		18:00-18:30 ポスター15 がん幹細胞-不均一性バイオマーカー [モデレーター] 坂井 和子		
										18:00-18:30 ポスター12 創薬-感受性因子 2 西丸 哲郎 [モデレーター] 伊藤 研一				
										18:40-19:30 イブニングセミナー1 アルプルクエスト使用する施設はどこにあるのか? ~押さえておきたいポイントから ALK阻害剤を考察する~ [モデレーター] 矢野 聖二 [演者] 田原 啓祐 [共催] 武田薬品工業株式会社				
										18:40-19:30 イブニングセミナー2 がん薬物療法感受性因子-癌のメカニズムと創薬 [モデレーター] 西岡 安彦 [演者] 乾 隆雄 [共催] 大塚薬品工業株式会社				

モーニングセミナー

nCounterを用いたチロシンキナーゼ融合遺伝子の探索と分子標的治療への展開

モデレーター 竹内 伸司 (金沢大学附属病院がんゲノム医療センター)

演者 齋藤 剛 (順天堂大学 医学部 人体病理病態学)

共催: ナノストリング・テクノロジー

ランチョンセミナー1

肺がん分子標的治療の現状と克服すべき今後の課題

モデレーター 間野 博行 (国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター)

演者 山田 忠明 (京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学)

共催: 中外製薬株式会社

ランチョンセミナー2

モデレーター 矢野 聖二 (金沢大学医薬保健研究域医学系呼吸器内科)

RCTとRWEから再考するEGFR遺伝子変異陽性肺癌の適切な治療戦略とは

佐々木 高明
旭川医科大学病院 呼吸器センター

ドライバー遺伝子変異陽性肺癌の分子標的治療薬の耐性克服を目指して

堀田 勝幸
岡山大学病院 新医療研究開発センター臨床研究部

共催: アストラゼネカ株式会社

ランチョンセミナー3

がん免疫治療における免疫抑制を考えるー制御性T細胞標的療法の可能性ー

モデレーター 片山 量平 (公益財団法人がん研究会がん化学療法センター 基礎研究部)

演者 前田 優香 (国立がん研究センター 研究所 腫瘍免疫研究分野)

共催: MSD株式会社

7月1日 (金)

登録情報ページ

	第1会場 (2F コンサートホール)	第2会場 (2F 邦楽ホール)	第3会場 (B1F 交流ホール)
8			
9	9:00-9:30 Year in Review3 新型コロナウイルスワクチンに関する最新の話 [モデレーター] 杉尾 賢二 [演者] 中出 康也	9:30-10:00 教育講演1 我が国の利益相反(COI)管理と国際基準への整合化 [モデレーター] 石岡 千加史 [演者] 曾根 三郎	9:30-10:30 ワークショップ11 ケミカルバイオロジー [モデレーター] 長田 裕之 清水 史郎
10	9:30-11:30 シンポジウム3 新しい治療モダリティ [モデレーター] 井上 啓史 森 聖寿 [演者] (1) 山本 淳考 (2) 小倉 健一郎 (3) 地主 裕久 (4) 幸島 尚 (5) 高島 大輝 (6) 田中 克典	10:00-10:30 教育講演2 患者由来がん三次元細胞培養の臨床応用 [モデレーター] 田中 伸哉 [演者] 井上 正宏	10:30-11:30 ワークショップ12 キナーゼ阻害薬2 [モデレーター] 南 陽介 櫻井 宏明
11		10:30-11:00 教育講演3 承認審査の概要-最近承認された抗がん剤の現状と評価の考え方- [モデレーター] 内藤 幹彦 [演者] 清原 宏典	
12	11:45-12:35 ランチョンセミナー4 遺伝子変化にもとづくがん診療: RET&Beyond [モデレーター] 伊藤 研一 [演者] 河野 隆志 [共催] 日本イーライリリー株式会社	11:45-12:35 ランチョンセミナー5 抗CTLA-4抗体併用の意義 [モデレーター] 高橋 利明 [演者] 高橋 庸介 [共催] 小野薬品工業株式会社/ プリストルマイヤーズ スクイブ株式会社	11:45-12:35 ランチョンセミナー6 世界初のKRAS G12C阻害剤 ~臨床応用までの道のり~ [モデレーター] 岡本 勇 [演者] 葉 清隆 [共催] アムジェン株式会社
13	13:35-14:35 特別講演 タンパク質分子の形状と動きを 直接観察できる高速原子間力顕微鏡 [モデレーター] 矢野 聖二 [演者] 古寺 哲幸		
14	14:35-16:35 シンポジウム4 日本発の産官学連携による がん分子標的創薬 [モデレーター] 藤田 直也 川田 学 [演者] (1) 仁平 新一 (2) 近藤 豊 (3) 池浦 義典 (4) 本間 大輔 (5) 横井 亮	14:35-15:35 ワークショップ13 耐性因子-感受性因子 1 [モデレーター] 片山 量平 山田 忠明	14:35-15:35 ワークショップ14 新規治療標的 [モデレーター] 富田 尊弘 小根山 千歳
15		15:35-16:35 ワークショップ15 耐性因子-感受性因子 2 [モデレーター] 谷口 寛和 根東 崇	
16	16:35-16:50 ホスター賞 閉会式		
17			
18			

ランチョンセミナー4

遺伝子変化にもとづくがん診療：

RET&Beyond

モデレーター 伊藤 研一（信州大学医学部 外科学
教室 乳腺内分泌外科学分野）

演 者 河野 隆志（国立がん研究センター研
究所 ゲノム生物学研究分野）

共 催：日本イーライリリー株式会社

ランチョンセミナー5

抗CTLA-4抗体併用の意義

モデレーター 高橋 利明（静岡県立静岡がんセン
ター 呼吸器内科）

演 者 富樫 庸介（岡山大学学術研究院医歯
薬学域 腫瘍微小環境学分野）

共 催：小野薬品工業株式会社/ブリストル・マイヤ
ーズ スクイブ株式会社

ランチョンセミナー6

世界初のKRAS G12C阻害剤 ～臨床応用 までの道のり～

モデレーター 岡本 勇（九州大学大学院医学研究
院 呼吸器内科学分野）

演 者 葉 清隆（国立がん研究センター東病
院 呼吸器内科）

共 催：アムジェン株式会社

イブニングセミナー1

アルンブリグを使用する理由はどこにあ るのか？～押さえておきたいポイントか らALK阻害剤を考察する～

モデレーター 矢野 聖二（金沢大学医薬保健研究
域医学系呼吸器内科）

演 者 田宮 基裕（大阪国際がんセンター）

共 催：武田薬品工業株式会社

イブニングセミナー2

がん薬物療法誘発性悪心・嘔吐のメカニ ズムと制吐療法

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

演 者 乾 直輝（国立大学法人浜松医科大学
臨床薬理学講座）

共 催：大鵬薬品工業株式会社

シンポジウム1

先端的基礎研究から創出される新たな創薬 コンセプト

モデレーター

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

三森 功士（九州大学病院別府病院外科）

iPS細胞化抵抗性を指標としたがんドライバーシグナ
ルの同定

○山田 泰広
東京大学 医科学研究所

マイナーイントロンの制御異常による発癌機構

○井上 大地
神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター

細胞死による炎症・免疫反応を標的とした制がん

○柳井 秀元
東京大学 先端科学技術研究センター

細胞老化の分子基盤と新たながん治療への応用

○高橋 暁子
公益財団法人がん研究会 がん研究所 細胞老化プロ
ジェクト

肝内胆管がんのゲノム多様性を凌駕して治療標的とな
る代謝機構

○大澤 毅¹、北川 彰洋²、三森 功士²
¹東京大学 先端科学技術研究センター
²九州大学病院 別府病院外科

シンポジウム2

女性科学者シンポジウム：女性科学者が 切り開くがん分子標的創薬

モデレーター

大谷 直子（大阪公立大学大学院医学研究科）
後藤 典子（金沢大学がん進展制御研究所）

外資系製薬企業におけるダイバーシティ・エクイテ
ィ・インクルージョン啓発活動、社員のキャリア支援
等に関する取り組みの紹介

○大木 恵美子
ファイザー株式会社 オンコロジー部門メディカルア
フェアーズ部

Ferキナーゼを標的とした新規がん治療薬の創出を目
指して

○小根山 千歳
愛知県がんセンター研究所

脳腫瘍に対する新規LSD1阻害剤の治療効果

○新城 恵子、近藤 豊
名古屋大学 大学院医学系研究科 腫瘍生物学

トリプルネガティブ乳がん幹細胞の起源ルミナル前駆
細胞は、Na⁺ポンプFXFD3を利用し抗がん剤耐性を
獲得する

○李 夢嬌¹、西村 建徳¹、竹内 康人¹、秋山 徹²、
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東京大学定量生命科学研究所 分子情報研究分野

RSK-EphA2経路を介したがんの悪性化

○周 越¹、横山 悟¹、矢野 聖二²、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金沢大学医薬保健研究域医学系呼吸器内科

腫瘍内微小環境の特性に基づく環境標的治療戦略

○近藤 科江、門之園 哲哉
東京工業大学 生命理工学院

シンポジウム3

新しい治療モダリティ

モデレーター

- 井上 啓史（高知大学医学部泌尿器科学講座）
森 聖寿（協和キリン株式会社 研究開発本部 疾患サイエンス第2研究所）

悪性脳腫瘍における5-アミノレブリン酸の役割 ～ PDDとRDT～

- 山本 淳考
産業医科大学 脳神経外科

アミノレブリン酸を用いたがんの光線力学診療

- 小倉 俊一郎^{1,3}、井上 啓史^{2,3}
¹東京工業大学 生命理工学院
²高知大学 医学部 泌尿器科
³高知大学 医学部 光線医療センター

免疫チェックポイント分子阻害剤を基盤とした科学的妥当性を有する併用療法についての現状と課題

- 地主 将久
ギリアドサイエンシズ

臨床から考える腎泌尿器がんにたいする免疫療法薬 (IO) とチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) の併用療法

- 辛島 尚、井上 啓史
高知大学医学部 泌尿器科学教室

アルファ線放出核種アスタチン-211 結合抗体の前臨床試験

- 高島 大輝¹、眞鍋 史乃^{2,3,4}、大貫 和信⁵、古賀 宣勝^{1,6}、津村 遼¹、安西 高廣¹、WANG Yang⁷、YIN Xiaojie⁷、佐藤 望⁷、重河 優大⁷、南部 明弘⁷、白田 祥子⁷、羽場 宏光⁷、藤井 博史⁵、松村 保広⁸、安永 正浩¹
¹国立がん研究センター 先端医療開発センター 新薬開発分野
²星薬科大学 機能分子創成化学研究室
³東北大学 薬学研究科 医薬品開発研究センター
⁴理化学研究所 糖鎖代謝生化学研究室
⁵国立がん研究センター 先端医療開発センター 機能診断開発分野
⁶国立がん研究センター 先端医療開発センター 研究企画推進部門
⁷理化学研究所 仁科加速器科学研究センター 核化学研究チーム
⁸国立がん研究センター 研究所 免疫創薬部門

生体内合成化学治療

- 田中 克典^{1,2}
¹理化学研究所 開拓研究本部 田中生体機能合成化学研究室
²東京工業大学 物質理工学院 応用化学系

シンポジウム4

日本発の産官学連携によるがん分子標的創薬

モデレーター

- 藤田 直也（公益財団法人がん研究会がん化学療法センター）
川田 学（公益財団法人微生物化学研究会 微生物化学研究所）

AMED

- 仁平 新一
（一社）オンコロジー学術研究フォーラム

膠芽腫に対する核酸治療薬の開発を目指して

- 近藤 豊
名古屋大学 大学院医学系研究科 腫瘍生物学

日本における革新的医薬品の創出に向けた取り組みと期待

- 池浦 義典
Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社

新規EZH1/2阻害薬valemistat (DS-3201)の研究開発

- 本間 大輔
第一三共株式会社 オンコロジー第二研究所 第二グループ

新規抗がん剤創出に向けた産官学連携によるシナジー

- 横井 晃
エーザイ株式会社

ワークショップ1

免疫療法・抗体療法 1

モデレーター

- 馬場 英司（九州大学大学院医学研究院連携社会医学分野）
埴淵 昌毅（徳島大学大学院医歯薬学研究部地域呼吸器・血液・代謝内科学分野）

EGFR阻害剤に依存したHER3発現亢進と抗HER3抗体薬物複合体パトリツマブ デルクステカンの抗腫瘍効果について

- 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
²近畿大学医学部ゲノム生物学教室

腫瘍内における自然免疫と獲得免疫の相互作用により、腫瘍細胞特異的な抗体がドミナントになっている

- 古谷 弦太、加藤 洋人、石川 俊平
東京大学 大学院医学系研究科 社会医学専攻 衛生学分野

血小板/リンパ球比の高値は尿路上皮がんに対するペンプロリズマブ治療における不良な予後と関連する

- 安藤 清宏
埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所

腫瘍ライセートを用いた術前がんワクチン療法は低悪性度神経腫におけるT細胞免疫応答を誘導する

- 荻野 広和^{1,2}、西條 敦郎^{1,2}、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カリフォルニア大学サンフランシスコ校 脳神経外科

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の機能解析

- 三橋 惇志¹、荻野 広和¹、ヌーイエン ナー シー¹、米田 浩人¹、大塚 憲司¹、杉本 正道²、根東 攝²、軒原 浩¹、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

ワークショップ2

バイオマーカー・がんゲノム医療

モデレーター

- 伊藤 研一（信州大学医学部外科学教室乳癌内分
泌外科学分野）
木村 英晴（金沢大学附属病院呼吸器内科）

未治療EGFR遺伝子変異陽性肺がんのオシメルチニブ治療における腫瘍内PD-L1発現の意義：多施設共同前向き観察研究

- 平井 聡一、吉村 彰紘、山田 忠明
京都府立医科大学大学院 呼吸器内科学

進行性尿路上皮癌に対するペンブロリズマブの治療効果と骨髄由来免疫抑制細胞（MDSC）との関係

- 脇田 春彦、永田 政義、堀江 重郎
順天堂大学大学院医学研究科 泌尿器外科学

次世代シーケンス法または単一遺伝子分析を使用した非小細胞肺癌患者におけるドライバー突然変異分析の成功率

- 丹保 裕一、木村 英晴、矢野 聖二
金沢大学附属病院 呼吸器内科

当院でがんゲノムプロファイリング検査を行った胸部悪性疾患症例の検討

- 石田 真樹、森本 吉恵、山田 忠明
京都府立医科大学附属病院呼吸器内科

脳腫瘍における遺伝子パネル検査の現状と課題

—当院での経験を踏まえて—

- 笹川 泰生¹、竹内 伸司²、矢野 聖二²
¹金沢大学附属病院 脳神経外科
²金沢大学附属病院 がんセンター

ワークショップ3

免疫療法・抗体療法2

モデレーター

- 田原 秀晃（東京大学医科学研究所・大阪国際がんセンター）
照井 康仁（埼玉医科大学病院血液内科）

A2aR阻害はPten欠損前立腺癌マウスにおいてCTLA4抗体の抗腫瘍活性を増強する

- 倉 由吏恵^{1,2}、デベラスコ マルコ^{1,2}、坂井 和子¹、植村 天受²、西尾 和人¹

¹近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室

²近畿大学 医学部 泌尿器科学教室

免疫関連腸炎と潰瘍性大腸炎の機能的類似性と非類似性に関する検討

- 坂井 和子¹、デベラスコ マルコ¹、倉 由吏恵¹、高濱 隆幸²、中川 和彦²、西尾 和人¹
¹近畿大学医学部ゲノム生物学教室
²近畿大学医学部腫瘍内科

小細胞肺癌に対するWEE1阻害薬での抗PD-L1抗体の抗腫瘍免疫反応の増強

- 谷口 寛和^{1,2}、迎 寛¹
¹長崎大学病院 呼吸器内科
²メモリアルスローンケタリングがんセンター

EGFR遺伝子変異陽性肺癌における効率的なHER2内在化の解明とHER2抗体薬物複合体の効果の検討

- 堤 央乃、岩間 映二、岡本 勇
九州大学大学院医学研究院 胸部疾患研究施設

ワークショップ4

キナーゼ阻害薬1

モデレーター

- 西尾 和人（近畿大学医学部ゲノム生物学）
関戸 好孝（愛知県がんセンター研究所 分子腫瘍学分野）

甲状腺未分化癌におけるlenvatinib+IRAK1/4 Inhibitor 併用療法の抗腫瘍効果の検討

- 川村 佳史¹、西條 憲¹、今井 源¹、石岡 千加史^{1,2}
¹東北大学病院 腫瘍内科
²東北大学大学院医学系研究科 臨床腫瘍学分野

ALK融合遺伝子陽性肺がんにおけるEGFRシグナル活性化を介したLorlatinibの初期治療抵抗性機構の解明

- 片山 勇輝¹、谷村 恵子¹、森本 健司¹、堀中 真野²、酒井 敏行²、山田 忠明¹
¹京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学
²京都府立医科大学大学院医学研究科 創薬医学

野生型FLT3を標的とした新規シズ化合物の創製と評価

- 中山 淳
国立がん研究センター研究所 病態情報学ユニット

透析患者における転移性腎癌に対する薬物療法の治療成績

- 岩佐 俊、水野 隆一、大村 美波、小坂 威雄、大家 基嗣
慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室

免疫組織化学法を用いた分子標的治療薬アフアチニブの局在解析

- 山本 祐太郎¹、山本 雄大²、齋田 哲也³
¹金沢大 薬学系
²佐賀大 医学部
³崇城大 生物生命

ワークショップ5 細胞死・細胞周期

モデレーター

片桐 豊雅 (徳島大学先端酵素学研究所)
且 慎吾 (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)

水酸化酵素OGFOD1は肺腺癌細胞増殖のkey分子群 mRNAの活性化を新規機構を介し制御している

○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

StatinsはKRAS変異大腸がん細胞におけるオキサリプラチンの抗腫瘍効果を増強し、オキサリプラチンによる末梢神経障害を抑制する

○松田 拓弥、椿 正寛、武田 朋也、木村 智裕、
田中 滯美、西田 升三
近畿大学薬学部薬物治療学研究室

成人T細胞性白血病/リンパ腫細胞におけるジメチルフェニル酸のNF- κ B経路とSTAT3経路の抑制

○前田 峻大、高野 幹、小宅 達郎、伊藤 薫樹
岩手医科大学附属病院 内科学講座 血液腫瘍内科分野

新規葉酸代謝拮抗剤MTHFD2阻害剤とChk1阻害剤の併用による細胞死誘導

○西村 建徳¹、Lee Jin²、Li Mengjiao¹、後藤 典子¹
¹金沢大学 がん進展制御研究所
²東京大学・院・新領域

ワークショップ6 増殖因子・サイトカイン・その他

モデレーター

大家 基嗣 (慶應義塾大学医学部泌尿器科)
松本 邦夫 (金沢大学がん進展制御研究所)

HGF/Met/NF-kappaB経路による骨芽細胞および骨髄間質細胞におけるRANKL発現の制御機構

○岸本 佳奈、椿 正寛、武田 朋也、松田 拓弥、
竹藤 帆花、西田 升三
近畿大学薬学部薬物治療学研究室

転移ニッチ形成におけるHGF-METシグナルの活性化と環状ペプチド阻害

○佐藤 拓輝^{1,2}、矢野 聖二^{3,4}、松本 邦夫^{1,2,4}
¹金沢大学 がん進展制御研究所 腫瘍動態制御研究分野
²金沢大学 新学術創成研究機構
³金沢大学医薬保健研究域医学系呼吸器内科
⁴金沢大学 ナノ生命科学研究所

ケモカイン受容体シグナル制御分子FROUNTを標的としてマクロファージの活性化を制御する

○寺島 裕也、松島 綱治
東京理科大学 生命医学研究所 炎症・免疫難病制御部門

異なるがん悪性度でALA取り込みトランポーター発現量の変化におけるALA-PDTの効率

○ライ ハンウェイ¹、山本 新九郎^{1,2}、井上 啓史^{1,2}
¹高知大学 医学部 光線医療センター
²高知大学 医学部 泌尿器科学講座

ワークショップ7 がん幹細胞・不均一性

モデレーター

佐谷 秀行 (藤田医科大学 がん医療研究センター)
平尾 敦 (金沢大学がん進展制御研究所)

シングルセル系譜解析による大腸がん患者由来drug-tolerant persister細胞の追跡

○森野 峻^{1,2}、馬島 哲夫¹、片山 量平^{2,3}、清宮 啓之^{1,2}
¹公益財団法人がん研・がん化療センター・分子生物治療
²東大・院・新領域・メディカル情報生命
³公益財団法人がん研・がん化療センター・基礎

3D培養におけるがん一問質相互作用の解析

○立田 大輔、吉田 潤次郎、川田 学
微生物化学研究所 第1生物活性研究部

1細胞解析で見えてきた膵がん腫瘍内不均一性とROR1高発現Tumor-initiating cellを標的とした治療への応用

○山崎 昌哉
熊本大学 大学院生命科学研究所 病態生化学講座

多クローン性肝細胞がんの患者は、早期再発のリスクが高く、無再発生存期間も短い

○西尾 和人、坂井 和子、デベラスコ マルコ
近畿大学 医学部 ゲノム生物学

新規上皮成長因子受容体(EGFR)抗体EMab-17は大腸がん抑制効果を示す

○大石 智一¹、加藤 幸成²、大庭 俊一¹、川田 学^{1,3}
¹微生物化学研究所 (微化研) 沼津支所
²東北大学大学院 医学系研究科 抗体創薬研究分野
³微生物化学研究所 (微化研) 第1生物活性研究部

活性化血小板由来LPAはLPAR1活性化を介して骨肉腫の肺転移を亢進する

○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

FARP1はインテグリン $\alpha v \beta 5$ によるCDC42の活性化に関わり、進行胃がんの予後に関わる

○古川 龍彦¹、河原 康一¹、南 謙太郎²
¹鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 分子腫瘍学分野
²宮崎大学医学部附属病院 薬剤部

ワークショップ8 浸潤・転移

モデレーター

田中 真二 (東京医科歯科大学)
泉 浩二 (金沢大学泌尿器集学的治療学)

MET/VEGFR複合阻害によるスキルス癌性腹膜炎発症進展抑制

○安本 和生、葛西 傑
金沢医科大学 医学部 腫瘍内科学講座

マウスモデルを用いた大腸がんの幹細胞性・転移形成能に関するシグナル経路の解析

- 青木 正博^{1,2}、武藤 誠³、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名古屋大学大学院医学系研究科 がん病態生理学分野
³京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構 (iACT)

Sorafenibによるc-Kit遺伝子増幅転移性悪性黒色腫での腫瘍増殖および転移抑制効果

- 田中 滂美、椿 正寛、武田 朋也、松田 拓弥、岸本 佳奈、西田 升三
近畿大学薬学部薬物治療学研究室

プラスミノゲン活性化抑制因子-1の阻害は大腸がん肝転移を抑制する

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

ワークショップ9

微小環境・血管新生・低酸素

モデレーター

- 今村 健志 (愛媛大学)
近藤 英作 (新潟大学医学部分子病理学)

pH-low insertion peptideで捉える転移予定臓器における組織pHの変化

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

乳がん細胞におけるO型糖鎖修飾IRE1経路の恒常的活性化を標的とした新規治療戦略の可能性

- 内山 圭司、松下 洋輔、吉丸 哲郎、萩原 浩生、片桐 豊雅
徳島大学 先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野

ミトコンドリアcomplex I阻害剤による細胞内外の酸性化を介した新規抗がんメカニズム

- 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、且 慎吾³、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
³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を標的としたがん免疫療法は腫瘍微小環境編集改変を誘導し、十分な抗腫瘍効果を発揮する

- 佐藤 和秀^{1,2,3,4}
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
³名古屋大学医学系研究科呼吸器内科学
⁴名古屋大学最先端イメージング分析センター／医工連携ユニット

ワークショップ10

エピゲノム・核酸医薬

モデレーター

- 稲澤 譲治 (東京医科歯科大学リサーチコアセンター)
田原 栄俊 (広島大学 大学院医系科学研究科 細胞分子生物学研究室)

大腸癌骨盤内再発モデルに対する合成miRNA-143の有効性の検討

- 有馬 純¹、谷口 高平²、赤尾 幸博³、平島 一輝³、杉戸 信彦³、内山 和久¹
¹大阪医科薬科大学 一般・消化器外科
²大阪医科薬科大学 TR部門
³岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

化学修飾MIR143#12の複合的遺伝子発現抑制による抗がん活性

- 杉戸 信彦、平島 一輝、赤尾 幸博
岐阜大院・連合創薬医療情報研究科

新規老化関連マイクロRNAである miR-3140-3p は悪性胸膜中皮腫を治療する核酸医薬となりうる

- 山本 佑樹^{1,2}、山下 翔平²、高橋 陵宇^{1,2}、田原 栄俊^{1,2}
¹広島大学大学院 医系科学研究科 細胞分子生物学
²広島大学 薬学部 細胞分子生物学

成人T細胞白血病/リンパ腫におけるメチオニン代謝を介したエピゲノム調節機構の治療標的としての可能性

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

ワークショップ11

ケミカルバイオロジー

モデレーター

- 長田 裕之 (静岡県立大学薬学部)
清水 史郎 (慶応義塾大学)

抗腫瘍活性を有する新規DHODH阻害剤の同定

- 川谷 誠¹、青野 晴美¹、室井 誠¹、大石 智一²、大庭 俊一²、川田 学²、且 慎吾³、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微生物化学研究所 沼津支所
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

制がん性グアニン四重鎖リガンドの薬力学的バイオマーカーとしてのミトコンドリアRNAの発現変動

- 岡部 幸子¹、新家 一男²、長澤 和夫³、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東京農工大学大学院工学研究院生命工学専攻

ヒストンメチル化酵素G9a阻害剤RK-701による白血病細胞の増殖抑制機構

- 高瀬 翔平¹、大石 智一²、大庭 俊一²、川田 学²、吉田 稔^{3,4,5}、伊藤 昭博^{1,3}
¹東京薬科大・生命科学
²微化研・動物施設
³理研CSRS・ケミカルゲノミクス
⁴理研CSRS・創薬シード
⁵東大院農・応生工、微生物連携機構

スプライシング阻害剤はトランケート型タンパク質の産生を介して抗がん活性を発揮する

- 甲斐田 大輔
富山大学 医学部

eIF5Aハイブシン化阻害剤GC7による細胞増殖抑制の標的経路の解析

- 松本 健^{1,2}、堂前 直³、吉田 稔^{1,2,4}
¹理研CSRS・ケミカルゲノミクス
²理研CSRS・創薬シード
³理研CSRS・生命分子解析
⁴東大院農・応生工、微生物連携機構

ワークショップ12 キナーゼ阻害薬2

モデレーター

- 南 陽介（国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科）
櫻井 宏明（富山大学）

個体表現型スクリーニングによる新規肺がん治療薬の開発

- 園下 将大
北海道大学 遺伝子病制御研究所 がん制御学分野

FLT3阻害薬に重複耐性を示す急性骨髄性白血病細胞の耐性機構解析

- 片山 和浩
日本大学・薬学部・分子標的治療学研究室

肺癌における新規作用機序チロシンキナーゼ阻害剤の解析

- 津田 真寿美^{1,2}、王 磊^{1,2}、田中 伸哉^{1,2}
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

ALK融合遺伝子陽性肺がんにおけるJNK/c-Jun経路活性化を介したALK阻害薬抵抗性機構の解明

- 谷村 恵子¹、堀中 真野²、米田 和恵³、矢野 聖二⁴、酒井 敏行²、山田 忠明¹
¹京都府立医科大学大学院 医学研究科 呼吸器内科学
²京都府立医科大学大学院 医学研究科 創薬医学
³産業医科大学 医学部 第2外科
⁴金沢大学医薬保健研究域医学系呼吸器内科

染色体転座陽性肉腫におけるクラス1A PI3Kアイソフォームの機能解析

- 磯山 翔、玉城 尚美、旦 慎吾
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

ワークショップ13

耐性因子・感受性因子1

モデレーター

- 片山 量平（公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部）
山田 忠明（京都府立医科大学）

MET遺伝子増幅に依存したKRAS^{G12C}遺伝子変異を有する非小細胞肺癌のRASあるいは非RASシグナルを介したKRAS阻害剤への耐性

- 鈴木 慎一郎¹、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
²近畿大学医学部 ゲノム生物学教室

小細胞肺癌においてBCL2発現がもたらすオーロラBキナーゼ阻害薬の耐性とその克服

- 谷本 梓
金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科

未治療EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌を対象としたオシメルチニブ治療効果と腫瘍内AXL発現に関する検討

- 吉村 彰紘¹、芹澤 昌邦²、谷村 恵子¹、上原 久典³、矢野 聖二⁴、山田 忠明¹
¹京都府立医科大学大学院 呼吸器内科学
²静岡県立静岡がんセンター研究所 新規薬剤開発・評価研究部
³徳島大学病院 病理部
⁴金沢大学医薬保健研究域医学系呼吸器内科

非小細胞肺癌における可逆的EGFR-TKI耐性機序の解明

- 芳賀 優弥
大阪大学大学院 薬学研究科

トラスツズマブ耐性HER2陽性乳がんの克服に向けたBIG3-PHB2相互作用を標的とした持続型阻害ペプチドの開発

- 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

ワークショップ14

新規治療標的

モデレーター

- 富田 章弘（公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター ゲノム研究部）
小根山 千歳（愛知県がんセンター研究所）

新規ラミニン γ 2融合遺伝子による悪性化進展の分子機序の解明

- 越川 直彦^{1,2}、宮城 洋平²
¹東京工業大学 生命理工学院
²神奈川県立がんセンター臨床研究所

TELO2へのイベルメクチンの結合はPI3K関連キナーゼ機能を制御する

- 西谷 直之¹、米澤 穂波¹、氏家 悠貴^{1,2}、上原 至雅¹
¹岩手医科大学 薬学部 臨床薬学講座 情報薬科学分野
²岩手医科大学 附属病院 薬剤部

AT9283はBCR-ABL阻害剤感受性および抵抗性の慢性骨髄性白血病細胞でのAurora AおよびAurora B阻害を介したアポトーシス誘導効果

- 武田 朋也、椿 正寛、松田 拓弥、岸本 佳奈、田中 滂美、西田 升三
近畿大学薬学部薬物治療学研究室

ミトコンドリアBIG3-PHB2複合体ネットワークの脆弱性を標的としたトリプルネガティブ乳癌治療法の開発

- 相原 仁、吉丸 哲郎、片桐 豊雅
徳島大学 先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野

JAK非依存的IRF1誘導による免疫原性の増強

- 横山 悟、周 越、櫻井 宏明
富山大学 医学薬学研究部（薬学） がん細胞生物学研究室

ワークショップ15

耐性因子・感受性因子2

モデレーター

- 谷口 寛和（長崎大学 呼吸器内科）
根東 攝（中外製薬株式会社 メディカル PHC 推進部）

Serum/Glucocorticoid Regulated Kinase 1/NF- κ B経路活性化が多発性骨髄腫においてプロテアソーム阻害薬耐性に寄与する

- 木村 智裕、椿 正寛、武田 朋也、松田 拓弥、竹藤 帆花、西田 升三
近畿大学薬学部薬物治療学研究室

PerifosinelはPIK3CA変異大腸癌においてオキサリプラチン及び5-フルオロウラシルの感受性を増大させる

- 竹藤 帆花、椿 正寛、武田 朋也、松田 拓弥、木村 智裕、西田 升三
近畿大学薬学部薬物治療学研究室

トリプルネガティブ乳癌におけるRHBDL2のグルタミン代謝調節機構の解明

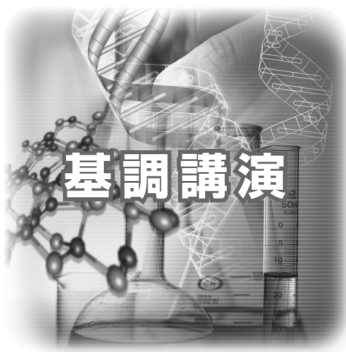
- 松下 洋輔、吉丸 哲郎、片桐 豊雅
徳島大学 先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野

ERK1/2-MAPキナーゼ経路の恒常的活性化がん細胞におけるHDAC阻害剤併用療法とオートファジー活性との関係

- 尾崎 恵一¹、西村 唯¹、永井 夏鈴¹、福永 理己郎²
¹同志社女子大学 薬学部 病態分子制御
²大阪医科薬科大学 薬学部 生化学

胃がんにおける抗VEGFR2抗体投与後の幹細胞関連因子発現と治療抵抗性には宿主由来のVEGF-A誘導が寄与する

- 馬島 哲夫、清宮 啓之
公益財団法人がん研・がん化療セ・分子生物治療



基調講演 消化器がんの発生と悪性化における宿主反応 —マウスモデルからの知見—

モデレーター 吉田 稔 (理化学研究所・東京大学)

演者 大鳥 正伸 (金沢大学がん進展制御研究所)

金沢で開催された学術集会の冒頭を飾った基調講演の講演者は、金沢大学の大鳥正伸先生でした。大鳥先生は万有製薬(株)つくば研究所研究員だった頃に武藤誠先生と共同で発がんや炎症の研究に着手し、COX-2を欠損させると腸管腫瘍が抑制されることを見だし、Cell誌に報告しました。この論文はすでに2000回以上も引用される、この分野のランドマーク論文となっています。米国留学から帰国された直後に京都大学医学部の武藤誠先生の研究室の助教授に就任し、そこでさらにWntシグナルと炎症反応の相互作用による胃がん発生モデル(Ganマウス)を作製し、胃発がんや炎症について研究を進めていくこととなります。この基調講演では、その時代から一貫して消化器がんマウスモデルを用いて世界をリードしてきた研究の流れを解説するとともに、最近の走査型プローブ顕微鏡技術を用いた表現型解析からオルガノイドを用いたポ

リクローナル転移巣の形成機構に至るまで幅広い研究を紹介されました。

まず、大鳥先生はマウスモデルを用いて胃がん組織の間質細胞とがん細胞の相互作用を解析しました。その結果、間質細胞においてCOX-2/PGE2/EP2,4経路(プロスタグランジン経路)とTLR/MyD88経路(自然免疫)の相互作用が炎症反応を誘導、微小環境形成に作用し、がん細胞にサイトカイン刺激を与えて生存、増殖、幹細胞性の維持などを促進していることを明らかにしました。さらにドライバー遺伝子の変異の組み合わせがどのように悪性化に関与するのかを明らかにするため、5種類のドライバー変異を様々な組み合わせで導入したマウスモデル(図1のアルファベットで示したモデル)、および各モデルの腫瘍からオルガノイドを全て樹立して遺伝子型と表現型の相関を明らかにしました(図1)。

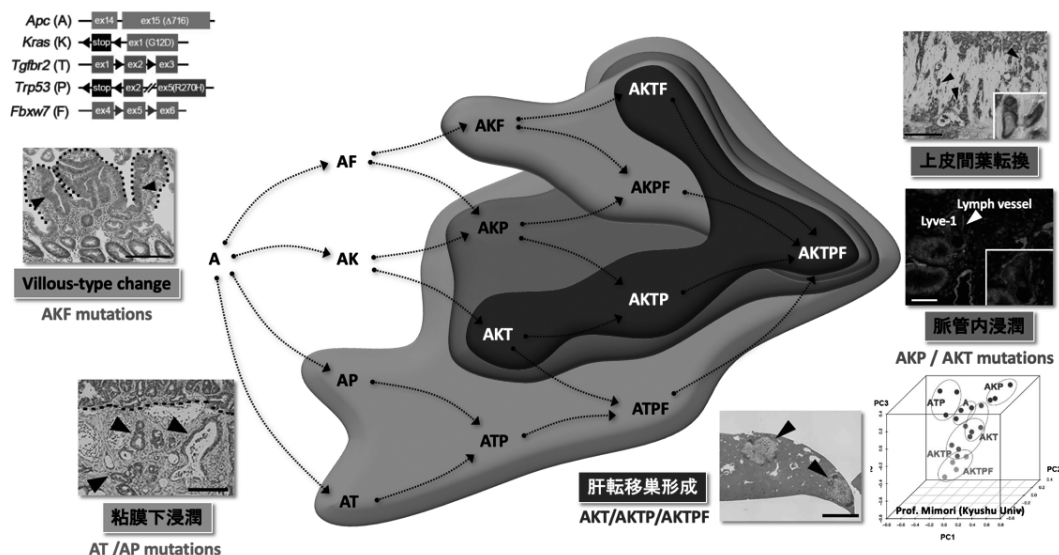


図1 ドライバー遺伝子多重変異マウスの原発巣病変

大島先生は金沢大学に2017年に設置された文科省WPIプログラムによるナノ生命科学研究所（NanoLSI）にも参画し、そこで走査型イオン電導顕微鏡（Scanning ion conductance microscope, SICM）を使って、細胞表面のナノ構造を解析し、高い転移性を獲得したがん細胞（AKTPやAKTPF）に特異的なmicro-ridge構造を初めてライブイメージで観察しました。その結果、転移性を獲得したがん細胞は、細胞表面の弾性が低く（柔らかく）なっていることが明らかになりました。このように、細胞表面のナノ構造解析は、将来的にがん細胞転移能の予測を可能にし、診断への応用が期待されるとともに、がんの悪性化機構の解明に重要な研究手法となる可能性が考えられます。

さらに、オルガノイドの脾臓移植モデルマウスの解析から、転移性オルガノイド（AKTP）と非転移性オルガノイド（AP）を混合したクラスターを形成させると、単独では転移しないAP細胞もAKTPと一緒に遠隔臓器に転移巣を形成することがわかりました（図2）。ポリクローナル転移の概念が提唱されていますが、この研究によりそれが個体レベルで検証され、転移巣形成の予防治療に向けた深い洞察が示されました。

以上、本学術集会の初日の基調講演として心に残るご講演をいただきましたことに改めて深く感謝を申し上げますとともに、先生の益々のご活躍を祈念しまとめさせていただきます。

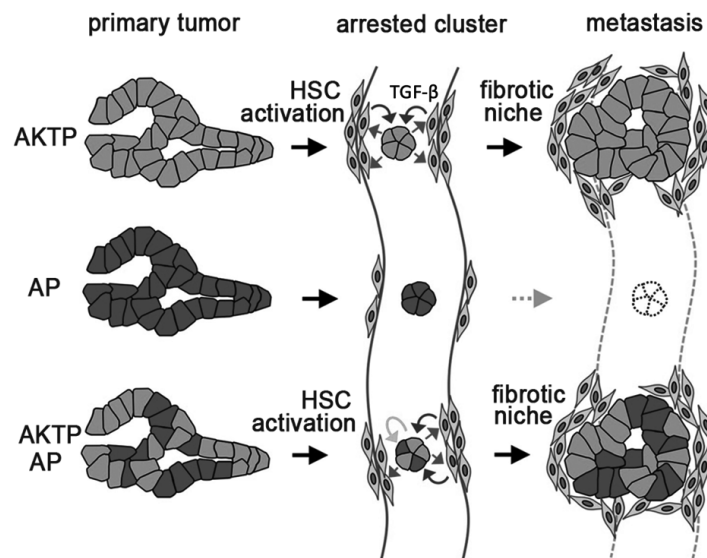


図2 クラスター内サブクローンの転移能獲得によるポリクローナル転移巣の形成



特別講演 タンパク質分子の形状と動きを直接観察できる 高速原子間力顕微鏡

モデレーター 矢野 聖二（金沢大学医薬保健研究域医学系呼吸器内科）

演者 古寺 哲幸（金沢大学 ナノ生命科学研究所）

7月1日（金）午後の特別講演において、金沢大学ナノ生命科学研究所の古寺哲幸教授（写真1）に「タンパク質分子の形状と動きを直接観察できる高速原子間力顕微鏡」というテーマでご講演をいただきました。

金沢大学は「生命現象の仕組みをナノレベル（原子・分子レベル）で理解する研究拠点として、平成29年に文部科学省が指定する世界トップレベル研究拠点（WPI）に選定されています。古寺先生は、蛋白質一分子の形状と動きをリアルタイムで観察する、原子間力顕微鏡（atomic force microscope: AFM）の開発を自ら手掛け、これまで未踏の領域とされていたナノ領域における生命現象の仕組みの解明する、世界トップレベルの研究をされています。

本特別講演では、原子間力顕微鏡の原理や高速化へと改良を加えた経緯をお話いただいた後、アクチン線維に沿って歩くミオシン分子（2010年Natureに発表）の動画やCAS9がDNA鎖を切断する動画など衝撃的な画像（写真2）を提示していただき、いかに生命科学研究に高速AFMが応用できるかを紹介していただきました。

さらに最近取り組まれている研究として、一定の立体構造を持たない天然変性を取り上げ、リン酸化などの翻訳後修飾に伴う天然変性領域（アミノ酸鎖1本）の構造動態の違いや、天然変性領域内にOrder-disorderの構造遷移を見せるドメインを直接観察し、その構造遷移の具合と疾患との関係を見出したことを示されました。このように、高速AFMは従来の顕微鏡法では提供

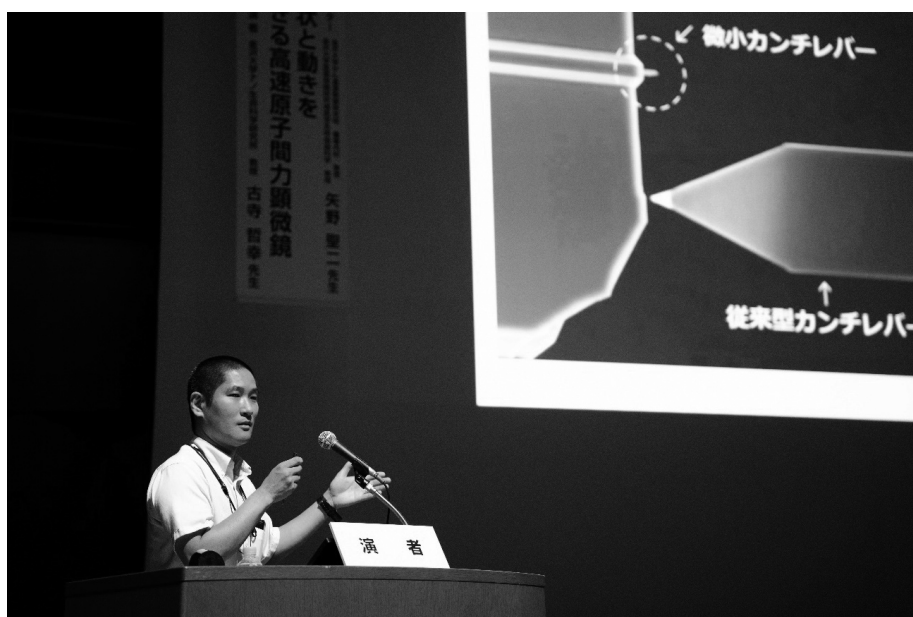


写真1

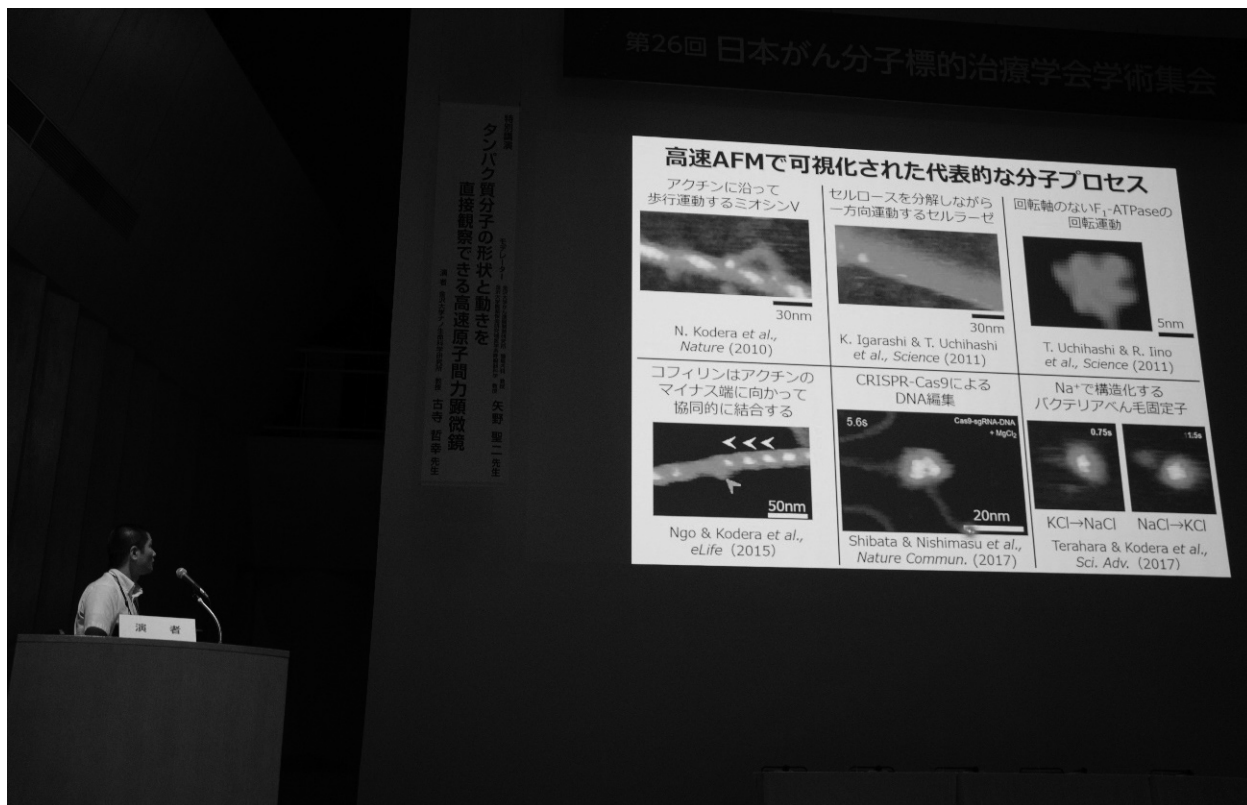
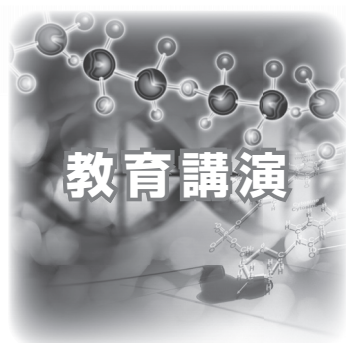


写真2

されないタンパク質分子の機能に直結する動きの情報を与え、その機能メカニズムの詳細に迫ることをご講演いただきました。

この特別講演をきっかけに高速AFMを絡めた異分野融合研究がはじまり、がんの本質に迫る革新的ながん研究が進むことを願ってやみません。本学会に新しい切り口のサイエンスを紹介していただいた古寺哲幸教授に心よりお礼申し上げます。



教育講演 1

我が国の利益相反（COI）管理と国際基準への整合化

モデレーター 石岡千加史（東北大学大学院医学系研究科臨床腫瘍学分野）

演者 曾根 三郎（日本医学会利益相反委員会）

臨床医学研究の発展には従来から産官学の連携が欠かせないが、特に医薬品や医療機器の開発には産官学共同での取り組みがこれまで以上に必要とされている。質の高い医薬品・医療機器の臨床開発には、それらのプロセスがバイアスリスクの視点から第三者評価を受ける必要があり、その際、医師・研究者と医療関連企業との経済的な関わりの開示が信頼性を確保する上で前提条件となっている。一方、製薬協の透明性ガイドライン（2011）公表を契機に、会員企業個々の提供資金額が研究機関名、個人名ごとにweb公開されており、社会の関心も高い。国際的に、投稿論文内容に関連してのCOI開示は、研究者個人に留まらず、所属する研究組織自体に関するCOIも求められるようになってきた。そこで、本教育講演に講師として曾根三郎先生（本会の元理事長で、現在、日本医学会利益相反委員会委員長）を招請し、医学系研究にかかる個人（personal）および所属研究機関・組織団体（institutional）のCOI管理について国内外の動向と、我が国の現状と問題点、さらに産官学連携の健全なる推進のための課題について概説していただいた。

講演の概要

臨床研究の目的は、診断、治療、予防法の開発のために産学官が連携して倫理性を遵守し、科学的な手法で臨床研究を実施し、その成果を結果の正否に関わらず公表し、診療ガイドラインの根拠となる医学的エビデンスを生み出すことにある。そのプロセス、すなわち医学系研究の企画発案と実施およびその成果の公表と、さらには診療ガイドライン策定の過程において、第三者組織・団体との利益相反（COI）状況の開示／公開による透明化は研究者の義務責任であり、研究の質と信頼性の確保に必須である。また、産学連携で生じうるCOIの管理は臨床研究の成果やその評価のバイアスリスクを出来るだけ回避する上で重要である。このバイアスリスクはシーズ探索から臨床試験のプロセス、論文・学会報告、診療ガイドライン策定のあらゆるステップで生じうる。2000年のヘルシンキ宣言以降、ヒトを対象にする医学研究には研究者は試験実施に際し被験者に、成果物には読者や社会に対して研究資金源等のCOIに関わる情報の開示が求められ、国、研究機関、学会等にはCOIの管理に関する法令、指針や規程が策定されるようになった。

医学系研究者：利益相反（COI）管理のポイント

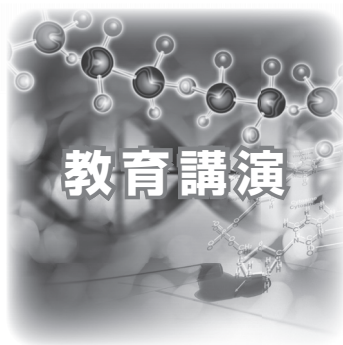
医学研究（特に、臨床研究）の実施と論文作成および診療ガイドライン策定のプロセスに関わるヒト、モノ、カネの動きと役割を詳細に開示・公開し、

- ① バイアスの有無は第三者である利用者が判断すると自覚！
- ② 疑義が寄せられれば、説明責任を果たす！
- ③ 国際基準のCOI管理のもと、産官学連携を積極的に推進！

臨床研究の国際化に伴い、研究者は国内の倫理指針、臨床研究法、関係法令等に従うとともにCOI指針等を遵守すると同時に、グローバル視点から国際基準への対応が求められる。医学雑誌編集者国際委員会（ICMJE）は投稿論文の質と信頼性確保を目的に、2013年に国際的基準とされるICMJE Recommendationsを公表し、2019年にCOI開示内容にかかる考え方を拡大し、著者は投稿論文だけに関連する第三者組織・団体とのCOIだけの開示でなく、Relationships/Activitiesの視点から広く開示すべきとし、2021年に改訂版ICMJE DISCLOSURE FORMを公表した。日本医学会は2011年にCOI管理ガイドラインを公表した後、数年ごとに改訂を重ね、日本医学会の分科会が発刊する医学雑誌への投稿論文に対して2022年度からICMJE DISCLOSURE FORMを全面採用、論文内容の質と共に信頼性の確保のために国際化を図った。

講演のポイント

1. 国際基準とされるICMJE Recommendations 2021に従い、日本医学会は、読者等の第三者が論文内容に関してバイアスの有無を判断できるように、医学研究（特に臨床研究）の実施から論文での成果公表プロセスにおける著者と研究協力者、スポンサー組織・団体、reviewer, editorらの役割と責任の明確化を求め、あらゆる利害関係の透明化を勧告している。特に、第三者の組織・団体からの疑義や批判に対しては、信頼性確保のために、著者らが適切に説明責任を果たす義務を持つべきとしている。
2. 日本医学会は、分科会発刊の医学雑誌（英文誌、和文誌）にも同様な視点を取り入れてICMJE DISCLOSURE FORM 2021を2022年4月より全面的に採用し、論文内容の質と共に信頼性の確保を目指してのグローバル化を要請した。
3. さらに、日本医学会は診療ガイドラインの信頼性確保のために、診療ガイドライン策定参加資格ガイダンスを公表し、策定参加者のCOI開示を所定の様式に従っての開示・公開を求めている。



教育講演 2 患者由来がん三次元細胞培養の臨床応用

モデレーター 田中 伸哉（北海道大学医学研究院）

演者 井上 正宏（京都大学大学院医学研究科）

2019年がん遺伝子パネル検査が保険収載されて、ゲノム診断（精密医療）による治療法の選択が臨床に実装され、既に一定の成果を上げているが、実際に治療に入るのは約10%程度であり、現状のがん治療への貢献度は満足できるものではない。その点では、患者由来のがん細胞・がん組織を適切に培養することが可能であれば、治療応答性（表現型）の評価が補完的な診断法になりえ、治療薬を予測することが可能となる。

近年、患者がん組織からがん細胞を培養する技術（オルガノイド培養法）が革新的に進歩してきた。今回教育講演を行った井上博士は、オルガノイド調製・培養法であるCancer-tissue originated spheroid法（CTOS法）を独自に開発した。CTOS法ではがん細胞を単細胞化することなく、細胞塊として調製培養する。オルガノイドで患者由来移植腫瘍PDXモデルを作製し、移植腫瘍から

オルガノイドを調製・培養することで、最適な腫瘍モデルの作製が可能であることが紹介された。また、がんオルガノイド感受性試験は、患者の薬剤応答性をよく反映することから、個別化医療への応用が期待される。まずCTOS法が乳癌、大腸癌の生検検体に用いられることが報告された。その上で、実臨床で応用されるためには、微量検体から感受性試験に耐えうる数のオルガノイドを調製しなければならないこと、短時間で結果が求められることなど課題も多いことも示された。また、ER陽性乳がんでは継代培養によってERの発現が低下することが示された。オルガノイドにおいてもライン化による質的变化の問題があり、初代培養オルガノイドを用いた感受性試験の開発が今後の課題である。さらに、オルガノイドに特徴的な感受性試験の例として、独自に開発した単細胞の増殖能を追跡するアッセイが紹介され、オルガノイド内の緩慢な増殖能を持つ亜細胞群がdrug

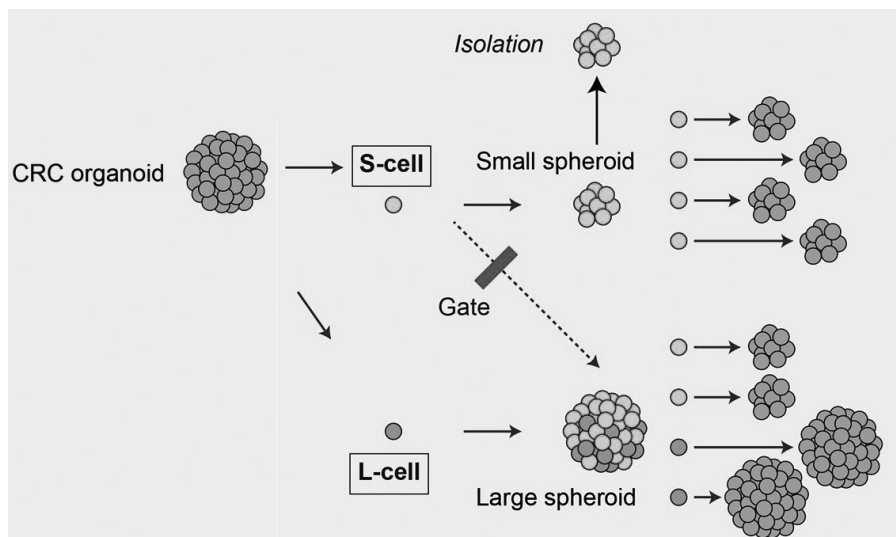
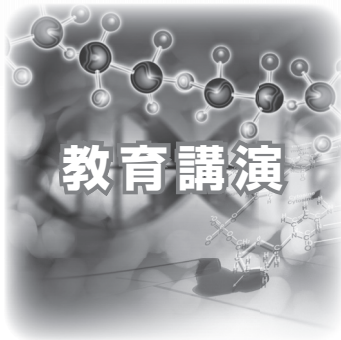


図 大腸がんオルガノイド内の亜細胞群

tolerant persisterの本態であり、この亜細胞群は単離培養が可能であることから、薬剤耐性を克服するための創薬研究に有用なプラットフォームとなることが期待される。

1. Kondo J, Endo H, Okuyama H, Ishikawa O, Iishi H, Tsujii M, Ohue M, and Inoue M. Retaining cell-cell contact enables preparation and culture of spheroids composed of pure primary cancer cells from colorectal cancer. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2011, 108, 6235-6240
2. Kondo J, Ekawa T, Endo H, Yamazaki K, Tanaka N, Kukita Y, Okuyama H, Okami J, Imamura F, Ohue M, Kato K, Nomura T, Kohara A, Mori S, Dan S, and Inoue M. High-throughput screening in colorectal cancer tissue-originated spheroids. **Cancer Sci**, 2019, 110, 345-355
3. Roberto Coppo, Kondo J, Iida K, Okada M, Onuma K, Tanaka Y, Kamada M, Ohue M, Kawada K, Obama K, Inoue M. Distinct and interchangeable growing patterns in colorectal cancer stem-like cells are regulated by Musashi-1. **BioRxiv** doi.org/10.1101/2021.11.25.469977



教育講演 3

承認審査の概要

～最近承認された抗がん剤の概況と評価の考え方～

モデレーター 内藤 幹彦（東京大学薬学系研究科）

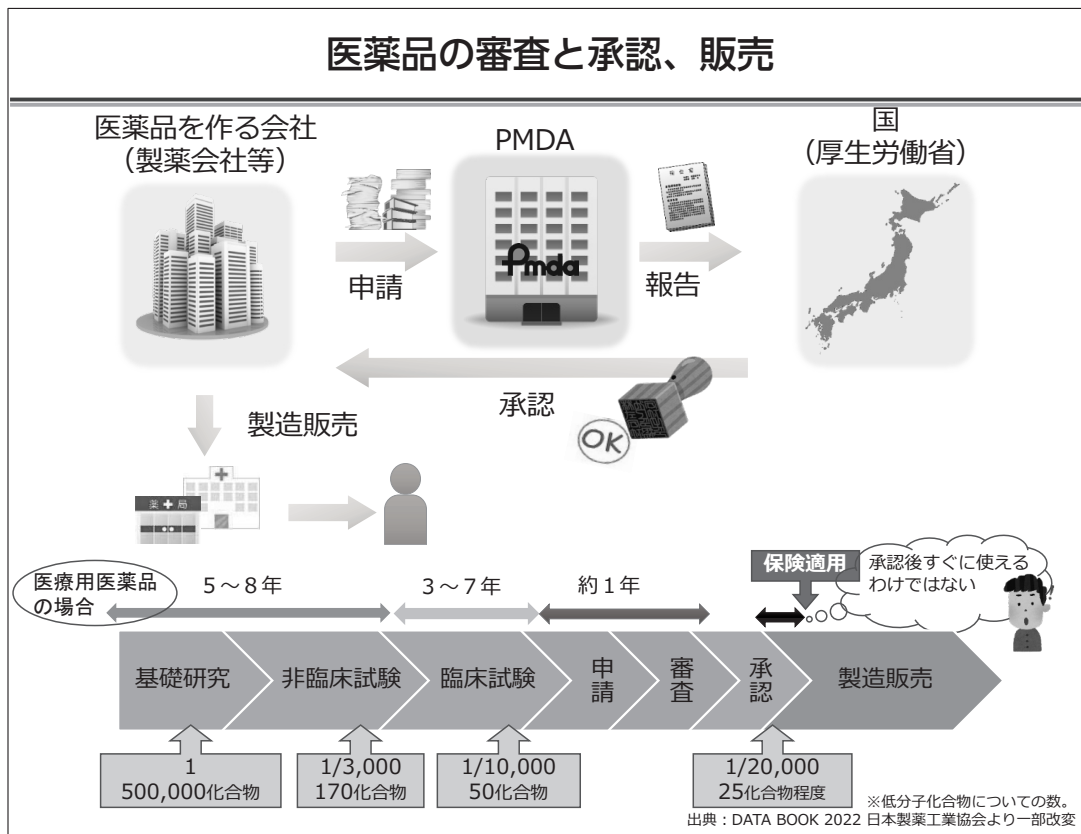
演者 清原 宏真（独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA））

教育講演3では、医薬品医療機器総合機構（PMDA）審査マネジメント部長の清原宏真先生から抗がん剤の承認審査についての講演があった。講演は三つのトピックから構成されており、まずPMDAにおける審査の概括、次に最近承認された事例の紹介、最後にリアルワールドデータの活用について紹介された。

1. 審査の概括

医薬品開発には長い時間と費用がかかり成功する確率も低い（下図）。特に基礎研究と臨床開発の間には所謂“死の谷”と呼ばれる大きなギャップが存在し医薬品開発において妨げとなっている。PMDAではRS戦略相談などを実施してお

り、医薬品の臨床開発を円滑に行うためにはどのようなデータをそろえる必要があるかなどをアドバイスしている。医薬品として承認されるためには、有効性、安全性、品質などを客観的に証明するデータが必要であり、さらにそれらのデータの信頼性が担保されている必要がある。申請から承認可否の結果が出るまでの期間は平均272日程度となっており、米国に次いで短い。2022年には緊急承認制度もでき、有効な新薬を迅速に患者様の元に届けられる体制が整ってきた。この2年間でみると承認薬全体のうちおよそ3分の1が抗がん剤という状況となっている。



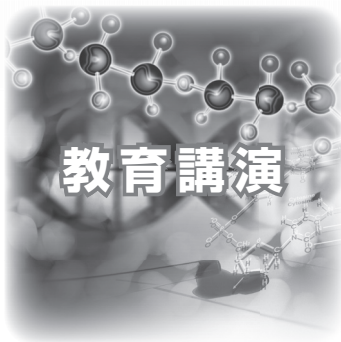
2. 最近の事例

基本的には大規模な患者コホートの臨床試験で有効性が確認できれば医薬品として承認される。しかし最近はいろいろなマーカーによって患者グループを細分化することができるようになり、有効性の判断も複雑になってきた。最近日米欧で承認されたが適用となる患者が異なる例として、アベマシクリブ、オラパリブが紹介された。アベマシクリブはCDK4/6阻害剤であり乳がんの維持療法として内分泌療法との併用で臨床試験が行われた。臨床試験全体としては有効性が確認され日米欧で承認となったが、細胞の増殖能を測定するKi-67indexの採用についての判断が分かれた。日本と欧州ではホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発リスクの高い乳がん患者に対しての適用となったが、米国ではこれに加えてKi-67indexが20%以上の早期乳がん患者も適用とされた。同様に前立腺がんの治療薬として承認されたオラパリブでも、遺伝子変異による患者層別化で日本欧州と米国の判断が分かれた。同じ臨床試験の結果から判断が分かれたことになるが、保険制度の違いもあり医薬品に対する基本的な考え方の違いが覗える結果となった。新薬の審査内容をまとめた報告書はPMDAのウェブサイトで公表されている。

3. リアルワールドデータの活用

臨床データは貴重なものでありできるだけ有効に活用すべきとの考え方から、レジストリーデータの活用について紹介された。活用にあたってはデータの信頼性が重要であり、どのような構成のデータベースを構築して何に活用するか等についてPMDAとしても相談に乗っている。最近承認されたトラスツマブとペルスツマブの併用では、対照群としてレジストリーデータを活用した例があった。また特定臨床研究で得られた良好な結果についても、承認申請に活用できるよう通知が発出されていることが紹介された。

医薬品の承認審査は国民の健康確保に直結する重要な問題であり、その判断にあたっては特に慎重を期することが必要である。しかし多くの患者エントリー、長い時間、多大な費用がかかる大規模臨床試験を臨床開発中のすべての医薬品で実施することはあまり現実的ではない。特に患者数が少なくアンメットニーズの高い希少疾患などでは、新薬を早く患者様の元に届けるために、審査に耐えうる良質な臨床データをいかに早く揃えられるかが重要な課題となっている。このような中でレジストリーデータや特定臨床研究の結果など貴重な臨床データを有効活用できるようにするなど、承認審査も状況に応じてフレキシブルに変わりつつあることがよくわかる講演であり、教育講演として大変有意義であった。



教育講演 4

Hit to Lead Generation から Phase I 試験まで

モデレーター 木村 晋也 (佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科)

演者 秋永 士朗 (ナノキャリア株式会社)

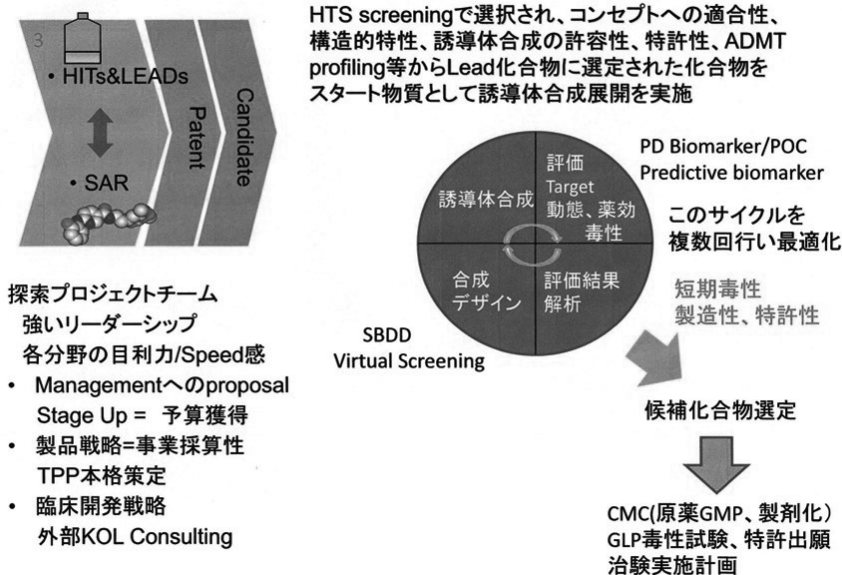
本教育講演では、協和発酵キリン時代に抗CCR4抗体モガリズマブなどの多くの薬剤の開発に携われ、現在ナノキャリア株式会社で新規DDSの開発などに取り組んでおられる秋永士朗先生から、いかに分子標的抗がん剤の創薬を実現していくかについてご講演頂いた。

今年のAACRでは活性型 Kras 阻害剤などの革新的な低分子抗がん剤候補が多数登場したが、その多くは米国ベンチャー企業由来のものであった。本学会の大きな目的の一つとして、アカデミアと製薬企業そして国が協力して、日本発のがんに対する分子標的薬を生み出すことにある。しかし、創薬はきわめてハイリスクハイリターンな事業である。上市に至るのは、2万個のシーズに1個ともされている。このような狭き門を潜り抜けていくには、産官学が共通認識を持

ち、確かな戦略に基づいて進めて行かなくてはいけない。しかしアカデミアと企業の認識、利害は必ずしも一致しておらず、さらなる相互理解が必要である。低分子の分子標的抗がん剤創薬は30年以上の歴史を持ち、その方法論は製薬企業を中心に確立されており、様々な新規テクノロジーを取り込み“創薬学”として日々進歩を続けている。

本講演では、製薬企業の視点で“創薬学”を創薬バリューチェーンのプロセスに沿って、分子標的抗がん剤創製の方法を Target Identification/Validation, Hit to Lead Generation、開発候補化合物の選択と特許出願、治験審査用 Package、FIH Phase I 試験のパート毎にご紹介頂いた。我々アカデミアで研究をしているものにとって、見過ごしていることが、製薬企業で

3. Hit to Lead SAR Optimization and developmental candidate selection



は極めて重要な部分であることが勉強できた。アカデミアはシーズを見つけることには長けているが、一般的に化合物として最適化する能力には乏しい。コンセプトへの適合性、構造的 특성、誘導体合成の許容性、特許性、ADMT profiling 等から誘導体合成展開方法など具体的にご講演頂いた（図）。

また druggable な分子標的の枯渇が問題となって来ているが、新たな創薬手法の開発などにより、First-in-classの分子標的治療薬の開発が再活性化されていると聞き勇気を貰えた。さらに製薬企業側からの継続的な発信が必要とも言って頂き、今後もいろいろとお教え願いたいと思った素晴らしいご講演であった。



Year in Review 1 抗体医薬品の進歩

モデレーター 中村 祐輔 (国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所)

演者 高橋 俊二 ((公財) がん研究会有明病院・総合腫瘍科)

今年度は2年ぶりにハイブリッド開催ながら、現地での開催となり、「Year in Review 1」の司会を務めさせていただきました。ジトジトとした気候での開催になると思っていましたが、金沢も学会開催前の6月中に梅雨が明け、酷暑の中での開催となりました。私の古巣の公益財団法人がん研究会有明病院・総合腫瘍科部長の高橋俊二先生に「抗体医薬品の進歩」というタイトルで抗体医薬品に関する最近の進歩・最新の医薬品開発状況についてご紹介いただきました。HER2・EGFR・CD19などを標的にした抗体医薬品から、薬剤を結合させた新規のADC（抗体薬物複合体、Antibody-drug conjugate）、そして、がん細胞とT細胞を近づけるバイスペシフィック抗体医薬品など多彩な抗体医薬品に関する紹介がありました。ADC医薬品は細胞傷害性の高い低分子化合物を抗体によってがん細胞に効率よく届け、副作用を軽減する仕組みを利用したのですが、薬剤耐性を乗り越えるために極めて有効であることが示されています。個々の医薬品についてはここでは詳しくは触れませんが、次々と生み出される新規医薬品の開発状況には目を見張るものがありました。免疫チェックポイント抗体も直接がん細胞には作用しないものの、抗体医薬品としてがん治療の場に確固たる地位を築きつつあります。本学会が研究会として発足したころと比較すると隔世の感がある抗体医薬品に感銘を受けました。



Year in Review 2

AIのがん研究への導入と医療への実装

モデレーター 宮園 浩平（東京大学医学系研究科）

演 者 浜本 隆二（国立がん研究センター研究所
医療AI研究開発分野）

Year in Review 2では、「AIのがん研究への導入と医療への実装」というタイトルで、国立がん研究センターの浜本隆二博士にご講演いただいた。浜本博士は臨床応用を志向した医療AI研究を精力的に進められており、2021年には「大腸がんの効果的な内視鏡治療及び個別化医療の実現を志向した内視鏡AI診断支援医療機器の開発」の成果により、日本癌学会JCA-CHAAO賞を受賞された。

講演ではまず、浜本博士を研究代表として開始されたJSTのCRESTプロジェクト「AIを活用した統合的ながん医療システムの開発」について紹介された。2018年に内閣府のPRISMプロジェクトもアドオンされたことにより、現在国立がん研究センター中央病院の20に及ぶ診療科/部と共同研究が進められている。プロジェクトにおいて特に重要視している点として、研究成果を臨床応用することを挙げており、当学術集会のメインテーマである「患者に届けるがん研究」をまさに実践している発表であった。また医療AI研究を進めるうえで、構造化された質の高い医療データを日常診療を妨害しないで収集する重要性を説明し、医療情報部と密接に連携しながら、国立がん研究センター内に、医療データ統合プラットフォームを構築したことが示された。さらに、現在のAIは深層学習を含む機械学習が技術的な基盤となっているため、機械学習技術の基本に関しても、分かり易く説明された（図1）。

具体的な研究成果として、2017年7月には世界に先駆けてAIを活用したリアルタイム大腸内視鏡診断支援システムを開発し、国立がん研究センターより発表した。その後、性能評価臨床研究（DESIGN AI-01試験）を施行した後、PMDAに承認申請を提出し、2020年に管理医療機器（Class II）として薬事承認されるとともに、欧州においてもCEマークに適合したことにより、現在日欧において実臨床応用されている。内視鏡診断支援AIに関しては、バレット食道の腫瘍検知技術も開発し、既に製品としてCEマークに適合し、欧州で実臨床応用されている。また、放射線画像解析に関しては、臨床現場でAI開発を行うことを想定して、特に高度な工学的知識が無くてもAI開発が可能な、「AI開発支援プラットフォームの構築」に関する研究に取り組んだ。その研究成果は富士フイルムとの共同研究という形で発展し、2022年4月5日には「SYNAPSE Creative Space」という名称で富士フイルムから社会実装された。その他にも、皮膚腫瘍判別AIシステムの開発、AIを用いた胎児心臓超音波スクリーニングシステムの開発、AIを用いた心房細動基質判定に関する研究成果を紹介し、臨床応用に向けた道筋などについて説明がなされた。特にAIを用いた心房細動基質判定のプロジェクトに関しては、静岡市・清水医師会と共同で実証実験（SPAFS事業）を開始しており、3名の方において、今まで未診断だった隠れ心房細動を発見し、脳梗塞予防の治療開始に貢献することできたとのことであった。

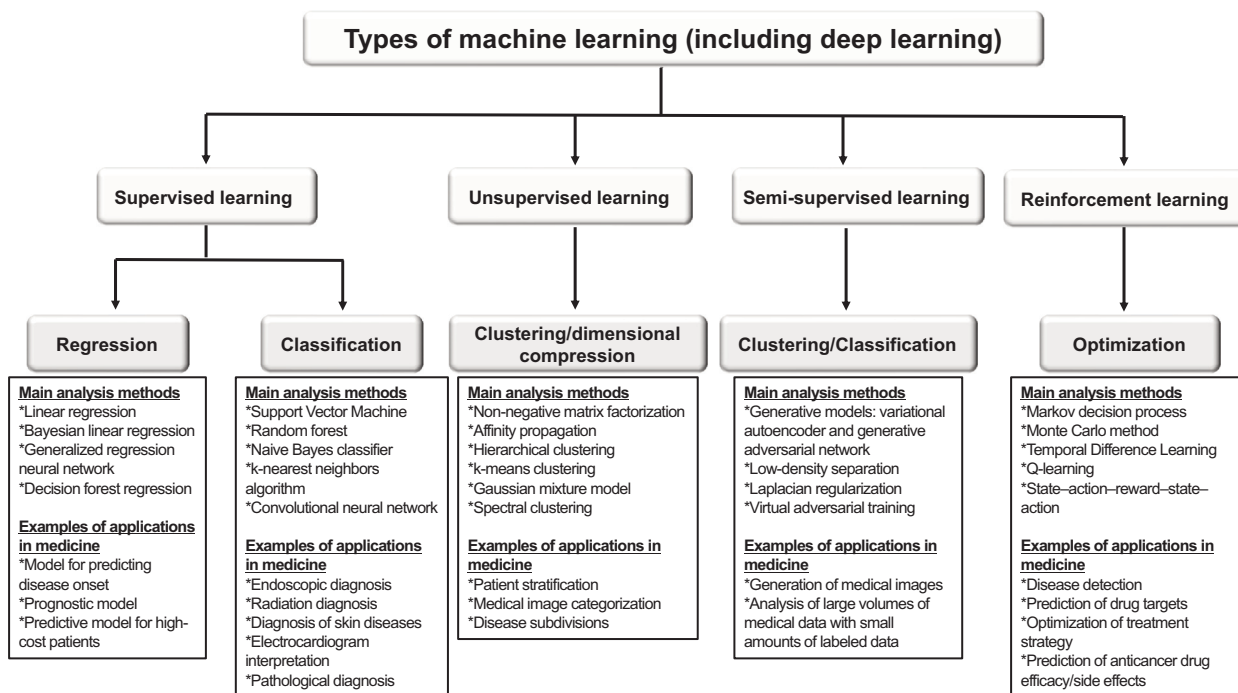


図 1

全体として、がん研究及び医療へのAI導入が進んでいることが実感できる講演内容であり、今後益々の発展が期待される。一方で浜本博士自身が述べていたように、医療AIには課題も散見されるため、AIに過剰な期待をすることなくその課題を一つ一つ解決しながら、地に足を付けた地道な研究を通して、一つでも多くの成果が患者に届けられることを期待している。



Year in Review 3

新型コロナウイルスワクチンに関する最新の話

モデレーター 杉尾 賢二 (大分大学医学部 呼吸器・乳腺外科学講座)

演者 中出 順也 (金沢大学附属病院薬剤部、感染制御部)

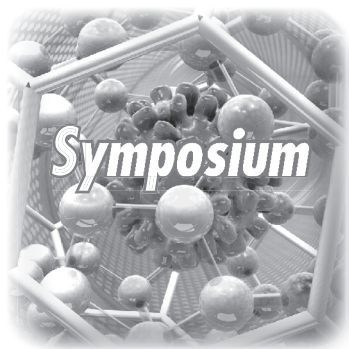
新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) が世界に蔓延し2年以上が経過しているが、ワクチンに対抗するがごとく種々の変異株に移行しながら現在も収束の気配はない。本セッションでは、金沢大学附属病院感染制御部の中出順也氏より新型コロナウイルスワクチンに関する最新の話が紹介された。

- 1) 遺伝子変異株とワクチン効果：2022年春からの第6波の主体であるオミクロン株はBA.1から感染力の強いBA.2に変化しているが、重症化には至っていない。さらに夏にはBA.5に変化し第7波を引き起こしている。ワクチン接種により交差反応性のあるメモリーB細胞は9か月以上安定し、抗体価上昇が得られていることなどから、感染予防や重症化予防に大きく寄与していることが示された。
- 2) ワクチンの有害事象：mRNAワクチンによる有害事象は一定の確率で起こりうるが、心筋炎/心膜炎は、ワクチン接種によるよりもCOVID-19罹患の方が発症リスクが高いことが報告されている。
- 3) 妊婦や若年者へのワクチンの影響・効果：妊娠中のmRNAワクチン接種は安全であり死産減少 (約15%低下) に関連している。また、ワクチン接種を受けた妊婦からの出生児の感染リスクが減少していることも示された。
- 4) 免疫抑制患者へのワクチン：全身的ながん治療を受けていた患者の90%ではワクチンに対して適切な抗体応答を示したものの、抗体価は対照群よりも有意に低かった。脾臓摘出者は非摘出者に比べてCOVID-19感染リスクは

高くなかったが、脾臓摘出後のCOVID-19感染者は入院および死亡リスクが増加する可能性が示唆された。

- 5) COVID-19罹患後症状：疲労感・倦怠感、息苦しさ、筋力低下、睡眠障害、思考力・集中力低下、脱毛があり、7割以上の感染者が何らかの症状を経験している。一方、ワクチン接種により罹患後症状が減少し健康負担の軽減に寄与することも示された。
- 6) マスク着用とソーシャルディスタンスの組み合わせで感染リスクを減少させることが可能で、運動量に関係なく酸素化は保たれることが示された。ただし、熱中症対策や幼児には配慮が必要である。

以上のように、今回のYear in Reviewは、新型コロナウイルスワクチンに関するtopicsを的確に提示していただき、現状をよく理解することができた。COVID-19の収束のめどは全くといっていいほどたっていないが、ウィズコロナに舵を切った現状で、このウイルスおよびワクチンの特性を理解し、いかに対応してゆくかが重要となっている。



シンポジウム 1 先端的基礎研究から創出される新たな創薬コンセプト

モデレーター 清宮 啓之（公益財団法人がん研究会がん化学療法センター
分子生物治療研究部）
三森 功士（九州大学病院別府病院外科）

がん生物学をめぐる最近の話題として、“Hallmarks of cancer”が年初に改訂された（*Cancer Discov.* 12: 31-46, 2022）。新たに加えられたhallmarks（細胞形質の可塑性、エピジェネティックなリプログラミング、微生物叢の多型性、老化細胞）はいずれも、がんの複雑性を色濃く印象づける一方で、疾患の克服にむけたヒントを提示している。本シンポジウムでは、高質な先端研究を通じてがんの見えざる本質を抉り、新たな脆弱点に迫る5名の演者に講演いただいた。

iPS細胞化抵抗性を指標としたがんドライバーシグナルの同定

がん細胞からの人工多能性幹細胞（iPS細胞）の樹立は極めて難しく、がん細胞は初期化抵抗性を

を示すことが知られている。東京大学医科学研究所の山田泰広博士は、マウス明細胞肉腫細胞をモデルとして、がん細胞の初期化抵抗性メカニズム解明を目指した。まず、ドライバーがん遺伝子であるEWS/ATF1融合遺伝子の発現を停止させることで、マウス明細胞肉腫細胞からもiPS細胞が樹立できることを見出した。さらに、がん細胞特異的エンハンサーに初期化因子がトラップされることでがん細胞の初期化抵抗性が獲得されることを示した。さらに、がんドライバーシグナルによる初期化抵抗性の獲得は、さまざまながん種において共通して確認されることを見出した。本知見を応用することで、がんドライバーシグナルの同定を目指したスクリーニング系を開発した（図1）。実際に開発したスクリーニングを用いるこ

がん細胞運命転換を応用した抗がん剤スクリーニング

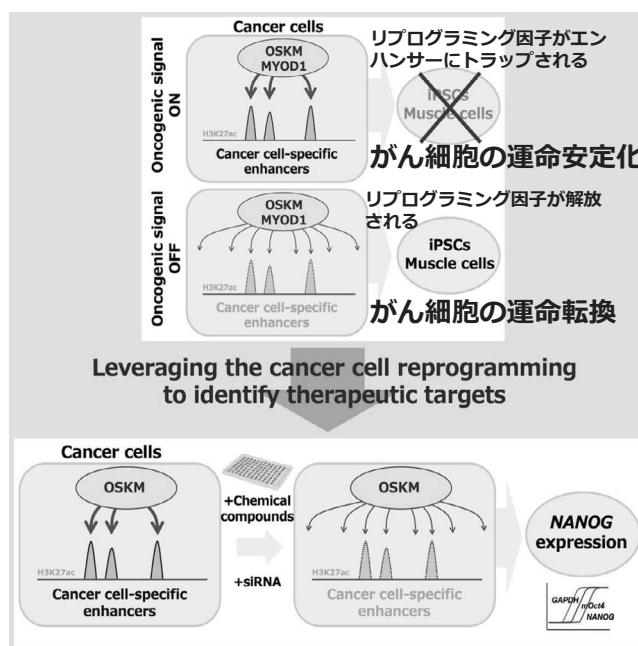


図1

とで、ヒト明細胞肉腫細胞においてEWS/ATF1融合遺伝子の下流で働くがんドライバーシグナルの同定に成功した。さらに、これらのシグナルを抑制する化合物はヒト明細胞肉腫細胞の増殖を強く抑制することを確認した。以上の結果より、がん細胞の初期化抵抗性を指標としてがんドライバーシグナル、さらにはがん治療標的の同定が可能であることが示唆された。本手法は、多くのがん種でまだ同定されていない治療感受性シグナルや、効果的な分子標的薬の同定に寄与することが期待される。

マイナーイントロンの制御異常による発がん機構

近年、がん細胞における転写後レベルでの制御異常が指摘されている。神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センターの井上大地博士らは、「スプライシング機構」の脱制御に着眼し、主にイントロンの大多数を占めるメジャー(U2)イントロンを対象に解析を進めてきた。しかし興味深いことに、血液腫瘍で変異を認めるスプライシング因子のうち、X染色体上にコードされたZRSR2遺伝子は、進化的に重要な遺伝

子にのみ保存され特徴的な配列を有する希少な「マイナー (U12) イントロン」を制御している。博士は、イントロン全体のわずか0.3% (700個程度) と希少なマイナーイントロンが、細胞の生存や恒常性の維持において不可欠な遺伝子のみに含まれる点に着眼し、新規Zrsr2ノックアウトマウスとヒト骨髓異形成症候群 (MDS) 検体の解析から、ZRSR2変異は造血幹細胞のクローン優位性を誘導し、U12イントロンリテンション (IR) をゲノムワイドに惹起することを見出した (図2)。さらに、機能的CRISPRスクリーニングにより、下流標的としてRAS経路を負に制御するLZTR1のIRに伴うNMDを介した機能喪失を同定した。興味深いことに、LZTR1のIRはがん種横断的に観察され、ZRSR2が野生型であってもLZTR1のマイナーイントロン自身の変異によりIRをきたす症例も認められた。マイナーイントロンはPTENやPARP1をはじめとする発がんに関連した遺伝子にも含まれることから、今後の新たな発がん制御機構としての知見の集積が期待される。

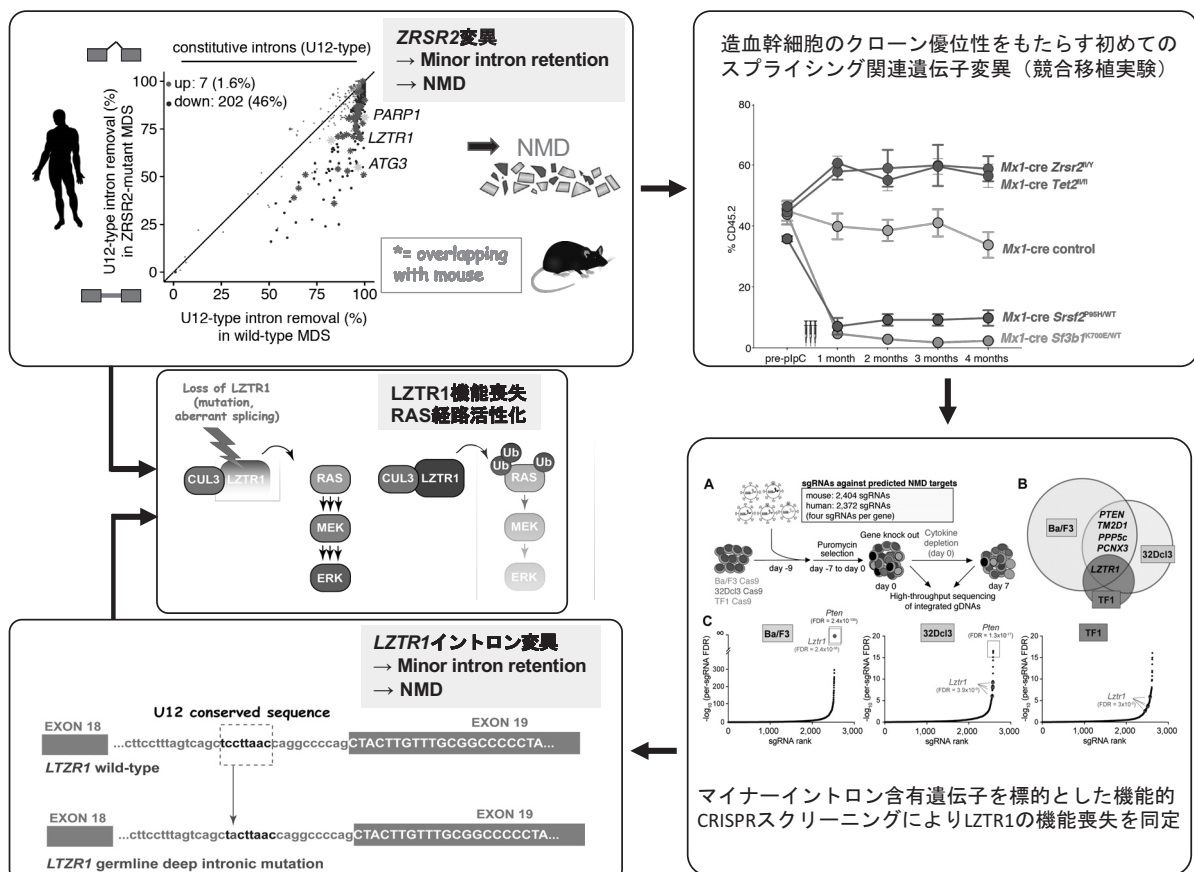


図2

細胞死による炎症・免疫反応を利用した制がん

多細胞生物の細胞社会においては、細胞死は当該細胞の消滅のみに帰着するのではなく、周辺組織の微小環境に炎症や免疫反応といった少なからぬ影響を与えることが知られている。東京大学先端科学技術研究センターの柳井秀元博士は、細胞死によって放出された免疫調節分子について子細に解析し、そのような影響を与える媒介因子の一つとしてTCTP（Translationally-controlled tumor protein）と呼ばれるタンパク質を見出した。博士は、TCTPが免疫細胞上に発現しているToll様受容体ファミリーのTLR2（Toll-like receptor 2）に作用してCXCL1などのケモカイン産生を誘導し、腫瘍内微小環境中へ

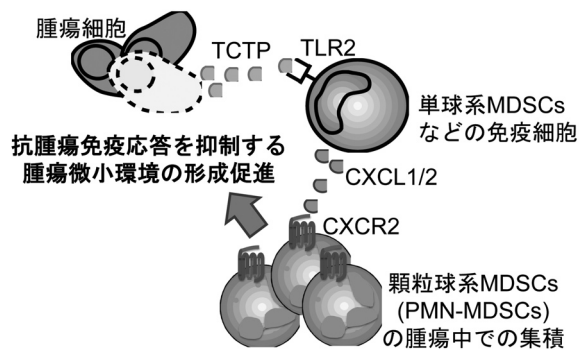


図3

のPMN-MDSCs（Polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells: 顆粒球系骨髄由来抑制細胞）のリクルートを促進することを突き止めた。これにより、抗腫瘍免疫応答が抑制され、腫瘍増殖が促進することが見出された。また、抗TCTP抗体の投与によりPMN-MDSCsのリクルートが抑止され、腫瘍増殖が低下することも明らかにされた（図3）。これらのことから、TCTPも含め、免疫調節に関わる死細胞由来分子の働きを抑制する薬剤は、腫瘍免疫微小環境の人為的制御、ひいては新たながん免疫療法として有用であると期待される。

細胞老化の分子基盤と新たながん治療への応用

近年、がん微小環境中の老化細胞がSASP（Senescence-associated secretory phenotype）を介してがんの進展に機能することが明らかになってきた。がん研究所細胞老化プロジェクトの高橋暁子博士は、老化細胞でSASPがおこる分子メカニズムを知ることはSASPを制御するために重要であると考え、以下の検討を行った（図4）。まず、細胞老化の誘導前後のヒト正常線維芽細胞を用いたエピゲノム解析の結果から、老化細胞においてはゲノム上の非翻訳領域である

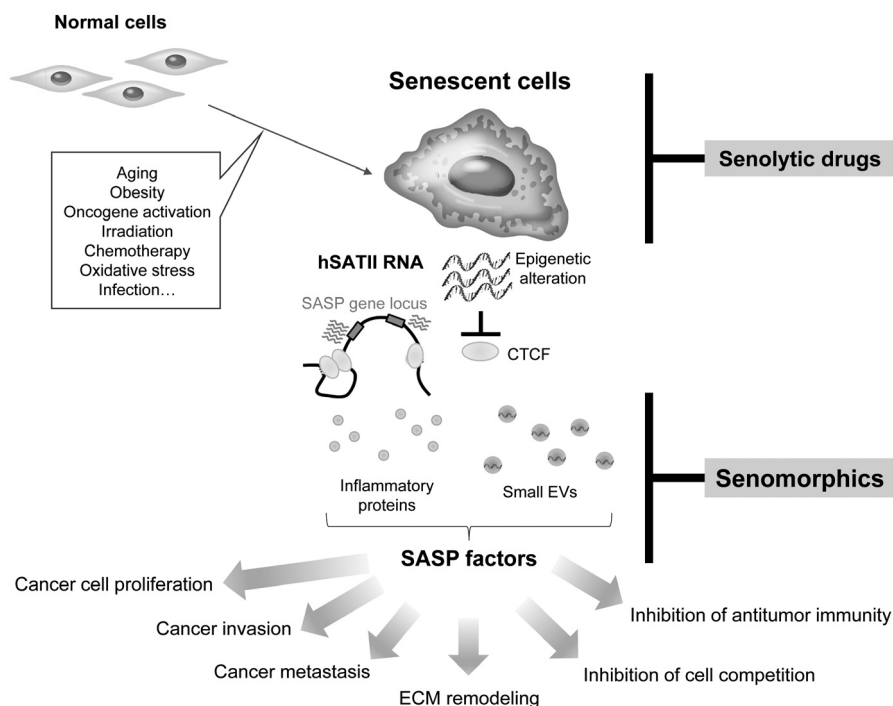


図4

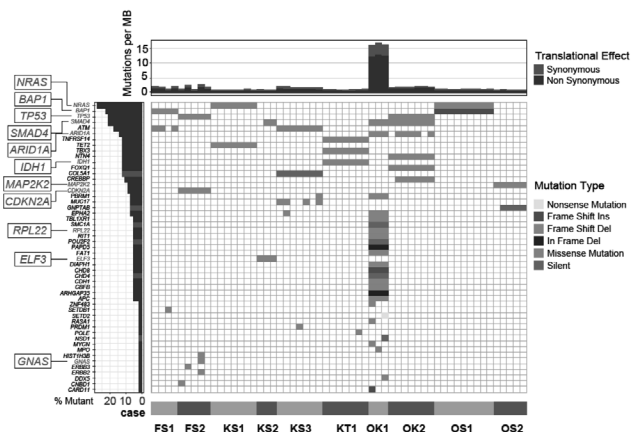
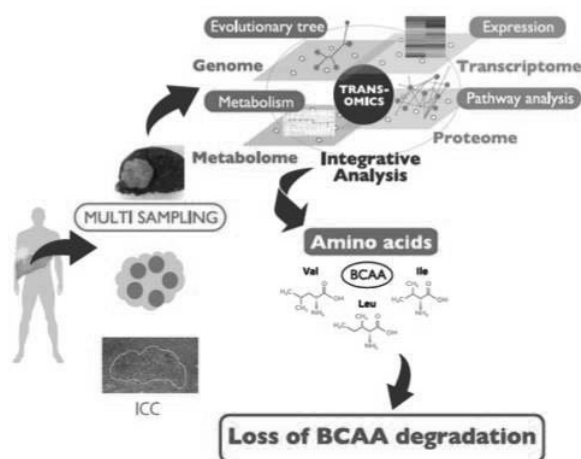
ペリセントロメアがオープンになっており、Satellite II (SAT II) RNAの転写が亢進していることを見出した。そして、SAT II RNAはゲノム構造の維持に重要なCTCFと結合し、その機能を阻害することで染色体相互作用を変化させ、炎症性SASP遺伝子群の発現を誘導することを見出した。また、SAT II RNAは老化間質細胞が分泌するエクソソームに含まれて分泌され、受容細胞に染色体不安定性とSASP遺伝子の発現を誘導したことから、がん微小環境においてがんの進展に機能するSASP因子の一つとして機能することが示唆された。博士はさらに、老化細胞が分泌するSASP因子は、細胞老化と並ぶ重要ながん抑制機構である細胞競合を阻害することも見出した。今後、有害なSASPを制御するSenomorphicsや、老化細胞に選択的に細胞死を誘導するSenolytic drugが、新たながん治療へ応用されることが期待される。

肝内胆管がんのゲノム多様性を凌駕して治療標的となる代謝機構

肝内胆管がんは肝臓内を通った胆管に発生するがんであるが、有効な薬物療法が十分確立しておらず、適切な治療標的の同定と新薬の開発が望まれている。東京大学先端科学技術研究センターの大澤毅博士は、九州大学別府病院外科

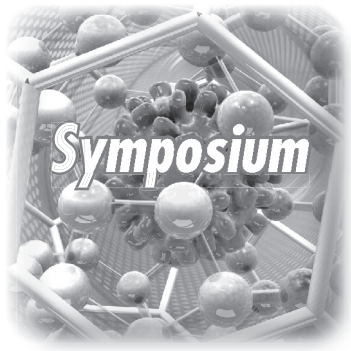
の北川彰洋博士および三森功士博士との共同研究で、肝内胆管がん検体のマルチリージョンサンプルから、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームの統合解析を行い、肝内胆管がんの治療標的となり得るドライバー変異および代謝機構の解明を目的として研究を行った。その結果、肝内胆管がんにおいて51種類の新たなドライバー変異が見出された。しかし驚くべきことに、これらの変異の有無に関わらず、イソクエン酸デヒドロゲナーゼIDH1変異陽性の1症例を除いては、全て分岐鎖アミノ酸 (branched chain amino acid: BCAA) 代謝-mTORシグナル経路が活性化していた(図5)。これらのことから、肝内胆管がんにおいては、ゲノムの多様性を凌駕して他の代謝経路が新たな治療標的となる可能性が示唆された。これらの成果により今後、多階層オミクスデータの統合解析、特にがんゲノム研究とがん代謝研究の融合がますます重要になると考えられた。

いずれも秀逸な発表で、がん創薬の斬新なコンセプトを提唱するばかりでなく、生命原理の未踏領域に光が当てられた場面も随所に見られた。セッション終了後も個別の議論が続き、まさに盛況であった。講演いただいた演者各位にこの場を借りて深謝申し上げたい。



10症例のマルチサンプリングからICCにおいて51のドライバー遺伝子変異が見つかった

図5 肝内胆管がんのマルチサンプリングの解析からゲノムの多様性を凌駕して分岐鎖アミノ酸経路が重要であることが示唆された



シンポジウム 2 女性科学者シンポジウム： 女性科学者が切り開くがん分子標的創薬

モデレーター 大谷 直子（大阪公立大学大学院医学研究科）
後藤 典子（金沢大学がん進展制御研究所）

今回、本学会で初めての女性科学者シンポジウムの開催が実現した。経緯としては、まず吉田稔理事長が以下の見解から、男女共同参画委員会の発足をご提案されたことから始まる。男女共同参画の実現は21世紀の日本社会の最重要課題であり、大学、研究機関においても様々な取り組みが行われているが、我が国では依然として諸外国と比べると女性の参画が低いレベルとなっており、日本がん分子標的治療学会においても、改善が求められる現状がある。そこで男女共同参画委員会を新たに設置し、今後の学会活動における男女共同参画の促進に関して委員会が主導する形で推進していただきたい、というのが吉田理事長の最初のご提案だった。これを受けて、本学会で男女共同参画委員会が発足し、女性研究者の活躍をクローズアップし、エンカレッジするため、今回の第26回学術集会で初めて、女性科学者シンポジウムが開催された。本シンポジウムでは、指定演者3名の講演と、査読後選ばれた若手女性科学者による公募演題3演題で構成され、公募演題で最も優秀な演題にはシンポジウム賞を授与することとなった。

産学官の連携が特徴である本学会では、がんの治療開発に関わる多くの企業も参加している。そこで、まず、ファイザー株式会社オンコロジー部門・メディカル・アフェアーズ部の大木恵美子博士に、ファイザー株式会社における男女共同参画の取り組みと現状について、「外資系製薬企業におけるダイバーシティ・エクイティ・インクルージョン啓発活動、社員のキャリア支援等に関する取り組みの紹介」と題し

て、ご講演を賜った。大木先生のご講演では、会社における女性の活躍の現状が示され、また社員一人ひとりの潜在能力を最大限に引き出すための職場作りのために、性別・年齢・キャリア・ワークスタイルの価値観やライフスタイルの「違い」を認める具体的な制度としてのダイバーシティ・エクイティ・インクルージョン（DEI）の啓発活動を行っている取り組みが紹介された。キャリア育成、リーダー育成に対する会社の取り組みも紹介された。

第2席では、愛知県がんセンターの小根山千歳先生により、「Ferキナーゼを標的とした新規がん治療薬の創出を目指して」と題してご講演いただいた。小根山先生はがん原遺伝子のSrcに着目した研究を継続して行っておられる。小根山先生のグループは細胞膜上の脂質ラフトを介してSrcが制御されており、ラフト外のSrcからのがんシグナルの伝達にFerキナーゼが中心的役割を果たしていることを明らかにした。Ferは多量体化を介してリン酸化され、この現象は正常細胞では見られず、がん細胞における特異性がある。また、Ferは多量体化が安定した活性に重要であるため、Ferの複合体をブロックする創薬を目指されている。

第3席から第5席は公募演題である。まず、名古屋大学の新城恵子先生が「脳腫瘍に対するLSD1阻害薬の治療効果」と題して発表された。LSD1はヒストンH3K4とH3K9の脱メチル化酵素であり、脳腫瘍の幹細胞で高発現することが発見された。ご発表ではLSD1阻害剤が脳腫瘍のがん幹細胞で有効であることが示され、今後、新

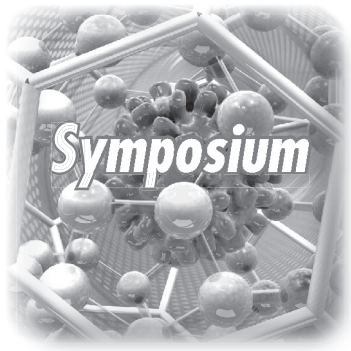
たな治療薬として期待できると考えられた。

第4席は金沢大学の博士課程大学院生Mengjiao 李さんが「トリプルネガティブ乳がん幹細胞の起源ルミナル前駆細胞は、Na⁺ポンプFXFD3を利用し抗がん剤耐性を獲得する」と題した発表を行った。トリプルネガティブ乳がんには良い分子標的薬がなく、再発しやすく予後不良である。細胞膜上にあるNa⁺ポンプ制御分子FXFD3を用いて、がん幹細胞の根源細胞が同定され、Na⁺ポンプ阻害薬が根源がん幹細胞を消滅し、再発を防ぐ可能性が示された。

第5席は富山大学の周 越先生が「RSK-EphA2経路を介したがんの悪性化」と題して発表された。細胞内から誘導される非定型的なSer-897リン酸化は、ERKまたはp38-MK2経路を介して活性化したRSKによって直接制御され、細胞の遊走や浸潤を促進し、がんの悪性化シグナルとして重要な役割を担うことが示された。今後、この非定型的活性型EphA2が新規のがん治療標的となることが期待される。

第6席は東京工業大学の近藤科江先生がまずご自身が女性研究者として経験したご苦労についてお話になった。そして「腫瘍内微小環境の特性に基づく環境標的治療戦略」と題したご講演を賜った。乳腺マクロファージがトリプルネガティブ乳がんの初期増殖や転移に大きく貢献していることを示された。術後のマクロファージ阻害剤（CL）投与が顕著に再発・転移を抑制することが示された。乳腺マクロファージ標的治療が既存療法との併用でトリプルネガティブ乳がん患者の予後改善に貢献できることを示唆している。

以上6名のご講演の後、男女共同参画委員長の永澤秀子理事が、これまでの委員会の取り組みについてお話になった。シンポジウム賞は吉田理事長、藤田理事、永澤理事、二人の座長の投票により周先生に決定し、本学術集会の矢野聖二会長より、シンポジウム賞表彰状と副賞QUOカードが授与された。



シンポジウム 3 新しい治療モダリティー

モデレーター 井上 啓史 (高知大学医学部泌尿器科学講座)
森 聖寿 (協和キリン株式会社 研究開発本部
疾患サイエンス第2研究所)

第26回日本がん分子標的治療学会学術集会の第3日目 午前、本セッション「シンポジウム3 新しい治療モダリティー」が行われた。講演者6名が、新しい治療モダリティーの研究開発から臨床応用に向けた今後の展開について、基礎研究者あるいは臨床医師の立場から発表し、討論した。

S3-1は、産業医科大学 脳神経外科 山本淳考先生の発表である。天然のアミノ酸である5-アミノレブリン酸 (5-ALA) が、光活性を有するプロトポルフィリンIX (PpIX) に腫瘍内で変換され集積することを利用した光線力学診断 (PDD) に始まり、治療としても5-ALAを用いた光線力学療法 (PDT) や放射線力学療法 (RDT) の活性酸素種 (ROS) による抗腫瘍効果およびそのメカニズムを報告された。

S3-2は、東京工業大学 生命理工学院 小倉俊一郎先生の発表である。同じく、光感受性物質5-ALAに関して、5-ALA取り込みやポルフィリン排出するトランスポーター、ならびにミトコンドリア内の鉄イオン濃度などが腫瘍特異的ポルフィリン蓄積に深く関与していることを報告するとともに、担がんマウスを用いた動物実験や膀胱がん患者を対象とした臨床試験において、5-ALA投与後の血液や尿中にはポルフィリンが大量に排出されることを実証し、癌スクリーニングにおけるバイオマーカーとしての応用が期待できることを報告された。

S3-3は、ギリアドサイエンシズ社 地主将久先生の発表である。免疫療法薬 (IO) の有効性向上に向けて、チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) と

の併用療法、IO-IO併用療法などの開発における有効性・安全性の検証、さらにはIOの効果を最大化できるバイオマーカーの同定など、IOを基盤とした治療における現状と課題を、開発研究者としての視点から解説された。

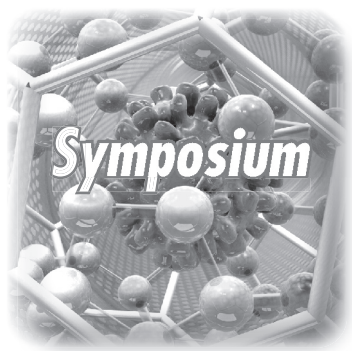
S3-4は、高知大学医学部 泌尿器科学教室 辛島尚先生の発表である。腎泌尿器癌、特に腎癌における薬物治療の歴史を示され、TKI、IO、さらにはそれらの併用療法といった治療アルゴリズムを、臨床医としての視点から解説された。

S3-5は、国立がん研究センター 先端医療開発センター 新薬開発分野 高島大輝先生の発表である。本演題では、 α 線放出核種アスタチン-211 (^{211}At) を搭載した抗体医薬について、アスコルビン酸Naを用いることにより、 ^{211}At に起因する抗体の物理的な分解を抑制できることが示された。また、 ^{211}At を搭載した抗Her-2抗体などを用いて、本モダリティーの強力な薬効ポテンシャルが紹介された。毒性を抑制しつつ高い治療効果が期待できることから、今後、本モダリティーの臨床応用が待たれる。

S3-6は、理化学研究所 開拓研究本部 田中生体機能合成化学研究室田中克典先生の発表である。本演題では、まず、アルブミンに触媒を包含し、糖鎖技術を利用することで、それをがん腫瘍の表面に選択的にターゲティングできることが示された。糖鎖の種類を変えることにより、様々なタイプのがんに、選択的にターゲティングするように使い分けることもできる。次に、上記の触媒を生体に投与した後、中間体を投与することにより、がん局所にて抗がん活性

のある化合物を化学合成できること、さらには、合成された化合物が局所選択的に抗がん活性を示すことが報告された。「生体内合成化学治療」と称される本技術が進展し、患者さんにとってよりベネフィットの高いがん治療に繋がることが期待される。

以上、本シンポジウムは、6つの講演において、光線医療、TKI・IOなどの新規薬物治療、核種結合抗体治療、生体内合成化学治療など、新しい治療モダリティーの基礎研究・開発、さらには臨床応用まで言及した有意義なセッションであった。いずれのモダリティーも、今後の展開が期待される。



シンポジウム 4

日本発の産官学連携によるがん分子標的創薬

モデレーター 藤田 直也（公益財団法人がん研究会
がん化学療法センター）

川田 学（公益財団法人微生物化学研究会
微生物化学研究所）

本シンポジウムでは、本学会の会員の多くが高い関心を持っている創薬について、産官学の連携を推進する上で、どんなことが障害となっているのか、それを乗り越えるためにはどんな課題をクリアすればよいのか、などについて、産官学のご講演者のそれぞれのお立場から、ご講演をいただきました。

まず、オンコロジー学術研究フォーラムの仁平博士より、現在の次世代がん (P-PROMOTE) や革新がんの PO を兼務されているご経験から、日本医療研究開発機構 (AMED) の取組みについて「AMED」というタイトルでご講演いただきました。AMED のがん領域における研究開発支援事業は現在、「次世代がん医療創生研究事業」および「革新的がん医療実用化研究事業」で構成され、がんの基礎的研究からアカデミア発の新規抗がん剤及び

新規治療法・検査法等の実用化を中心に、毎年120億円規模の研究開発助成が実施されています。さらにアカデミア発の創薬研究のさらなる促進のための各種の創薬支援事業も展開されています。結果として、AMED 創設 (2015 年) 以降の7年間の成果を鑑みると、最終的に新規薬事承認につながった新規抗がん剤が2剤、適応拡大が5剤に上るなど、顕著な成果が生まれています。

現在の日本におけるアカデミア創薬の課題は、非臨床POC以降から臨床POC取得、そして企業導出までを如何にスピード感をもって進めるか、所謂「死の谷」を越えるかにあります (図1)。米国ではアカデミアの創薬標的の同定から製薬企業での実用化までのプロセスでバイオベンチャーが重要な役割を果たしており、全体として創薬エコシステムがうまく機能していま

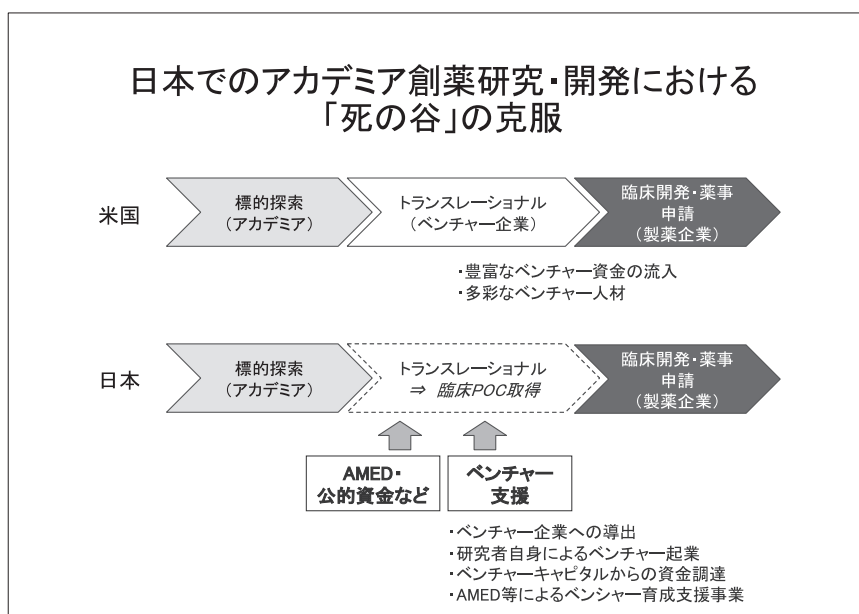


図1

アカデミア創薬における課題と対応

□非臨床POCから「死の谷」を越えて、FIH治験、そして臨床POC取得に如何に繋げるか

- 非臨床試験の実施 (ADME、安全性・毒性試験、薬効薬理試験)
- GMP製造
- 研究資金の調達
 - ➔ AMEDの支援体制の強化
 - ・次世代がん、革新がん事業での技術支援体制
 - ・国内・海外のCMO、CDMO、CROのリスト化
 - ・ベンチャー・製薬企業・キャピタルとのマッチング機会
- 出口 (薬事承認・実用化)を意識した臨床開発戦略 (薬事戦略を含めて)
- 研究開発推進におけるプロジェクトマネジメント
 - ➔ Academia Research Organization (ARO)の活用
- 製薬企業・ベンチャー企業との共同研究、企業導出の促進
 - ➔ AMEDでのベンチャー育成支援事業の拡大
 - ・医療研究開発革新基盤創成事業 CiCLE (VICLE)
 - ・創薬ベンチャーエコシステム強化事業、etc

図2

す。日本においても今後、このような創薬循環を作り出すことが急務であり、そこでAMEDのがん研究開発支援事業が果たす役割は、今後、ますます重要なものになっているといえます (図2)。現在ではAMEDもベンチャーキャピタルからの投資も受け入れていることなども紹介されており、AMEDが産業化・実用化に向けて注力していることが強調されていた。

次に、名古屋大学の近藤博士より、アカデミア側からの創薬の現状について「膠芽腫に対する核酸治療薬の開発を目指して」というタイトルで、ご自身の研究成果を含めてご講演いただきました。グリオブラストーマ (膠芽腫) は、悪性脳腫瘍の中で最も高頻度に発生する極めて悪性度の高い腫瘍です。浸潤性の強い腫瘍で再発することが多く、現在用いられている治療薬での根治はほぼ期待できず新しい作用点を持つ薬剤の開発が急務となっています。近藤博士らは長鎖非コードRNA (lncRNA) のうち、TUG1とよばれる長鎖非コードRNA (lncRNA) の機能を詳細に解析し、TUG1が染色体不安定性を有する増殖のがん細胞で高頻度に発生するR-loopと呼ばれるDNA/RNAハイブリッド構造の解消に必須の分子であることを明らかにしました。こうしたR-loopの異常な蓄積は正常細胞ではないこと

から、TUG1を標的とした治療はがん細胞への特異性が高いと考えられます (図3)。そこでTUG1に対するアンチセンス核酸 (ASO) とドラッグデリバリーシステム (DDS) を組み合わせた核酸医薬をナノ医療イノベーションセンター・東京大学と共同開発しました。現在非臨床試験を進めつつ臨床応用を目指しています。lncRNAの制御異常は予想以上にがん細胞の発生・進展に関与している可能性があり、今後新たな治療標的として期待されます。現在は、アキュルナ株式会社と共同で申請したものがAMEDの革新がん採択されているが、それまではDSANJに出展して数々の企業と交渉してきたなど、企業導出までの苦労話なども紹介されていた。

Axcelead Drug Discovery Partners株式会社の池浦博士にはアカデミアと製薬企業を繋ぐバイオベンチャーの役割について、「日本における革新的医薬品の創出に向けた取り組みと期待」というタイトルでご講演いただきました。講演では、製薬業界を取り巻く厳しい環境下における新薬創出に向けた産学の取り組みを概観し、研究プロセスにおけるクライテリアの違いや、共同研究の目的・結果に対する捉え方の違いに起因して、関係者のゴールイメージの共有が如

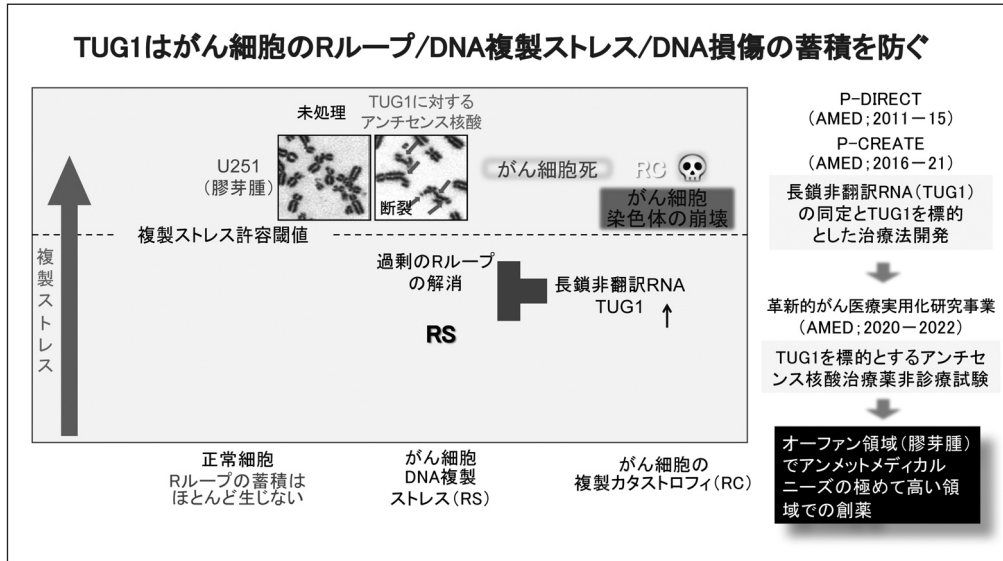


図3

何に難しいかという産学連携の課題について述べていただきました。日本発の画期的新薬の創出にあたっては、関与するプレーヤーすべてがゴールイメージを共有し、その目的に向かいそれぞれの強みを活かした役割分担が求められます。アカデミア、企業それぞれが置かれている環境やその使命を考えると、今後の日本の創薬においては、アカデミアと企業の橋渡しを担うベンチャー/インキュベーターの発展・寄与が必

要不可欠であるといえます。そのようなインキュベーターが成功するためには、競合優位性を含めた製品イメージを持ち、幅広く面でネットワークを広げ、必要な時に必要な人材・技術にアクセスすることにより、イノベーションを創出することが求められます (図4)。Axceleadとしても豊富な創薬経験、幅広い技術を活かし、創薬エコシステムの構築・発展に貢献していきたいとのことでした。

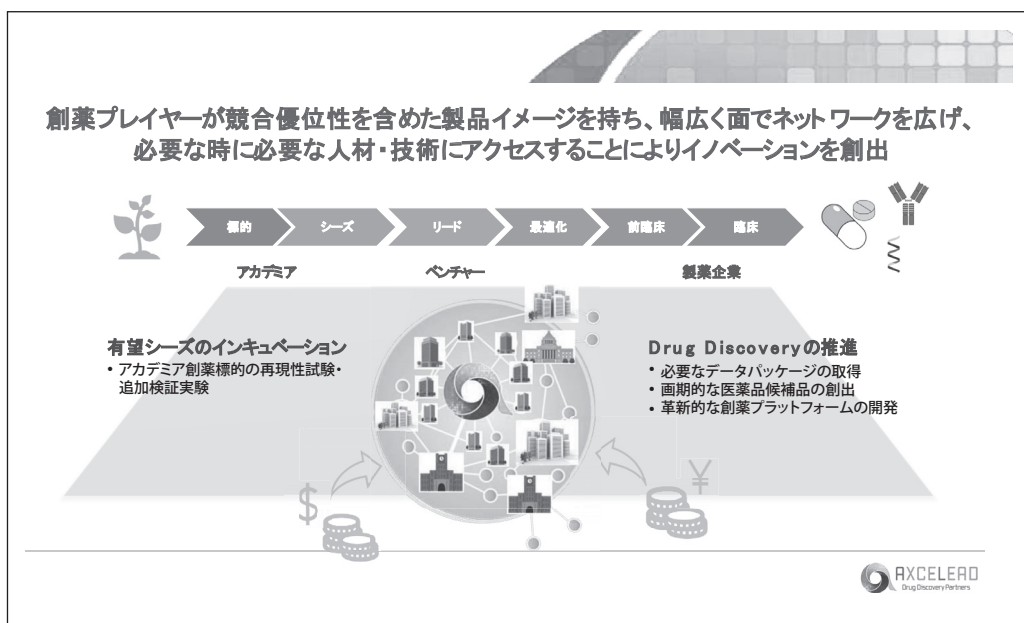


図4

次に、第一三共株式会社の本間博士には、「新規EZH1/2阻害薬valemestostat (DS-3201)の研究開発」というタイトルで、本阻害剤の産官学連携に基づく開発過程に関してご講演いただきました。本阻害剤はヒストンメチル基転移酵素EZH1とEZH2を同時に阻害することで、EZH2阻害後に生じるEZH1による代償作用を抑え、効果的にヒストンのメチル化を阻害することで様々な造血器腫瘍に対して有効性を示します。そこで第一三共は、東京大学および国立がん研究センターとの共同研究の枠組みでAMEDによる支援も受けつつ本薬の薬効および作用機序の研究を進め、2016年に世界初のEZH1/2阻害薬のFirst-in-Human試験を本邦にて三者共同開発として開始していました(図5)。その後、再発または難治性成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)を対象とした第2相試験成績を元に、2021年に同がん種を対象とした国内製造販売承認申請を行ったとのこと。本薬は本邦において先駆け審査指定制度の対象品目および希少疾病用医薬品に指定されています。質疑応答の中では、他剤がATLに対して承認を受ける中での開発戦略や、アカデミアと共同研究を進める上で知財面で考慮したことなどが議論されました。

最後にエーザイ株式会社の横井博士より、「新規抗がん剤創出に向けた産官学連携によるシナジー」というタイトルで、新薬創出にむけた難易度が高まる中でエーザイ株式会社がAMEDからの支援を受けて、どのようにアカデミアの最先端の知識・技術・基盤の連携による共同研究を進め、創薬研究を加速させているかについてご講演いただきました(図6)。国立医薬品食品衛生研究所との共同研究では、がん細胞特異的な蛋白質分解医薬品の創出を目指した研究が行われました。本プログラムを通して、がん特異的E3ユビキチンリガーゼを発現する細胞に対して、選択的に標的タンパク質の分解活性を示し抗がん活性を示す新規キメラ型Degradator化合物の創出に成功しました。また、2021年度より開始した国立がん研究センターとの共同研究では、J-PDXライブラリーを用いたがん種横断的な非臨床試験を起点としながら、非臨床研究から臨床研究までの一貫した新規抗がん剤開発の創薬研究システムの確立を目指していることの紹介がありました。日本発のヘルスケアイノベーション創出にむけては、これら産官学による連携の強化、そして相乗効果の発揮が今後ますます重要になると強調されていました。

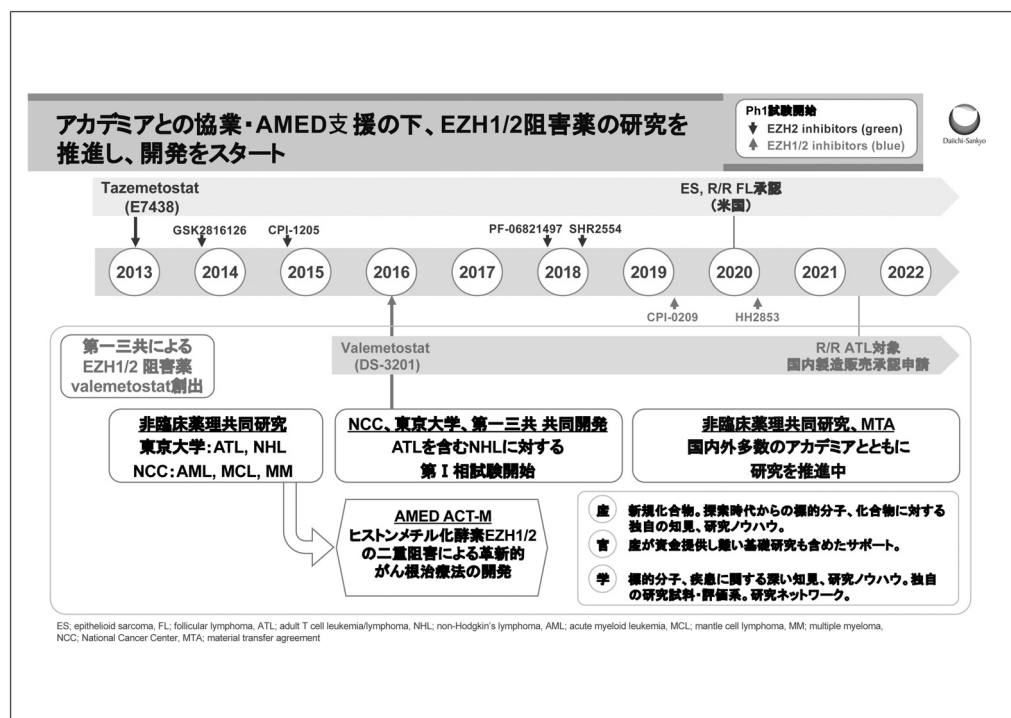


図5

産官学連携による新薬創出の加速

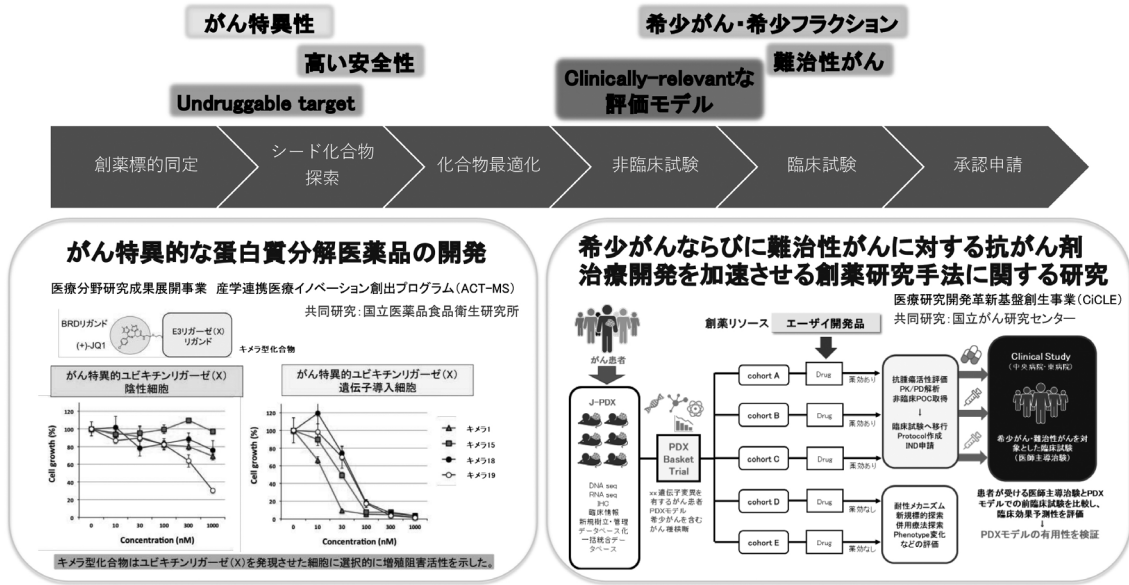


図6

また最後に、本学会の産学連携に関する検討部会（ワーキンググループ）でも活躍されている秋永士朗先生（ナノキャリア株式会社）より、本学会としての産学連携促進に関しての紹介などもありました。

このように5名の先生よりそれぞれのお立場からのご意見やこれまでのご経験、解決策などをご講演いただき、大変有意義なシンポジウムとなりました。改めて、ご講演いただいた演者の先生に感謝いたします。秋永先生のご発言にもありましたように、本学会では、これからも産官学連携によるがん分子標的の創薬の活性化に向けて、様々な取り組みを行なっていく予定です。



ワークショップ 1 免疫療法・抗体療法1

モデレーター 埴淵 昌毅（徳島大学大学院医歯薬学研究部地域呼吸器・血液・代謝内科学分野）
馬場 英司（九州大学大学院医学研究院連携社会医学分野）

ワークショップ1では免疫療法、抗体療法の領域の研究として、新規抗体薬物複合体の標的分子の解析、腫瘍組織の微小環境を形成する細胞や末梢血マーカーによる腫瘍免疫の評価、さらに新たな腫瘍ワクチンの開発についての5演題が報告された。本年の学術集会はハイブリッド開催となり、本ワークショップでも演者、モデレーター全員が会場に集い、多くの聴衆と対面し活発な議論を行うことができた。

米阪仁雄氏（近畿大学医学部腫瘍内科）は新たな抗HER3抗体薬物複合体パトリツマブデルクステカン（HER3-DXd）がEGFR変異型肺癌に優れた臨床効果を示す機序を報告した。特にTKI耐性となった癌細胞においてHER3発現が亢進しており、これにはTKIによるPI3K/AKTシグナルの阻害が寄与していることを示した。この結果は、TKIとHER3-DXdの併用療法が、TKI耐性細胞を更に制御する新たな治療戦略となることを示唆している。

古谷弦太氏（東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻衛生学分野）は以前より解析していた高密度硫酸化グリコサミノグリカン（dsGAG）を抗原として認識する抗体クローンが腫瘍内でドミナントとなる機序を報告した。腫瘍組織内の形質細胞の可変領域の配列情報と、特にTLSに分布する形質細胞の位置を詳細に解析することで、この腫瘍特異的な抗dsGAG抗体クローンは腫瘍内の抗原提示により生成し、さらに腫瘍内と同じ低pH環境下でのdsGAGに特異的に結合することも示した。腫瘍抗原に対する特異的抗体産生は、腫瘍近傍の二次リンパ装置よ

りもむしろ腫瘍組織TLSを中心とした抗原提示の場で成立することを明確に示しており、腫瘍免疫応答機序の理解を深める重要な結果と考えられる。

安藤清宏氏（埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所）はペムブロリズマブ治療を受けた尿路上皮がん54例を対象に、3種の炎症応答関連スコアと治療効果の関係を解析し、末梢血で測定できる簡便な予後予測法の検討結果を報告した。多変量解析の結果では、3種のスコアの内、血小板リンパ球比（PLR）高値が予後不良に関連した。以前より治療効果との関連の報告のあった好中球リンパ球比（NLR）との臨床的な意義の違いなど注目すべき点があり、会場でも盛んに議論が行われた。

荻野広和氏（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）は低悪性度神経膠腫に対する腫瘍免疫応答を惹起する新たなワクチンの効果について報告した。幹細胞の性質も有する高悪性度神経膠腫細胞株GBM6-ADの腫瘍ライセートワクチンを術前術後投与と術後投与との2群に分けたランダム化比較試験を実施し、両群の認容性が確認された。さらに術前投与後の手術検体の解析では、末梢血でも検出されるエフェクター機能を有するCD8+T細胞クローンが腫瘍組織中に濃縮されていることを示し、本ワクチンの臨床効果の機序の一つであると考えられた。

三橋惇志氏（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）は骨髄由来細胞の線維細胞（fibrocyte）が抗VEGF抗体、抗PD-L1

抗体併用下で強い抗腫瘍作用を示すことを報告した。即ち抗VEGF抗体は腫瘍内fibrocyteの増加をもたらし、PD-L1陽性のfibrocyteはCD8+ T細胞に対する抗原提示機能を有しており、これは抗PD-L1抗体存在下で増強された。Fibrocyteは骨髓由来細胞からコラーゲン産生能を示す細胞に分化するが、本研究では発現解析により分類されたfibrocyteの各クラスターがこの分化過程に一致することも示唆された。腫瘍微小環境においてfibroblastが腫瘍免疫応答に果たす役割を新たに提示する報告であった。

本ワークショップでは、抗体薬物複合体や腫瘍微小環境の解析など、いずれも免疫療法、抗体療法の有効性・安全性を更に高めるために必要な知見が多く報告され、今後のがん分子標的治療の開発に大きく貢献するものと期待される。



ワークショップ 2 バイオマーカー・がんゲノム医療

モデレーター 伊藤 研一（信州大学医学部外科学教室
乳腺内分泌外科学分野）

木村 英晴（金沢大学附属病院呼吸器内科）

本ワークショップでは、分子標的治療薬を投与された患者の検体を用いた効果予測バイオマーカー探索研究と、次世代シーケンサーを用いたコンパニオン診断薬やがん遺伝子プロファイリング検査に関する演題が発表された。まさに、本学会のテーマである「患者に届けるがん研究」が、臨床現場で広く一般化され実践されている領域の発表であった。以下に、これらの成果について簡単に紹介する。

京都府立医科大学大学院呼吸器内科学の平井らは、EGFR変異陽性進行非小細胞肺癌患者に対するオシメルチニブ有効性のバイオマーカーを探索する前向き研究の中で、腫瘍内programmed death-ligand 1 (PD-L1) の発現に注目した。EGFR遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌患者71例の検討で、PD-L1高発現は独立した予後不良因子（多変量解析, $p = 0.029$ ）であることを示した。PD-L1発現とEGFR-TKI初期耐性との関連について質問があり、演者は、EGFR-TKI初期耐性に関連しているAXLシグナルとPD-L1との関連について注目している、と返答された。今後、同グループからのEGFR-TKI初期耐性メカニズムに関する続報が大いに期待されるディスカッションとなった。

順天堂大学大学院医学系研究科泌尿器外科学の脇田らは、10例の進行性尿路上皮癌を対象にペムプロリズマブの治療効果と骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) との関連について報告し、進行群では Polymorphonuclear (PMN) -MDSC の割合が増加することを示した。ディスカッションの中で演

者は、治療前の MDSC 数および MDSC サブセット割合が予後予測因子となりうる可能性や MDSC の経時的な変化が病勢の変動と関連している可能性があり、今後は同研究を進めて明らかにしていきたい、と述べた。

金沢大学附属病院呼吸器内科の丹保らは、進行期非小細胞肺癌患者に対してコンパニオン診断薬である遺伝子パネル検査（オンコマイン、AmoyDx）の解析成功率の実情と成功率に与える因子について報告した。53例に遺伝子パネル検査が行われ、DNA解析は全例解析できたが、ALK融合遺伝子とROS1融合遺伝子のRNA解析は3例（TBNA 1/23、手術検体 2/14）で解析できなかった。演者は、腫瘍含有率の評価などパネル検査に適した検体であることを適切に判断することで、高い解析成功率に結びついた、と述べた。一方で、一部の手術検体でRNA解析が行えなかったことについて、長期ホルマリン固定による核酸の断片化が原因であるのではないかと考察した。

京都府立医科大学附属病院呼吸器内科の石田らは、20例のがん遺伝子プロファイリング検査を受けた胸部悪性疾患の治療アクセスの有無について報告した。うち14例では何らかの治験の候補となりえたが、実際に治験にアクセスできた症例は2例であった。また演者らの施設では、治験可能な要件をエキスパートパネルの開催前に検討するなど、治験へのアクセス向上のための取り組みについても紹介された。治験アクセスを阻害する要因としては、遺伝子プロファイ

リング検査からエキスパートパネルでの結果を得るまでの間にPSが悪化すること、地理的な事情など患者側の希望、治験実施施設側の判断、すでに同様の治療が行われていること、などが挙げられた。治験アクセス向上のために、標準治療の最終ラインの経過中に遺伝子プロファイリング検査を提示する、など検査を行うタイミングを逃さないことや、増悪時に再生検を行うなどより適した検体を使用すること、などがディスカッションされた。

金沢大学附属病院脳神経外科の笹川らは、8例の脳腫瘍患者に対して行われたがん遺伝子プロファイリング検査の現状について報告され、課題についてディスカッションした。Druggableな遺伝子異常は5例で検出されたが、実際に治療薬に結びついた症例はなかった。脳腫瘍特有の問題として、小児例（本研究では4例）や失語や麻痺など明確な意思表示が制限された症例（本研究では5例）、PS不良例の割合が多いこと、が挙げられた。また適当な治験がない、治験の条件に合わない、保険外診療となる、ことも治療薬に結びつかない問題として提起された。

以上のように、本ワークショップでは、胸部悪性腫瘍、尿路上皮癌、脳腫瘍を対象としたバイオマーカー・がんゲノム医療に関する5演題が発表された。今回のワークショップでディスカッションされた問題点はあらゆるがん種において共通した課題であり、今後もさらに研究が進められることを期待したい。



ワークショップ 3 免疫療法・抗体療法2

モデレーター 田原 秀晃（東京大学医科学研究所 がん生体分子治療・大阪国際がんセンター がん創薬部）
照井 康仁（埼玉医科大学 血液内科）

がん治療薬の分野において、かつて新規治療法とされていた免疫療法及び抗体療法は、その効果が臨床的に証明されるに従い、標準療法となるものも現れてきている。本セッションでは、4名の先生方により、この分野の最新の研究成果が発表された。

まず近畿大学医学部の倉由吏恵氏らからは、A2aR阻害のCTLA4抗体の抗腫瘍活性について *Pten*欠損前立腺癌マウスを用いて検討した結果が報告された。

細胞外アデノシンは免疫細胞のA2aR受容体に結合することで、T細胞の活性化が抑制させ、がん細胞の免疫システムから逃避するメカニズムを獲得する。一方、抗CTLA-4抗体はT細胞の再活性化による抗腫瘍効果が期待されるが、単剤の効果には限界があるのが現状である。今回は、前立腺癌マウスモデル *Pten/Trp53*ダブルノックアウトマウスを利用した検討結果について報告された。短期投与では抗CTLA4抗体治療群のマウス前立腺腫瘍ではTregやアデノシン関連遺伝子の発現が上昇していたが、A2aR阻害薬であるAZD4635を併用することでTregの発現を抑制し、CD8⁺陽性T細胞やグランザイムBの発現が上昇することが見出された。さらにOSの検討ではアパルタミドによるネオアジュバント療法を組み合わせたAZD4635/aCTLA4の併用療法群において生存期間が延長する傾向が認められた。腫瘍の微小環境をリモデリングすることで免疫チェックポイント阻害薬の効果を高めることは、前立腺癌など免疫原性の低いcold tumorでは非常に重要なアプローチであるとの考えが示さ

れた（図1）。

同じく近畿大学医学部の坂井和子氏らからは、免疫関連腸炎と潰瘍性大腸炎の機能的類似性と非類似性に関する検討についての発表があった。

免疫チェックポイント阻害剤（ICI）による免疫関連有害事象（irAE）の大腸炎の臨床症状は、潰瘍性大腸炎（UC）などの炎症性腸疾患の症状に似ているが、その差異は明らかではない。本研究は、irAE大腸炎及びUCにおける機能的類似性について検討した。irAE大腸炎及びUCの炎症部・非炎症部の遺伝子発現情報を比較した結果、irAE大腸炎とUCの炎症部には白血球の浸出と免疫応答に分類される高い機能的類似性が認められた（ $r=0.9581$ ）。さらに、irAE大腸炎はUCとは異なり炎症の有無にかかわらず免疫細胞の動員を特徴とする類似性を示した（ $r=0.7112$ ）。また、細菌叢プロファイルにおいて、irAE大腸炎の炎症部と非炎症部、及びUCの炎症部において脂肪酸を含む分子輸送システムに関連する経路の類似性が示された。以上の結果から、UCは局所的な領域の炎症を特徴とするが、ICIによるirAE大腸炎は結腸粘膜の非炎症領域にまで影響を及ぼすことが明らかとなった（図2）。

長崎大学病院呼吸器内科の谷口寛和氏は、小細胞肺癌に対するWEE1阻害薬でのPD-L1抗体の抗腫瘍免疫反応の増強について発表した。

多くの小細胞肺癌はp53、Rb1の遺伝子変異を有し、その機能が失われている。その結果、細胞周期においてはG1/Sチェックポイントが破

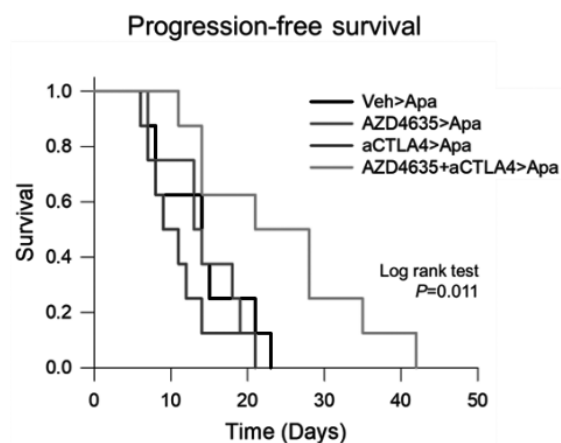
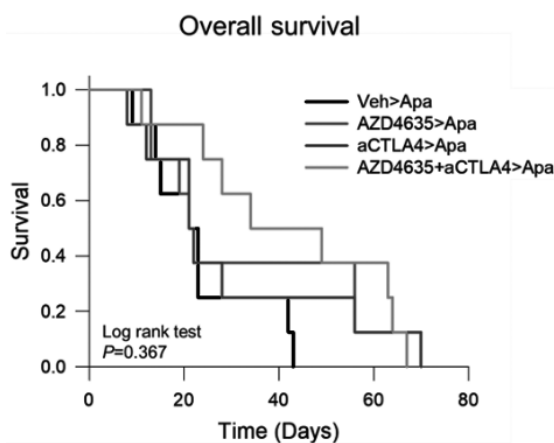
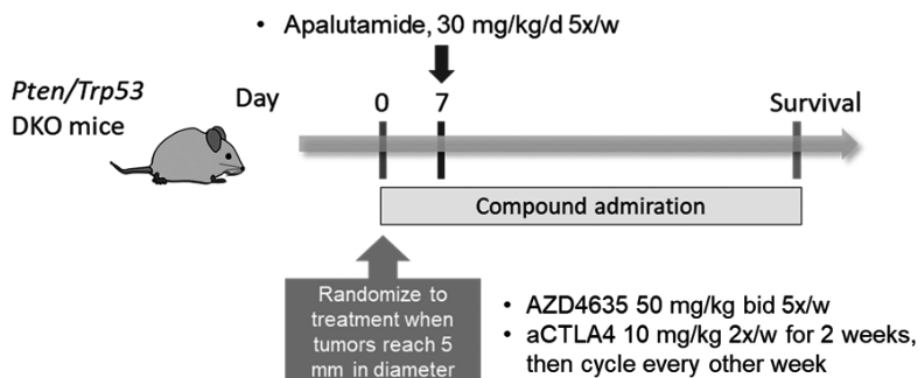
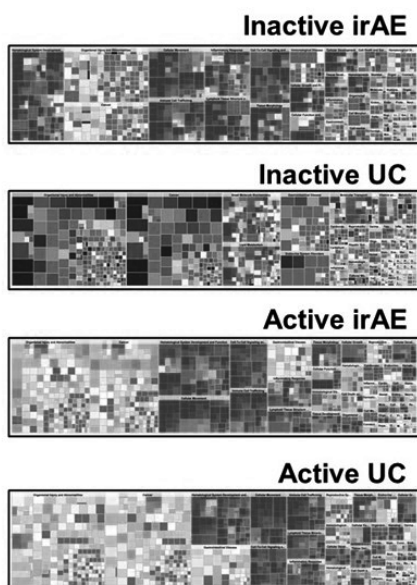


図1

遺伝子発現解析における
Canonical Pathway



Canonical Pathwayの相関

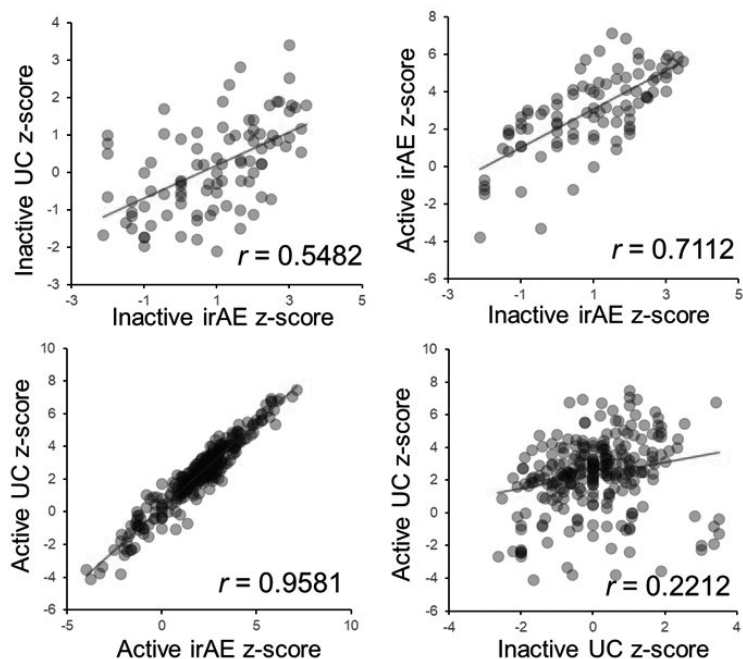


図2

綻しており、G2/M期にチェックポイントが依存している状態にある。そこでG2/Mチェックポイント阻害薬の1つであるWEE1阻害薬で、G2/M期を阻害した場合、直接的な抗腫瘍効果や、腫瘍免疫賦活化効果を認めるかを検討した。その結果、WEE1阻害薬は単剤でもある一定の細胞死を誘導していること、STING経路を活性化し、Type I インターフェロン、CXCL10、CCL5といった腫瘍免疫を不活化する因子が増加していることが判明した。更にWEE1阻害薬はSTAT1経路を活性化しPD-L1の発現も上昇させていたため、抗PD-L1抗体と併用することで著明な腫瘍増殖抑制効果を*in vivo*で証明した（図3）。

九州大学大学院医学研究院・胸部疾患研究施設の堤央乃氏は、EGFR遺伝子変異陽性肺癌における効率的なHER2内在化の解明とHER2抗体薬物複合体の効果の検討について発表した。

EGFR遺伝子変異陽性肺癌に対するHER2を標的とした治療は未だ確立していない。本研究は近接ライゲーションアッセイや免疫蛍光染色を用いて、EGFR遺伝子変異陽性細胞のEGFRやHER2の二量体化や細胞内動態を解明し、EGFR変異陽性肺癌に対するHER2を標的とした治療戦略を検討した。その結果、変異型EGFRを有する細胞でEGFR-HER2ヘテロ二量体の数が有意に多く、内在化したHER2が効率的にリソソームへ移行していることを明らかにした。この結果を裏付けるように、抗HER2抗体薬物複合体（T-DM1）がEGFR遺伝子変異陽性肺癌細胞株に対して高い細胞傷害性をもち、EGFR-TKIであるオシメルチニブ耐性獲得後も有効性が維持されることが示された。EGFR遺伝子変異陽性肺癌に対する新規治療戦略の一つとしてEGFR-HER2ヘテロ二量体を介した抗HER2抗体薬物複合体の効果が期待される（図4）。

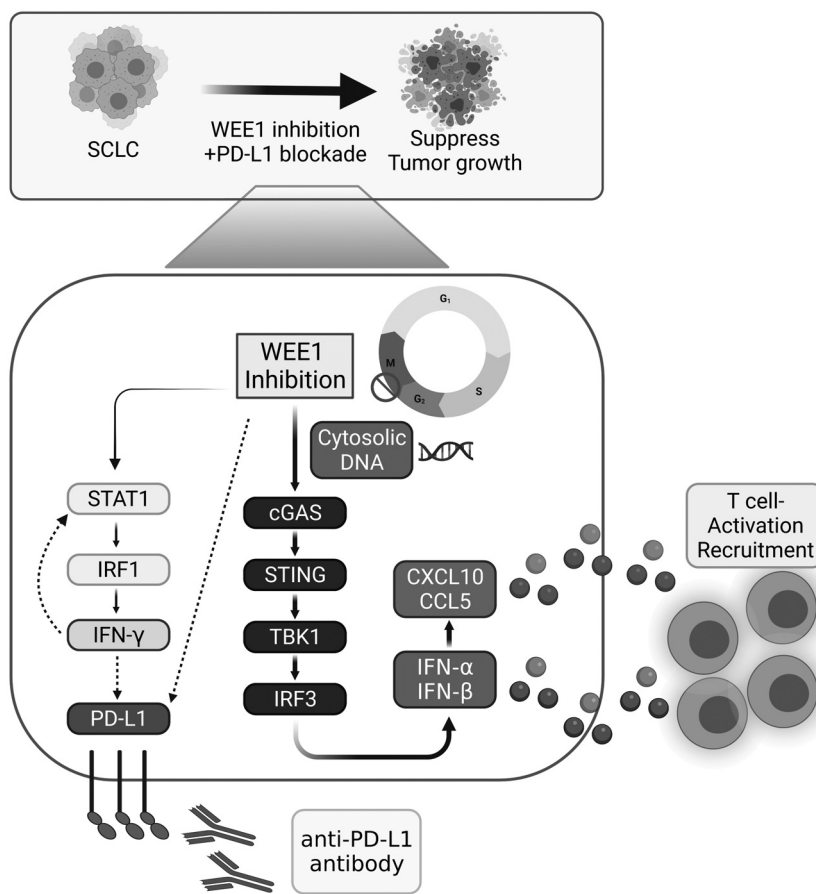


図3

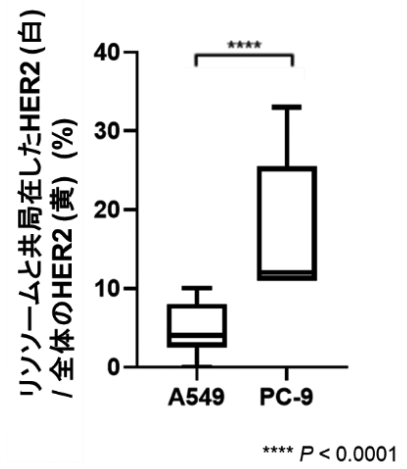
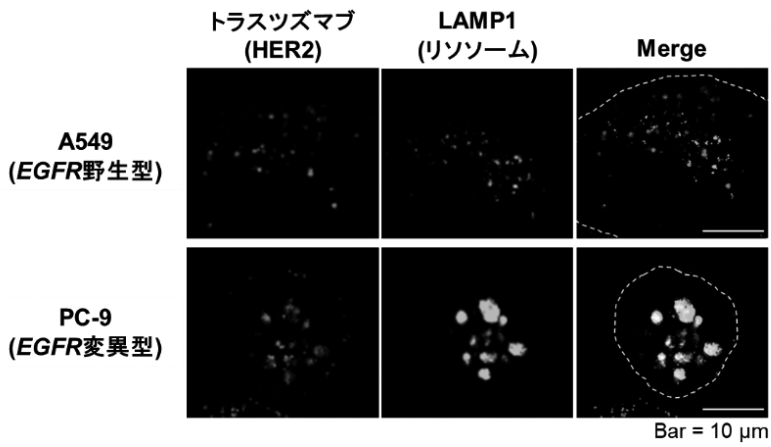


図4

がん細胞機能の詳細とがん患者における免疫機構の検討により、免疫療法・抗体療法の将来展望は大きく開けてきたことが、これらの演題の内容からも明らかである。今後のこの分野での新規治療開発が急速に進むことが期待される。



ワークショップ 4 キナーゼ阻害剤 1

モデレーター 西尾 和人 (近畿大学医学部ゲノム生物学)
関戸 好孝 (愛知県がんセンター研究所 分子腫瘍学分野)

がん分子標的治療においてキナーゼ阻害剤の重要性は極めて大きい。従来の化学療法に加え、がん細胞におけるキナーゼ活性を有するドライバー変異蛋白に対する阻害剤の開発は、がんにおける薬物療法の在り方を大きく変えてきた。本ワークショップは、既存のキナーゼ阻害剤の効果を増強する新たな併用薬の同定、初期治療抵抗性機構の解明、新たなキナーゼ阻害剤の開発、さらに実臨床におけるキナーゼ阻害剤の有効性と患者背景との相関や、キナーゼ阻害剤による有害事象に関する実験動物モデルを用いた検討など、今後の新規がん分子標的治療戦略の開発や併用療法の可能性などについて期待が膨らむ興味深いワークショップであった。5演題が発表され、各演題のポイントについて以下紹介する。

W4-1では、東北大学病院の川村佳史氏らは、甲状腺未分化がんにおいて現在唯一の承認薬であるlenvatinibの効果をさらに高める化合物のスクリーニングを行い、インターロイキン受容体キナーゼIRK1/4に対する新規の阻害剤を同定したことを発表した。同定されたIRK1/4 inhibitor Iはlenvatinibと*in vitro*において細胞周期の停止やERKリン酸化抑制の増強など、相乗的な細胞増殖抑制効果を示した。さらに*in vivo*での検討では併用療法はコントロール群や単剤投与群に比べて有意に腫瘍増殖を抑制し、ERKリン酸化抑制のみならず血管新生阻害作用が確認され、lenvatinibとIRK1/4阻害剤の併用効果が確認された。

W4-2では京都府立医科大学の片山勇輝氏らがALK融合遺伝子陽性肺癌患者に対する第3世代

ALK阻害剤lorlatinibに対する薬剤耐性についての検討を報告した。複数のALK変異陽性肺癌細胞を用いて検討を行ったところlorlatinib投与はEGFRシグナルを活性化することにより治療抵抗性を示すことを明らかにし、ALK陽性肺癌腫瘍に対する初期治療としてlorlatinibとerlotinibの併用の有効性を示した。

W4-3では国立がん研究センターの中山淳氏が急性骨髄性白血病等のドライバー遺伝子であるFLT3変異に着目した成果を報告した。既存のFLT3阻害剤とは異なり“野生型”のFLT3分子を標的とした化合物の開発を行った。FLT3のATP-bindingサイトに化合物が結合することを想定して化合物のデザイン・合成・スクリーニングを行った。その結果、野生型FLT3阻害剤に関する複数の新規シーズ化合物が同定され、既存のFLT3阻害剤より高い効果を示すことを明らかにした。

W4-4では慶應義塾大学の岩佐俊氏らが転移性腎がん患者を対象に、透析療法を受けている患者における薬物療法の治療成績を後方視的に検討した。転移性腎がん患者252例（透析患者16例、非透析患者236例）を解析した結果、PFS、OSともに透析患者で不良であることを明らかにした。

W4-5では金沢大学の山本祐太郎氏らが、ERBBファミリー阻害剤であるアファチニブの副作用出現について*in vivo*モデルでの検討の発表を行った。アファチニブ-EGFR複合体を検出するための免疫組織化学法を新たに開発し、Wisterラットにアファチニブを投与後、組織局在の検討を行った結果、回腸、結腸、および表

皮、皮脂腺、毛包に強い染色が認められた。これらの強陽性所見は、実臨床においてアファチニブ誘発性の下痢症状や皮膚毒性を引き起こす要因として、アファチニブがこれらの組織のEGFRと特に強力かつ不可逆的に阻害することが原因であることが強く示唆され、今後の有害事象軽減のためのモデル実験系となることが示された。

現在までに多くのキナーゼ阻害剤の開発が精力的に行われてきたが、それらの有効性や耐性化、さらには有害事象の問題など克服すべき多くの課題がある。本ワークショップでは、それぞれの研究グループが独自のアプローチでそれらの課題に取り組み、非常にpromisingな結果を得ていることが紹介された。中でもW4-3の中山氏らの発表は有機合成化学と生命科学の融合型の研究であり、こういった異分野融合型の研究を行うことにより、独自性の高い薬剤開発に繋がることを改めて示されたものと考えられる。本ワークショップでは質疑応答も活発に行われ、極めて内容の濃いセッションであったと考えられた。



ワークショップ5 細胞死・細胞周期

モデレーター 片桐 豊雅（徳島大学先端酵素学研究所）
且 慎吾（公益財団法人がん研究会がん化学療法センター）

ワークショップ5「細胞死・細胞周期」では、以下の4題の研究発表が行われ、活発な議論が交わされた。

新潟大学の齋藤らは、翻訳制御、ストレス顆粒形成、ヒストンメチル化、細胞周期・細胞増殖に関わる制御分子として近年注目されるプロリン水酸化酵素 OGFOD1 の、がんの増殖における役割を調べた。OGFOD1は、正常組織由来の細胞株に比べ、種々の臓器がん由来のがん細胞株で共通して高発現が認められた。そこで、複数の非小細胞肺癌細胞株にOGFOD1のsiRNAを導入してその発現をノックダウンさせたところ、その大半で顕著な増殖抑制、細胞周期停止を誘発した。その際、核内p21Cip1が蓄積すること、CDK2、CCNB1の発現が転写レベル、タンパク質レベルで低下すること、CDK1のmRNA不安定化が起き、その原因としてmRNA安定化に関わるHuRのリン酸化レベルの減少によりCDK1 mRNAへの結合低下が起きていることが分かった。これらのことから、OGFOD1はがんにおいてこれらの機能を調節することにより細胞の増殖、細胞周期の進行を司っているものと考えられた。

近畿大学の松田らは、大腸がんで高頻度に認められるKRAS変異がんに対するスタチンとオキサリプラチン（L-OHP）の併用療法の有用性について報告した。松田らはこれまでに、KRASの膜移行・活性化に必要な、ファルネシルピロリン酸（FPP）やゲラニルゲラニルピロリン酸（GGPP）によるプレニル化は、HMG-CoA還元酵素阻害剤であるスタチン（シンバスタチン）

によってFPPやGGPPの生合成を抑制することにより阻害されることを明らかにしている。実際、シンバスタチンは大腸がん由来細胞株のうち、KRAS変異を有するがん細胞株に選択的に抗がん効果を示した。また、マウス結腸がん由来Colon26に対し、シンバスタチンとL-OHPの併用効果が認められた。シンバスタチン、L-OHPそれぞれ単剤曝露によりKRASの膜局在の減少・細胞質局在の増加、Akt・NF-κB経路の抑制、JNK・p38経路の活性化が認められ、両剤併用によりそれらが増強したことが強い抗がん効果を起こしたものと推察された。さらに動物実験でも、両剤の併用効果が確認された。最後に、L-OHPの末梢神経障害に対するスタチンの効果をVon Freyテストにより調べたところ、L-OHP投与による痛覚過敏がシンバスタチン併用によって顕著に減少することが示された。以上の結果から、KRAS変異を有する大腸がんの治療においてL-OHPを含むレジメンにスタチン併用が有用である可能性が示された。

岩手医科大学の前田らは、様々な腫瘍において薬効を認めるフマル酸ジメチル（DMF）の成人性T細胞白血病（ATL）における抗腫瘍効果について報告を行った。DMFは複数のATL細胞株において用量依存性をもってアポトーシスを誘導することで増殖抑制を示した。続いて、その抑制効果の作用機序について検討した結果、DMFはNFκBのコンポーネントであり、核内転写因子として機能するp65RelAと結合するIκBαをリン酸化することでその分解を阻害し、その結果p65RelAの核移行を阻害すること、さらに、

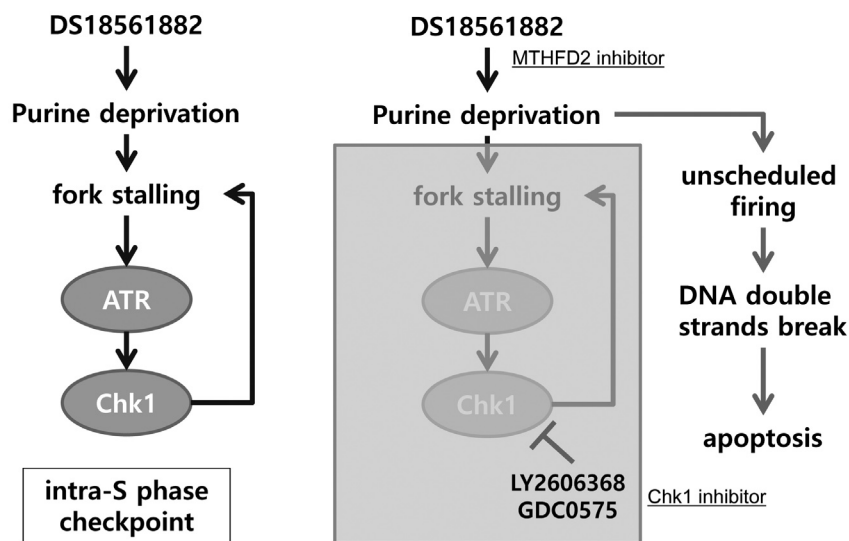
STAT3の恒常的活性化を阻害することもわかった。以上より、DMFはATL細胞においてもNFκBおよびSTAT3経路の阻害を通じてアポトーシスを誘導することが示された。

金沢大学の西村らは、がん細胞のミトコンドリア内葉酸代謝酵素MTHFD2の発現亢進に着目し、MTHFD2の役割および特異的阻害剤(DS18561882)の効果について報告した。MTHFD2のノックダウンはがん細胞の増殖および腫瘍原性の陽性を認めたと一方、DS18561882は増殖抑制を示すが、細胞死誘導は認めなかった。次に、他の化合物との併用を検討したところ、Chk1阻害剤との併用により細胞死誘導を認

めることがわかった。続いて、その作用機序を調べた結果、DS18561882はプリン塩基の喪失を導いてDNA二重鎖損傷を亢進させて、アポトーシスを誘導すること、さらにATR-Chk1経路の活性化を引き起こすことから、MTHFD2阻害剤とChk1阻害剤の併用は合成致死による相乗効果を導くことがわかった(図)。以上より、MTHFD2阻害剤とChk1阻害剤の併用療法は新規の抗がん剤治療となる可能性が示された。

このように本ワークショップにて発表された4題の研究成果は、今後新たな分子標的治療薬となる可能性を有するもので、今後のさらなる研究の発展が期待される。

Take home message
MTHFD2阻害剤とChk1阻害剤の併用療法は新規の抗がん剤治療になるかもしれない。



Lee J., et al., *BBRC*, 584:7-14, 2021.





ワークショップ6 増殖因子・サイトカイン・その他

モデレーター 大家 基嗣（慶應義塾大学医学部泌尿器科）
松本 邦夫（金沢大学がん進展制御研究所）

増殖因子・サイトカイン・その他に関するワークショップ6では前半の2題がHGF-METシグナルに関する研究であった。W6-1ではHGFがRANKLの発現を誘導することを細胞株の使用によって検討した。多発性骨髄腫（MM）による骨破壊が破骨細胞の活性化によるものであり、破骨細胞への分化と活性化はRANKLに依存するため、抗RANKL抗体であるデノスマブは広くがんの骨転移に対して使用されている。本発表ではHGFの添加は骨髄間質細胞と骨芽細胞のRANKLの発現を増強した。同時にNF- κ Bの活性化も認められた。RANKLの発現はMet阻害剤とNF- κ Bの阻害剤によって抑制された。Metの阻害作用を有する分子標的薬は様々ながんで使用されている。本研究で使用されたNF- κ Bの阻害剤はDMFであり、多発性硬化症で使用されている。MMに対する薬剤として期待される。

がんの転移を抑制する有効な薬剤は存在しない。その理由として、がんの転移巣が成立する機序についてのメカニズムが詳細に解明されていないことに起因していると考えられる。W6-2は転移ニッチの形成におけるHGF-METシグナルの意義を多層的に解析した成果であった。気管支上皮において正常の状態ではHGFは活性化されていない。ところが、大腸がんの転移をきたした症例では転移巣周辺の気管支上皮でHGFは活性化され、転移ニッチ因子であるS100A8陽性細胞が確認された。このことは、転移巣成立のseed & soil理論におけるsoilにおいてHGFの寄与が示唆され、HGFが転移抑制のターゲット分子となりうる可能性を示唆する。動物モデルにお

いてもHGFとMETの活性化が観察された。気管支上皮細胞を用いた*in vitro*の解析においてもHGFとMETの活性化はS100A8、GM-CSF、GDF-15などのニッチ因子群の発現を亢進した。様々ながんにおける転移臓器として肺は代表的である。肺転移をきたすメカニズムとしてHGFが関与するならば、肺転移を抑制する薬剤として、HGF-METシグナルに対する分子標的薬の効果が期待できる。他の臓器においても同様の機序があるとする、広くアジュバント治療薬としての可能性もあると評価できる。

ケモカインの作用によって腫瘍に集積するマクロファージは抗腫瘍免疫の抑制、がんの増殖や転移に関与することから、マクロファージの活性化や集積を制御する分子制御はがん治療につながる可能性がある。W6-3ではマクロファージの遊走を促す分子として見出されたFROUNTの生理作用についての報告がなされた。FROUNTはケモカイン受容体（CCR2とCCR5）の細胞内領域に結合し、PI3Kシグナルの活性化に関与する分子である。FROUNTを欠損するがん細胞を移植したマウスモデル、あるいはFROUNT阻害剤をマウスに投与すると、がん組織内へ浸潤するマクロファージ数は減少し、がんの成長が抑制された。ただし、がん組織へのM2マクロファージ（がんに対して促進性）の減少に加え、M1マクロファージ（がんに対して抑制性）も減少することが明らかになり、さらなるステップとして、M1マクロファージを選択的に阻害することへの可能性が示された。FROUNTによるマクロファージ活性化の作用機

作、M2マクロファージへの選択性などの研究から新しいがん分子標的の解明につながると期待される。

腫瘍細胞に選択性が高く取り込まれる光感受性物質を投与した後、光感受性物質が集積した腫瘍組織にレーザー光を照射し、光化学反応を引き起こすことによって腫瘍組織を変性壊死させる治療は、光線力学療法（Photo Dynamic Therapy）として知られている。W6-4ではアミノレブリン酸（ALA）を用いる光線力学療法に関する研究成果、とりわけ、がん細胞の細胞密度と光線力学療法の感受性との相関についての解析結果が紹介された。細胞密度の異なるがん細胞の培養系が準備され、それら細胞を用いて、ALAの細胞内取り込みに関わるトランスポーターの発現、細胞内でALAから代謝合成される光感受性分子プロトポルフィリンIXレベル、細胞密度に相関して発現制御されるYAPの発現、635 nmの光照射後の細胞生存が解析された。その結果、ALA取り込みトランスポーターとYAPの発現は高細胞密度で2倍に増加するとともに、光照射による細胞死は高細胞密度でより顕著であった。細胞密度の高い条件で培養されたがん細胞がより悪性度の高いがんの性質を反映するかどうかについては、より深い検証が必要と思われるが、悪性度の高いがんに対するALA光線力学療法の有用性が示唆された。



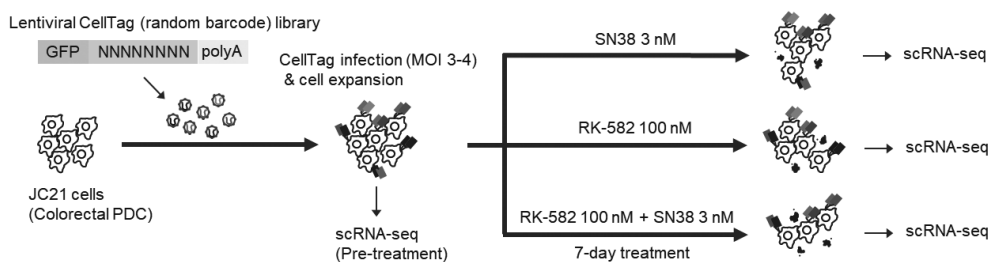
ワークショップ がん幹細胞・不均一性

モデレーター 佐谷 秀行（藤田医科大学 がん医療研究センター）
平尾 敦（金沢大学 がん進展制御研究所）

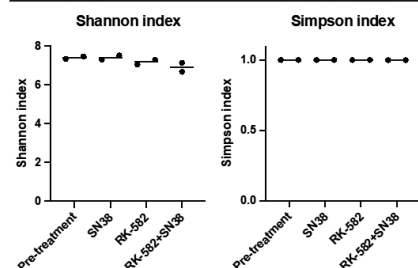
近年、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析により、腫瘍組織の中に存在するサブクローンの動態解明が進みつつある。一方、がん幹細胞をはじめとしたがん細胞固有の特性や微小環境からの影響など、ゲノム変異とは異なる様式で多様な性質をうみだすシステムも加わり、不均一性の制御機構は複雑であると言える。これらの要素は、治療抵抗性細胞の出現や再発の原因ともなり、その制御機構の理解を深めることは、革新的な治療薬を開発するためには必須のプロセスである。本ワークショップでは、がん幹細胞・不均一性をテーマとして4名の方にご発表いただいた。いずれも、ユニークなアプローチに基づいた興味深い内容であり、本研究領域の発展に寄与する素晴らしい研究成果であった。以下に各研究成果の概要を紹介する。

森野峻氏（がん研・がん化療センター、東大・院・新領域）からは、シングルセル系譜解析による大腸がん患者由来 drug tolerant persister (DTP) 細胞の追跡に関する研究結果の発表があった。レンチウイルスバーコードライブラリーを導入した患者腫瘍由来大腸がん細胞において、大腸がんの標準治療薬であるイリノテカンの活性代謝物 SN38およびWnt経路を標的とするタンキラーゼ阻害剤RK-582の処理前後でシングルセルRNA-seq解析を行い、DTP細胞の系譜を追跡した（図1）。その結果、細胞集団はUMAP解析により13のクラスタに分類されたが、いずれのDTP細胞においても特定のバーコードは濃縮されなかった。さらに、バーコードの多様性指数も薬剤処理前後で変化しなかったことから、これらのDTP細胞は元の細胞集団と

シングルセル系譜解析による大腸がん患者由来DTP細胞の由来追跡とその耐性機序の解明



DTP細胞ではクローンの多様性指数が変化しない



DTP細胞は薬剤刺激に応じた適応応答により生じる

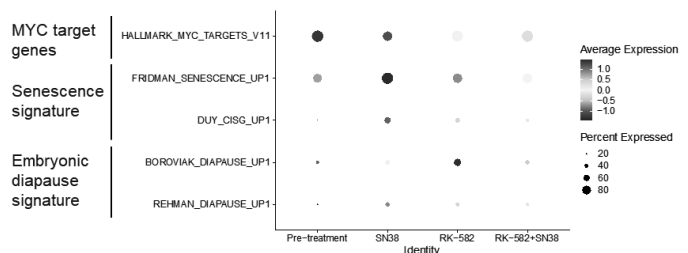


図1 シングルセル系譜解析による大腸がん患者由来DTP細胞の追跡

同等の不均一性を維持していると考えられた。一方、SN38もしくはRK-582選択的に割合が増加するクラスタが見出された。これらのクラスタに属する細胞の多くは、薬剤処理前には別のクラスタに属していた。さらに、薬剤刺激に対する適応応答において重要な経路についても提示・議論され、新たな治療標的に関して意義深い知見が共有された。

立田大輔氏（微生物化学研究所）からは、3D培養におけるがん-間質相互作用の解析に関する発表があった。まず、肺の間質細胞の培養上清（CM）で肺がん細胞株を2D、3D培養した後、マウスの皮下に移植した結果、3D培養した肺がん細胞で高い造腫瘍能を示した。この因子をCMから精製した結果、collagen VIが候補として見出された。Collagen VIの添加実験では肺がん細胞の3D培養での増殖が促進され、間質細胞のcollagen VIをsiRNAによってノックダウンした結果、肺がん細胞の3D培養での増殖が抑制されることが明らかとなった（図2）。本研究により、腫瘍内の高い造腫瘍能、自己複製能、多分化能、薬剤抵抗性等の特性を持つがん幹細胞は、collagen IVを介するものであり、そのシグナル経路が、がん治療薬の標的となると考えられた。フロアからは、がん組織でのCollagen VI産生細胞についてなど、様々な質問が寄せられ、がん微小環境の重要性について議論した。

山崎昌哉氏（熊本大学・大学院生命科学研究部）からは、膵がんのROR1高発現細胞を標的と

した治療への応用に関する結果が発表された。膵がん異種移植片について1細胞遺伝子発現解析ならびにRNA velocity解析を行ったところ、Partial EMT様の細胞を起点とした様々な細胞群への遷移が示唆された。本研究では、Partial EMT様細胞に高発現する分子として、受容体チロシンキナーゼROR1に注目した。興味深いことに、ROR1高発現細胞は高い癌原性を有するだけでなく、ROR1分子が抗癌剤処置後の再燃や転移を促進する機能を持つことが明らかとなった。さらに、腫瘍内の不均一なROR1発現はEpigenomicに制御されており、ROR1の新規エンハンサー領域および転写因子群の同定に成功した（図3）。本研究は、いかにがんの不均一性が生じるかに関して新規の分子機構を見出した点で極めて興味深く、今後の発展が期待された。

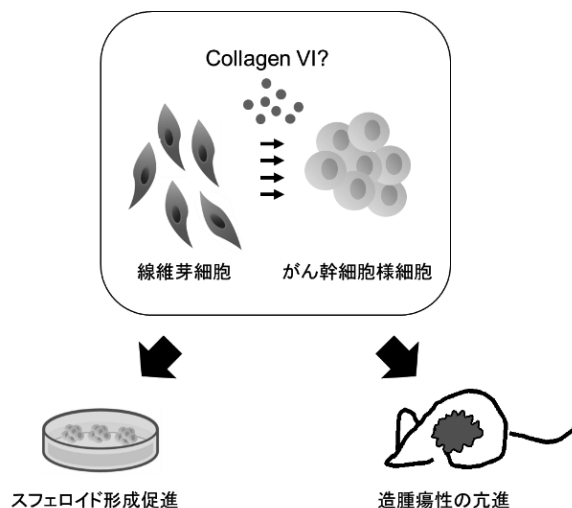


図2 間質細胞由来因子によるがん悪性化

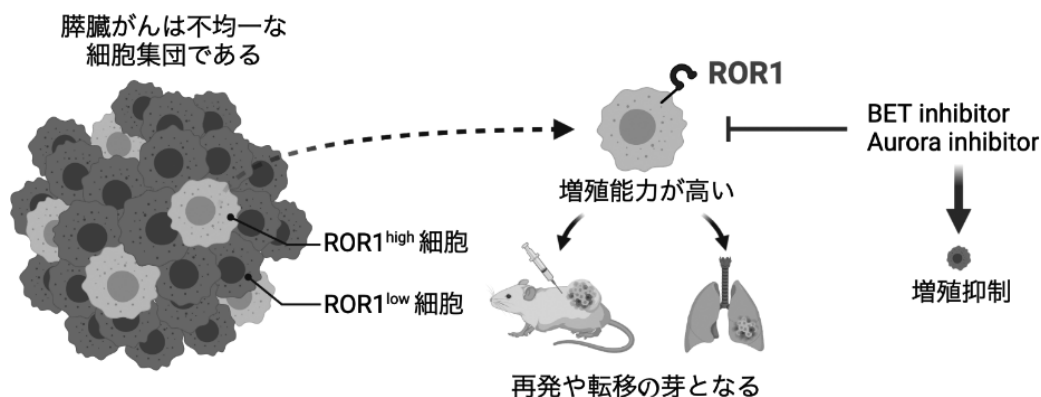


図3 ROR1陽性Tumor-initiating cellによる膵がん組織の不均一性

西尾和人氏（近畿大学・医学部）からは、肝細胞がん患者のクローン解析についての発表があった。コピー数変異に基づく腫瘍の不均一性は、がんの進化やその臨床的グレードと関連している。Clonal Composition (CC) は、ゲノムワイドなSNPアレイから得られたBアレル頻度の分布に基づいたクローン数であり、CC数が多いほど、不均一性が高いとされる。本研究では、手術可能な状態で切除された肝細胞癌の凍結組織36検体について、コピー数の変化に基づくCC数を、ターゲットディープシーケンス、トランスクリプトーム解析、SNPアレイにより解析した（図4）。解析の結果、腫瘍検体はpoly-CC

(n=26)とmono-CC (n=8)に分類された。poly-CC腫瘍を有する患者はmono-CC腫瘍患者に比べて早期再発率が高く、無再発生存期間も有意に短いことが示された（図5）。poly-CC腫瘍では細胞周期関連パスウェイが濃縮され増殖性が高いと考えられ、CCの解析は、術後早期の再発リスクを予測するバイオマーカーの候補となり得ることが判明した。今回の研究から、本アプローチの臨床的意義が明確に示され、また、いかにがん組織の多様性が生まれ、悪性化が進むのかを考察する上で極めて価値の高い研究であると考えられた。

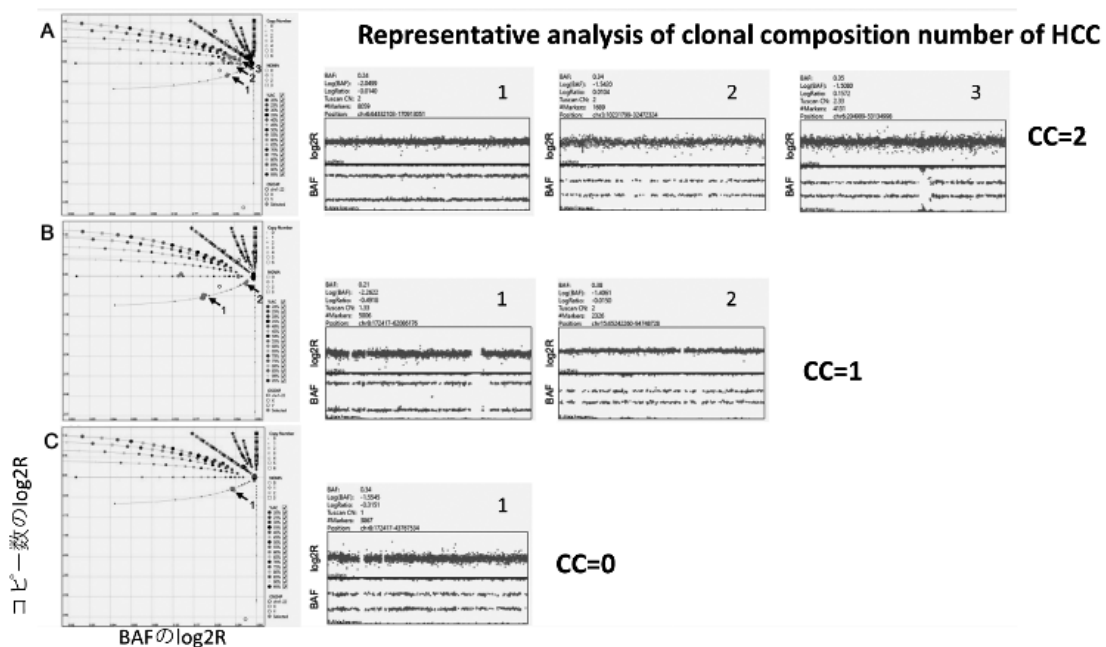


図4 肝細胞がんのClonal Composition (CC) 解析例

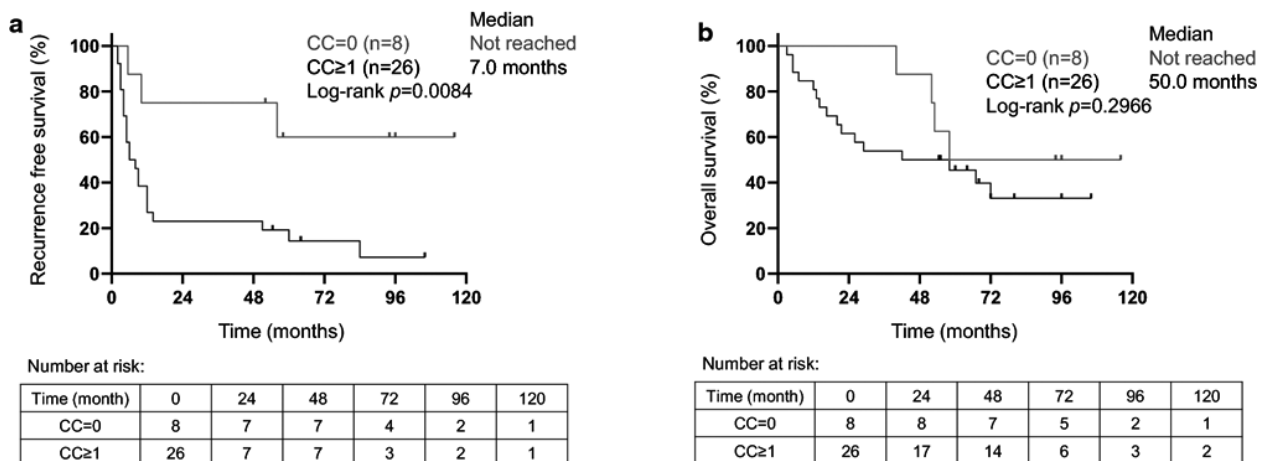


図5 Clonal Compositionに基づいた患者分類による無再発生存期間 (RSF) (a)と全生存期間 (OS) (b)



ワークショップ8 浸潤・転移

モデレーター 田中 真二（東京医科歯科大学分子腫瘍医学）
泉 浩二（金沢大学泌尿器集学的治療学）

進行癌の根治が困難であるのは、全身に拡散した癌細胞を完全に駆逐することができないためであり、癌細胞の浸潤・転移能の制御は直に癌の制圧に寄与するものと考えられる。本セッション「ワークショップ8 浸潤・転移」では播種あるいは転移に関与する分子をターゲットとして癌の制圧を目指した4つの興味深い研究成果が発表され、活発な議論が交わされた。

W8-1（MET/VEGFR複合阻害によるスキルス癌性腹膜炎発症進展制御）：金沢医科大学腫瘍内科学講座の安本和生先生は、癌性腹膜炎を高頻度で発症し、治療困難で予後不良であるスキルス胃癌の新規治療ストラテジーとして、HGF-MET経路とVEGF-VEGFR2経路の同時制御の可能性を報告した。以前、安本先生は癌間質誘導性のHGFによりMETの活性化を介したスキルス胃癌細胞の増殖が癌性腹膜炎の形成に大きく寄与していることを論文報告したが、今回の研究ではMETおよびVEGFR2を同時にターゲットとするカボザンチニブによって、スキルス胃癌細胞とヒト臍帯静脈内皮細胞いずれのMET、VEGFR2両経路の活性を阻害しえたと報告した。さらに、カボザンチニブはより効果的にスキルス癌性腹膜炎モデルマウスにおける腹水量を減らすことが可能で、生存期間も有意に延長したことを明らかにし、カボザンチニブがスキルス胃癌の治療薬として有効であることを実験的に示した。カボザンチニブはすでに腎細胞癌では単剤およびPD-1阻害薬ニボルマブとの併用療法で保険適応となっており、スキルス胃癌の増悪においても免疫寛容の関与が示されている

ことから、安本先生もカボザンチニブと免疫チェックポイント阻害薬との併用についても有望な治療であり非常に興味をもっている、と結んでいた。

W8-2（マウスモデルを用いた大腸がんの幹細胞性・転移形成能に関与するシグナル経路の解析）：愛知県がんセンター研究所がん病態生理学分野の青木正博先生は腸管上皮細胞特異的に*Ctnnb1*（ β -catenin）/*Kras*/*Tp53*/*Smad4*の変異を導入し、100%の腸管に高悪性度腺癌を、20%に肝転移を生じる新たな大腸癌転移マウスモデル=CKPSマウスを開発した。CKPSマウスの原発巣・転移巣いずれも、非転移モデルと比べ大腸癌幹細胞マーカーALCAM（CD166）およびPROM1（CD133）が高発現していた。これらの分子は大腸癌の転移能に強く関与しており、CKPSマウスより作成した大腸癌細胞株であるCKPS細胞では、*Alcam*遺伝子や*Prom1*遺伝子をノックアウトすることによって、脾注による肝転移の形成を著明に低下させることができた。ALCAMやPROM1はSMAD4によって負に制御され、CREB活性化によって正に制御されており、転移能を亢進させている可能性が示された。これらの経路は転移を有する大腸癌に対する新規治療標的として有望であると考えられる。

W8-3（Sorafenibによるc-kit遺伝子増幅転移性悪性黒色腫での腫瘍増殖および転移抑制効果）：近畿大学薬学部薬物治療学研究室の田中滯美先生は、非常に転移をきたしやすい悪性黒色腫の治療標的としてc-kitに着目した研究成果を報告した。現在、悪性黒色腫の分子標的治療として患者の

30-50%に認められるBRAF遺伝子変異に対するBRAF阻害薬が使用されているが、c-kitも5-10%に認められる遺伝子異常として報告されていることから、c-kit阻害の意義を検討した。マルチキナーゼ阻害薬のソラフェニブはc-kitもターゲットとしていることから本研究に用いられ、*in vitro*に加え、B16/BL6悪性黒色腫モデルマウスを用いた*in vivo*においてもc-kitをはじめ、PDGFRなどのソラフェニブがターゲットとする蛋白のリン酸化、さらにはMMPやVLAの発現を抑制することを示した。また、ソラフェニブを投与するとマウスの生存率が改善することも明らかにした。c-kitも悪性黒色腫に対する治療標的分子となる可能性が十分にあることが示唆された。

W8-4（プラスミノゲン活性化抑制因子-1の阻害は大腸がん肝転移を抑制する）：微生物化学研究所沼津支所の大石智一先生は大腸癌の好発転移部位である肝転移の転移機構についての成果を報告した。プラスミノゲン活性化抑制因子-1（PAI-1）はヒトやマウスでは肝特異的に発現している。脾注による大腸癌肝転移モデルにおいてはPAI-1阻害剤により有意に肝転移を抑制することができた。さらに、PAI-1ノックアウトマウスでも、脾注大腸癌肝転移は有意に抑制されることも確認された。マウスの肝に直接癌細胞を接種した場合、PAI-1ノックアウトマウスではその増殖が有意に抑制されており、大腸癌の転移・増殖ともにPAI-1が関与することが示された。また、野生型ではAKT経路の活性化がみられたのに対し、PAI-1ノックアウトマウスではAKT経路の活性が顕著に減弱しており、PAI-1はAKT経路の活性化を介して大腸癌の肝転移に寄与していることが示唆された。

以上、本セッションでは胃癌、大腸癌、悪性黒色腫の転移促進にかかわる新規のターゲットが報告された。いずれも基礎から臨床応用に迫る質の高い研究が行われており、あきらかにされた詳細な分子機構をもとに早期の治療薬開発や新規適応が期待される。



ワークショップ 9 微小環境・血管新生・低酸素

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)

近藤 英作 (新潟大学医学部 分子病理学)

がん微小環境は、がん細胞の増殖や悪性化に深く関与しており、がん細胞とがん微小環境の細胞群との相互作用を治療標的とした研究が急速に進んでいる。また、がんとがん微小環境の低酸素や低グルコースといった特殊な環境を利用した診断・治療の研究も進められている。本セッションは、がん細胞内外の環境に着目した4つの演題からなる。

戸田侑紀ら (京都薬科大学薬学部) は、乳がん肺転移モデルに低pH組織イメージングプローブを応用し、転移予定肺組織の新規特性として酸性化 (乳酸アシドーシス) を見出した。移植21日後の肺転移モデルマウスにおいて、プローブの蓄積と組織乳酸量が増加し、LDH阻害剤の投与により抑制された。組織切片におけるプローブの局在解析と単離細胞の発現解析より、II型肺胞上皮細胞がこの現象に大きく関与していることを明らかにした。これらの成果は、肺転移における転移ニッチ形成機序の新たなメカニズムの解明とそれを基盤とした新規治療法、特に転移予防法の開発に寄与する。

内山圭司ら (徳島大学先端酵素学研究所) は、小胞体ストレス応答に着目した新たながん治療法開発について発表した。乳がん細胞で、O結合型糖転移酵素のGALNT7の発現が亢進し、小胞体ストレスセンサーの一つであるIRE1を小胞体ストレス依存的にO型糖鎖修飾するが、小胞体に局在するIRE1がGALNT7の存在するゴルジ体に輸送される時に、ERGIC-53およびSurf4が重要であることを明らかにした。がん細胞では小胞体ストレス応答が恒常的に活性化し細胞死を

回避していると考えられ、IRE1輸送経路を含めた GALNTx-IRE1 axisが新たながん治療標的になり得ることが明らかになった。

吉田潤次郎ら (微生物化学研究所) は、自らが単離した新規ミトコンドリアcomplex I阻害剤 intervenolin (ITV) が、がん細胞の細胞内外の酸性化を誘導し、増殖を抑制することを見出した。ITVはがん細胞と線維芽細胞との共培養系においてがん細胞の単独培養よりも強い抗がん活性を示した。Complex I阻害剤処理した線維芽細胞の培養上清の成分分析から、complex I阻害による代謝シフトにより乳酸分泌が促進され、これによる細胞外の酸性化がcomplex I阻害剤の抗がん活性を増強することがわかった。このような条件下ではPP2A によるS6K1の脱リン酸化が促進され、これによってがん細胞の増殖が抑制されることを明らかにした。Complex I阻害剤を投与した担がんマウスにおいて、腫瘍内の乳酸値とS6K1のリン酸化抑制が強く相関することから、ミトコンドリアcomplex I阻害は新しい治療法への応用が期待できる。

佐藤和秀ら (名古屋大学高等研究院) は、光免疫療法 (NIR-PIT) を改良し、腫瘍細胞上に限定的に発現している免疫チェックポイント分子を標的としてがん微小環境を改変し、抗がん免疫系を増強する戦略を提案した。具体的には新規標的としてPD-L1を用い、in vitroでは限定的効果が、in vivoでは十分な抗腫瘍効果をもたらし、これは「光免疫」効果および抗腫瘍免疫増強が介在していると考えられた。よって、局所PD-L1標的NIR-PITは、直接的な光壊変効果によ

り抗腫瘍免疫反応を増強し、NIR-PIの適応を拡大する。

以上のように、本セッションでは、がん細胞内外の特殊な環境の新規分子メカニズムの解明から分子標的治療の試み、光免疫療法の実用など、興味深い研究が報告された。こうした研究が、より有効な分子標的治療薬の開発や、個別化医療の更なる進展につながっていくことを期待したい。



ワークショップ 10 エピゲノム・核酸医薬

モデレーター 稲澤 譲治 (東京医科歯科大学リサーチコアセンター)
田原 栄俊 (広島大学 大学院医系科学研究科
細胞分子生物学研究室)

W10-1の大阪医科薬科大学・一般消化器外科TR部門の有馬純、谷口高平博士らは、術後大腸直腸がんの骨盤内再発への新たな治療としてmiRNAに着目し研究を進めてきた。大腸がんにおいて正常組織と比較してmiR-143が低下している事が報告されているためmiR-143補充療法による抗腫瘍効果が期待されるが、その場合miRNAのヌクレアーゼ耐性が問題となる。そこで、共同研究者の岐阜大院・連合創薬研究グループにおいて開発された高い抗がん作用とヌクレアーゼ耐性を併せ持つ化学修飾MIR143-3p#12 (以下#12) に着目した。発表者らは樹立した骨盤内大

腸がんマウスモデル系において、DDSとしてLNPのinvivofectamine3.0 reagentを用いて#12の有効性を検証した。その結果、*in vivo*イメージングによる腫瘍量測定により、#12投与群においてcontrol群と比較し顕著な抗腫瘍効果が認められた。さらに、リポフェクションによるmiR-143の腫瘍組織移行性がISH法により確認された。以上より、#12補充療法は大腸がんの骨盤内再発例に対しても効果が期待されるとした (図1)。

W10-2の岐阜大院・連合創薬の杉戸信彦、赤尾幸博博士らは、KRASを標的とし、高い抗がん作用とヌクレアーゼ耐性を有する化学修飾MIR143-

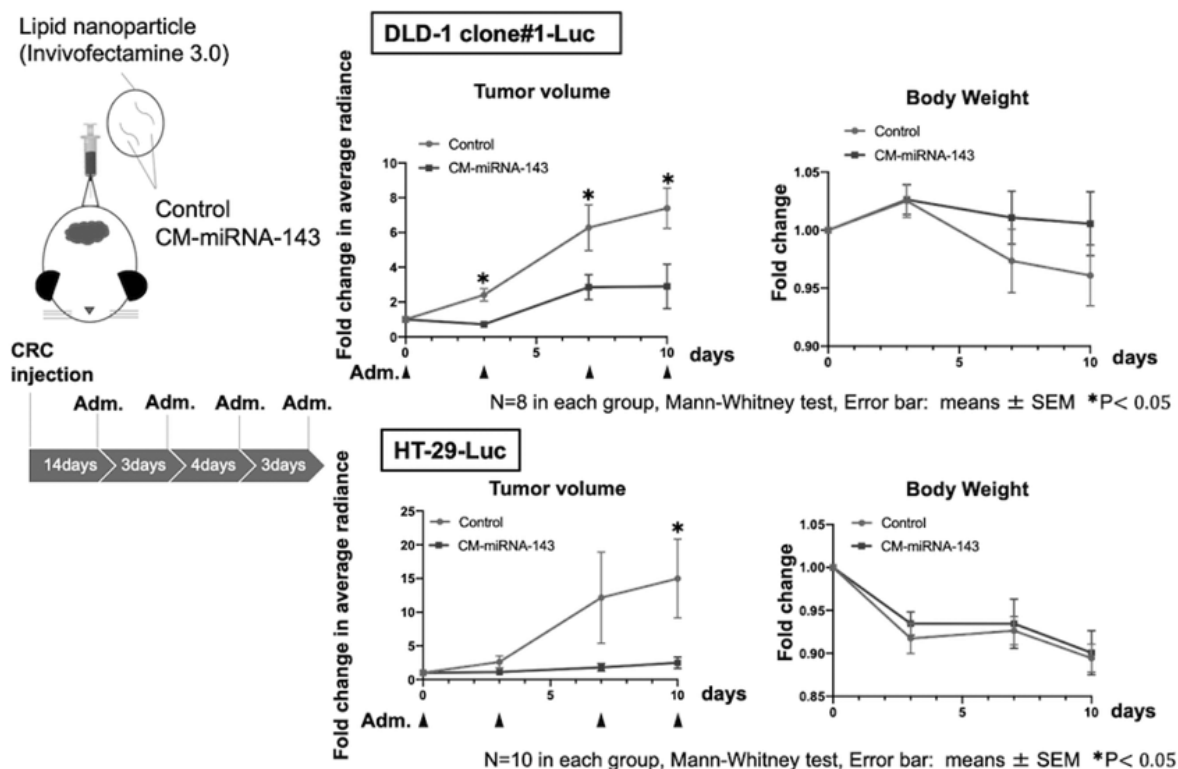


図1 CM-miRNA-143 treatment induced anti-tumor effect

3p#12 (以下#12) の開発状況を紹介した。グループは既に大腸がんにおいて#12がKRAS、SOS1、AKT、ERKの発現を抑制することでKRASネットワークの全体を抑制する強力な抗がん活性があることを報告している。今回、種々のKRAS変異型大腸がん・膵臓がん細胞株を対象に、#12の複合的KRASネットワーク抑制による抗がん活性を、KRAS、AKT、ERKの個々を単独阻害した場合のそれと比較した。その結果、多くのがん細胞株において、#12のKRASネットワーク全体の抑制が、ネットワーク構成の個々の遺伝子を単独抑制させるよりも、より強い抗がん効果があることを確認した。さらに、#12耐性がん細胞株でKRASの“Positive circuit”が確認され、そのリクルートシステムによりKRAS mRNA発現が亢進することで#12耐性が惹起される機構が明らかになった。マウス皮下xenograft腫瘍に対する#12皮下投与により、抗腫瘍効果とともに血管新生誘導が起きており、#12の効果増強への関与が示唆された(図2)。以上より発表者らは、KRAS変異がんに対しては、KRASネットワーク全体を複合的に抑制する#12がん細胞内補充療法が有望であると結論した。

W10-3 広島大学の大学院医系科学研究科の山本佑樹らは、細胞老化に関わるマイクロRNAに関する基礎研究成果を、がん治療に応用する成果の発表を行った。細胞老化の過程で増加するマイクロRNAが、がん細胞の不死化を阻止するがんのバリア機能として働いているという仮説から、老化関連マイクロRNAを多数同定して、多くのがん細胞でこれらの老化関連マイクロRNAががん細胞で低下していることを見いだした。そのなかでも、miR-3140-3pは、がん幹細胞も含む複数のがん細胞の増殖を顕著に抑制することを見いだした。難治性がんの一つである悪性胸膜中皮腫を対象としたファーストインビューマン医師主導治験まで進めているシーズであるが、そのMOAとして複数の分子を同定している。その中でもSLC7A11が重要な標的遺伝子であり、がん幹細胞にも有効性を示すエビデンスを示した。日本で初めて臨床入りしたマイクロRNAの核酸医薬であり、今後の臨床試験の結果に期待したい成果であった(図3)。

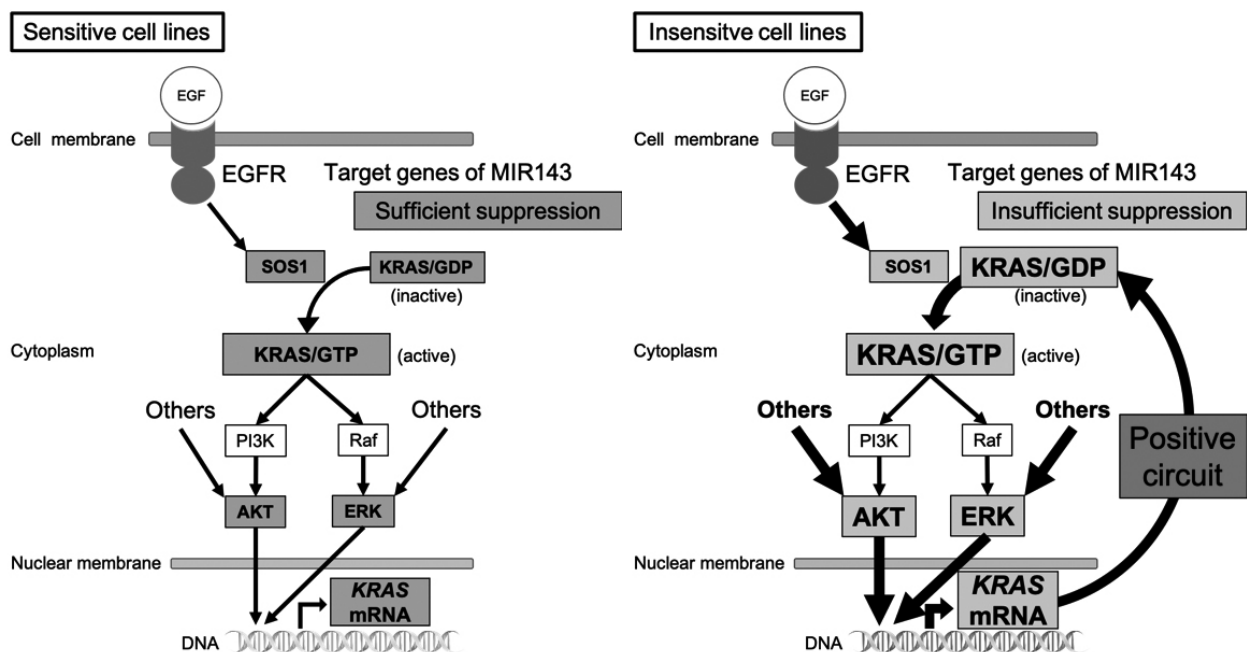


図2

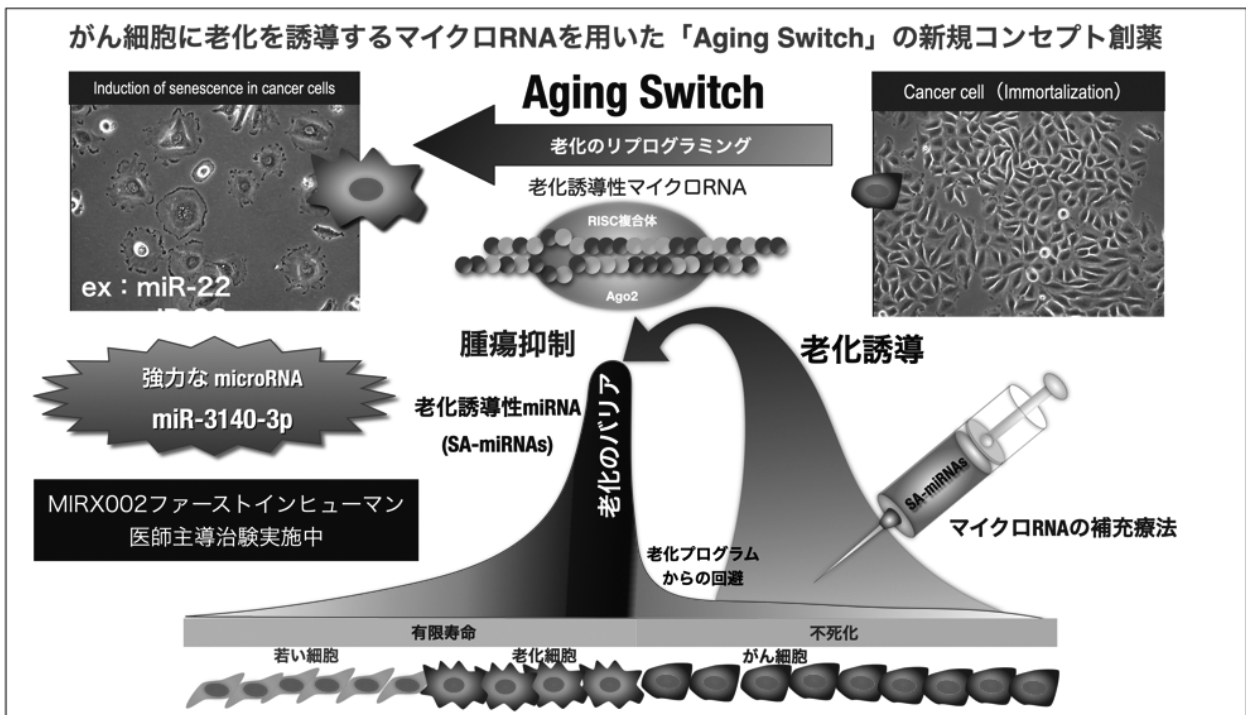


図3

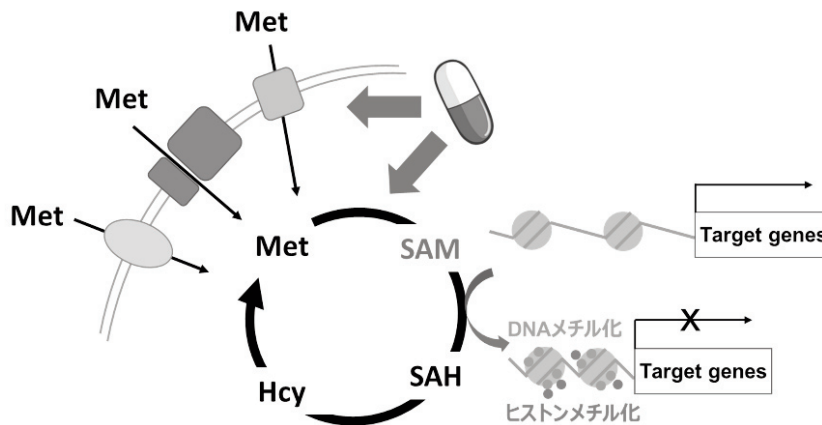


図4

W10-4 佐賀大学医学部の渡邊 達郎らは、エピゲノム異常の蓄積により発症することが知られている成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)の発がん過程のメカニズム解析について発表があった。DNAやヒストンのメチル化におけるメチオニン代謝の関与について解析を行い、DNAおよびRNA、ヒストン(H3K27me3)のメチル化が低メチオニン環境において低下していることを報告した。さらに、近年注目されるSLCファミ

リーのSLC7A5の発現がATL細胞にて亢進していることを明らかにした。マウスにメチオニン制限食下でがん細胞を移植した場合に、血中のSAMは優位に低下し、同時に、腫瘍の増殖が抑えられたことから、がん細胞の増殖にメチオニン代謝が関与していることを示唆させる結果で興味ある結果であった。今後、SLCファミリーのSLC7A5を分子標的としたATLの治療薬開発につながることを期待したい。



ワークショップ 11 ケミカルバイオロジー

モデレーター 長田 裕之 (静岡県立大学薬学部)
清水 史郎 (慶應義塾大学理工学部)

本ワークショップでは、低濃度で効果を発揮する化合物の標的を同定する発表やスライシングやグアニン四重鎖安定化化合物などの作用メカニズム、さらにはヒストンメチル化酵素阻害剤やハイプシン化阻害剤のがん細胞に与える影響を調べた研究など多岐にわたっていた。計5題の演題が発表され、フロアーからも活発な議論が交わされた。

理化学研究所の川谷らは、抗腫瘍活性を有する新規 dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) 阻害剤 indoluidins について発表した。Indoluidin D は白血病細胞の分化を強力に誘導する化合物として cell-based のスクリーニングにより見出された。JFCR39 によるセルパネル解析および ChemProteoBase によるプロテオーム解析を通じて、indoluidin D の標的分子が DHODH であることが明らかになった。Indoluidin D は DHODH のユビキノン結合ポケットに結合し、その酵素活性を阻害した。Indoluidin D 誘導体の一つである indoluidin E は、ゼノグラフトマウスモデルにおいて顕著な抗腫瘍効果を示した。

がん研究会の岡部らは、種々のグアニン四重鎖 (G4) 安定化化合物 (G4リガンド) の制がん効果と作用機序について研究しており、今回はトランスクリプトーム解析により、各種G4リガンドを処理した種々のがん細胞に共通の現象として、ミトコンドリア (mt) RNAの鎖相補的な発現変動を見出した。具体的には、L鎖にコードされるmtRNAは減少し、相補鎖のH鎖にコードされるmtRNAは増加した。その機序として、前者はグアニンに富む鑄型H鎖のG4安定化が障害と

なり転写が抑制され、後者はRNA上に形成されたG4の安定化により分解が阻害されたと考えられた。リガンド耐性細胞ではこれらの変動は生じなかった。以上より、mtRNAの鎖相補的な発現変動はG4リガンドのPDバイオマーカーになると結論づけた。

東京薬科大学の高瀬らは、ヒストンメチル化酵素G9aに対する新規阻害剤RK-701の開発について発表した。RK-701はG9aに対する高い選択性を発揮するだけでなく、既存のG9a阻害剤とは異なる化学構造を有し、共結晶構造解析からG9aと異なる結合様式を示した。また、RK-701は細胞毒性、急性毒性および遺伝毒性を示さず、*in vivo* 利用可能なG9a阻害剤であることから、抗がん剤リード化合物になり得るプロファイルを有していること示した。さらに、G9a特異的阻害剤であるRK-701を用いることによってG9a阻害に感受性を示す細胞株を探索した。その結果、ヒトT細胞急性リンパ芽球性白血病MOLT-4細胞を見出した。RNA-seq解析の結果、MOLT-4細胞においてRK-701は解糖系遺伝子群の発現を抑制した。

富山大学の甲斐田は、mRNAスライシング阻害剤が引き起こす細胞周期停止機構を解析し、スライシング阻害剤の濃度により停止点が異なることを明らかにした。また、スライシング阻害によるG2期停止細胞では、G1期チェックポイントで重要な役割を果たすCDKインヒビターp27のトランケート型タンパク質 (p27*) が蓄積していることも明らかとした。p27*は、スライシング阻害により蓄積したpre-mRNAが翻訳された異常タンパク質である。さらに、p27*は

M期サイクリンに結合し、そのリン酸化活性を阻害していた。スプライシング阻害剤による強い抗がん活性の一因として、p27*のようなpre-mRNAから翻訳されたトランケート型タンパク質の産生が考えられる。

理化学研究所の松本らは、翻訳因子eIF5Aのユニークな翻訳後修飾であるハイプシン化の阻害化合物GC7について解析した。GC7は抗腫瘍活性をもち、他の化合物との併用で増殖抑制効果が増強することが示されている。GC7処理したヒト培養細胞では、ミトコンドリア (Mt) タンパク質の一部が顕著に減少し、Mt 形態が断片化した。ゲノムワイドなshRNAスクリーニングの結果、GC7による細胞増殖抑制に関係する遺伝子には、ハイプシン化酵素DHSのみならずポリアミンの合成や輸送に関わる遺伝子が多かったことから、GC7による細胞増殖抑制には、ポリアミン代謝おそらくハイプシン化阻害そのものが関わると考えられた。また、ノックダウンによってGC7による増殖抑制を増強するMtタンパク質の遺伝子を見出した。この遺伝子はGC7作用と合成致死の関係にあると考えられた。

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の発展が成功した内容であり、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モデレーターの質問ができない演題も少なくなかった。低分子阻害剤の開発は今後も益々進展する研究領域であり、本学会での演題数も増え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 12 キナーゼ阻害薬2

モデレーター 南 陽介 (国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科)
櫻井 宏明 (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)

がん細胞の増殖シグナルには様々なキナーゼが関与していることから、既存のがん分子標的薬の多くがキナーゼ阻害薬である。本ワークショップでは、すでに臨床応用されているチロシンキナーゼ阻害薬に対する耐性機構、新規作用機序のチロシンキナーゼ阻害薬の探索、脂質キナーゼの機能解析、さらにショウジョウバエを用いた新規治療標的の探索などの興味深い発表が行われた。今後のキナーゼ阻害薬の臨床開発に向けて、新たなエビデンスが提示された。

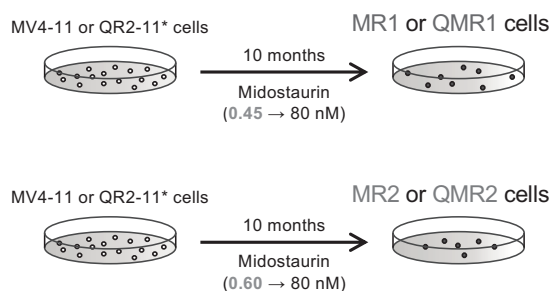
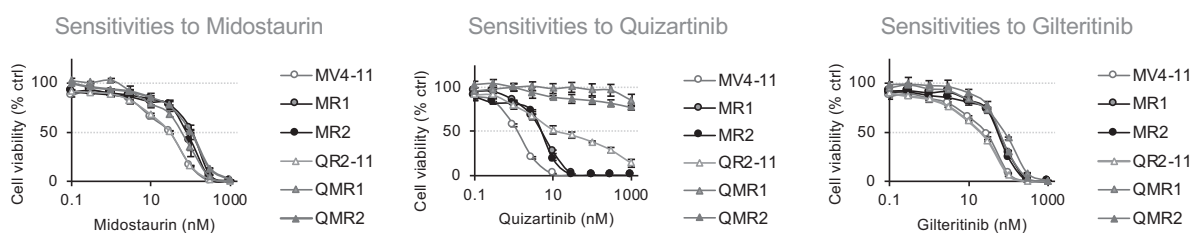
W12-1

北海道大学の園下らは、個体表現型スクリーニングによる新規肺がん治療薬の研究開発経過について報告した。肺がんの遺伝子型を再現したモデルショウジョウバエを作成し、これを使

用した遺伝学スクリーニングによって固体レベルで治療標的を同定することに成功した。この結果に基づき標的阻害剤の効果について、マウスモデルで確認した。安価で迅速な本手法が、様々ながん種の治療薬開発に応用できる可能性があることが示された。

W12-2

日本大学の片山らは、急性骨髄性白血病細胞におけるFLT3阻害薬に重複耐性を示す耐性機構についての解析成果を報告した(図1)。ミドスタウリン耐性は他のFLT3阻害薬に対する交差耐性を付与し、特にキザルチニブ耐性を増強することが示された。逐次治療を想定した重複耐性の分子機構について示され、FLT3阻害薬治療に関して興味深い示唆を与える結果であった。



	Midostaurin		Quizartinib		Gilteritinib	
	IC ₅₀ (nM)	RR*	IC ₅₀ (nM)	RR*	IC ₅₀ (nM)	RR*
MV4-11	29.9	-	1.38	-	27.3	-
MR1	115	3.9	5.94	4.3	66.5	2.4
MR2	83.7	2.8	5.90	4.3	62.1	2.3
QR2-11	29.9	1.0	16.1	12	21.2	0.78
QMR1	67.3	2.3	> 1000	> 720	84.6	3.1
QMR2	104	3.5	> 1000	> 720	69.7	2.6

図1 重複耐性細胞のFLT3阻害剤に対する反応性

W12-3

北海道大学の津田らは、肺がんの新規作用機序チロシンキナーゼ阻害剤の開発に向けた基礎研究成果を報告した。第一/第二、および第三世代のEGFRチロシンキナーゼ阻害薬に対しては、それぞれT790MとC797Sの点変異が耐性機構として知られている。演者らは、これら変異に依存しない新しい作用機序の阻害剤の開発を目指した。HIF-1 α のDNA結合阻害作用を持つエチノマイシンのアナログについて検討したところ、強い腫瘍縮小効果が認められた。その機構として、EGFR、Met、HER2、IGFRなどのチロシンキナーゼ型受容体の選択的タンパク質分解による発現低下が起こっていることを見出した。アナログがHIF-1 α 阻害活性を保持しているのかなどに興味を持たれた。

W12-4

京都府立医科大学の谷村らは、ALK融合遺伝子陽性肺がんのALK阻害薬耐性機構として、転写因子AP-1の構成タンパク質であるc-Junが関与している新しいバイパス経路の存在を示した。ALK阻害薬によりホスファターゼDUSP4の機能低下により、c-Junをリン酸化するJNKの活性化が起こっていた。活性化型c-Junは抗アポトーシス因子Bcl-xLの転写を誘導した。また、CDXモデルを用いて検討したところ、ALK阻害薬とJNK阻害薬の併用により、Bcl-xLの発現低下を介してアポトーシス誘導を増強させることで、治療抵抗性細胞の増加を抑制した。本機構は、ALK阻害薬に対する早期の抵抗性として認められることから、JNK阻害薬との併用は治療開始早期から開始することが望ましいと結論付けた。

W12-5

がん研究会の磯山らは、脂質キナーゼPI3Kの機能解析を報告した。PI3Kには α 、 β 、 δ の3つのアイソフォームがあり、演者らが開発したpan-PI3K阻害薬ZSTK474は染色体転座陽性肉腫（TRS）に対して顕著な抗腫瘍効果を示す。そこで、米国で承認されているアイソフォーム特異的阻害薬の効果を比較した結果、PI3K α 阻害時

のみ弱い抗がん作用が認められたが、PI3K β ・ δ の阻害では効果がなかった。一方、PI3K α とPI3K β ・ δ を同時に阻害すると抗がん効果が大幅に増強した。この同時阻害による効果は、癌腫や非TRS由来細胞株では認められなかった。したがって、TRSの増殖・生存には各アイソフォームが相互に機能を補完していると考えられることから、本疾患に対するZSTK474の開発に期待がかかる。



ワークショップ 13 耐性因子・感受性因子1

モデレーター 片山 量平 (公益財団法人がん研究会
がん化学療法センター 基礎研究部)
山田 忠明 (京都府立医科大学)

ワークショップ13では、がん分子標的治療における耐性因子・感受性因子に関する5演題が発表され、今後の臨床応用に向けた取り組みが期待される研究成果が報告され、活発な議論が交わされた。

近畿大学の鈴木らは、非小細胞肺癌における新規標的分子であるKRAS-G12C変異に対する分子標的薬ソトラシブの新たな獲得耐性機構としてMET遺伝子増幅の関与を発表した。ソトラシブ耐性細胞株は*in vitro*にてステップワイズ法を用いて薬剤耐性を誘導し、作成した。耐性細胞株を用いて、全ゲノムトランスクリプトーム解析、受容体キナーゼリン酸化解析、遺伝子コピー数評価を行い、複数の耐性細胞株にてMET遺伝子増幅が検出された。これらの耐性株では、MET阻害薬との併用により薬剤感受性が回復することを*in vitro*および*in vivo*にて示した。すでにKRAS阻害薬の耐性腫瘍検体を用いた解析にてMET遺伝子増幅が検出されることが報告されているため、今回の研究成果をうけ、MET阻害薬の併用治療について臨床応用が期待される。

金沢大学がん進展制御研究所の谷本らは、小細胞肺癌においてBCL2発現がもたらすオーロラBキナーゼ阻害薬の耐性とその克服に関する基礎的検討を発表した。近年、染色体分配や細胞質分裂に関与するオーロラキナーゼが、小細胞肺癌の治療標的として注目されている。一方、小細胞肺癌に対するオーロラキナーゼ阻害薬の臨床試験では、その治療効果は標準治療を凌駕するものではなく、初期抵抗性の分子メカニズムを明らかにする必要がある。本研究で

は、新規オーロラBキナーゼ阻害薬 AZD2811を用いて、小細胞肺癌細胞株の増殖アッセイ、逆相タンパクアレイ (RPPA)、RNAシーケンスを行い、抗アポトーシス蛋白であるBCL2を治療抵抗性因子と同定した。*In vitro*の検証では、BCL2を過剰発現させた感受性群の細胞株はAZD2811に対してアポトーシス抵抗性を示した。BCL2高発現の小細胞肺癌PDXモデルに対し、BCL2阻害薬venetoclaxとAZD2811の併用群は、それぞれの単剤群よりも著明に腫瘍増殖を抑制した。以上より、BCL2高発現の小細胞肺癌において、すでに他癌腫で承認されているvenetoclaxを併用したオーロラBキナーゼ阻害薬の臨床試験の遂行が期待される。

京都府立医科大学の吉村らは、未治療EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌を対象としたオシメルチニブ治療における腫瘍内AXL/p53発現の意義に関する多施設共同前向き観察研究の成果を発表した。p53変異の共存およびAXL高発現を有するEGFR遺伝子変異陽性肺癌に対する第一/二世代EGFR-TKIの治療効果は不良であることが報告されているが、第3世代EGFR-TKIオシメルチニブとの関連については不明である。本研究では、初回治療でオシメルチニブが投与されたEGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者を対象に、治療開始前のAXLおよびp53発現とオシメルチニブの効果の関連について前向きに検討した。AXL高発現腫瘍ではオシメルチニブの無増悪生存期間が有意に短縮していた。加えて、AXL発現とPD-L1発現に有意な相関がみられ、TCGAデータベースの検討でも同様の相関がみら

れることを見出した。BA/F3細胞を用いた*in vitro*の検討では、AXL遺伝子導入によりPD-L1の発現上昇を認めた。以上より、AXL高発現はオシメルチニブ初回治療の効果不良因子であり、AXL/PD-L1高発現のEGFR遺伝子変異陽性肺がんに対する新規治療法の開発が望まれる。

大阪大学大学院 薬学研究科の芳賀らは、EGFR変異陽性肺がんにおける分子標的薬（EGFR阻害薬）による治療で耐性が生じる際の「種」となる薬剤抵抗性細胞（Drug Tolerant Persisters；DTP）から完全な獲得耐性になるまでの課程を、PC9細胞を用いて解析した成果を発表した。DTPは9日間程度の比較的短期間の薬剤投与を単回または複数回処理することで樹立されるが、芳賀らは比較的長期間EGFR阻害薬をPC9細胞に処理して樹立した耐性遺伝子変異を有さない耐性細胞（PC9DR）を詳細に解析したところ、*in vitro*ではAxlなどを介した耐性を示すのに対し、*in vivo*ではEGFR阻害薬に感受性を示すようになることが示され、可逆的な耐性細胞の課程を経ながら腫瘍が完全な獲得耐性細胞になっていく様子の一端が明らかになった。今後より詳細に耐性獲得過程の全容が明らかになり新たな治療標的が見出されることが期待される。

徳島大学 先端酵素学研究所の吉丸らは、乳がんを高頻度に発現亢進を認める足場タンパク質BIG3による腫瘍抑制因子PHB2の抑制機能制御が、乳がん病態に寄与することを明らかにし、BIG3-PHB2相互作用を標的とした分子内架橋型阻害ペプチド（stERAP）の投与が新たな治療法になる可能性を提唱した。Her2陽性乳がんではトラスツズマブを含む治療が用いられるが、耐性出現が課題となっている。耐性獲得におけるBIG3-PHB2複合体の役割としては、HER2-EGFRのヘテロ2量体形成促進に寄与する可能性を報告した。また、このBIG3-PHB2の相互作用を標的としたstERAPは週1回の尾静脈投与で迅速に腫瘍に集積し、BIG3-PHB2の阻害を介して抗腫瘍効果が示された。今後さらなる検証が必要ではあるが、新たな治療薬の候補となる有望な可能性が示された。



ワークショップ 14 新規治療標的

モデレーター 富田 章弘 (がん研究会がん化学療法センター)
小根山千歳 (愛知県がんセンター研究所)

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。こうした戦略は、がん細胞自身のみではなく、がん細胞と周囲の微小環境や免疫細胞との相互作用の制御にも及び、広範囲のバイオロジーを巻き込みながら、新たな治療標的の探索研究が繰り返されている。本ワークショップでは、5つの新規治療標的に関する演題が発表された。

越川 (東京工業大学生命理工学院) らは、細胞外マトリックス (ECM) としては初めての、ラミニン $\gamma 2$ の融合遺伝子について報告した。ラミニン $\gamma 2$ 鎖 (Lm- $\gamma 2m$) は、がんで頻繁に発現し、MMPによってEGF受容体 (EGFR) のリガンドとなる小断片が遊離され、がん細胞自身や周囲の微小環境細胞のEGFRを活性化する。今回見出された融合遺伝子は、LAMC2 (Lm- $\gamma 2m$) 遺伝子と核内受容体NR6A1 遺伝子のアンチセンス鎖が染色体転座によって融合したものであり、Lm- $\gamma 2$ 様小分子 (Lm- $\gamma 2F$) を発現する。Lm- $\gamma 2F$ は、Lm- $\gamma 2m$ 鎖のEGFRリガンド部位を有し、Lm- $\gamma 2m$ と比較して高いEGFRリガンド活性を示した。さらに、卵巣癌細胞のin vitro での細胞増殖、運動、生存、および、in vivo での造腫瘍能を亢進することが示された。

西谷 (岩手医科大学薬学部) らは、抗腫瘍効果の報告されている抗寄生虫薬イベルメクチン (IVM) の哺乳類細胞中の標的分子として、Telomere length regulation protein TEL2 homolog (TELO2) やその結合因子を同定し報

告した。TELO2 は、mTOR やATM などのphosphatidylinositol 3-kinase-related kinases (PIKKs) のシャペロンであり、TELO2 遺伝子機能破壊はPIKKs タンパク質を減少させるが、IVMも同様にPIKKsを減少させた。興味深いことに、IVMはPIKKsに加えてTELO2も減少させた。IVMに結合しないTELO2変異体を発現すると、TELO2、PIKKsの減少はキャンセルされた。また、公共データベースを用いた解析から、TELO2機能の低下に感受性を示す悪性腫瘍の存在が示唆された。

武田 (近畿大学薬学部) らは、マルチキナーゼ阻害剤AT9283による、イマチニブ感受性及び耐性の慢性骨髄性白血病 (CML) 細胞に対する細胞死誘導効果について報告した。AT9283は、感受性細胞、耐性細胞のいずれの細胞においても、アポトーシスを誘導すること、この細胞死誘導にはAurora A およびAurora Bの活性抑制が関与することが示され、Aurora A/BがCMLの有用な治療標的となる可能性が考えられた。

相原 (徳島大学先端酵素学研究所) らは、トリプルネガティブ乳癌細胞株における、ミトコンドリアBIG3-PHB2複合体ネットワーク破壊の増殖抑制効果について報告した。BIG3は、エストロゲン受容体(ER)陽性乳癌において、足場タンパク質として細胞質にてER転写抑制因子PHB2を不活性化しており、BIG3-PHB2複合体のPPI阻害ペプチド(stERAP)はPHB2を再活性化し抗腫瘍効果を示す。興味深いことに、トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) においてもBIG3高発現群は予後不良であるが、ER陽性乳癌とは異なる

り、TNBC のBIG3-PHB2 複合体はミトコンドリアに局在し、複数のミトコンドリア因子群と相互作用することが示された。また、TNBC 細胞株では、stERAPによりBIG3-PHB2 複合体を破壊すると、ミトコンドリア因子巨大ネットワークが破綻し細胞増殖が抑制されることが示された。

横山（富山大学 医学薬学研究部（薬学））らは、腫瘍細胞の免疫原性に重要な役割を果たす転写因子IRF1の発現や免疫原性の変化に及ぼすプロテアソーム阻害剤の影響について報告した。ヒトメラノーマ細胞株A2058 等にプロテアソーム阻害剤を処理すると、IRF1 発現の誘導が観察され、IRF1 下流遺伝子PD-L1、PD-L2、HLA-ABC 発現も誘導された。こうした効果は、IRF1 ノックダウンによって抑制されたが、JAK 阻害剤Baricitinib では抑制されなかった。したがって、プロテアソーム阻害剤はJAK 非依存的にIRF1 を誘導し、腫瘍細胞の免疫原性を高めることが示唆された。

以上のように、本セッションでは、新規治療標的について興味深い研究結果が報告された。開発中の阻害剤やツール化合物を用いた研究が基盤となっているものや既に上市されている治療薬の応用が可能なものなど、ドラッグブルな標的と考えられるものも多く、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。



ワークショップ 15 耐性因子・感受性因子2

モデレーター 谷口 寛和（長崎大学呼吸器内科）
根東 攝（中外製薬株式会社メディカルPHC推進部）

がん治療薬の開発が進み、分子標的治療薬も数多く臨床応用がなされているが、多くの薬剤において、治療当初から治療抵抗性を示す初期耐性や一定期間後に薬剤の効果が低下する獲得耐性が問題となっている。この耐性因子の解明や、感受性因子を発見する研究は今後の分子標的治療薬の発展には欠かせない分野である。ワークショップ15では、様々ながん種における薬剤の感受性を増強する因子の研究や、薬剤耐性と克服法に関する研究が発表された。

近畿大学薬学部の橋正寛氏らが、多発性骨髄腫においてSerum/Glucocorticoid Regulated Kinase 1 (SGK1) /NF- κ B経路活性化がプロテアソーム阻害薬であるBortezomib、Ixazomibの初期耐性に関与することを報告した。プロテアソーム阻害薬に初期耐性を示す細胞株においてはFGFR1やCCR2、SGK1が高発現をしていることを発見し、そのうち、SGK1阻害薬との併用がプロテアソーム阻害薬の初期耐性が克服されることを見出した。SGK1の発現が高い多発性骨髄腫は臨床においてもプロテアソーム阻害薬の効果が乏しく、バイオマーカーとして有用である可能性も考えられた。更にSGK1がNF- κ Bを活性化すること、NF- κ B阻害薬との併用でも同様にその耐性が克服されることを示し今後の発展に期待ができる内容を発表した。

同じく近畿大学薬学部の竹藤帆花氏は、AKT阻害薬であるPerifosineがPIK3CA変異大腸がんにおいて、オキサリプラチン (L-OHP) と5-フルオロウラシル (5-FU) の感受性を増大させることを発表した。PIK3CA変異陽性大腸がんは

化学療法に抵抗性を示すことが多く、予後も不良である。大腸がん細胞株の検討で、PIK3CA野生型の大腸がん細胞と比較し、PIK3CA変異陽性細胞はL-OHPと5-FUによる治療に抵抗性を示し、その原因としてAKTのリン酸化の抑制、Junkの活性上昇効果が弱いことが挙げられた。そこでL-OHPと5-FUにAKT阻害薬であるPerifosineを併用することで細胞死を誘導すること発見し、その機序としてAKTのリン酸化の抑制、Puma、p53のリン酸化、およびp53の発現の増加が挙げられた。PIK3CA変異陽性薬剤治療抵抗性大腸がんに対する新規治療法としての可能性を報告した。

徳島大学先端酵素学研究所の松下洋輔氏は、トリプルネガティブ乳がん (TNBC) において、抗がん剤耐性に寄与する因子として、膜内在型セリンプロテアーゼであるRhomboid like 2 (RHBDL2) に着目した研究を報告した。RHBDL2はTNBCで高頻度に発現しており、gene amplificationを起こすことが多い。またRHBDL2は細胞内へのグルタミン取り込みを促進し、薬剤治療の抵抗性に関与すること、RHBDL2のOverexpression、Knockdownの実験系を通じて細胞増殖の亢進に関与することを証明した。治療薬開発としてRHBDL2の抗体を作成し、同抗体製剤がTNBCにおいて細胞の増殖を抑制することを証明し、今後の治療開発戦略の中で重要な役割があることを発表した。

同志社女子大学の尾崎恵一氏はERK1/2-MAPキナーゼ経路の恒常的活性化がん細胞に対して、本経路の各種阻害剤がHDAC阻害剤の感

受性を大幅に増強することを示した。その併用メカニズムとして、MEK1/2 阻害剤、BRAF 阻害剤ではHDAC阻害剤によって誘導されるアポトーシス誘導因子Bimの発現増強が考えられたが、MNK1/2阻害剤であるMNK-IIではBimの発現増強を認めなかった。その後の解析で、細胞保護的オートファジーを誘導するHDAC阻害剤とオートファジーを阻害するMNK-IIとの併用により、アポトーシスの誘導を引き起こすことを示した。同じシグナル経路の阻害剤でもHDAC阻害剤との併用時にかん細胞への効果のメカニズムが異なること、またオートファジーを介したメカニズムは興味深い知見であり、分子標的治療、特にMAP キナーゼ経路とHDAC阻害剤との併用の最適化に結び付くことが期待される。

(公財)がん研の馬島哲夫氏らは、抗血管内皮増殖因子受容体2 (VEGFR2) 抗体であるラムシルマブ治療後のVEGF-A上昇が治療抵抗性に寄与する可能性があることから、VEGF-A中和抗体との併用効果をヒト胃癌細胞ゼノグラフトモデルにて検討し、VEGF-A 抗体が抗VEGFR2 抗体の腫瘍増殖抑制効果を顕著に増強することを示した。また本併用の分子メカニズムとして、併用により胃癌細胞の増殖に寄与する幹細胞関連因子ZEB1の発現が強く抑制されていることを突き止めている。VEGF-Aによる抵抗性に対する治療戦略として、抗VEGF-A 抗体との併用の実医療への展開が期待される。

ワークショップ13に引き続いて行われた「耐性因子・感受性因子」に関するセッションであり、新たな耐性克服戦略やより効果の見込める患者への適切な治療に向けての期待が膨らむ興味深いワークショップであった。



日本がん分子標的治療学会女性科学者シンポジウム賞受賞

女性科学者シンポジウム賞を受賞して

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

周 越

この度は第26回日本がん分子標的治療学会学術集会 女性科学者シンポジウム賞を授与していただき、誠にありがとうございます。学術集会会長の矢野聖二先生をはじめ、選考委員の先生方、学会関係者の先生方に心より感謝申し上げます。

本学術集会では、当研究室で精力的に行っている受容体型チロシンキナーゼ（RTK）の一つであるEphA2の非定型的リン酸化について報告いたしました。様々ながんにおいて、RTKの過剰発現や活性化変異が認められていることから、それらに対するチロシンキナーゼ阻害薬や中和抗体が開発され、臨床応用されてきました。リガンドによってRTKのチロシンキナーゼが活性化され、チロシン残基のリン酸化が誘導されることは広く知られています。この細胞外から誘導される定型的活性化は、細胞の生存や増殖を制御します。一方、RTKにはチロシン残基のリン酸化以外にもセリン・スレオニン残基のリン酸化が同定されています。しかし、それらの制御機構や生理機能はほとんど解析されていません。

本研究で注目するEphA2は、正常細胞において、リガンドによりそのチロシンキナーゼが活性化すると、細胞間接着を強固に保ち、細胞の上皮性維持に寄与しています。一方、様々な悪性度の高い腫瘍において、EphA2の高発現が認められるものの、同時にリガンド発現が低下するため、チロシンキナーゼ活性に依存しない「非定型的活性化」が報告されてきました。我々は、この非定型的活性化の中心的な役割を担うSer-897残基のリン酸化について解析を行い、このリン酸化がERKの下流キナーゼRSKによって制御されることを見出しました。また、RSK-EphA2経路は細胞遊走を制御し、肺癌患者の生命予後を負に制御することも明らかにしました。最近、我々はストレス応答キナーゼp38およびその下流キナーゼMK2と非定型的活性化型EphA2の関係について研究を進めています。抗がん剤などの細胞内ストレスは、ERK非依存的にp38-MK2経路を介してRSK-EphA2経路を活性化させ、細胞遊走を亢進させました。このp38-MK2-RSK-EphA2経路は、抗がん剤に対する抵抗性獲得に寄与すると考えています。以上のことから、EphA2は細胞外から誘導される定型的なチロシン残基のリン酸化と細胞内から誘導される非定型的なセリン残基のリン酸化によって相反する機能を持つことがわかりました。非定型的活性化型EphA2は、細胞遊走だけでなく、細胞増殖やがん幹細胞性などにも関わるということが報告されており、これを標的とした分子標的薬はがん悪性進展を抑制する可能性があるため、その開発が期待されます。

最後になりましたが、本研究は富山大学薬学部がん細胞生物学の櫻井宏明教授と横山悟准教授、ならびに研究室の皆様のご指導・ご協力のもと行われました。また、共同研究者である金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科の矢野聖二教授をはじめ、諸先生方に多大なるご協力をいただきました。この場を借りて心より感謝申し上げます。今回の受賞を大きな励みとして、より一層がん研究に精進してまいります。本学会の諸先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。



ポスター賞

eIF4Bは骨髄線維症においてCAMK2Gと相互作用をし、悪性を促進する

佐々木 謙

東京大学病院 血液腫瘍内科

第26回日本がん分子標的治療学会学術総会ポスター賞を賜り、学会長の矢野聖二先生ならびに運営にあられた諸先生方に心より感謝申し上げます。本賞対象研究は「eIF4Bは骨髄線維症においてCAMK2Gと相互作用をし、悪性を促進する」です。

骨髄線維症（MF）は骨髄組織の線維化による進行性の造血不全および脾腫と白血病への進展を伴う予後不良の疾患です。骨髄線維症の発症には造血幹細胞におけるJanus kinase（JAK2）、Calreticulin（CALR）、Thrombopoietin receptor（MPL）遺伝子の変異によるJAK-signal transducers and activator of transcription（STAT）経路の恒常的活性化が関わっています。現在、経口JAK2阻害剤ruxolitinibが臨床において使用されており、症状改善効果を示しますが、線維化改善効果は限定的で、ruxolitinib投与下においても全生存期間の中央値5.3年と予後不良です。また、長期投与による耐性化があり完治は見込めないことや、骨髄抑制などの副作用も問題となり、患者の予後とQOLを改善する新たな治療戦略の開発が必要と考えられました。

これまでの研究でCAMK2Gが骨髄線維症の新規治療標的となり、JAK2阻害薬抵抗性の克服ができる可能性を明らかにしました。しかしながら、CAMK2G阻害がどのように治療効果をもたらしているかは不明でした。そこで、CAMK2Gと直接相互作用のあるタンパク質を明らかにすることを目的に実験を進めました。

タンパク質の直接相互作用を明らかにする方法として免疫沈降質量分析（IPMS）があり、セルラインを用いてCAMK2Gと直接相互作用のあるタンパク質の同定を試みました。結果として翻訳開始因子eIF4BがCAMK2Gと直接相互作用していることが明らかになりました。さらに、MFモデル細胞においてeIF4Bをノックダウンしたところ、細胞増殖抑制効果を認めました。MFモデルマウスの細胞を用いた実験においてもeIF4Bをノックダウンによりコロニー形成能の低下を認めました。

以上の結果から骨髄線維症においてeIF4Bによる翻訳の異常が病態に関与している可能性があると考えられました。今後骨髄線維症における翻訳異常について研究を進めていきたいと考えています。

最後に、本研究は東京大学血液腫瘍内科の黒川峰夫先生ならびに研究室の皆様のご指導のもとに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。今後もより一層研究に邁進していく所存でありますので、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。

第26回日本がん分子標的治療学会学術集会



ポスター賞

脱ユビキチン化酵素USP17はc-Mycタンパクの安定化を介して細胞増殖と解糖系を亢進する

井上 靖道

名古屋市立大学大学院薬学研究科細胞情報学分野

この度は第26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。今年もまだコロナの影響が続く中、現地開催と事後オンデマンド配信とのハイブリッド開催ということで、会長の矢野聖二先生、ならびに運営に関わられた先生方、スタッフの皆様にご心より厚くお礼申し上げます。

がん原遺伝子であるc-Mycは、細胞の増殖や分化、代謝をつかさどる遺伝子の発現を制御するなど、多岐にわたる生理学的プロセスに関与しています。多くのがんでは、c-Mycの高発現と患者さんの予後不良との相関が知られており、c-Mycはがんにおける治療標的として古くから期待されていました。しかしながら、転写因子であるc-Mycは治療標的となりうるドメイン構造を持たないことから、c-Myc自体を標的とした創薬研究は難航しており、代わりにc-Mycの発現制御に寄与する分子を新たな創薬標的とした治療法が注目されています。

がん細胞の多くで見られるc-Mycの過剰発現は、量的な制御機構の破綻が原因の一つとして指摘されています。そこで本研究では、がんにおけるc-Mycの発現上昇の要因となりうるユビキチン・プロテアソーム機構に着目し、c-Mycの蓄積に寄与する新たな脱ユビキチン化酵素(DUB)の探索を行いました。検討の結果、c-Mycタンパクを蓄積させる分子として、USP17を新規DUBとして同定しました。USP17はc-Mycと直接結合し、c-Mycに付加されたユビキチン鎖を除去することでc-Mycを蓄積させていることを明

らかとしました。

c-Mycは細胞増殖の制御のみならず、がん細胞の生存に必要なエネルギーを準備する解糖系代謝を促進する代謝リプログラミングを引き起こします。そこで、c-Mycによる代謝リプログラミングへのUSP17の作用を検討するため、USP17をノックダウンさせたところ、c-Mycの発現低下に加えて、細胞増殖の抑制と解糖系代謝を低下させることを見出しました。したがって、USP17を阻害するアプローチはc-Mycを間接的に阻害することが期待され、今後、USP17阻害剤開発を含め本研究成果のトランスレーショナルリサーチを進めてまいりたいと考えています。

最後に、本研究は名古屋市立大学大学院薬学研究科細胞情報学分野の林秀敏先生、研究室の皆様のご協力を賜りましたこと、この場をお借りして深くお礼申し上げます。

第26回日本がん分子標的治療学会学術集会



ポスター賞

KRASネットワークを標的としたマイクロRNA ナノメディシンの開発

宮本 寛子

愛知工業大学 工学部 応用化学科

この度は、ポスター賞をいただきまして誠にありがとうございます。大会長の矢野聖二先生をはじめ、選考委員の先生方に心より感謝申し上げます。思いがけない受賞に非常に驚き光栄に思うと同時に、より一層、研究活動に尽力しなければと身の引き締まる思いが致しました。

今回受賞となった報告は、「KRASネットワークを標的としたマイクロRNAナノメディシンの開発」です。昨年、世界で初めて変異KRAS (G12C) の阻害剤が承認されRAS創薬が飛躍的に前進し、本会でも多くのご発表があり大変注目されていることを改めて実感致しました。そのような中で、本研究で着目しております核酸医薬のmiR-143は他の変異RASを含めたRASネットワークを多角的に抑制できる新規モダリティとして開発が期待されています。しかし、核酸医薬は全身投与による腫瘍集積技術の開発が大きな障壁となっております。mRNAワクチンなどの核酸医薬品に用いられています脂質ナノ粒子 (LNP) は、全身投与においてその多くが肝臓に集積することが課題として挙げられます。そこで、本研究ではLNPを用いることなく運搬する技術の開発に着手し、「薬」の核酸自身が自己組織化しナノ粒子を形成することで「運搬体」として機能する技術を開発致しました。本技術は、医薬配列の相補鎖の配列を機能的に化学修飾することで達成し、特別な製造装置などは不要でアニーリングするだけでナノ粒子化します。本報告では、この自己組織化核酸ナノ粒子にマイクロRNA-143を搭載したRION^{miR-143}を用

いまして変異KRAS^{G13D}のヒト大腸癌細胞株 (DLD-1) におけるmiR-143の運搬の成果について報告致しました。担がんマウスモデルを用いた抗腫瘍評価ではコントロールの2本鎖miR-143単体投与群と比較してRION^{miR-143}投与群は有意に腫瘍の体積増加が抑えられました。動態評価では、肝臓への集積は観察されず腫瘍に高く集積することがわかりました。本成果の詳細なメカニズム解析は今後の課題ですが、従来のLNPを用いることなく核酸医薬を送達できる技術としての可能性、また、マイクロRNA-143を搭載することで変異RASがんに対する抗がん活性が誘導されることを報告致しました。

最後になりましたが、ご指導頂きました北出幸夫先生、赤尾幸博先生、研究を支えて頂きました広島大学河崎陸先生はじめ多くの先生方に厚く心から御礼を申し上げます。本受賞を励みと致しまして、今後も全がんの30%で変異が見られる変異RAS依存的ながんの制圧に寄与できるよう研究を邁進する所存でございます。

第26回日本がん分子標的治療学会学術集会



ポスター賞

乳がん細胞におけるO結合型糖鎖修飾 GRP78/Bipの役割解明と創薬研究

萩原 浩生

徳島大学 先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野

この度は、「第26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。本学術集会会長の矢野聖二先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会に携われた諸先生方、スタッフの皆様にご心より御礼申し上げます。

受賞対象研究は「乳がん細胞におけるO結合型糖鎖修飾GRP78/Bipの役割解明と創薬研究」です。がん細胞では、その過剰な細胞増殖能の亢進から恒常的に小胞体ストレスが生じており、小胞体ストレス応答を駆使することで生存が可能となります。小胞体ストレス応答シャペロンであるGRP78/Bipは小胞体内腔にて不良タンパク質のリフォールディング機能以外にも細胞膜上やゴルジ体に局在することが報告されておりますが、その機能選択性や詳細な役割については不明でした。私は、乳がん症例にて高頻度に発現亢進を認める、がん特異的O結合型糖転移酵素GALNT6によるGRP78/Bipの機能制御に着目して、乳がん細胞の生存戦略の理解と創薬研究を進めてきました。本学術集会では、GRP78/Bipは小胞体からゴルジ体へ移動し、GALNT6との相互作用を通じてO型糖鎖修飾されること、GALNT6のノックダウンによりGRP78/BipのO型糖鎖修飾が減少すること、さらにGRP78/Bipの糖鎖修飾候補部位の同定について報告しました。これらの結果から、GALNT6およびGRP78/Bip経路は新規のバイオマーカー、新規治療薬の標的となる可能性が示唆されました。現在、乳がん細胞におけるGALNT6依存的にO型糖鎖修飾されたGRP78/Bipの役割解

明、特に、各細胞内局在での病態機能の解明に取り組んでいます。これにより、既存の乳がんに対する治療法とは異なる副作用の少ない新たな治療薬やその適応患者選択や治療効果予測のための診断薬の開発につながることを期待され、今後さらに研究に注力していきたいと考えています。

最後に、本研究は徳島大学先端酵素学研究所ゲノム制御学分野の片桐豊雅教授および内山圭司特任准教授のご指導と同研究室の皆様のご協力のもと、また、国立がんセンター研究所の尾野雅哉先生、とくしまブレストケアクリニックの笹三徳院長、兵庫医科大学乳腺内分泌外科の三好康雄教授、との共同研究下で行われたものであり、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。



ポスター賞

同所性移植手法を用いたNMuMG-HOXB7細胞の転移能評価

東 和志

早稲田大学 先進理工学研究科 生命医科学専攻

この度は、第26回日本がん分子標的治療学会学術集会におきまして、「同所性移植手法を用いたNMuMG-HOXB7細胞の転移能評価」の演題にてポスター賞を賜り、大変光栄に存じます。会長の矢野聖二先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会の諸先生方に心より感謝申し上げます。

HOXB7はホメオボックスファミリーに属する転写因子であり、複数のがん種において悪性化に寄与すると知られています。特に、乳がんではTGFβシグナルの活性化やEMT、遊走の誘導が報告されています。先行研究では、MMTV-Hoxb7/ErbB2トランスジェニックマウスにおいて肺転移巣を形成するという報告はありましたが、その一方で、HOXB7が単独で局所浸潤から転移巣形成までを成立させられるかは不明でした。そこで最近の臨床データベースとして、TCGAのBRCAコホートについて再解析を行ったところ、乳がん患者のうち、約5%の患者でHOXB7の増幅が見られ、さらにその60%以上の患者でERBB2との共増幅が見られました。また、METABRICのデータセットを用いた生存解析においてはHOXB7の発現が予後不良と関連することが明らかとなりました。そこで、不死化正常マウス乳腺上皮細胞株であるNMuMG細胞にHOXB7を過剰発現させ (NMuMG-HOXB7)、HOXB7の転移への寄与を評価しました。

その結果、NMuMG-HOXB7ではJAK2、STAT3を介したJAK-STATシグナルの活性化やErbB2の発現上昇などが確認されました。さらに、HOXB7はフォーカス形成能を示しましたが、RuxolitinibによるJAK1/2阻害によってこのフォーカス形成能は抑

制されました。これらより、HOXB7がJAK-STATシグナルを介してNMuMG細胞をトランスフォームすることが示唆されました。

次に、同所性移植手法を用いてHOXB7のin vivoにおける表現型を観察しました。同所性移植手法は、乳がんにおける転移カスケードの全ての段階を模倣可能な移植手法です。この手法を用いて、Luciferaseが導入されたNMuMG-HOXB7を移植し、In vivo Imaging System (IVIS) による観察を行いました。その結果、原発巣の増大および肺転移巣の形成を確認し、HOXB7ががん遺伝子かつ転移制御遺伝子として機能する可能性が示唆されました。これはMMTV-Hoxb7/ErbB2トランスジェニックマウスを用いて得られた結果と合わせ、HOXB7が肺転移において重要であることを示しています。

以上より、HOXB7やその下流因子はHOXB7陽性乳がんにおける治療標的となる可能性が考えられます。今後は、HOXB7の導入によって発現上昇したErbB2の意義や、in vivoにおけるJAK-STATシグナルの意義についての解析を進めたいと考えています。

最後になりますが、本研究において多大なご指導、ご鞭撻を賜りました、早稲田大学大学院先進理工学研究科生命医科学専攻の仙波憲太郎先生、国立がん研究センター研究所 細胞情報学分野 病態情報学ユニットの中山淳博士をはじめ、研究室の皆様の協力および研究室卒業生の坂本舞さんの研究成果のもと、本研究を進めることができました。今回の受賞を励みにして、今後一層努力を重ねていく所存であります。本学会の先生方におかれましては、今後ともご指導、ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

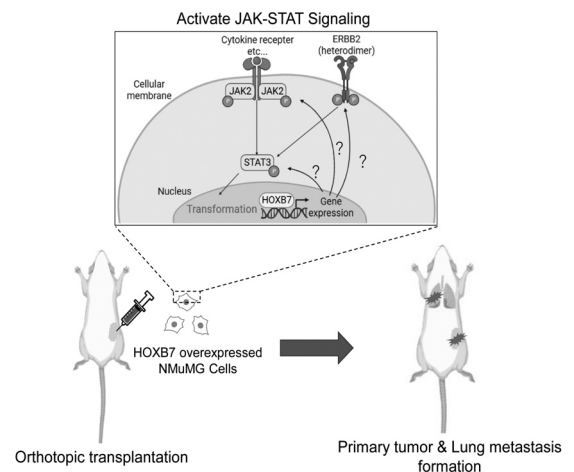


図1 がん遺伝子および転移制御遺伝子としてのHOXB7

第26回日本がん分子標的治療学会学術集会



ポスター賞

リガンド連結型有機光増感剤による 標的タンパク質特異的不活性化と抗腫瘍効果

三浦 一輝

東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所

この度は第26回日本がん分子標的治療学会学術集会にてポスター賞を賜り、大変光栄に存じます。大会長の矢野聖二先生をはじめ、選考委員の先生方ならびに本学術集会の開催に携わられた関係者の皆様にご心より御礼申し上げます。

本学術集会では、照射により一重項酸素を生成する有機光増感剤を用いた標的タンパク質特異的不活性化とその抗腫瘍効果について発表させていただきました。発色団補助光不活性化法や光線力学的療法など、光によりタンパク質を不活性化または腫瘍細胞を傷害・壊死させる技術は近年盛んに研究されている分野の1つであります。例えば、近年日本で承認されたセツキシマブサロタロカンナトリウム（商品名: アキシャルックス）は、抗ヒト上皮成長因子受容体（EGFR）抗体セツキシマブに、光増感剤IR700を結合させた抗体-薬物複合体（ADC）であり、照射によりEGFRが過剰発現している腫瘍細胞膜タンパク質を傷害させることで抗腫瘍効果を発揮します。しかし、これらADCの作用範囲は細胞膜上に限定されるのが現状であります。

そこで我々は、がん細胞特異的に発現するタンパク質リガンドとタンパク質不活性化のための光増感剤を連結させたリガンド連結型光増感剤を開発することで、光を用いた時空間的な細胞内標的タンパク質不活性化による分子標的型光線力学的療法の創生を目指しました。これまで我々は、リガンド連結型ルテニウム（Ru）光触媒を用いることで、標的タンパク質不活性化に成功していましたが、本光触媒の細胞内取り込みが乏しい

ことが課題でありました。そこで、高い細胞膜透過性を有する光増感剤を探索するため、炭酸脱水酵素（CA）IIをモデルタンパク質とし、CAIIリガンドと様々な有機光増感剤を連結した分子プローブを設計・合成し、CAII不活性化能を評価しました。その結果、ジヨウ素化BODIPYがRu光触媒と同等のCAII不活性化能を有することを見出しました。続いて、細胞レベルで分子標的型光線力学的療法を実証するため、様々ながん細胞で高発現しているグルコーストランスポーター1（GLUT1）を標的とし、GLUT1基質であるグルコースとジヨウ素化BODIPYを連結したLg（GLUT1）-PSを合成し、その活性を評価しました。その結果、Lg（GLUT1）-PSは照射依存的にGLUT1特異的不活性化を誘導し、優れた抗腫瘍活性を示すことが明らかとなりました。以上の結果から、本研究で分子標的型光線力学的療法の概念を実証することに成功しました。

最後になりましたが、本研究は東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所 中村浩之先生ならびに研究室の皆様のご指導・ご協力のもと行われました。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。また、ご指導・ご鞭撻いただきましたすべての先生方に、この場を借りて改めて感謝申し上げます。

研究目的: 分子標的型光線力学的療法の創生

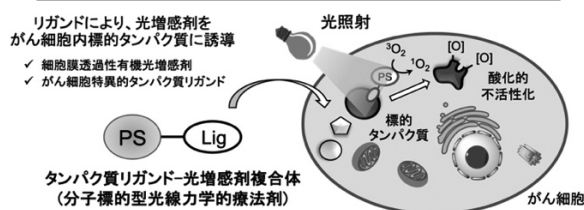


図 本研究の目的および概要



ポスター賞

新規創薬標的分子TELO2を介したイベルメクチンによるWnt/ β -catenin経路阻害作用の解析

米澤 穂波

岩手医科大学薬学部

この度は、第26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。会長の矢野聖二先生をはじめ、選考委員の
先生方、本学会の諸先生方ならびに関係者の皆
様に心より感謝申し上げます。

近年、分子標的薬治療の躍進が著しい一方、
その約半数以上はキナーゼを標的としていま
す。分子標的薬治療のさらなる発展のためには、
新規標的分子の同定が喫緊の課題とされて
います。Wnt/ β -catenin経路（Wnt経路）の異常
な活性化は腫瘍の形成に寄与することが知られ
ており、大腸がんの90%以上で本経路に異常が認
められます。Wnt経路は魅力的な治療標的ですが、
本経路を標的とするがん分子標的薬が承認
された例はありません。我々は、ゼブラフィッ
シュの眼の表現型を利用した化合物スクリー
ニングによって、Wnt経路阻害剤として抗寄生虫薬
イベルメクチンを再発見しました。さらに、イ
ベルメクチンに特異的に結合する哺乳類標的候
補として、phosphatidylinositol 3-kinase-related
kinases (PIKKs) の安定化に必須の因子である
telomere length regulation protein TEL2
homolog (TELO2) を同定しました。本研究で
は、TELO2がdruggableな新規標的分子であるか
検証しました。

内在性TELO2をsiRNAノックダウン後、野生
型TELO2によって再構成した細胞では、イベル
メクチンは β -cateninレベルを低下させました。
一方、イベルメクチン結合活性を欠くTELO2
K749T変異体による再構成細胞では、イベルメ

クチンは β -cateninレベルを低下させませんでした。
したがって、イベルメクチンはTELO2への
結合を介してWnt経路を阻害していると考えられ
ます。また、イベルメクチンはプロテアソーム
やオートファジー阻害剤存在下では β -cateninレ
ベルを低下させましたが、caspase阻害剤存在下
では β -cateninレベルを低下させませんでした。
したがって、イベルメクチンはcaspaseに依存し
て β -cateninを減少させると考えられます。本研
究により、イベルメクチンのTELO2への結合
は、caspaseに依存してWnt経路を阻害するこ
とが示唆されました。

イベルメクチンの抗腫瘍効果については長年
言及されてきましたが、今回、その機序の一部
を明らかにしました。さらに、TELO2がdrug-
gableな新規標的分子である可能性を見出しまし
た。非常に興味深いことに、Broad Instituteによ
るデータベースDepMapから、悪性軟部腫瘍細胞
の生存がTELO2に依存度が高いことが明らか
になりました。悪性軟部腫瘍の中には有効な治療
法が確立されていない希少がんもあり、本疾患
に対する治療標的分子の同定は、有効な治療
法の確立に大きく貢献することが期待されます。
現在、TELO2を標的とした悪性軟部腫瘍に対す
る治療戦略の開発を進めております。

最後に、本研究は岩手医科大学薬学部臨床薬
学講座情報薬科学分野において、西谷直之先生
のご指導のもと行われました。西谷先生はは
じめ、ご協力いただきました皆様にこの場をお借
りして心より感謝申し上げます。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。



ポスター賞

新規ALK阻害剤repotrectinibとensartinibの耐性変異予測

土井 雄太

早稲田大学 先進理工学研究科 生命医科学専攻

この度は第26回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞を賜り誠に光栄に存じます。本学会長の矢野聖二先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会の諸先生方に心より御礼申し上げます。

本学会において私は「新規ALK阻害剤repotrectinibとensartinibの耐性変異予測」というタイトルで、error-prone PCR法を用いた迅速で簡便な耐性変異予測手法の確立、それを用いた両薬剤の耐性変異予測、予測される耐性変異に対する治療方法の検討を行いました(図1)。

分子標的治療においても様々な治療抵抗性が生じます。しかしOn-targetの耐性変異に対応する新規治療薬の開発が進んだことで、患者さんの長期生存が現実になりつつあります。標的遺伝子に対して複数の分子標的薬のラインナップが揃う状況では、これらの薬剤に対して生じる耐性変異パターンを正確に予測することで、より効果的な治療シーケンスを提案できるのではないかと考えました。

ALK陽性非小細胞肺癌の一次治療にはalectinibが推奨されていますが、この治療でもalectinib耐性変異(G1202RやI1171N)が生じることが知られています。そこで本研究では現在臨床試験

中のALK阻害剤であるrepotrectinibとensartinibに着目しました。まずBa/F3細胞を用いた評価系を用いて、repotrectinibとensartinibがそれぞれG1202R変異、I1171N変異に有効であることを確認しました。続いて両薬剤をalectinib治療後の二次治療として使用した場合に、再発する原因となりうる追加の点変異を予測しました。予測はerror-prone PCRを用いた手法を確立して行い、repotrectinib耐性変異としてG1202R+L1196MやG1202R+F1174C/I、ensartinib耐性変異としてI1171N+C1156YやI1171N+L1256Fを同定されました。

続いて同定された耐性変異に対して有効な薬剤を検討しました。ほぼ全ての変異はalectinibやlorlatinibに耐性を示した一方で、repotrectinib耐性変異のほとんどに対しては次世代ALK阻害剤であるTPX-0131が、ensartinib耐性変異に対してはgilteritinibが有効であることが分かりました(Doi et al., manuscript in revision, doi: <https://doi.org/10.1101/2022.05.26.493531>, 文献1)。

臨床で生じる変異を予測することは困難であり、耐性獲得後の腫瘍不均一性やOff-target変異を考慮すると単純にすぎますが、それでも耐性変異予測に基づく治療シーケンスの検討は、ALKのみならず他のドライバー遺伝子変異を持つがんにおいても、がんの長期制御の実現に寄与すると考えております。

最後になりますが、本研究の遂行におきましてご指導、ご支援頂きました当研究室の仙波憲太郎教授ならびにメンバーの皆様がこの場をお借りして深く御礼申し上げます。今回のポスター賞の受賞に恥じぬよう、分子標的治療の発展のため、より一層研究に励んでまいります。

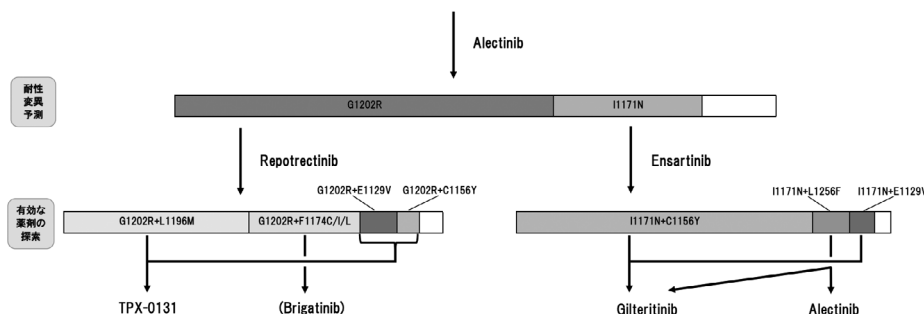


図1 耐性変異予測に基づく新規治療戦略の提案(文献1)より改訂



ポスター賞

大腸癌患者由来の癌幹細胞スフェロイドを用いたFGFR阻害薬感受性スクリーニング

山本 健人

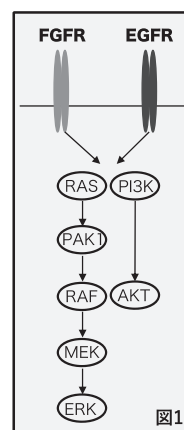
田附興風会医学研究所北野病院 消化器外科

このたび、第26回日本がん分子標的治療学会学術集会においてポスター賞をいただき、大変嬉しく思います。

今回報告した研究のタイトルは「大腸癌患者由来の癌幹細胞スフェロイドを用いたFGFR阻害薬感受性スクリーニング」です。スフェロイドとは、体内環境を模したゲル内で3D培養した癌幹細胞の形態で、元の腫瘍の性質を維持したまま継代できるのが利点です。当研究室では、2014年から大腸癌患者の切除検体よりスフェロイドの樹立を続けており、成功率は90%超、これまで200例以上の大腸癌患者からスフェロイドを樹立してきました。

スフェロイドの重要な臨床応用の一つに、薬剤感受性スクリーニングがあります。当研究室は、大腸癌患者に対して現在標準的に使用されるFOLFOXやIrinotecan、cetuximabなどの化学療法レジメンの効果が、その患者の切除検体から樹立したスフェロイドを用いて予測可能であることを既報で示しました。今回私の研究は、これを新薬であるFGFR阻害薬に応用したものです。

FGFRはEGFRと同様に、癌細胞の膜表面に発現するタンパクで、EGFRと下流のシグナル伝達経路を共有し、癌細胞の増殖に深く関わることで知られています。この膜タンパクを阻害するFGFR阻害薬は、現在世界的に注目されている新規分子標的治療薬ですが、大腸癌にはまだ承認されていません。その理由の一つに、FGFR阻害薬が効果を示す大腸癌患者の特徴が明らかになっていないことが挙げられます。



私の研究では、スフェロイドを用いた薬剤感受性試験によって、RAS/RAF野生型大腸癌患者のうち、約3割の患者がFGFR阻害薬に感受性を有することを示しました。今後は、FGFR阻害薬の感受性を予測できるバイオマーカーの開発に取り組む計画です。

本研究の遂行には4年ほどの期間を要しました。スフェロイドの培養、*in vitro*での感受性試験、ヌードマウスを用いた*in vivo*試験、シグナル伝達経路を構成するタンパクのウェスタンブロットティング、そしてスフェロイドから抽出したmRNAを用いた発現解析と、実験の内容は多岐に渡り、それぞれが慎重で丁寧な作業を要しました。

しかし、25例の大腸癌患者から樹立したスフェロイドは、それぞれが違った顔つき、特徴を持ち、患者の体内に存在した時の「面影」を残しており、これらを用いた実験は大変興味深いものでした。

臨床医として日常的に大腸癌患者の外科診療に携わる際には、患者の生物学的な側面だけでなく、社会的な背景も含めたマクロな視点が必要となります。一方で、細胞レベル、あるいは遺伝子レベルの基礎的な世界からミクロな視点で大腸癌を見つめると、「癌の撲滅」という医学者として目指すべきシンプルな目標が明確に見えてきます。これこそが、臨床検体を利用したトランスレーショナル研究の非常に興味深い側面であろうと私は考えています。引き続き、大腸癌患者の新規治療の開発に向けて、研究を

楽しみながら継続していく所存です。今回の受賞から、改めて大きなモチベーションをいただきましたこと、心より感謝申し上げます。

ID	Patient		Tumor		Pathological Stage	Mutations in Representative Cancer-Related Genes		Drug Sensitivity ^c (GEI)		
	Age	Sex	Location ^a	Histology ^b		Erdaftinib (FGFR Inhibitor)	Erlotinib (EGFR Inhibitor)	Erdaftinib/Erlotinib Combination		
HC6T	57	M	S	Well-Mod	4	APC	TP53	R (0.34)	NR	R (0.25)
HC9T	73	M	A	Well-Mod	2	APC	TP53	R (0.47)	NR	R (0.20)
HC20T	66	F	S	Well-Mod	4		TP53,	R (0.43)	NR	R (0.24)
HC28T	71	M	D	Well-Mod	2	APC	PIK3CA	R (0.66)	NR	R (0.25)
HC67T	72	M	R	Well-Mod	2	APC		R (0.58)	NR	R (0.28)
HC80T	75	M	S	Well-Mod	4	APC	TP53	R (0.50)	NR	R (0.32)
HC93T	66	F	R	Well-Mod	3		TP53	R (0.51)	NR	R (0.28)
HC7T	68	F	A	Well-Mod	2		TP53	NR	R (0.43)	R (0.30)
HC10T	70	F	C	Well-Mod	2	APC	TP53	NR	R (0.67)	R (0.30)
HC73T	75	M	S	Well-Mod	4	APC	TP53	NR	R (0.65)	R (0.39)
HC108T	42	F	R	Well-Mod	4	APC	TP53	NR	R (0.57)	R (0.31)
HC117T	77	M	S	Mucinous	3	APC	TP53	NR	R (0.62)	R (0.20)
HC1T	81	F	A	Well-Mod	4	APC	PIK3CA	NR	NR	R (0.46)
HC8T	66	F	T	Well-Mod	1	APC	PIK3CA	NR	NR	R (0.31)
HC11T	74	M	T	Mucinous	3	APC	TP53	NR	NR	R (0.41)
HC16T	89	M	R	Well-Mod	3	APC	TP53	NR	NR	R (0.57)
HC21T	52	M	R	Well-Mod	4	APC	TP53	NR	NR	R (0.35)
HC22T	51	M	S	Well-Mod	2	APC	TP53	NR	NR	R (0.58)
HC74T	50	M	S	Well-Mod	4	APC	TP53	NR	NR	R (0.67)
HC142T	67	F	R	Well-Mod	4		TP53	NR	NR	R (0.34)
HC146T	45	F	R	Well-Mod	4		TP53	NR	NR	R (0.36)
HC40T	82	M	T	Well-Mod	3	APC	TP53	NR	NR	NR
HC106T	63	F	T	Well-Mod	1	APC	TP53	NR	NR	NR
HC120T	55	M	S	Well-Mod	3		TP53	NR	NR	NR
HC129T	55	M	R	Well-Mod	2	APC	TP53	NR	NR	NR
Sensitivity								7 (28%)	5 (20%)	21 (84%)

^a C: cecum; A, T, D, and S: ascending, transverse, descending, and sigmoid colon, respectively; R: rectum; ^b Well-Mod, well-to-moderately differentiated; ^c R, responsive; **R** (bold face), more responsive than R in monotherapy; NR, non-responsive, i.e., GEI > 0.7, (GEI: the growth rates of treated spheroids relative to those with solvent control, see Materials and Methods, Section 4).

第26回日本がん分子標的治療学会学術集会



ポスター賞

進行非小細胞肺癌患者を対象としたがん悪液質と腫瘍内PD-L1発現に関する臨床的検討

中邨 亮太

京都府立医科大学大学院呼吸器内科学

この度は、「第26回日本がん分子標的治療学会ポスター賞」を賜り、大変光栄に存じます。会長の矢野聖二先生をはじめ、本学会の諸先生方並びに関係者の皆様に心より御礼を申し上げます。

近年、免疫チェックポイント阻害薬は進行期非小細胞肺癌の標準治療に広く使用されています。また、腫瘍内PD-L1発現は免疫チェックポイント阻害薬の治療効果を予測するバイオマーカーとして使用されています。がん悪液質は、持続的な骨格筋量減少を特徴とし、進行性の機能障害に至る多因子性の症候群とされています。2021年にがん悪液質を適応とした初の薬剤であるグレリン様作用薬、アナモレリンが世界に先駆けて本邦で承認され、最近注目を集めている研究領域です。これまでに、我々の研究グループでは、がん悪液質の存在が免疫チェックポイント阻害薬の効果不良因子であることを報告してきました。しかしながら、がん悪液質と腫瘍内PD-L1発現の関連性については不明のままです。本研究では、進行非小細胞肺癌患者におけるがん悪液質と腫瘍内PD-L1発現の関連性を明らかにするため、当院で腫瘍内PD-L1発現率を測定した進行非小細胞肺癌患者を対象に、がん悪液質の併存の有無と腫瘍内PD-L1発現率について比較検討しました。その結果、がん悪液質を有する患者では、がん悪液質を有さない患者と比較して、腫瘍内PD-L1高発現（50%以上）の割合が有意に高いことが分かりました。全身性炎症はがん悪液質の主な病態とされています。

また、炎症性サイトカインはPD-L1の発現を促進することが報告されています。本研究では、がん悪液質を有する患者における全身性炎症が、腫瘍内PD-L1発現に影響を及ぼした可能性が示唆される結果を報告しました。

今後はがん悪液質が腫瘍内PD-L1発現を促進するメカニズムについて基礎的な検討を行いたいと考えております。

最後になりましたが、本研究にあたり多大なご指導、ご鞭撻を賜りました京都府立医科大学大学院呼吸器内科学教室の高山浩一先生、山田忠明先生、森本健司先生をはじめ、当教室の先生方に心から感謝いたします。今回の受賞を励みにして、今後一層努力を重ねていく所存でございます。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。



ポスター賞

Gemcitabine耐性膵臓がん細胞の作出と耐性機構の解析

住井 遼

東京理科大学 薬学部 生化学・分子生物学研究室

この度は、第26回日本がん分子標的治療学会学術集会におきまして、ポスター賞を賜り、大変光栄に存じます。学術集会会長の矢野先生をはじめ、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心より御礼申し上げます。

膵臓がんは、早期発見が困難であり、予後が不良であることから、難治がんの1つとされ、5年生存率は、約8%と非常に治療成績が悪いがんです。手術可能な時期に発見される患者は約20%と少ないことから、化学療法による治療が重要となっています。膵臓がんの治療薬として、Gemcitabine (Gem) が中心的に用いられていますが、継続的使用による耐性化が問題となっています。

本研究は、Gem耐性膵臓がん細胞を作出し、その耐性機構の解明を目的に行いました。ただ、Gem耐性細胞の作出には、非常に困難を要しました。まず、親細胞であるBxPC-3細胞をGem 30 nM持続接触下で培養しましたが、全細胞が死滅してしまい、作出に失敗しました。そこで、休薬期間を設けながら長期間継代培養することで、Gem 30 nMに耐性化したBxPC-3^{RG30}細胞を作出しました。さらに、BxPC-3^{RG30}細胞を同様の方法で長期間継代培養することでGem 100 nMに耐性化したBxPC-3^{RG100}細胞を作出しました。そして、BxPC-3^{RG100}細胞のGem耐性度を調べましたが、未だ耐性度が低かったため、サブクロニングを行いました。そして、得られた3つのクローンのうち、最も高い耐性度を持つBxPC-3^{RG100} D7細胞を樹立しました。

この親細胞とD7細胞について、耐性機構の解明のため、エクソーム解析とトランスクリプトーム解析を行っており、耐性細胞で質的量的に変化のある遺伝子を見出しています。また、両細胞について、5-FU、FUdRに対する感受性を評価しました。その結果、耐性細胞は、5-FUに約4倍、FUdRに約3倍感受性化していることが分かりました。これまでの報告では、Gem耐性細胞は、5-FUに交差耐性することが示されており、当研究室では、樹立したGem耐性膵臓がん細胞が、親細胞よりも5-FUに感受性化していることに興味を持って研究を進めております。このメカニズムが明らかに出来れば、膵臓がん患者において、化学療法にGemを用いて耐性化した後、5-FUを用いることが有効であると示すことが出来るのではないかと考えています。今後、Gem耐性化と5-FU感受性化に関わる因子を解明することで、Gem耐性膵臓がん患者における新たな抗がん分子標的が提唱出来ると考えています。

最後になりましたが、本研究の遂行にあたり、多大なご指導、ご鞭撻を賜りました東京理科大学薬学部 生化学・分子生物学研究室内の佐藤聡先生、研究室の皆様がこの場をお借りしまして改めて厚く御礼申し上げます。



ポスター賞

ALK陽性肺がんのNRG1/HER3活性化によるLorlatinibへの獲得耐性とPan-HER阻害薬による耐性克服

赤城 和優

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 分子標的医学分野
(現所属：呼吸器内科学分野)

この度は第26回日本がん分子標的治療学会学術集会においてポスター賞を賜り、誠にありがとうございました。学会長の矢野聖二先生をはじめ、関連の諸先生方、スタッフの皆様にご心より感謝申し上げます。

EML4-ALK融合遺伝子陽性肺がん（ALK陽性肺がん）は非小細胞肺がんの3~5%を占め、若年者、非喫煙者に多いとされます。治療法として複数のALK-Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)が開発され有効性が示されておりますが、いずれも一定の治療期間が経過したのちに腫瘍が薬剤耐性を獲得し薬効が減弱することが問題となっております。

第1世代・第2世代のALK-TKIの耐性機序の1つとしてALK遺伝子変異があり、G1202RやI1171N、F1174などが知られております。第3世代のALK-TKIであるLorlatinibはこれらの変異に対しても感受性であることが前臨床で示されており、臨床試験でも第1世代・第2世代のALK-TKI投与後増悪時の有効性が示されております。一方、ALK-TKI投与に伴う複数のALK変異に

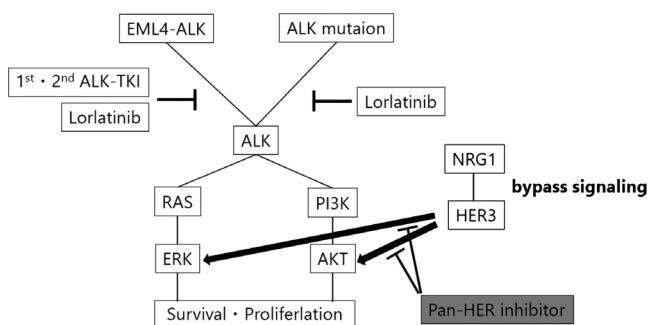
よってLorlatinibへの耐性を獲得することは知られておりますが、ALK-TKI投与歴がない症例におけるLorlatinibの耐性機序については不明点が多い状況です。そこで、特にALK-TKI投与歴がない症例におけるLorlatinib耐性機序の1因を解明すべく、in vitroでの検討を行いました。

まずALK陽性肺がん細胞株にLorlatinibを長期間曝露させ、Lorlatinib耐性細胞株を作成しました。耐性株はALK-kinase領域に遺伝子変異を認めず、RNA干渉法でALKをノックダウンしても生存率が変化しませんでした。また、親株と耐性株にそれぞれLorlatinibを投与したところ、いずれもALKのリン酸化は抑制されましたが、耐性株ではALKの下流にあたるAKTとERKのリン酸化が抑制されないことがわかりました。以上から、耐性株の生存はALKに依存せず、AKTやERKを活性化するバイパス経路の存在が示唆されました。

そこで、他のReceptor Tyrosine Kinaseの活性化による耐性機序の可能性を検討したところ、耐性株ではHER3のリン酸化の亢進とそのリガンドであるNeuregulin 1 (NRG1)のmRNA上昇が認められました。親株にNRG1を添加するとLorlatinibへの感受性が低下することが分かり、さらに耐性株においてRNA干渉法でHER3を抑制したところ、Lorlatinibの感受性が回復することがわかりました。以上から、耐性株はALK非依存的なNRG1/HER3の活性化に起因するバイパス経路により薬剤耐性を獲得している可能性が示されました。

さらに、耐性株においてPan-HER阻害薬としてAfatinibやDacomitinibをLorlatinibと併用したところ、Lorlatinibの感受性が回復することがわかりました。HER3の抑制によりERKやAKTのリン酸化が抑制されることが分かり、これがLorlatinib耐性克服機序と考えられました。本研究によりHER3阻害薬とLorlatinibの併用は、特に1次治療としてLorlatinibを投与した後に増悪したALK陽性肺がんに対する新規治療法となる可能性が示されました。

末筆ながら、本発表は長崎大学病院呼吸器内科の谷口寛和先生のご指導のもと行われました。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。





ポスター賞

ホウ素中性子補足療法のためのLAT1輸送基質を模した10Bクラスター含有アミノ酸の開発

新津 明穂

岐阜薬大・薬・薬化学

この度は、第26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。学会長の矢野聖二先生ならびに運営に当たられた先生方に心より感謝申し上げます。

ホウ素中性子補足療法 (BNCT) は、¹⁰B原子に中性子線を照射し、¹⁰B原子が α 崩壊することにより放出される α 線及びLi反跳核により、¹⁰Bを取り込ませた細胞を傷害する非侵襲的ながん治療法です。一度の照射で十分な効果が得られる等の利点があり、さらに近年小型加速器の導入が進んできたことから注目を集めています。放出される α 線のエネルギーは細胞を殺傷するのに十分なほど高く、飛程は細胞の直径よりも短く¹⁰Bを取り込んでいない細胞へ影響しないため、腫瘍細胞選択的に¹⁰Bを蓄積させることができれば、副作用の少ない効果的な治療が可能となります。これより、BNCTにおいてより高い治療効果を得るためには、¹⁰B原子を腫瘍細胞へ選択的かつ効率的に集積させることが必要となります。現在主として利用されているホウ素キャリアのBPA (L-Boronophenylalanine) は、腫瘍細胞への選択性や蓄積性が十分とは言えず、また一分子当たり¹⁰B原子をひとつしか含まないため、500 mg/kgという大量投与が必要です。本研究では、がん細胞のアミノ酸代謝プログラミングにより、LAT1などのアミノ酸トランスポーターの発現が亢進している点に着目して、「LAT1の輸送基質を模倣した¹⁰B-クラスター含有アミノ酸」の開発を目指しました。そこで¹⁰Bを10個含むカルボラン (C₂B₁₀H₁₂) を疎水性基

のバイオイソスターとして導入した種々のアミノ酸誘導体を設計・合成して比較したところ、チロシン類縁体のBC-2で細胞内ホウ素取り込み量が最も高く、BPAの10倍以上でした。また、T98G細胞をこれらの候補化合物で20時間処理し、新鮮培地に懸濁して、熱中性子線照射したところ、BC-2で最大の殺細胞効果が得られました。次にBC-2の細胞への処理条件の最適化を行ったところ、2時間で最大の取り込みを示すことが明らかになりました。そこで、BC-2を2時間作用させて上記の方法で中性子照射実験を行ったところ、10 μ g ¹⁰B/mL投与にけるD10 (10%生存率を与える線量) は、0.23 Gy、20 μ g ¹⁰B/mLでは0.08 Gyとなり、BPAの1/20及び1/40程度となりました。また、LAT1過剰発現SCCVII細胞を用いてホウ素取り込み量を測定したところ、LAT1過剰発現細胞ではコントロール細胞と比較し、有意に取り込みが増加したことから、一部LAT1を經由し取り込まれている可能性が示唆されました。

以上によって、BC-2は、BNCTにおけるホウ素キャリアとして有望な化合物であることが示唆されました。今後の展望としては、臨床適用を目指して、取り込み機構のさらなる解明を行い、担がんモデルマウスにおける体内動態やBNCTの効果を検証していきたいと考えております。

本研究において、ICP-AESの測定にご協力いただいた岐阜大学工学部 化学・生命工学科 物質化学コース 櫻田修教授に感謝申し上げます。また、熱中性子照射実験は京都大学複合原子力科学研究所 増永慎一郎教授、真田悠生准教授のご指導のもとに行われました。この場をお借りして深く御礼申し上げます。



ポスター賞

低栄養環境に特異的ながん代謝遺伝子の 発現誘導メカニズムの解析

小野寺 威文

公益財団法人微生物化学研究会
微生物化学研究所沼津支所

この度は、第26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。大会長の矢野聖二先生をはじめ、選考委員の諸先生方ならびに本学術集会の開催に携わられた関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。受賞研究課題は「低栄養環境に特異的ながん代謝遺伝子の発現誘導メカニズムの解析」です。

がん細胞はグルコース代謝（ワールブルグ効果）のみならず、アミノ酸代謝、脂質代謝といった複数の代謝経路を再編成し、がん特異的な代謝ネットワークを構築することでエネルギーを獲得して生存を有利にしています。最近になり、その複雑な代謝経路の改変が幾つか発見されています。我々はこれまでに、様々な腫瘍微小環境のうち、低栄養にフォーカスを当て、腫瘍内部環境を模倣した低栄養（グルコースおよびアミノ酸欠乏）環境下において高発現する遺伝子の網羅的解析を行ってきました。その結果、エネルギー代謝経路の一つであり、解糖系の迂回経路であるペントースリン酸経路に関わるとされるトランスケトラーゼファミリー遺伝子の発現が著しく増加することを見出し、その遺伝子機能について報告してきました。しかし、がん代謝におけるトランスケトラーゼファミリー遺伝子の機能について未解明な部分が多く残されていることから、本研究では低栄養環境で発現誘導されるトランスケトラーゼファミリー遺伝子の発現メカニズムの解析を行いました。興味深いことに、本遺伝子発現は低酸素に

制御されず低栄養環境にのみ応答することが分かりました。さらに、栄養成分（グルコースおよびアミノ酸）ごとに分けて調べたところ、本遺伝子はグルコースの有無に関わらず、グルタミンや分岐鎖アミノ酸（バリン、ロイシン、イソロイシン）欠乏において発現が誘導されたことから、アミノ酸による発現制御を受けている可能性が示されました。また、低栄養環境において、本遺伝子が高発現するメカニズムを明らかにするために転写因子解析を行い、本遺伝子の発現制御に関わる転写因子候補を複数個に絞り込みました。転写因子候補の一つをsiRNAによりノックダウンすると、本遺伝子の発現量が減少することが分かりました。よって、その候補転写因子が低栄養環境における本遺伝子の発現を制御している可能性が示唆されました。また、マウスを用いた動物実験において、本遺伝子の安定発現細胞株は腫瘍増殖が亢進し、一方で本遺伝子のノックダウン細胞株は腫瘍増殖が抑制されることが明らかとなりました。これらの結果から、アミノ酸欠乏環境にあるがん細胞は、増殖が有利となるように本遺伝子を発現誘導していると考えられます。これらの発見は、トランスケトラーゼファミリー遺伝子が新しいがん分子標的治療薬の魅力的な標的候補である可能性を示しています。今後は本研究を通して、さらなるがん特異的な代謝メカニズムの解明に貢献したいと考えています。

最後になりましたが、本研究は公益財団法人微生物化学研究会微生物化学研究所第1生物活性研究部の川田学部長、同沼津支所の百瀬功支所長代理ならびに同支所の皆様の多大なるご協力の下に行われました。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

第26回日本がん分子標的治療学会学術集会



ポスター賞

制がん剤処理後の残存胃がん細胞における治療抵抗性因子ALDH1A3発現のエピゲノム制御

李 珍 (イジン、Lee Jin)

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

I deeply appreciate Professor Seiji Yano, Chairman of the 26th Annual Meeting of JAMTTC, and the organizing committee members for giving me the prestigious poster award. It was my first time to give a “digital” poster presentation, which I fully enjoyed surrounded by many audiences. I heartily appreciate Dr. Kazuko Sakai, the session moderator, for facilitating discussion over my presentation.

Gastric cancer is comprised of heterogeneous cell subpopulations. Upon anticancer drug treatment, so-called drug-tolerance persister (DTP) cells survive and eventually cause irreversible drug resistance and disease relapse or progression. We have previously reported that aldehyde dehydrogenase family 1 member A3 (ALDH1A3), a cancer stem cell-related gene, is one of the most remarkably upregulated genes by 5-fluorouracil (5-FU) in gastric cancer patient-derived cells (PDCs). We have demonstrated that ALDH1A3 contributes to the DTP cell survival and growth. However, it is elusive whether the DTP cells with high ALDH1A3 expression are selected or induced by 5-FU. To address this question, we constructed a live cell imaging system that can monitor both selection and induction of ALDH1A3-expressing DTP cells, by knocking GFP gene in *ALDH1A3* locus of gastric cancer PDCs. Our time-lapse imaging revealed that the DTP cells are both selected and induced

among the initial cell populations. Furthermore, chromatin immunoprecipitation assay showed that epigenetics regulation significantly changed in the ALDH1A3 promotor after 5-FU treatment, suggesting epigenetic regulation of ALDH1A3 expression. Finally, employing a chemical library screening, we identified candidate compounds that downregulate ALDH1A3 expression and efficiently suppressed the PDC growth in combination with 5-FU.

During my presentation, I got many valuable questions, which reminded me that we still need to clarify crucial pathways that regulate ALDH1A3 expression after 5-FU treatment. In the near future, I would like to validate our concept that the perturbation of the DTP-related epigenetic changes is a novel therapeutic strategy to eliminate gastric cancer DTP cells.

Finally, I would like to take this opportunity to appreciate Prof. Hiroyuki Seimiya and Dr. Tetsuo Mashima for giving me unstinting support. I am also grateful to Dr. Sachiko Okabe, a staff technician, Naomi Kawata, a technician, and Shun Morino, a colleague in my laboratory for helpful comments whenever I faced challenges in my research. In the end, I appreciate Prof. Noriko Gotoh, Assistant Prof. Tatsunori Nishimura, Yasuto Takeuchi, Ph.D. student Mengjiao Li, and Yuming Wang who led me to improve since the beginning at the Cancer Research Institute of Kanazawa University.

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進展させる」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

吉田 稔 (理化学研究所/東京大学大学院農学生命科学研究科)

理事

任期3年 (2025年学術集会終了日まで)

今村 健志 (愛媛大学医学部)
間野 博行 (国立がん研究センター)
永澤 秀子 (岐阜薬科大学薬学部)
西岡 安彦 (徳島大学大学院医歯薬学研究部)
高橋 俊二 (がん研究会有明病院)
田中 伸哉 (北海道大学大学院医学研究院)
藤原 康策 (第一三共株式会社)

任期2年 (2024年学術集会終了日まで)

清宮 啓之 (がん研究会がん化学療法センター)
内藤 幹彦 (東京大学大学院薬学系研究科)
西尾 和人 (近畿大学医学部)
矢野 聖二 (金沢大学医薬保健研究域)
三森 功士 (九州大学病院別府病院)
中村 祐輔 (国立研究開発法人医薬基盤・健康・
栄養研究所)
松井 順二 (エーザイ株式会社)

任期1年 (2023年学術集会終了日まで)

田原 栄俊 (広島大学大学院医系科学研究科)
藤田 直也 (がん研究会がん化学療法センター)
吉田 稔 (理化学研究所/東京大学)
木村 晋也 (佐賀大学医学部附属病院)
照井 康仁 (埼玉医科大学)
南 陽介 (国立がん研究センター東病院)
森 聖寿 (協和キリン株式会社)

監事

西谷 直之 評議員 (岩手医科大学)
宮寺 和孝 評議員 (大鵬薬品工業株式会社)

評議員 (2021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 (ナノキャリア)
芦原 英司 (京都薬大)
阿部 竜也 (佐賀大医)
新井 智祥 (バイエル薬品)
安西 尚彦 (千葉大院医)
石岡千加史 (東北大院医)
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 (東京薬科大)
伊藤 研一 (信州大医)
伊藤 薫樹 (岩手医大病院)
伊東 潤二 (神戸先端医研セ)
伊藤 心二 (九大院医)
伊東 進 (昭和薬大薬)
稲澤 譲治 (東医歯大リサーチコアセ)
井上 啓史 (高知大医)
井上 純 (東医歯大難治研)
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 (順天堂大医)
薄井 紀子 (慈恵医大第三病院)
内海 健 (九大院医)
嬉野 博志 (佐賀大医)
江幡 正悟 (東大環境安全研セ)
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 (サイエンスファーム)
大家 基嗣 (慶應大医)
岡田 斉 (近畿大医)
岡本 勇 (九州大病院)
沖 英次 (九大院医)
尾崎 恵一 (同志社女子大薬)
尾崎 倫孝 (北大院保健科学)
長田 裕之 (静岡県立大薬)
小根山千歳 (愛知県がんセ研)
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)
神田 光郎 (名古屋大院医)
木村 賢一 (岩手大農)
木村 晋也 (佐賀大医)
草野 拓郎 (ブリストル・マイヤーズ)
桑原 一彦 (藤田医大医)

小島 研介 (高知大医)
 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)
 坂井 和子 (近畿大医)
 酒井 敏行 (京都府立医科大院医)
 櫻井 宏明 (富山大院医薬)
 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 (山口東京理科大)
 清水 史郎 (慶應大理工)
 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)
 清宮 啓之 (がん研化療セ)
 関 陽一 (MSD)
 関戸 好孝 (愛知県がんセ研)
 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)
 田代 悦 (昭和薬科大)
 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)
 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)
 旦 慎吾 (がん研化療セ)
 照井 康仁 (埼玉医大病院)
 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)
 戸澤 圭一 (アストラゼネカ)
 富田 章弘 (がん研化療セ)
 内藤 幹彦 (東大院薬)
 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 (株式会社新日本科学)
 永田 政義 (順天堂大院医)
 中村 浩之 (東工大科学技術創成)
 中森 正二 (厚生労働省)
 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 (東京理科大薬)
 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)
 早川 芳弘 (富山大和漢医薬学総合研)
 原 隆人 (武田薬品工業)
 日浅 陽一 (愛媛大院)
 筆宝 義隆 (千葉県がんセ研)
 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)
 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)
 増田 隆明 (九大別府病院)
 松井 順二 (エーザイ)
 松下 洋輔 (徳島大先端酵素学研)
 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 聖寿 (協和キリン)
 森 正樹 (東海大学医)
 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 (金沢大学医歯薬保健研究域)
 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 (帝京大学臨床研究セ)
 湯浅 健 (がん研有明病院)
 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)
 吉丸 哲郎 (徳島大先端酵素学研)

六代 範 (群馬大院医)
渡邊 達郎 (佐賀大)

渡辺 信元 (理研)
渡 公佑 (UCSanDiego)

法人会員

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
ナノキャリア株式会社
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
ブリistol・マイヤーズ株式会社
株式会社ヤクルト本社
ロシユ・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)
秋山 徹 (東大定量研)
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 眞弓 (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)
曾根 三郎 (徳島市民病院)

谷口俊一郎 (信州大学)
田村 友秀 (聖路加国際病院)
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)
中村 祐輔 ((国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所)
新津洋司郎 (北海道大学)
濱岡 利之 (四天王寺国際仏教大学)
平岡 眞寛 (和歌山医療セ)
福岡 正博 (和泉市立病院がんセンター)
松島 綱治 (東京理科大学 生命医科学研究所)
村松 正實 (埼玉医科大学)
山口 俊晴 (がん研究会明病院)

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
令和3年10月11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 of 定年）

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

第14条（会の解散）

本会の解散は、理事会がこれを議決し、その後に開催される評議員会での議決承認および会員総会で出席会員総数の2/3以上の賛成を受けて決定する。

細 則

第1条 本会の運営に必要な事項は、この細則に定める。

第2条 細則の立案および修正は、会則第12条第2項により、理事会が行なう。

第3条 会則第9条に定める年会費、学術集会参加費は次の通りとする。

1. 年会費 個人5,000円、ただし、学生会員は 2,000円とする。
法人一口 200,000円とする。
名誉会員は会費を要しない
2. 学術集会参加費 会員 7,000円、ただし、学生会員は 3,000円とする。
非会員 13,000円とする。なお、早期に事前参加登録を行った場合、
会員 6,000円、ただし、学生会員は1,000円とする。非会員 12,000円とする。
3. 学生会員資格は1年限りとし、継続はできない。ただし、再入会は妨げない。
4. 年会費を継続して2年滞納した会員（学生会員を除く）は、自動的に退会とする。
5. 年会費を滞納したため自動退会となった会員が再入会する場合は、滞納した2年分の会費も合わせて納めることとする。但し、留学等、正当な理由がある場合は会費を免除する。

第4条 会則第7条に定める役員は別記の通りとする。

第5条 会則第5条の個人（学生を含む）の入会に際しては、個人会員は当学会役員（理事、評議員、名誉会員）1名の推薦、学生会員は指導教官の推薦を必要とする。最終的な入会は理事会の承認により決定する。

第6条 評議員の選任要件

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

Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer

日本がん分子標的治療学会

理事長 吉田 稔

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: jamtto@jfcr.or.jp