

JAMTTC News Letter

No.28-2
August, 2024

トピックス (P4参照)

1. 第29回学術集会は札幌で
2. 第20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 (2025年1月24日)
3. 2024年度研究奨励賞を募集します

総力戦で臨む

がん研究・治療薬開発の最前線

日本がん分子標的治療学会

Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer

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

目 次

理事長就任のご挨拶	2
理事長退任のご挨拶	3
日本がん分子標的治療学会Information	4
第29回日本がん分子標的治療学会学術集会開催のお知らせ	5
ニュース：承認されたがん分子標的治療薬一覧 2024	6
第28回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて	14
2023年度 鶴尾 隆賞を受賞して	16
2023年度 研究奨励賞授与される	17
第28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	22
サマリー	
基調講演	34
特別講演	37
教育講演1	39
教育講演2	40
Year in Review 1	42
Year in Review 2	44
Year in Review 3	46
Year in Review 4	48
State-of-the-Art Technology Seminar 1	50
State-of-the-Art Technology Seminar 2	52
State-of-the-Art Technology Seminar 3	54
State-of-the-Art Technology Seminar 4	56
シンポジウム 1	58
シンポジウム 2	62
シンポジウム 3	64
シンポジウム 4	67
ワークショップ 1	69
ワークショップ 2	71
ワークショップ 3	73
ワークショップ 4	77
ワークショップ 5	79
ワークショップ 6	82
ワークショップ 7	86
ワークショップ 8	88
ワークショップ 9	90
ワークショップ 10	93
ワークショップ 11	95
ワークショップ 12	97
ワークショップ 13	101
ワークショップ 14	104
ワークショップ 15	106
ワークショップ 16	108
女性科学者シンポジウム賞を受賞して	110
フラッシュトーク賞	111
優秀ポスター賞	114
設立趣意書（がん分子標的治療研究会）	124
日本がん分子標的治療学会 役員	125
日本がん分子標的治療学会 会則	128

会員状況

(2024年8月2日現在)

名誉会員：	34名	
個人会員：	824名	
学生会員：	133名	
法人会員：	14社	（登録会員 211名）
合計	1,202名	

理事長就任のご挨拶

理事長 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
佐賀大学医学部創薬科学共同研究講座

この度、7代目の日本がん分子標的治療学会理事長を拝命いたしました。本学会は、分子標的薬という概念がまだ広く知られていなかった1996年に、鶴尾隆先生を中心に創設されたがん分子標的治療研究会を前身としています。そして、2008年に現在の日本がん分子標的治療学会となりました。歴代の理事長である鶴尾隆先生、曾根三郎先生、宮園浩平先生、長田裕之先生、中村祐輔先生、吉田稔先生のご尽力により、学会は大きく発展してまいりました。

私のライフワークである慢性骨髄性白血病では、2001年に分子標的薬メシル酸イマチニブが導入され、劇的に予後が改善しました。その後も数種類の薬剤が開発され、かつては数年以内にほぼ全員が亡くなっていた病気が、ほぼ死なない病気となり、さらに30%程度の患者さんにおいては完治も望めるようになりました。このように分子標的薬の効果は凄まじく、将来的には固形がんにおいても、手術をせず、飲み薬だけで完治する時代が訪れるかもしれません。いや、我々の研究によってその未来を実現させなくてはなりません。

このようなことを実現するために学会の更なる発展が不可欠です。理事長としての抱負を以下に述べます。まず、法人会員（ベンチャーを含む）を増やし、産学連携をより一層強化いたします。また、若い力は重要であり、学生会員の増加を目指します。学生会員にはトラベルアワードなどを設け、研究環境を整えることで支援してまいります。そして研究者と企業の橋渡しを行い、若手研究者のキャリア支援も強化します。多様性は組織の活性化に不可欠です。女性の理事や評議員、外国からの会員を増やしていきます。自動翻訳ツールの活用などで国際的な発表の場を整え、日本語の発表でも外国からの参加者が母国語で理解できる環境を提供できないかと考えています。任期中に達成することは難しいですが、本学会の英文誌創刊を視野に入れた検討も始めたいと思います。

これらの取り組みにより、日本から、そして本学会から、一つでも多くの新規がん分子標的治療薬が生まれることを願っております。実現には会員の皆様のご協力が不可欠です。微力ながら理事長としての任務に全力を尽くしてまいりますので、皆様のご指導ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

(令和6年6月)

理事長退任のご挨拶

前理事長 吉田 稔

理化学研究所環境資源科学研究センター
東京大学特別教授室

2021年6月に前々理事長中村祐輔先生の後を受け、日本がん分子標的治療学会の理事長を拝命し、今年の学会集會最終日をもって、3年間の職務を全うすることができました。中村先生が理事長を務められた3年間は、ちょうど新型コロナウイルス感染症が猛威を振るった時期に当たり、学会活動も大きな制約を受けました。私が理事長を仰せつかった当初もまだ、5類移行前であり、難しい判断もありましたが、3年間続けて対面での学会集會が開催できたことは、大きな喜びでした。同時に、金沢、佐賀、有明（東京）での特色あるイベントは、高いレベルのサイエンスとともに忘れがたい思い出となりました。

さて、3年前の理事長就任に当たっては、がんの分子標的治療の実現と発展に大きく貢献するというこの学会の使命を果たすためには、「連携と多様性」がとりわけ重要であると申し上げました。分子標的の発見から治療薬の実現に至るまでに横たわる幾つかの谷を超えるには、異分野連携が不可欠であり、さらに臨床研究に進むには、企業連携も重要です。新しい分子標的は必ずしもdruggableなものとは限らず、多様なモダリティを駆使して、“Make undruggable druggable”を実現することであると考えます。そのためには、より多くの分野の専門家や企業の参画が必要です。また、分野の健全な発展のためには、女性研究者の活躍など多様性の確保も重要です。この3年間の世の中の流れは、こうした学会の方向性を強く後押しするものでした。一方、私の力不足のため、本学会の法人会員数は依然として減少傾向にあります。全くいなかった女性理事もようやく3人にまで増えましたが、いまだ十分な数とは言えません。しかし、少しでも良い方向へ導くため、活発に活動を行って下さった産学連携作業部会の皆さま、男女共同参画委員会の皆さまには、心より御礼申し上げます。また、日常の事務業務については、藤田直也理事のもと、優秀ながん研スタッフの方々のご努力で滞ることなくスムーズに進めることが出来ました。この場をお借りして深く感謝申し上げます。

幸い、新理事長となられた木村晋也先生は、基礎から臨床まで幅広くカバーできる研究者であるだけでなく、産業界とのつながりも強いので、企業連携で大きな進展が期待できます。木村新理事長の下、学会が一丸となって、がん患者様に福音を届けられる新たな分子標的治療薬の開発を実現していただくことを祈念しています。

(令和6年6月)

日本がん分子標的治療学会 *information*

1. 第29回日本がん分子標的治療学会学術集会は札幌で

第29回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2025年7月2日（水）～7月4日（金）に田中伸哉会長のもと、北海道大学学術交流会館（北海道札幌市）を会場として開催されます（5頁参照）。

2. 第20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20回TRワークショップ「がん免疫療法 revisited」を、実行委員長の早川芳弘先生のもと、2025年1月24日（金）都市センターホテル（東京都千代田区）にて開催いたします。プログラム、参加申込等の詳細は順次ホームページに掲載いたします。

3. 2024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@jfcr.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29回日本がん分子標的治療学会学術集会のお知らせ

第29回日本がん分子標的治療学会学術集会

会長 田中 伸哉

北海道大学 大学院医学研究院

腫瘍病理学教室・病院病理診断科

第29回日本がん分子標的治療学会学術集会の会長を務めさせていただきます。北海道大学の田中伸哉でございます。1996年の発足以来、がん分子標的治療研究の推進に大きな役割を果たしている本学会の学術集会会長を仰せつかりましたこと、大変光栄なことと厚く御礼申し上げます。第29回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2025年7月2日（水）から7月4日（金）までの3日間、北海道大学学術交流会館での開催を予定しております。会場は、緑溢れる北大構内にあり、北大正門から徒歩1分の位置にあり、札幌駅からも徒歩約10分と、札幌の市街中心に近く交通至便な場所です。今回の学術集会ではテーマを「Be ambitious! 次世代技術と共に挑むがん分子標的治療研究」とさせていただきました。北大の前身の札幌農学校初代教頭ウィリアム・スミス・クラーク博士の言葉を掲げております。がん分子標的治療薬の発展は目覚ましく、次々と新薬が開発されています。また同時にがんの病理組織を用いたコンパニオン診断の役割も大きくなっており、ゲノム診断、分子病理診断は欠かせないものとなっています。今回はがん分子標的治療の発展を支える病理診断、そしてゲノム診断の現状と課題を議論できる場を設ける予定です。また創薬モダリティの多様化が進むなかで、情報科学を含めた多様な分野の次世代技術を結集しての創薬研究開発が進んでいる状況を踏まえ、これまでの学術集会で続けてきた、「女性科学者シンポジウム」「産学連携シンポジウム」などを受け継いで開催していくとともに、新たながん治療薬開発に向けた新技術紹介などを含めて企画できればと考えております。がん研究・治療薬開発に向けた最先端の演題をお待ちしていますので、奮ってご応募ください。初夏の札幌、緑豊かな北大キャンパスの中で熱いディスカッションを会場で皆様と交わせますことを心待ちにしております。

第29回日本がん分子標的治療学会学術集会 開催要項（予定）

- テ — マ : Be ambitious! 次世代技術と共に挑むがん分子標的治療研究
会 期 : 2025年7月2日（水）～4日（金）
会 場 : 北海道大学学術交流会館
〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目
事 務 局 : 北海道大学大学院医学研究院腫瘍病理学教室
〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目
学術集会HP : <https://www.congre.co.jp/jamttc2025/>
演題募集期間 : 2025年1月初旬～2025年3月中旬

承認されたがん分子標的治療薬一覧 2024

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にも、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176種のがん分子標的治療薬が承認されています（2024年7月12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11剤の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176剤をモダリティーで分類すると、107剤が低分子医薬品（1剤のタンパク質結合タイプを含む）、1剤が核酸医薬品、60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・scFv複合体、6剤がCAR-T細胞療法薬となります。

なお本一覧には、タンパク質・ペプチド医薬品（抗体分子を含む医薬品を除く）、遺伝子治療用医薬品（CAR-T, TCR-Tを除く）、腫瘍溶解性ウイルス療法剤、腫瘍浸潤T細胞（TIL）療法、内分泌療法剤、全トランス型レチノイン酸（ATRA）などのビタミンA誘導体、サリドマイド系薬剤、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176剤の51%に相当する89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89剤のうち、12剤は抗体医薬品であり、Trastuzumab（2；表中の抗がん剤の番号を示す。以下同様。）、Pertuzumab(37)、Trastuzumab emtansine(44)、Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki(110)、Margetuximab(129)はHer2を、Cetuximab(11)、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-vmjw(136)はEGFR/MET（二重特異性）を抗原とします。

残りの77剤は低分子性のキナーゼ酵素阻害剤です。77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67剤のうち、47剤はBcr-Abl、Kit、EGFR、Her2、ALK、ROS、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)、Futibatinib(151)、Pirtobrutinib(158)、Momelotinib(164)、Fruquintinib(166)、Reprotrectinib(167)、Gumarontinib(176)。

残る20剤のうち、15剤はセリン・スレオニンキナーゼ阻害剤であり、Temsirolimus(21)、Everolimus(23)、Sirolimus protein-bound particles(144)はmTORを、Vemurafenib(30)、Dabrafenib(45)、Encorafenib(89)、Tovorafenib(173)はBRAF (V600変異)を、Trametinib(46)、Cobimetinib(65)、Binimetinib (90)、Selumetinib (116)はMEKを、Palbociclib(60)、Ribociclib(75)、Abemaciclib (86)はCDK4/6を、Capiivasertib(168)はAKT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176剤の承認薬のうちキナーゼ標的薬以外の残り49%に相当する87剤のうち、48剤は抗体医薬品です。それらの抗原を見てみると、Tafasitamab-cxix (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-irfc(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)、Tremelimumab(152)はCTLA-4を、Mogamulizumab(36)はCCR4を、Nivolumab(53)、Pembrolizumab(56)、Cemiplimab-rwlc(97)、Dostarlimab-gxly(135)、Retifanlimab-dlwr(159)、Toripalimab-tpzi(165)、Tislelizumab(171)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-efyv (109)はNectin-4を、Sacituzumab govitecan-hziy (119)はTROP2を、Belantamab mafodotin-blmf (125)はBCMAを、Tisotumab vedotin-tftv(142)はTissue factorを、Mirvetuximab soravtansin-gynx(154)は葉酸受容体 α を、Zolbetuximab(172)はCLDN18.2を、Blinatumomab(58)はCD19/CD3 (二重特異性)を、Teclistamab-cqyv(153)、Elranatamab-bcmm(163)はBCMA/CD3 (二重特異性)を、Mosunetuzumab-axgb(157)、Epcoritamab-bysp(160)、Glofitamab-gxbm(161)はCD20/CD3 (二重特異性)を、Talquetamab-tgvs(162)はGPRC5D/CD3 (二重特異性)を、Tarlataamab-dlle(174)はDLL3/CD3 (二重特異性)を、Nivolumab-relatlimab-rmbw(148)はPD-1とLAG-3 (2種抗体配合)を抗原とします。

また残りの39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・scFv複合体のTebentafusp-tebn(145)です。

また1剤は、核酸医薬品であるTelomerase阻害剤のImetelstat(175)です。

その他の36剤のうち30剤は低分子医薬品です。そのうち、12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Enasidenib(82)、IDH1阻害剤のIvosidenib(91)、Olutasidenib(155)、EZH2阻害剤のTazemetostat (112)、EZH1/2阻害剤のValemetostat(150)です。低分子医薬品のその他の18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)、Adagrasib(156)、HIF-2 α 阻害剤のBelzutifan(140)、HSP90阻害剤のPimipitespib(149)、 γ -Secretase阻害剤のNirogacestat(169)、Ornithine decarboxylase阻害剤のEflornithine(170)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.28-1) のご報告 (2024年2月) 以降、Tislelizumab(171)、Zolbetuximab(172)、Tovorafenib(173)、Tarlataamab-dlle(174)、Imetelstat(175)、Gumarontinib(176)の6剤が新たに承認されています。

報告者：長浜バイオ大学・株式会社フロンティアファーマ
水上 民夫 (本学会名誉会員)

これまでに承認されたがん分子標的治療薬（2024年7月12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 **	乳がん・胃がん・唾液腺がん・大腸がん (Her2 陽性)	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 **	非小細胞肺癌 (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, 非小細胞肺癌, 乳がん, グリオブラストーマ, 腎細胞がん, 卵巣がん, 悪性神経膠腫, 子宮頸がん, 肝細胞がん	2004	2007
11	Cetuximab/Erbix *1	EGFR **	大腸がん (KRAS/NRAS 遺伝子野生), 頭頸部がん	2004	2008
12	Erlotinib/Tarceva	EGFR **	非小細胞肺癌 (EGFR/exon19del, L858R), 膵がん	2004	2007
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 1/2
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, 非小細胞肺癌, 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・CTCL (CD30 陽性)	2011	2014
32	Crizotinib/Xalkori	ALK/ROS1 **	非小細胞肺癌 (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

	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
45	Dabrafenib/Tafinlar	BRAF(V600E) **	メラノーマ・甲状腺未分化がん・非小細胞肺がん・小児低悪性度神経膠腫・固形がん・有毛細胞白血病 (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・甲状腺未分化がん・小児低悪性度神経膠腫・固形がん・有毛細胞白血病 (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, SLL (CD20 陽性)	2013	2018
49	Ibrutinib/Imbruvica	Btk **	CLL, WM, SLL, 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	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 3
56	Pembrolizumab/Keytruda*1	PD-1	メラノーマ, 非小細胞肺がん, 頭頸部がん, 古典的ホジキンリンパ腫, 固形がん (MSI-H/dMMR/TMB H), 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, トリプルネガティブ乳がん, メルケル細胞がん, 胆道がん	2014	2016
57	Nintedanib/Vargatef	Multi-kinases **	非小細胞肺がん	2014	2015
58	Blinatumomab/Blinicyto *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・BRCA 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	未開発
66	Osimertinib/Tagrisso	EGFR **	非小細胞肺がん (EGFR 遺伝子変異陽性)	2015	2016
67	Daratumumab/Darzalex *1	CD38	多発性骨髄腫	2015	2017
68	Necitumumab/Portrazza *1	EGFR **	非小細胞肺がん	2015	2019
69	Elotuzumab/Empliciti *1	SLAMF7	多発性骨髄腫	2015	2016
70	Ixazomib/Ninlaro	Proteasome	多発性骨髄腫	2015	2017
71	Venetoclax/Venclexta	Bcl-2(BH3 mimetic)	CLL, SLL, AML	2016	2019
72	Atezolizumab/Tecentriq *1	PD-L1	非小細胞肺がん, 乳がん (PD-L1 陽性 HR 陰性 HER2 陰性), 小細胞肺がん, 肝細胞がん, メラノーマ, 胞巣状軟部肉腫	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, 前立腺がん (BRCA 遺伝子変異陽性)	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 **	非小細胞肺がん (ALK 融合遺伝子陽性)	2017	2021
80	Durvalumab/Imfinzi *1	PD-L1	尿路上皮がん, 非小細胞肺がん, 小細胞肺がん, 胆道がん, 肝細胞がん, 子宮内膜がん (dMMR)	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

	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
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 ciloleucl/Yescarta ***	CD19/TCR	LBCL, 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・非小細胞肺がん (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), 非小細胞肺がん (BRAF/V600E)	2018	2018
91	Ivosidenib/ Tivoso	IDH1	AML・胆管がん (IDH1 遺伝子変異陽性), 骨髄異形成症候群	2018	Phase 2
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 **	非小細胞肺がん (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 **	非小細胞肺がん (EGFR/exon19del, L858R)	2018	2019
97	Cemiplimab-rwlc /Libtayo *1	PD-1	皮膚がん, 基底細胞がん, 非小細胞肺がん, 子宮頸がん	2018	2022
98	Talazoparib/Talzenna	PARP	乳がん (BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性) 前立腺がん (HRR 遺伝子変異陽性)	2018	2024
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	Erdaftinib/Balversa	FGFR3/2 **	尿路上皮がん (FGFR3/2 遺伝子変異陽性)	2019	申請
102	Quizartinib/Vanflyta	FLT3 **	AML (FLT3 遺伝子変異陽性)	2023	2019
103	Entrectinib/Rozlytrek	NTRK **	固形がん (NTRK 融合遺伝子陽性), 非小細胞肺がん (ROS1 融合遺伝子陽性)	2019	2019
104	Alpelisib/ Vioice	PI3KCA **	乳がん (HR 陽性 HER2 陰性), PROS	2019	申請
105	Polatuzumab vedotin-piiq/Polivy *2	CD79b	DLBCL, HGBL	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, CLL, SLL, FL	2019	Phase 1/2
109	Enfortumab vedotin-efyv/Padcev *2	Nectin-4	尿路上皮がん	2019	2021
110	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki/ Enhertu *2	Her2 **	乳がん (Her2 陽性・低発現), 胃がん (Her2 陽性), 非小細胞肺がん (Her2 遺伝子変異陽性), 固形がん (Her2 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/Velexbru	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 **	非小細胞肺がん (MET エクソン 14 スキッピング変異陽性)	2021	2020
115	Isatuximab-irfc/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	2022
117	Tucatinib/Tukysa	Her2 **	乳がん・大腸がん (Her2 陽性)	2020	Phase 3
118	Pemigatinib/Pemazyre	FGFR1/2 **	胆管がん (FGFR2 融合遺伝子陽性), MLN (FGFR1 融合遺伝子陽性)	2020	2021
119	Sacituzumab govitecan-hzyi/ Trodelvytm *2	TROP2 **	トリプルネガティブ乳がん, 尿路上皮がん, 乳がん (HR 陽性 HER2 陰性)	2020	申請
120	Capmatinib/Tabrectam	MET **	非小細胞肺がん (MET エクソン 14 スキッピング変異陽性)	2020	2020
121	Selpercatinib/Retevmo	RET **	非小細胞肺がん・甲状腺がん・甲状腺髄様がん (RET 遺伝子変異陽性), 固形がん (RET 融合遺伝子陽性)	2020	2021
122	Ripretinib/Qinlock	Kit/PDGFR **	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 1/2
125	Belantamab mafodotin-blmf/ Blenrep *2 #3	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 **	非小細胞肺がん (RET 融合遺伝子陽性)	2020	Phase 3

	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
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 maraleucel/Breyanzi***	CD19/TCR	LBCL, FL, CLL/SLL, MCL	2021	2021
132	Tivozanib/Fotivda	VEGFR**	腎細胞がん	2021	未開発
133	Idecabtagene vicleucel/Abecma***	BCMA/TCR	多発性骨髄腫	2021	2022
134	Loncastuximab tesirine-lpyl/Zynlonta* ²	CD19	DLBCL	2021	Phase 3
135	Dostarlimab-gxly/Jemperli* ¹	PD-1	子宮内膜がん (dMMR), 固形がん (dMMR)	2021	Phase 3
136	Amivantamab-vmjw/Rybrevant* ⁵	EGFR/MET	非小細胞肺がん (EGFR エクソン 20 挿入変異陽性)	2021	申請
137	Sotorasib/Lumakras	KRAS	非小細胞肺がん (KRAS G12C 変異陽性)	2021	2022
138	Infigratinib/Truseltiq	FGFR1-3**, # ⁵	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, 腎細胞がん	2021	Phase 3
141	Mobocertinib/Exkivity	EGFR**, # ⁴	非小細胞肺がん (EGFR エクソン 20 挿入変異陽性)	2021	Phase 3
142	Tisotumab vedotin-tftv/Tivdak* ²	Tissue factor	子宮頸がん	2021	申請
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 autoleucel/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	Pimipitespib/Jeselhy	HSP90	GIST	Phase 1	2022
150	Valemetostat/Ezharmia	EZH1/2	ATL, PTCL	Phase 2	2022
151	Futibatinib/Lytgobi	FGFR1-4**	胆道がん (FGFR2 融合遺伝子陽性)	2022	2023
152	Tremelimumab/Imjudo* ¹	CTLA-4	非小細胞肺がん, 肝細胞がん	2022	2022
153	Teclistamab-cqyv/Tecvayli* ⁵	BCMA/CD3	多発性骨髄腫	2022	申請
154	Mirvetuximab soravtansin-gynx/Elahere* ²	葉酸受容体 α	卵巣がん, 卵管がん, 原発性腹膜がん	2022	Phase 1/2
155	Olotasidenib/Rezlidhia	IDH1	AML (IDH1 遺伝子変異陽性)	2022	未開発
156	Adagrasib/Krazati	KRAS	非小細胞肺がん・大腸がん (KRAS G12C 変異陽性)	2022	未開発
157	Mosunetuzumab-axgb/Lunsumio* ⁵	CD20/CD3	FL	2022	申請
158	Pirtobrutinib/Jaypirca	Btk**	MCL, CLL, SLL	2023	2024
159	Retifanlimab-dlwr/Zynyz* ¹	PD-1	MCC	2022	開発中
160	Epcoritamab-bysp/Epkinly* ⁵	CD20/CD3	DLBCL, HGBCL, FL	2023	2023
161	Glofitamab-gxbm/Columvi* ⁵	CD20/CD3	DLBCL, LBCL	2023	Phase 3
162	Talquetamab-tgvs/Talvey* ⁵	GPRC5D/CD3	多発性骨髄腫	2023	Phase 3
163	Elranatamab-bcmm/Elrexfo* ⁵	BCMA/CD3	多発性骨髄腫	2023	2024
164	Momelotinib/Ojjaara	JAK1/2**, ACVR1	骨髄線維症	2023	2024
165	Toripalimab-tpzi/Loqtorzi* ¹	PD-1	上咽頭がん	2023	未開発
166	Fruquintinib/Fruzaqla	VEGFR1/2/3**	大腸がん (KRAS 遺伝子野生)	2023	申請
167	Repotrectinib/Augtyro	ROS1/NTRK**	非小細胞肺がん (ROS1 融合遺伝子陽性), 固形がん (NTRK 融合遺伝子陽性)	2023	申請
168	Capivasertib/Truqap	AKT**	乳がん (HR 陽性 HER2 陰性 PIK3CA/AKT1/PTEN 遺伝子変異陽性)	2023	2024
169	Nirogacestat/Ogsiveo	γ -Secretase	デスモイド腫瘍	2023	未開発
170	Eflornithine/Iwilfin	Ornithine decarboxylase	高リスク神経芽腫	2023	未開発
171	Tislelizumab/Tevimbra* ¹	PD-1	食道扁平上皮がん	2024	Phase 3
172	Zolbetuximab/Vyloy* ¹	CLDN18.2	胃がん (CLDN18.2 陽性)	申請	2024
173	Tovorafenib/Ojemda	BRAF(V600E)**	小児低悪性度神経膠腫 (BRAF 融合 / 再構成 /V600E)	2024	未開発
174	Tarlatamab-dlle/Imdelltra* ⁵	DLL3/CD3	進展型小細胞肺がん	2024	申請
175	Imetelstat/Rytelo	Telomerase	骨髄異形成症候群	2024	未開発

	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
176	Gumarontinib/Haiyitan	MET **	非小細胞肺癌 (MET エクソン 14 スキッピング変異陽性)	Phase 1b/2	2024

*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 (T 細胞エンゲージャーを含む)、*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・scFv 複合体 (T 細胞エンゲージャー)

#1 承認取消 (2019 年 1 月)、#2 承認取消 (2022 年 6 月)、#3 承認取消 (2022 年 11 月)、#4 承認取下げ (2023 年 10 月)、

#5 承認取下げ (2024 年 5 月)

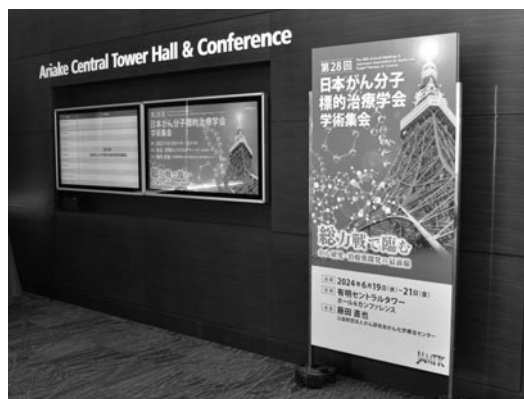
第28回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて

第28回日本がん分子標的治療学会学術集会

会長 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

第28回学術集会は、東京都江東区の有明セントラルタワー ホール&カンファレンスにて、2024年6月19日（水）から21日（金）の3日間にわたり開催されました。創薬モダリティが多様化している現状を踏まえ、「総力戦で臨むがん研究・治療薬開発の最前線」というテーマのもと、がん研究・治療薬開発の最前線とその開発に大きく貢献している解析技術の革新と解析機器の高度化について体感し議論できる学術集会となるように企画いたしました。梅雨の時期ということもあり、学術集会期間中の天気はどうなるか気が気ではありませんでしたが、幸いなことに初日からの2日間は雨も降らず、最終日のみにわか雨程度と、比較的に天候に恵まれた学術集会でした。コロナ禍から脱しつつあることから、全体懇親会を含めてマスク無しでお互いの顔が見えるリアルな学術集会として開催できました。参加者は総計519人であり、その内訳は、一般会員277人、学生会員51人、非会員135人、学部学生16人、名誉会員・招待者40人となりました。演題数は200演題あり、当日はメディアの取材もあるなど、盛況な学術集会となりました。

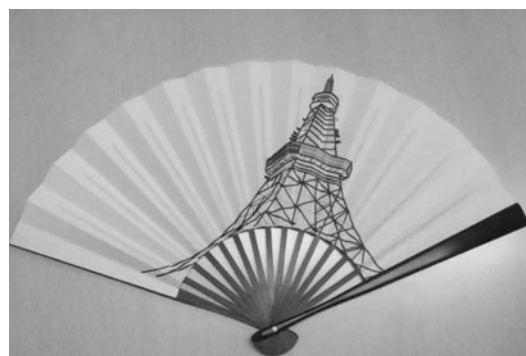


学術集会初日に、エーザイ株式会社の大和隆志先生から「次世代のがん分子標的治療薬に向けて」と題した基調講演を、そして東京大学の浦野泰照先生から「酵素活性の活用による新たながんセラノステイクス医療の創製」、そして順天堂大学の洲崎悦生先生から「セルオミクス技術の発展と医学生物学応用」と題した教育講演を各々していただきました。中日に開催されました会員総会後には、慶應義塾大学の大家基嗣先生から鶴尾隆賞受賞講演として、「泌尿器がんの分子・細胞生物学的解析による分子標的治療への展開」をお話しいただきました。最終日には、京都大学の奥野恭史先生から、「DXで目指す創薬イノベーション」と題した特別講演をいただきました。その他に、本学会の特徴でもあります男女共同参画ならびに産学官連携に関する4つのシンポジウム、4つのYear in Review、16個のワークショップ、10個の企業共催セミナー、ポスターセッション、そしてフラッシュトークセッションなどが行われました。そして本学術集会独自の企画として、新技術に焦点をあてた新たなセミナー形式であるState-of-the-Art Technology Seminarを企画し、新技術に関するセミナーを4つ開催いたしました。このように、がん研究・創薬研究だけではなく、解析技術の革新と解析機器の高度化に関して焦点をあてたセッションを設け、創薬モダリティの多様化を支える新たな技術と機器、そしてその技術・機器より生み出されているがん研究の新たな潮流と治療薬開発の最前線に触れられるような学術集会としたところ、今後のがん治療薬開発に向けた熱い議論が会場で交わされていました。本学術集会期間中に、本学会の学術賞である鶴尾隆賞が1名に、研究奨励賞が2名に表彰状と副賞が贈られ、また、本学術集会の賞として、女性科学者シンポジウム賞を1名に、フラッシュトーク賞を3名に、優秀ポスター賞を10名に、それぞれ表

表彰と各賞で異なる副賞付きで授与させていただきました（右図は、優秀ポスター賞の副賞の扇子）。受賞された先生の益々のご活躍を祈念しております。また学術集会中のお忙しい中で本学術集会の賞の選考にご協力いただきました審査員の先生に深く感謝申し上げます。

第28回学術集会の準備にはほぼ1年かけましたが、無事に開催ができ今は本当に安堵しております。これもひとえに、プログラム編成に多大な貢献をいただいた本学会の理事を含むプログラム委員の先生、モデレーター、発表者の先生、共催セミナー・広告・展示などで学術集会開催をご支援いただきました企業様、学術集会スタッフ（特になんがん研究会の坂井さんと三原さん）、学会事務局（がん研究会の小山さん）、そして学術集会の運営実務を担当いただいた株式会社メッドの皆様の本紙面を借りまして厚く御礼申し上げます。

第29回日本がん分子標的治療学会学術集会は、北海道大学の田中伸哉会長の元で札幌にて開催されます。次回の学術集会におきましても、皆様のお顔が見える状況で再びお会いできますことを願って、第28回学術集会の報告とさせていただきます。



優秀ポスター賞の副賞



2023年度 鶴尾 隆賞

2023年度鶴尾隆賞を受賞して

慶應義塾大学医学部泌尿器科
大家 基嗣

この度は2023年度鶴尾隆賞を賜り、長年に亘りがん分子標的治療に携わってきた者としてはこの上ない名誉であり喜びです。吉田稔理事長をはじめ関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。私は泌尿器科医として臨床業務に携わりながら、泌尿器癌の分子・細胞生物学的特徴を解明することにより治療に結び付けるトランスレーショナルリサーチをライフワークとして、泌尿器領域の3大がんである、腎細胞癌、前立腺癌、尿路上皮癌の研究を行ってきました。私は2000年代初頭に分子標的治療という耳慣れない言葉に接し、平岡真寛先生が会長を務められた2005年の第9回に本学会に初めて参加させて頂きました。本学会を通じて、分子標的薬に関する知見を深めるだけでなく、異分野の方々と知り合いになり、共同研究も展開できました。本学会が私を育ててくれたと言っても過言ではございません。吉田理事長、木村新理事長、長田前理事長をはじめ、多くの方々からご指導を受けました。

受賞テーマは「泌尿器がんの分子・細胞生物学的解析による分子標的治療への展開」です。腎細胞癌においてはサイトカイン産生腫瘍であることが最大の特徴であることを提唱し、血管新生阻害薬（TKI）、mTOR阻害薬、HIF2 α 阻害薬の理論的根拠の解明、臨床応用に携わってきました。現在の腎細胞癌に対する薬物治療は複合免疫療法であり、免疫チェックポイント阻害薬とTKIを併用します。腎細胞癌のがん微小免疫環境の特殊性を一分子解析によって明らかにしました。最近の成果として第2世代のチェックポイント分子、LAG3、TIM3、TIGITが排他的に発現していることを報告し、治療効果のバイオマーカーとしての可能性を示しました。

転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）に対してはリプログラミングの概念を導入した治療を提唱しました。山中4因子の一つであるOCT4がドセタキセル抵抗性と関連し、感受性にリプログラミングする薬剤としてリバビリンを同定しました。Proof of Concept（PoC）を確認し、ドセタキセル耐性mCRPC患者を対象として、リバビリンを併用する第I・II相試験の医師主導型治験を、日本医療研究開発機構（AMED）の支援下で行いました。液-液相分離（liquid-liquid phase separation: LLPS）によって、アンドロゲンレセプター（AR）とOCT4が共局在していることを証明し、非膜オルガネラ内でリバビリンがARとOCT4の結合を阻害していることを明らかにしました。

尿路上皮がんに対してはGemcitabine（GEM）とCisplatin（CDDP）が1st line治療ですが、耐性化が必発です。独自のGEM耐性株とCDDP耐性株を作製し、GEM耐性株はTCA cycleを「逆行性」に駆動し、2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）を蓄積させます。2-HGの蓄積はHIF-1 α の濃度を安定化させ、嫌氣的解糖系にシフトさせていることを明らかにしました。一連の代謝リプログラミングはイソクエン酸デヒドロゲナーゼ（IDH2）が制御しているためIDH2阻害薬の応用が期待されます。

現在日常診療で使用されている薬物はがん細胞の分子細胞生物学的解析から候補分子を同定し開発されてきました。基礎から臨床への一連の流れにおいて、研究歴と診療歴をもとに80件の企業治験にも携わってきました。

受賞講演では臨床に携わる医師が研究の端緒を見出し、展開していく戦略について、アンメットニーズの把握と異分野融合の切り口から講演させて頂きました。鶴尾賞の受賞を励みにさらに教室員とともに研究に勤しんでいきたいと考えております。今後ともご指導、ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

2023年度研究奨励賞授与される

研究奨励賞を選考して

2023年度 研究奨励賞選考審査委員会

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

本学会の2023年度の研究奨励賞等選考審査委員会の委員長を担当しております関係で、研究奨励賞の選考委員長も務めさせていただきました。2023年度の研究奨励賞には10名の新進気鋭の若手研究者から応募いただきました。どれも非常に質の高い研究内容でしたので選考には難渋しましたが、私も含めて6名の審査委員による厳正な審査ならびに理事会と評議員会での審議の結果、以下の2名の方に授与されることになりました（以下、五十音順）。

- ・ 田中伯享 先生（愛知県がんセンター研究所 がん標的治療TR分野）
「KRAS^{G12C}阻害薬の標的分子の違いに基づく個別化治療と耐性克服機構の研究」
- ・ 山崎昌哉 先生（公益財団法人がん研究会 がん研究所 発がん研究部）
「難治性がんにおける腫瘍細胞多様性に着目したがん進展機構の理解と治療への応用」



山崎昌哉先生、田中伯享先生、吉田稔理事長

第28回学術集会開催期間中である2024年6月20日に開催されました会員総会におきまして、吉田稔理事長より田中先生と山崎先生に表彰状と副賞が授与されました。誠におめでとうございます。田中先生と山崎先生のご研究の更なるご発展を祈念するとともに、本学会における更なるご活躍を期待しております。

また、本年度は惜しくも受賞とはならなかった応募者の先生には、応募内容がどれも素晴らしかったこともありますので、来年度の研究奨励賞への再チャレンジを強く推奨させていただきます。



日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

2023年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

愛知県がんセンター研究所
がん標的治療トランスレーショナルリサーチ分野
田中 伯享

この度は、2023年度日本がん分子標的治療学会の研究奨励賞という大変名誉ある賞を賜りまして、今期会長の藤田直也先生並びに審査委員、関係者の方々におかれましては厚く御礼申し上げます。私は2011年に慶應義塾大学薬学部にて、当時の指導教授である杉本芳一先生（現日本がん分子標的治療学会名誉会員）の下で人生初の研究生活をスタートさせました。長い研究人生において、これからも目標は多々ありますが、研究を始めた当初からの目標の一つ（というより憧れに近かったかもしれません）であった学会の研究奨励賞の受賞者として選考していただいたことには大変感慨深いものがあります。ただ、当然研究生活は一人で成り立つものではなく、本当に多くの先生方にサポートをしていただきながら何とかこれまでやってこられていると常々感じています。海賊が主人公である某人気漫画の中で、主人公が「自分は仲間を助けてもらわないと何もできない。でもお前に勝つことで仲間を守る。」という趣旨の発言をする一場面がありますが、一人で成り立つことのない研究活動を行うにあたって、日頃支えてくださっている方々への感謝の気持ちを忘れないようにするという意味で同じような心境です。

“敵に勝って仲間を守る”にあたる部分が私にとって何なのかという点ですが、それは科学（生命）の謎の解明に少しでも貢献することで、特にがん研究においては、より多くの患者を救うことにつながるような研究成果をあげることだと個人的には考えています。

本研究奨励賞の受賞対象となった研究課題は「KRAS^{G12C}阻害薬の標的分子の違いに基づく個別化治療と耐性克服機構の研究」であり、臨床における世界初のKRAS阻害剤に対する耐性とその克服法に関する報告、そしてKRAS^{G12C}阻害薬ソトラシブがNRASとHRASを含むRAS^{G12C}阻害薬として作用することを報告した論文に基づきます。非小細胞肺癌患者を対象に行われていたKRAS^{G12C}阻害薬アダグラシブの臨床試験の中で、治療開始6週間後に退縮を認めた腫瘍が、耐性を獲得する症例を認めました。当該患者におけるctDNAを解析したところ、MAPKシグナル経路に集約される遺伝子に多くの変異が確認されました。特に注目すべきだったのは、それまで未報告であったKRAS（Y96D）変異が含まれており、本遺伝子変異がKRAS^{G12C}阻害薬との結合能を欠失させ、耐性を誘導する点でした。また、不活性型のKRASに共有結合するアダグラシブやソトラシブとは異なり、活性型のKRASと結合する次世代型のKRAS^{G12C}阻害薬を使用することでY96D変異に由来する耐性を克服できることを示しました。さらに、各種KRAS^{G12C}阻害剤の薬理効果の違いを調べることを目的として、NRAS^{G12C}とHRAS^{G12C}に対する阻害効果についても検討したところアダグラシブはKRAS^{G12C}陽性がん細胞にだけ奏功したのに対し、ソトラシブはNRAS^{G12C}やHRAS^{G12C}を保持する細胞に対しても奏功することを明らかにしました。興味深いことに、

ソトラシブのNRAS^{G12C}に対する阻害効果はKRAS^{G12C}と比較して約5倍高いことも示されました。アダグ
ラシブはKRAS遺伝子内の95番目のヒスチジン（H95）との水素結合も利用してKRASと結合するのに対
して、ソトラシブはKRAS（H95）非依存的に結合することがこれら2つのKRAS阻害薬の標的分子の違
いを産み出すことを報告しました。ソトラシブはNRAS^{G12C}陽性のがん患者における臨床的な有効性も示
しました。

以上の研究内容は、臨床におけるKRAS阻害剤の有効性を含む研究成果であり、実際に患者に対する
治療効果を示すものとなりました。私は基礎研究者ではありますが、これからもより多くのがん患者を
救うことにつながるような研究を続けていけるよう精進して参ります。まだまだ若輩者ではございま
すが、どうぞ引き続きご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

田中 伯亨 (たなか のりたか)

愛知県がんセンター研究所 がん標的治療トランスレーショナルリサーチ分野

2012年3月	慶應義塾大学 薬学部 薬科学科 卒業
2012年4月	慶應義塾大学大学院 薬学研究科 薬科学専攻 前期博士課程 入学
2014年3月	慶應義塾大学大学院 薬学研究科 薬科学専攻 前期博士課程 修了
2014年4月	慶應義塾大学大学院 薬学研究科 薬科学専攻 後期博士課程 入学 (2014年4月-2017年3月 公益財団法人がん研究会がん化学療法センター分子生物治療研究部に出向)
2017年3月	慶應義塾大学大学院 薬学研究科 薬科学専攻 後期博士課程 修了
2017年4月-2019年9月	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 特任研究員
2019年9月-2021年12月	マサチューセッツ総合病院がんセンター Corcoran Lab 博士研究員
2022年1月-2024年3月	関西医科大学附属生命医学研究所 がん生物学部門 助教
2024年4月-現在	愛知県がんセンター研究所 がん標的治療トランスレーショナルリサーチ分野 研究員



日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

2023年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

公益財団法人がん研究会 がん研究所
発がん研究部

山崎 昌哉

この度は、2023年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を賜り、誠にありがとうございます。このような素晴らしい賞をいただき、身に余る光栄でございます。理事長の吉田稔先生をはじめ、第28回日本がん分子標的治療学会学術集会会長の藤田直也先生、また関係する諸先生方に深く御礼を申し上げます。またこの場を借りまして、研究を全般的にご指導いただきました熊本大学山縣和也先生、がん研究会石本崇胤先生、病理学の奥深さを教えていただきました熊本保健科学大学伊藤隆明先生、エピゲノム解析の魅力をお教えいただきました熊本大学日野信次朗先生、さらに研究者としての第一歩を踏み出す際に背中を押してくださった株式会社未来創薬研究所（現所属：公益財団法人実験動物中央研究所）鈴木雅実先生に、心より感謝申し上げます。

近年、がんは不均一な細胞から構成される社会であることがわかってきました。この細胞多様性が、がんの効率的な増生や転移、治療困難性の一因であることも判明しつつあります。私はこれまで10年に渡り、がんの芽とも呼ばれ、がん進展の責任細胞であるTumor-initiating cellsの探索と、治療標的としての有用性について研究を進めてきました。その中で、膵がんにおいて受容体型チロシンキナーゼの一種であるROR1の発現を特徴とするPartial EMT様の細胞集団が存在し、非常に強いがん原性を持つことを見出しました。また、肺や腸管膜リンパ節に転移した初期の病巣ではROR1高発現細胞が非常に濃縮されており、増殖マーカーであるKi-67も共発現していることが観察されたことから、ROR1高発現細胞は転移の芽にもなっているのではないかと考えられました。そこでROR1発現を減弱させたところ、転移が抑制されることを確認しました。同様に、化学療法後の残存腫瘍細胞にはROR1が高発現しており、ROR1の発現抑制により再燃を抑えることを見出しました。つまり、ROR1はtumor-initiating cellsのマーカーとしてだけでなく、機能を持ってがんの進展を司る分子であることがわかりました。その後の研究で、ROR1は下流シグナルとしてAKT/c-Myc/E2Fパスウェイの活性化を担い、細胞分裂に重要な役割を持つオーロラキナーゼ等の発現を正に制御すること、またROR1発現の制御機構として新規enhancer領域におけるYAP-BRD4の関与を見出しました。このようにROR1は、がんの社会性を崩す新たな治療法の標的として、大いなる可能性を秘めています。

現在は、特にKRAS変異を有する消化器がんを対象に、ROR1が臓器横断的な治療標的となりうるか研究を進めています。さらにROR1を標的とした創薬開発に向け、どのようなモダリティでROR1分子なしROR1高発現細胞を駆逐するのか、検討を進めていきたいと考えております。

最後に、これまでの研究生活を支えてくれた多くの先生方、家族、仲間に深く御礼を申し上げます。本賞の受賞を励みに、これからも人類の健康に貢献すべくがん研究に邁進する所存です。今後ご指導ご鞭撻のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。

山崎 昌哉 (やまざき まさや)

公益財団法人がん研究会 がん研究所 発がん研究部

2008年3月	筑波大学	医学専門学群	看護・医療科学科	医療科学主専攻	卒業
2008年4月	筑波大学	人間総合研究科	フロンティア医科学専攻	入学	
2012年3月	筑波大学	人間総合研究科	フロンティア医科学専攻	中退	
2013年7月	株式会社未来創薬研究所		技術員		
2018年3月	株式会社未来創薬研究所		退職		
2018年4月	熊本大学	医学教育部	医学専攻	入学	
2021年10月	熊本大学	JST次世代研究者挑戦プログラム		選出	
2022年3月	熊本大学	医学教育部	医学専攻	修了、学位取得	医学（博士）
	熊本大学	JST次世代研究者挑戦プログラム		修了	
2022年4月	熊本大学	大学院生命科学研究部	病態生化学講座	学術研究員	
2023年10月	公益財団法人がん研究会	がん研究所	発がん研究部	博士研究員、現在に至る	

第28回日本がん分子標的治療学会学術集会報告 発表演題一覧

特別講演

DXで目指す創薬イノベーション

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）
演者 奥野 恭史（京都大学大学院医学研究科／理化学研究所計算科学研究センター）

基調講演

次世代のがん分子標的治療薬に向けて

モデレーター 吉田 稔（国立研究開発法人理化学研究所／東京大学大学院農学生命科学研究科）
演者 大和 隆志（エーザイ株式会社）

教育講演1

酵素活性の活用による 新たながんセラノスティクス医療の創製

モデレーター 今村 健志（愛媛大学大学院医学系研究科 分子病態医学講座）
演者 浦野 泰照（東京大学 大学院薬学系研究科／東京大学 大学院医学系研究科）

教育講演2

セルオミクス技術の発展と医学生物学応用

モデレーター 矢野 聖二（金沢大学医薬保健研究域医学系 呼吸器内科学）
演者 洲崎 悦生（順天堂大学大学院医学研究科 生化学・生体システム医科学／理化学研究所生命機能科学研究センター 合成生物学研究チーム）

6月19日（水）

	第1会場 (4F ホールB)	第2会場 (4F ホールA)	第3会場 (3F Room1)
8			
9			
10			
11			11:00-12:45 理事会
12			
13	13:05-13:10 開会式 13:10-14:50 フラッシュトーク		
14			
15	15:00-16:00 基調講演 次世代のがん分子標的治療薬に向けて [モデレーター] 吉田 稔 [演者] 大和 隆志	LIVE 第1会場 中継	
16	16:00-16:30 教育講演1 酵素活性の活用による新たながんセラノスティクス医療の創製 [モデレーター] 今村 健志 [演者] 浦野 泰照 16:30-17:00 教育講演2 セルオミクス技術の発展と医学生物学応用 [モデレーター] 矢野 聖二 [演者] 洲崎 悦生		
17	17:10-18:10 評議員会		
18			

鶴尾隆賞受賞講演 泌尿器がんの分子・細胞生物学的解析による分子標的治療への展開

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

演者 大家 基嗣 (慶應義塾大学医学部泌尿器科)

モーニングセミナー1 術後療法としてのアベマシクリブ

モデレーター 田辺 真彦 (東京大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科)

演者 九富 五郎 (順天堂大学大学院医学研究科 乳腺腫瘍学)

共催: 日本イーライリリー株式会社

モーニングセミナー2

Development and Design of Personalized Vaccines for the Treatment of Advanced Non Small-Cell Lung Cancer

モデレーター 清谷 一馬 (国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 難病・免疫ゲノム研究センター)

演者 Division of Cancer Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center

共催: TOPPAN ホールディングス株式会社

モーニングセミナー3

EGFR uncommon mutationを考察する ~ エビデンスに基づく最新治療戦略と unmet medical needs ~

モデレーター 高山 浩一 (京都府立医科大学 呼吸器内科)

演者 田中 謙太郎 (鹿児島大学大学院医学歯学総合研究科呼吸器内科学)

共催: ヤンセンファーマ株式会社 メディカルアフェアーズ本部

6月20日 (木)

	第1会場 (4F ホールB)	第2会場 (4F ホールA)	第3会場 (3F Room1)	ポスター会場 (3F レセプションルーム)
8	7:55-8:55 モーニングセミナー1 術後療法としてのアベマシクリブ [モデレーター] 田辺 真彦 [演者] 九富 五郎 [共催] 日本イーライリリー株式会社	7:55-8:55 モーニングセミナー2 Development and Design of Personalized Vaccines for the Treatment of Advanced Non Small-Cell Lung Cancer [モデレーター] 清谷 一馬 [演者] Gregory A. Lizee [共催] TOPPANホールディングス株式会社		
9	9:00-9:30 Year in Review 1 スプライシング異常を標的としたがん治療開発の最新動向 [モデレーター] 片山 重平 [演者] 吉見 昭秀	9:00-9:30 Year in Review 2 機能的蛋白分解酵素の動向と展望 [モデレーター] 飯塚 眞 [演者] 田中英		
10	9:30-11:50 シンポジウム1 日本発がんの急激な増加に向けて [モデレーター] 藤野 博行 [演者] (1) 上原 一臣 (2) 田原 栄俊 (3) 玉田 耕治 (4) 森下 大輔 (5) 柳沼 宏	10:00-10:55 ワークショップ1 免疫療法-細胞療法 [モデレーター] 早川 芳弘	10:00-10:55 ワークショップ2 がん幹細胞不均一性 [モデレーター] 西谷 直之	
11		10:55-11:50 ワークショップ3 核酸医薬-ベプチド創薬-タンパク質分解創薬 [モデレーター] 浜本 隆二	10:55-11:50 ワークショップ4 腫瘍微小環境によるがん制御 [モデレーター] 片桐 豊穂	
12	12:00-13:00 ランチョンセミナー1 工学と医学の進歩が切り拓くがん治療 [モデレーター] 西尾 隼人 [演者] 北原 聡, 津本 浩平 [共催] アムジェン株式会社	12:00-13:00 ランチョンセミナー2 Targeting CD38 and beyond in multiple myeloma [モデレーター] 丸山 大 [演者] 黒田 純也 [共催] ヤンセンファーマ株式会社	12:00-13:00 ランチョンセミナー3 個別化医療が進むがん薬物療法-Drivers変異と免疫学的因子の意義 [モデレーター] 野上 純之 [演者] 北野 滋久 [共催] アストラゼネカ株式会社	
13	13:05-13:35 総会-鶴尾隆賞-研究奨励賞授与 13:35-14:20 鶴尾隆賞受賞講演 [モデレーター] 吉田 稔 [演者] 大家 基嗣	LIVE 第1会場 中継		
14	14:20-14:50 シンポジウム2 女性科学者シンポジウム 発病しよ!女性科学者の研究力 [モデレーター] 永澤 秀子 [演者] (1) 河野 あすか (2) 峯岸 美紗 (3) 山下 奈真 (4) 渡辺 優子 (5) 津田 真希 (6) 松永 行子 (7) 櫻井 実香 (8) 田中 実和	14:20-14:50 State-of-the-Art Technology Seminar 2 がんの治療に-新元素合成で貢献 14:50-15:45 ワークショップ5 EGFR変異-活性化の治療抵抗性への関わり [モデレーター] 山田 忠明	14:50-15:45 ワークショップ6 新規スクリーニング系による治療薬開発 [モデレーター] 内藤 幹彦	
15		15:45-16:40 ワークショップ7 治療抵抗性とその克服 [モデレーター] 衣斐 寛倫	15:45-16:40 ワークショップ8 薬剤耐性-感受性 [モデレーター] 井上 正宏	
16				16:00-18:12 ポスターセッション
17				
18		18:30 懇親会 (東京ベイ有明ワシントンホテル)		

モーニングセミナー4

白血病治療の最近の流れ

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 嬉野 博志 (広島大学病院 血液内科)
照井 康仁 (埼玉医科大学病院
血液内科)

共催: 大塚製薬株式会社 メディカル・アフケアーズ部

ランチョンセミナー1

工学と医学の進歩が切り拓く肺がん治療

モデレーター 西尾 誠人 (公益財団法人がん研究
会 有明病院 呼吸器センター 呼吸
器内科)

進展型小細胞肺癌治療の治療戦略

演者 北園 聡 (公益財団法人がん研究
会 有明病院 呼吸器センター 呼吸
器内科)

抗体工学と二重特異性抗体: 現状と今後

演者 津本 浩平 (東京大学 大学院工学系研
究科 バイオエンジニアリング専攻)

共催: アムジェン株式会社

ランチョンセミナー2

Targeting CD38 and beyond in multiple myeloma

モデレーター 丸山 大 (公益財団法人がん研究
会 有明病院 血液腫瘍科)

演者 黒田 純也 (京都府立医科大学大学院
医学研究科 血液内科学)

共催: ヤンセンファーマ株式会社

ランチョンセミナー3

個別化医療が進む肺がん薬物療法 - Driver変異と免疫学的因子の意義-

モデレーター 野上 尚之 (愛媛大学大学院医学系
研究科 地域胸部疾患治療学講座)

演者 北野 滋久 (公益財団法人がん研究
会 有明病院 先端医療開発科)

共催: アストラゼネカ株式会社

6月21日 (金)

	第1会場 (4F ホールB)	第2会場 (4F ホールA)	第3会場 (3F Room1)
8	7:55-8:55 モーニングセミナー3 EGFR uncompanion mutationを考察する ~エビデンスに基づく最新治療戦略 Summit medical needs~ [モデレーター] 高山 浩一 [演者] 田中 謙太郎 [共催] ヤンセンファーマ株式会社 メディカルアフケアーズ本部	7:55-8:55 モーニングセミナー4 白血病治療の最近の流れ [モデレーター] 木村 晋也 [演者] 嬉野 博志, 照井 康仁 [共催] 大塚製薬株式会社 メディカルアフケアーズ部	
9	9:00-9:30 Year in Review3 細胞免疫療法の進展 [モデレーター] 片桐 眞雅 [演者] 北野 滋久	9:00-9:30 Year in Review4 エピゲノム創薬 [モデレーター] 松井 康二 [演者] 伊藤 紹博	
10	9:30-11:50 シンポジウム3 新世代医薬品の展望 [モデレーター] 高橋 俊二 西原 安彦 [演者] (1) 清水 俊雄 (2) 安水 正浩 (3) 宮原 慶裕 (4) 出水 龍介 (5) 谷口 高平	9:30-10:00 State-of-the-Art Technology Seminar3 深層生成モデルが切り拓く新たな腫瘍微小環境研究 [モデレーター] 三森 功士 [演者] 島村 徹平	10:00-10:55 ワークショップ10 発がん機構・がん遺伝子・がん抑制遺伝子 I [モデレーター] 野口 研司
11		10:00-10:55 ワークショップ9 ゲノム・エピゲノム制御とがん [モデレーター] 南 陽介	10:55-11:50 ワークショップ11 がんの深層転移 [モデレーター] 櫻井 宏明
12	12:00-13:00 ランチョンセミナー4 日本で生まれた薬剤レノバチニブが がん治療にもたらしたもの [モデレーター] 北野 滋久 [演者] 前庭 龍介 [共催] エーザイ株式会社	12:00-13:00 ランチョンセミナー5 変異蓄積と選択圧による治療残存細胞から 耐性細胞への進化 [モデレーター] 自務 博 [演者] 片山 豊平 [共催] MSD株式会社	12:00-13:00 ランチョンセミナー6 がん創薬を促進する最新の研究ソリューション (タンパク質発現解析から3D培養まで) [モデレーター] 多田 誠一 [演者] 藤部 徹 [共催] 株式会社スクラム
13	13:05-14:05 特別講演 DXで目指す創薬イノベーション [モデレーター] 藤田 直也 [演者] 奥野 恭史	LIVE 第1会場中継	
14	14:05-16:25 シンポジウム4 産学連携シンポジウム アカデミアシーズの構築し [モデレーター] 秋永 士朗 [スライドプレゼンターの経歴] 丹生 卓 [演者] (1) 中山 敬一 (2) 久保田 肇 (3) 池添 隆之 (4) 中村 浩之 (5) 田中 謙太郎	14:05-14:35 State-of-the-Art Technology Seminar4 生体内合成化学治療 [モデレーター] 田中 克典	14:35-15:30 ワークショップ14 腫瘍増殖・細胞死の制御 [モデレーター] 田中 伸哉
15		14:35-15:30 ワークショップ13 新規抗がん物質とその作用機序 [モデレーター] 掛谷 秀昭	15:30-16:25 ワークショップ15 代謝制御と発がん [モデレーター] 富田 肇弘
16	16:25-16:55 ポスター賞授与・閉会式		15:30-16:25 ワークショップ16 イメージング新規創薬標的 [モデレーター] 清水 史郎
17			
18			

ランチョンセミナー4

日本で生まれた薬剤レンバチニブががん治療にもたらしたもの

モデレーター 北野 滋久 (公益財団法人がん研究会 有明病院 先端医療開発科)

がん免疫療法の耐性機序とレンバチニブへの期待

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: エーザイ株式会社

ランチョンセミナー5

変異蓄積と選択圧による治療残存細胞から耐性細胞への進化

モデレーター 各務 博 (埼玉医科大学国際医療センター 呼吸器内科)

演者 片山 量平 (がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部)

共催: MSD 株式会社

ランチョンセミナー6

がん創薬を促進する最新の研究ソリューション (タンパク質発現解析から3D培養まで)

モデレーター 多田 誠一 (株式会社スクラム)

演者 服部 徹 (株式会社スクラム)

共催: 株式会社スクラム

Year in Review 1

スプライシング異常を標的としたがん治療法開発の最新動向

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 吉見 昭秀 (国立がん研究センター 研究所 がん RNA 研究分野)

Year in Review 2

標的蛋白分解誘導薬の動向と展望

モデレーター 根東 攝 (中外製薬株式会社 メディカルアフェアーズ本部メディカルPHC 推進部)

演者 田中 実 (田辺三菱製薬株式会社)

Year in Review 3

細胞免疫療法の進展

モデレーター 片桐 豊雅 (国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所)

演者 北野 滋久 (公益財団法人がん研究会 有明病院 先端医療開発科)

Year in Review 4

エピゲノム創薬

モデレーター 松井 順二 (エーザイ株式会社 DHBL Discovery Generation Function)

演者 伊藤 昭博 (東京薬科大学 生命科学部)

State-of-the-Art Technology Seminar 1

超高感度質量分析法の応用による抗体医薬品糖鎖の定量評価

モデレーター 西尾 和人 (近畿大学医学部 ゲノム生物学)

演者 芳賀 淑美 (公益財団法人がん研究会 がんプレシジョン医療研究センター)

State-of-the-Art Technology Seminar 2

がんの治療に新元素合成で貢献

モデレーター 宮園 浩平 (東京大学大学院医学系研究科 病因・病理学専攻 応用病理学分野)

演者 羽場 宏光 (理化学研究所 仁科加速器科学研究センター 核化学研究開発室)

State-of-the-Art Technology Seminar 3

深層生成モデルが切り拓く新たな腫瘍微小環境研究

モデレーター 三森 功士 (九州大学病院別府病院 外科)

演者 島村 徹平 (東京医科歯科大学難治疾患研究所 / 名古屋大学大学院医学系研究科)

State-of-the-Art Technology Seminar 4

生体内合成化学治療

モデレーター 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)

演者 田中 克典 (東京工業大学 物質理工学院 応用化学系 / 理化学研究所 開拓研究本部)

シンポジウム1

日本発サイエンスの迅速な社会実装に向けて

モデレーター 間野 博行（国立研究開発法人国立がん研究センター 研究所）

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）

バックキャスト型シーズ開発の挑戦

○土原 一哉

国立がん研究センター 先端医療開発センター

日本初のマイクロRNA核酸医薬の社会実装への挑戦

○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

最新CAR-T細胞療法の進展と将来展望

○玉田 耕治^{1,2}

¹山口大学大学院医学系研究科免疫学講座

²山口大学細胞デザイン医科学研究所

「日本の産官学連携の課題」を踏まえた「日本型のイノベーション実装化」

○森下 大輔

Chordia Therapeutics株式会社

抗がん剤の審査等に係る最近のPMDAの動き

○柳沼 宏

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

シンポジウム2

女性科学者シンポジウム 発信しよう！

女性科学者の研究力

モデレーター 永澤 秀子（岐阜薬科大学創薬化学大講座 薬化学研究室）

後藤 典子（金沢大学がん進展制御研究所 分子病態研究分野）

EWS::FLI1のRNA安定制御に着目した核酸療法の開発

○河知 あすか、吉見 昭秀

国立がん研究センター がんRNA研究分野

近接細胞蛍光標識技術を用いた転移微小環境内でがん細胞と周辺細胞相互作用の解析

○峯岸 美紗^{1,2}、門之園 哲哉³、近藤 科江^{3,4}

¹理化学研究所 開拓研究本部

²京都大学 医生物学研究所

³東京工業大学 生命理工学院

⁴奈良工業高等専門学校

トリプルネガティブ乳癌においてMUC1-Cはクロマチン調節を介してインターフェロン経路の慢性活性化および治療抵抗性を制御する

○山下 奈真^{1,2}、森本 祥悠¹、伏見 淳¹、原武 直紀¹、

Long Mark³、Kufe Donald¹、上野 貴之²

¹ダナ・ファーマーがん研究所

²がん研有明病院 乳腺外科

³ロズウェル・パークがんセンター

がん微小環境を構成するCD8 T細胞の遊走制御に関わる新規ケモカイン受容体シグナル制御分子R1-15の同定

○遠田 悦子^{1,2,3}、寺島 裕也³

¹日本医科大学 研究部共同研究施設 形態解析研究室

²日本医科大学 解析人体病理学

³東京理科大学 生命医科学研究所

グリオーマニッシェ別がん幹細胞を標的とした新規治療薬の同定

○津田 真寿美^{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

3次元腫瘍-血管モデルによる血管内外浸潤ステップの可視化

○松永 行子

東京大学 生産技術研究所

T細胞を活性化する抗体医薬品の創製

○櫻井 実香^{1,2}

¹中外製薬株式会社 研究本部 バイオ医薬研究部

²中外製薬株式会社 TR本部 プロジェクト推進部

細胞内小胞輸送の阻害によるがん微小環境の制圧

○田中 美和

がん研究会 がん研究所 がんエピゲノムプロジェクト

シンポジウム3

新世代医薬品の展望

モデレーター 高橋 俊二（公益財団法人がん研究会有明病院 総合腫瘍科）

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）

Antibody drug conjugate (ADC) 開発の現況と展望

○清水 俊雄

和歌山県立医科大学医学部内科学第三講座（呼吸器内科・腫瘍内科）

2重特異性抗体開発の現況と展望

○安永 正浩

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

固形腫瘍を対象とした免疫細胞療法の開発と展望

○宮原 慶裕

三重大学大学院医学系研究科 個別化がん免疫治療学

タンパク質分解医薬品の開発の現状と展望

○出水 庸介

国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部

がん治療におけるmicroRNAのポテンシャル：化学修飾型microRNA-143リポプレックスの有効性に関する検証

○谷口 高平¹、有馬 純²、猪俣 陽介²、赤尾 幸博³

¹大阪医科薬科大学 トランスレーショナルリサーチ部門

²大阪医科薬科大学 一般・消化器外科学教室

³岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

シンポジウム4

産学連携シンポジウム

アカデミアシーズの橋渡し

モデレーター 秋永 士朗 (NANO MRNA 株式会社)
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 第1生物
活性研究部)

【スライドテンプレートの経緯】

本シンポジウムの特徴と開催様式について

芹生 卓 (医薬品開発能力促進機構
/APCER Life Sciences)

難治性がんを標的とした新たな治療戦略の開発

○中山 敬一
東京医科歯科大学 高等研究院

白血病細胞をオートファジー細胞死に導く葉酸修飾シ クロデキストリンの開発

○久保田 寧^{1,2}、星子 亨幹^{2,3}、弘津 辰徳⁴、木村 晋也²
¹埼玉医科大学総合医療センター 輸血部
²佐賀大学医学部内科学講座 血液・呼吸器・腫瘍内科
³佐賀大学医学部附属病院 臨床研究センター
⁴株式会社サイディン

アスタチン標識CD82抗体を用いた新規白血病治療法 の開発

○池添 隆之
福島県立医科大学 血液内科学講座

難治性悪性脳腫瘍の中性子捕捉療法薬剤の開発

○中村 浩之、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

既治療進行小細胞肺癌を対象とした6-メルカプトプリン とメトトレキサート併用の第I相医師主導治験

○田中 謙太郎^{1,2}、岡本 勇¹
¹九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野
²鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学

評価者 (コメンテーター)

江壽 正浩 協和キリン株式会社 研究本部 疾
患サイエンス第2研究所 主任研究員

安藤 宗稔 協和キリン株式会社 開発本部 開
発マネジメントオフィス マネー
ジャー

山本 暁彦 エーザイ株式会社 コラボレーシ
ョン&インキュベーション部 日本室
室長

渡辺 沙里 エーザイ株式会社 ディスカバリーコ
ンセプトバリデーションファンクシ
ョン デピュティヘッド 兼 デイジ
ーズバイオロジー部 部長

北川 麻弓 第一三共株式会社 創薬情報科学研
究所長

山本 昌司 第一三共株式会社 研究イノベーシ
ョン推進部 研究企画グループ長

入江 弘樹 中外製薬株式会社 トランスレーシ
ョナルリサーチ本部医科学薬理部

バイオマーカー戦略G グループマ
ネジャー

島田 芽衣 中外製薬株式会社 研究本部創薬薬
理第一研究部オンコロジー第二G
グループマネージャー

吉村 千穂子 大鵬薬品株式会社 第一研究所 所長

宮腰 均 大鵬イノベーションズ パートナー

森下 大輔 Chordia Therapeutics CSO

橋本 修一 株式会社カイオム・バイオサイエン
ス 創薬研究部 部長

柳生 茂希 株式会社A-SEEDS 代表取締役社長

塩原 梓 東京大学エッジキャピタルパートナ
ーズ プリンシパル

辻村剛志 京都大学イノベーションキャピタル
株式会社 投資部 マネージャー

二見 崇史 ANN VENTURES パートナー

ワークショップ1

免疫療法・細胞療法

モデレーター 早川 芳弘 (富山大学 和漢医薬学総
合研究所)

ER発現はホルモン受容体陽性乳がんにおける免疫チェ ックポイント阻害療法の新たな予測バイオマーカーに なりうる

○有馬 純^{1,3}、猪俣 陽介¹、谷口 高平²
¹大阪医科薬科大学 一般・消化器外科学教室
²大阪医科薬科大学 医学研究支援センター TR部門
³ロズウェルパークキャンサーセンター

非小細胞肺癌における複合免疫療法後のドセタキセル、 ラムシルマブ併用療法の検討：多施設共同前向き 観察研究

○片山 勇輝、澤田 凌、森本 健司、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

マルチペプチドワクチンIMA950と抗CD27アゴニ スト抗体verlilumabの併用療法は低悪性度神経膠腫にお 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

Fibrocyte分化を標的とした免疫排除克服への新規治 療探索

○三橋 惇志¹、荻野 広和¹、矢葺 洋平¹、
尾崎 領彦¹、軒原 浩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国立国際医療研究センター病院 呼吸器内科

代謝シフトによるがん細胞の免疫回避機構

○早川 芳弘¹、横山 悟²
¹富山大学 和漢医薬学総合研究所
²富山大学 薬学部 がん細胞生物学

ワークショップ2

がん幹細胞・不均一性

モデレーター 西谷 直之 (岩手医科大学薬学部 臨床薬学講座 情報薬科学分野)

膵がんにおけるROR1高発現tumor-initiating cellの機能解析と治療標的としての展望

○山崎 昌哉、石本 崇胤
公益財団法人がん研究会 がん研究所 発がん研究部

胃がんにおけるBET阻害剤を用いたALDH1A3陽性初期薬剤耐性細胞の標的化と腫瘍抑制

○李 珍^{1,2}、馬島 哲夫¹、清宮 啓之^{1,2}
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東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻

EGFR-TKI耐性EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者から得られた臨床検体における肺癌幹細胞マーカーの発現の検討

○竹本 真之輔¹、赤城 和優²、谷口 寛和²、松尾 緑³、迎 寛¹
¹長崎大学病院 呼吸器内科
²長崎大学病院 がん診療センター
³長崎大学病院 臨床研究センター

CAF由来の顆粒球コロニー刺激因子GCSFは、トリプルネガティブ乳がんの腫瘍形成と転移に関与する

○竹内 康人^{1,2}、村山 貴彦¹、張 華姿¹、矢野 正雄³、田辺 真彦⁴、太田 哲生⁵、多田 敬一郎⁶、洲崎 悦生⁷、平田 英周¹、池田 和博⁸、堀江 公仁子⁸、井上 聡⁸、岡本 康司⁹、東條 有伸¹⁰、後藤 典子^{1,2}
¹金沢大学 がん進展制御研究所 分子病態研究分野
²金沢大学 新学術創成研究所
³南町田病院 外科
⁴東京大学 乳腺内分泌外科
⁵金沢大学 消化器・腫瘍・再生外科学
⁶日本大学医学部 乳腺内分泌外科学分野
⁷順天堂大学医学研究科 生化学システム医科学
⁸埼玉医科大学 ゲノム応用医学
⁹帝京大学 先端総合研究機構 健康科学研究部門
¹⁰東京大学 医科学研究所 分子療法分野

ヒト乳がんT47D細胞の血管擬態はangulin-1/LSR1により抑制される

○吉岡 佑馬¹、大石 智一^{2,3}、立田 大輔²、中島 みなみ¹、川田 学²、清水 史郎¹
¹慶應義塾大学 理工学部 応用化学科
²微生物化学研究所 第1生物活性研究部
³微生物化学研究所 沼津市所

ワークショップ3

核酸医薬・ペプチド創薬・タンパク質分解創薬

モデレーター 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)

がん抑制因子の持続的抑制活性を利用したBIG3-PHB2相互作用標的ペプチド創薬

○吉丸 哲郎^{1,2}、松下 洋輔^{1,2}、内山 圭司^{1,2}、片桐 豊雅^{1,2}
¹医薬基盤・健康・栄養研究所 医薬基盤研究所
²徳島大学 先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野

BRAF阻害剤の感受性に影響を与えるlong non-coding RNAの網羅的スクリーニング

○加藤 俊介
順天堂大学 大学院 医学研究科 臨床腫瘍学

口腔扁平上皮癌における microRNA-1260aの発現機能解析

○白井 博之、中城 公一、徳善 紀彦、雑賀 将斗、内田 大亮
愛媛大学大学院医学系研究科口腔顎顔面外科学講座

PRDM14分子を標的とする革新的siRNA医薬による難治性乳がんの治療法開発

高橋 俊二
公益財団法人がん研究会有明病院 総合腫瘍科

多量体型チロシンキナーゼFerを標的とした阻害剤の開発

○小根山 千歳¹、衣斐 寛倫²、田口 歩³
¹愛知県がんセンター研究所 腫瘍制御学分野
²愛知県がんセンター研究所 がん標的治療TR分野
³愛知県がんセンター研究所 分子診断TR分野

ワークショップ4

腫瘍微小環境によるがん制御

モデレーター 片桐 豊雅 (国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所)

乳がん細胞の持続的小胞体ストレス下での増殖に必須なO型糖鎖修飾を介したIRE1恒常的活性化機構を標的とした新たな治療戦略

○内山 圭司^{1,2}、吉丸 哲郎^{1,2}、松下 洋輔²、片桐 豊雅²
¹徳島大学 先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野
²医薬基盤・健康・栄養研究所 医薬基盤研究所

ZBTB2はp53変異型がん細胞の悪性形質をHIF-1依存的に誘導する

○原田 浩^{1,2}
¹京都大学大学院生命科学研究科がん細胞生物学
²京都大学大学院生命科学研究科附属放射線生物研究センター

膠芽腫における阻害剤併用スクリーニングと新規分子標的の同定

○黄 天懿^{1,2}、小池 清恵¹、片山 量平^{1,2}、高木 聡¹
¹公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部
²東京大学 大学院新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻

空間的オミックス解析を用いた肝細胞癌の腫瘍微小環境におけるACSL4発現の役割の解明

○利田 賢哉、伊藤 心二
九州大学大学院 消化器・総合外科

運動による臓器連関を介した肝がん抑制機構の解明

○山岸 良多¹、ヴトゥンフェン²、大谷 直子¹
¹大阪公立大学大学院医学研究科病態生理学
²大阪市立大学大学院医学研究科病態生理学

ワークショップ5

EGFR変異・活性化の治療抵抗性への関わり

モデレーター 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）

EGFR変異陽性肺がんにおけるOsimertinib+ONO-7475初期併用治療の抵抗性機構解明と克服法開発

○中邨 亮太¹、康廣 とも子²、小崎 龍平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小野薬品工業株式会社 水無瀬研究所 オンコロジー研究センター

EGFR変異肺癌の髄膜癌モデルにおけるARID1A変異によるOsimertinib耐性と克服治療法の確立

○福田 康二^{1,2}、竹内 伸司^{1,2}、南條 成輝³、矢野 聖二³
¹金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科
²金沢大学ナノ生命科学研究所
³金沢大学医薬保健研究域医学系呼吸器内科学

染色体不安定性に伴う腫瘍免疫に依存したEGFR変異陽性肺癌のEGFR阻害剤耐性について

○米阪 仁雄¹、坂井 和子²、廣谷 賢志³、明松 隆志⁴、西尾 和人²
¹近畿大学医学部腫瘍内科
²近畿大学医学部ゲノム生物学
³第一三共株式会社 早期臨床開発部
⁴第一三共株式会社 ディスカバリー・リサーチラボラトリー-I

EGFR変異陽性肺がんにおけるLazertinib初期抵抗性の克服を目指した基礎的検討

○山田 忠明、松井 遥平
京都府立医科大学大学院呼吸器内科学

脱リン酸化酵素を介したEGFR活性化に起因するKRASG12C阻害剤耐性の克服

○金村 宙昌¹、鈴木 慎一郎¹、坂井 和子²、西尾 和人²、中川 和彦¹、米阪 仁雄¹
¹近畿大学 医学部 内科学教室腫瘍内科部門
²近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室

ワークショップ6

新規スクリーニング系による治療薬開発

モデレーター 内藤 幹彦（東京大学大学院薬学系研究科 タンパク質分解創薬社会連携講座）

低分子化合物を用いたc-Mycを標的とする合成致死スクリーニング

○山崎 洋子¹、大庭 俊一¹、小野寺 威文¹、川田 学²、百瀬 功¹
¹微生物化学研究所 沼津支所
²微生物化学研究所 第一生物活性研究部

MYCNアンチセンス遺伝子産物NCYMを標的にしたがん治療薬開発

○末永 雄介¹、山本 清義¹、中谷 一真¹、武藤 大将¹、筆宝 義隆^{1,2}
¹千葉県がんセンター 研究所 進化腫瘍学研究室
²千葉県がんセンター 研究所 精密腫瘍モデル研究室

前立腺癌検体を用いた長期初代培養モデルの開発：個別・層別化治療標的探索の新しいツール

○猪子 誠人^{1,2}
¹愛知医大・医・病理
²愛知県がんセンター研究所 がん予防研究分野

冬虫夏草類の培養液を用いた抗がん剤in vivoスクリーニング系の構築

○大石 智一^{1,2}、安達 勇光²、大庭 俊一²、吉田 潤次郎¹、立田 大輔¹、川田 学¹
¹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
²微生物化学研究会 微生物化学研究所 沼津支所

ショウジョウバエ表現型スクリーニングによる膵管がん新規治療標的の同定

○園下 将大
北海道大学 遺伝子病制御研究所

ワークショップ7

治療抵抗性とその克服

モデレーター 衣斐 寛倫（愛知県がんセンター研究所 がん標的治療トランスレーションリサーチ分野）

患者由来大腸がん細胞におけるタンキラーゼ阻害剤感受性予測マーカーAPC/PIK3CA変異および活性化型β-cateninの同定

○馬島 哲夫¹、村松 由起子¹、森野 峻^{1,2}、中村 彩音^{1,3}、片山 量平^{2,4}、清宮 啓之^{1,2,3}
¹がん研・化療セ・分子生物治療
²東大・院・新領域・メディカル情報生命
³明治薬科大・院・生命創薬科学
⁴がん研・化療セ・基礎

ALK陽性肺癌におけるAXL/GAS6を介したALK阻害薬耐性機構

○内海 太裕^{1,3}、内堀 健²、西尾 誠人²、岡本 勇³、片山 量平¹

¹公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部

²公益財団法人がん研究会 有明病院 呼吸器内科

³九州大学大学院医学研究院 呼吸器内科学分野

細胞内KRAS局在の変化によるKRAS阻害薬初期耐性機構

○丸山 航平¹、片山 量平^{1,2}

¹公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部

²東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻

KRAS-G12C遺伝子変異陽性非小細胞肺癌におけるAXLシグナル活性化を介した初期治療抵抗性機構の解明

○森本 健司¹、平井 聡一¹、片山 勇輝¹、堀中 真野²、酒井 敏行²、矢野 聖二³、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金沢大学医薬保健研究域医学系 呼吸器内科学

KRAS変異陽性肺癌における新規RAF/MEK阻害薬とFAK阻害薬併用治療の有効性についての検討

○吉村 彰紘^{1,2}、堀中 真野¹、山田 忠明²、酒井 敏行¹

¹京都府立医科大学大学院医学研究科 創薬医学

²京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学

ワークショップ8

薬剤耐性・感受性

モデレーター 井上 正宏（京都大学大学院医学研究科クリニカルバイオリソース研究開発講座）

大腸がんオルガノイドにおける化学療法後のDTP再増殖のエピジェネティック制御

○Coppo Roberto、井上 正宏

京都大学大学院医学研究科クリニカルバイオリソース研究開発講座

非小細胞肺癌においてNECTIN4は細胞表面CD155の発現増加を介して腫瘍免疫を制御する

○水崎 俊、米嶋 康臣、岩間 映二、岡本 勇

九州大学 大学院医学研究院 呼吸器内科学分野

脳脊髄液腫瘍由来DNA (CSF-tDNA) を用いたEGFR変異肺癌中枢神経系転移における治療最適化

○南條 成輝、矢野 聖二

金沢大学附属病院 呼吸器内科

骨髄異形成症候群におけるアザシチジンの治療効果はALOX12遺伝子発現と緊密に関連する

○松本 太一¹、村上 雄一¹、吉田 奈央²、

勝地 大介¹、金澤 久遠¹、小野 眞弓³、桑野 信彦¹

¹聖マリア研究センター 基礎医学研究ユニット

²聖マリア病院 血液内科

³聖マリア学院大学 大学院看護学 研究科創薬腫瘍科学

ドラッグデリバリー技術リポソームによるがん分子標的薬への応用

○森 幹永、吉野 雄大、中谷 俊幸

富士フイルム株式会社 バイオサイエンス&エンジニアリング研究所

ワークショップ9

ゲノム・エピゲノム制御とがん

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）

DNAメチル化阻害薬によるウイルス由来のマウス自然発がんに対するがん予防効果

○山本 雄大^{1,2}、渡邊 達郎²、倉橋 祐樹^{2,3}、嬉野 博志^{1,2}、川副 和紀^{1,2}、城戸口 啓介^{1,2}、蒲池 和晴^{1,2}、木村 晋也^{1,2}

¹佐賀大学 医学部 血液呼吸器腫瘍内科

²佐賀大学 医学部 創薬科学共同研究講座

³大原薬品工業

DNAメチル化プロファイリングによる腫瘍起源の分類

○西尾 和人、デベラスコ マルコ、坂井 和子、

倉 由吏恵

近畿大学 医学部 ゲノム生物学

ALK陽性未分化大細胞リンパ腫に対するアレクチニブとDNA脱メチル化剤の併用効果

○川副 和紀¹、渡邊 達郎¹、吉田 奈央¹、山本 雄大¹、倉橋 祐樹²、城戸口 啓介¹、嬉野 博志¹、蒲池 和晴¹、木村 晋也¹

¹佐賀大学医学部

²大原薬品工業

経口脱メチル化剤（OR-2100）は高悪性度B細胞性リンパ腫（Double hit lymphoma）の増殖を抑制する

○城戸口 啓介^{1,2}、山本 雄大¹、倉橋 祐樹^{1,2}、

渡邊 達郎²、木村 晋也^{1,2}

¹佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科

²佐賀大学医学部 創薬科学共同研究講座

SMARCB1欠損がんにおける複数因子同時阻害法を用いた合成致死標的の同定

○佐々木 麻里子、萩原 秀明

国立がん研究センター研究所

ワークショップ10

発がん機構・がん遺伝子・がん抑制遺伝子I

モデレーター 野口 耕司（東京理科大学薬学部 薬学科）

胃がん全ゲノム解析による染色体外DNA解析

○柴田 龍弘^{1,2}

¹東京大学 医科学研究所 ゲノム医科学分野

²国立がん研究センター研究所 がんゲノミクス研究分野

APC変異細胞は染色体異常を起こしてがん化能を獲得する

○川崎 善博^{1,2,3}

¹理化学研究所 生命機能科学研究センター

²東京大学 定量生命科学研究所

³関西医科大学 附属光免疫医学研究所

TGF-βによるclaudin4遺伝子発現制御機構の解析

○高橋 光花¹、中野 なおこ¹、鯉沼 代造²、

宮園 浩平^{3,4}、伊東 進¹、田代 悦^{1,4}

¹昭和薬科大学 生化学研究室

²東京大学大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学分野

³東京大学大学院医学系研究科 応用病理学

⁴理化学研究所生命医科学研究センター がん浸潤・転移研究チーム

大腸癌PARD6B-MYC axisを介した癌悪性形質の制御機構の解明

○廣瀬 皓介、増田 隆明、渋谷 祥平、三森 功士

九州大学病院別府病院 外科

小胞体ストレス下におけるHER3の発現制御を介したHER2シグナル抑制機構

○大塚 美紅^{1,2}、岡本 有加^{1,2}、富田 章弘^{1,2}

¹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

²東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻

ワークショップ11

がんの浸潤・転移

モデレーター 櫻井 宏明 (富山大学学術研究部薬学・和漢系 がん細胞生物学)

新規p53標的遺伝子ID3は肺がん転移を抑制する

○長坂 真衣^{1,2}、片山 量平¹、井上 靖道²

¹公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部

²名古屋市立大学 大学院薬学研究科 細胞情報学

CAFによって誘導される膀胱がん細胞のSUSD2はintegrin経路を制御してがん細胞の浸潤能を増強する

○吉田 潤次郎¹、百瀬 功²、大石 智一^{1,2}、

大庭 俊一²、立田 大輔¹、川田 学¹

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

Luminal乳がん骨転移におけるc-junの機能解析

○中山 淳^{1,2}、仙波 憲太郎²

¹大阪国際がんセンター研究所 腫瘍増殖制御学部

²早稲田大学 先進理工学部 生命医科学科

TGF-β経路はCSRP2の発現を介してデスモイド腫瘍の形成を促進する

○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)

RSK-EphA2経路の非定型的活性化におけるストレス応答キナーゼp38とMK2の寄与

○周 越¹、横山 悟¹、矢野 聖二²、櫻井 宏明¹

¹富山大学 大学院総合医薬学研究科 がん細胞生物学

²金沢大学 医薬保健研究域医学系 呼吸器内科学

ワークショップ12

発がん機構・がん遺伝子・がん抑制遺伝子II

モデレーター 筆宝 義隆 (千葉県がんセンター研究所)

GGCTの阻害はc-Metの発現抑制を介してがん抑制遺伝子RBを活性化し、がん細胞の増殖を抑制する

○谷口 恵香¹、堀中 真野¹、中田 晋²、酒井 敏行¹

¹京都府立医科大学 医学研究科 創薬医学

²京都薬科大学 臨床腫瘍学分野

FGFRシグナル伝達の不活性化を介したダブルネガティブ前立腺癌に対するRUNXファミリーの包括的制御戦略

○増田 達哉¹、渡部 隆義¹、尾崎 俊文¹、杉山 弘²、上久保 靖彦¹

¹千葉県がんセンター研究所 発がん制御研究部

²京都大学高等研究院 物質-細胞統合システム拠点

扁平上皮癌におけるp63を標的とするがん分子標的薬治療の探索

○六代 範¹、大和田 竜司¹、矢澤 理麻¹、

中嶋 理名¹、鈴木 佑香¹、毛利 彩華¹、調 憲²

¹群馬大学大学院医学系研究科

²群馬大学附属病院総合外科センター

MYCN 遺伝子座におけるOCT4結合阻害はORFドミナンス高値を示すRNAの発現低下を伴う神経芽腫細胞死を誘導する

○中谷 一真^{1,2}、筆宝 義隆^{1,2,3}、末永 雄介²

¹千葉大学医学薬学府

²千葉県がんセンター・進化腫瘍学研究室

³千葉県がんセンター・精密腫瘍モデル研究室

γ-aminobutyric acid (GABA)による乳がん発生の抑制

○伊東 潤二、田中 直、戸井 雅和

京大院・医・乳腺

ワークショップ13

新規抗がん物質とその作用機序

モデレーター 掛谷 秀昭 (京都大学大学院薬学研究科創発医薬科学専攻 システムケモセラピー (制御分子学) 分野)

制がん性グアニン四重鎖リガンドによるアルギニンメチル基転移酵素CARM1の発現抑制

○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 工学研究院生命機能科学

スプライシング阻害剤が抗がん活性を発揮するメカニズムの解析

- 甲斐田 大輔
富山大学 医学部

新規CDK阻害剤Azalamestarin 4による細胞選択的な抗がん分子機序の解析

- 大橋 愛美¹、福田 勉²、岡村 睦美¹、西谷 直之³、
旦 慎吾¹
¹公益財団法人がん研究会・がん化療セ・分子薬理
²長崎大・工・物質科学・有機生命化学
³岩手医科大・薬・臨床薬学・情報薬科学

骨髄異形成症候群における血小板減少症治療薬の探索・同定

- 小林 大貴¹、林 嘉宏^{1,2}、吉田 稔³
¹東京薬科大学 生命科学部 腫瘍医学研究室
²立命館大学 薬学部 腫瘍病態制御学研究室
³理研環境資源科学研究センター ケミカルゲノミクス研究グループ

がん幹細胞を標的としたレノレマイシンの同定・作用機序

- 池田 拓慧¹、井本 正哉²、掛谷 秀昭¹
¹京都大学大学院 薬学研究科
²順天堂大学大学院 医学研究科

ワークショップ14

腫瘍増殖・細胞死の制御

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）

転写因子SOX10は核内受容体RXR γ の発現調節を介してメラノーマの増殖を制御する

- 石塚 葉奈、周 越、櫻井 宏明、横山 悟
富山大学 大学院総合医薬学研究科 がん細胞生物学

新規イオンクラスターAg5による細胞死誘導メカニズムの解明

- 鎌田 諒¹、曾我 朋義²、大橋 紹宏¹
¹国立がん研究センター 先端医療開発センター 共通研究開発分野
²慶應義塾大学 先端生命科学研究所

活性化がん遺伝子によるシスチン/システイン代謝制御とフェロトーシス感受性

- 野田 智幹^{1,2}、白濱 仁深¹、富田 章弘^{1,2}
¹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
²東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻

クルクミンアナログPGV-1およびCCA1.1はMYCN増幅神経芽腫においてJNKを介したアポトーシスを誘導する

- ザルフィン ウミ¹、中谷 一真¹、武藤 大将¹、
筆宝 義隆^{1,2}、末永 雄介¹
¹千葉県がんセンター 研究所 進化腫瘍学研究室
²千葉県がんセンター 研究所 精密腫瘍モデル研究室

トリプルネガティブ乳癌におけるStimulator of Interferon Genes発現の予後への影響

- 前田 哲代、山下 奈真、上野 貴之
がん研究会有明病院 乳腺センター

ワークショップ15

代謝制御と発がん

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）

アミノ酸欠乏環境で高発現するがん特異的代謝遺伝子の発現制御機構の解明

- 小野寺 威文¹、大庭 俊一¹、川田 学²、百瀬 功¹
¹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
²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

肺がん細胞株におけるグルタミンアゼ阻害剤とシスプラチンとの合成致死機構の解析

- 岡本 有加、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

成人T細胞白血病/リンパ腫の発がんにおけるアミノ酸輸送体SLC7A5の過剰発現の意義

- 渡邊 達郎¹、倉橋 祐樹^{1,2}、蒲池 和晴^{1,3}、山本 雄大³、川副 和紀^{1,3}、末岡 榮三朗⁴、木村 晋也^{1,3}
¹佐賀大学 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

NASH由来肝細胞癌におけるクッパー細胞糖代謝変化の検証

- 猪俣 陽介¹、谷口 高平²、有馬 純¹、赤尾 幸博³
¹大阪医科薬科大学 一般・消化器外科学教室
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

癌予後マーカーの開発と高感度化へ資する独自抗体について

- 本間 美和子
福島県立医科大学 医学部 生体物質研究部門

ワークショップ16

イメージング・新規創薬標的

モデレーター 清水 史郎（慶應義塾大学理工学部 応用化学科）

近赤外光免疫療法の効果モニタリングのための造影超音波イメージング；マイクロサイズのEPR効果の発見

- 佐藤 和秀^{1,2,3}
¹名古屋大学大学院医学系研究科
²最先端イメージング分析センター／医工連携ユニット
³名古屋大学高等研究院

FOXO3a局在のイメージング化によるがん細胞増殖阻害物質violaceoid Fの単離と作用機作解析

○渡辺 信元¹、室井 誠¹、吉田 稔²、長田 裕之^{1,3}

¹理研環境資源科学研究センター化合物リソース開発研究ユニット

²理研環境資源科学研究センターケミカルゲノミクス研究グループ

³静岡県立大薬学部

膠芽腫治療薬としてのLPAR1アンタゴニストの可能性

○高木 聡¹、小池 清恵¹、竹本 愛¹、片山 量平^{1,2}

¹公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部

²東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻

トリプルネガティブ乳癌におけるグルタミン代謝のマスターレギュレーター、膜内在型プロテアゼRHBDL2の創薬開発

○松下 洋輔^{1,2}、小松 正人²、吉丸 哲郎²、片桐 豊雅^{1,2}

¹医薬基盤・健康・栄養研究所 生体機能分子制御プロジェクト

²徳島大学 先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野

オートファジーに着目した膵癌におけるZKSCAN3の機能解析

○野々山 敬介、松尾 洋一、村瀬 寛倫

名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器外科学



基調講演 次世代のがん分子標的治療薬に向けて

モデレーター 吉田 稔 (国立研究開発法人理化学研究所／
東京大学 大学院農学生命科学研究科)
演 者 大和 隆志 (エーザイ株式会社)

東京有明で開催された第28回学術集会の基調講演の講演者は、エーザイ株式会社・常務執行役・大和隆志先生にお引き受け頂きました。

大和先生は東京大学大学院薬学系研究科博士課程を修了後、1991年にエーザイ株式会社入社、筑波研究所探索研究部合成グループに配属され、新規抗がん剤の探索合成に従事されました。その後、1996年～1998年にかけて米国ハーバード大学のStuart L. Schreiber教授の主宰するケミカルバイオロジー研究室において客員博士研究員として研究に従事されました。具体的には、トリコスタチンAの標的であり、Schreiberらによって初めてクローニングされたヒストン脱アセチル化酵素の新規阻害剤や腫瘍性海洋天然物の作用機序に関するものでした(図1)。当

時、Schreiber教授を中心に、天然物など興味深い生物活性の元となる標的分子を同定するChemical Geneticsが新たな研究分野として勃興しつつありました。同時期に日本の製薬企業や大学からケミカルバイオロジー研究を志す若者が集まっており、皆さんいずれは帰国して自らの化合物の標的の同定を進めたいと考えていました。例えば、中島秀典氏(当時藤沢薬品工業)はFR901464、大和先生は抗腫瘍性インドールホルホンアミドでした。この時の体験と人脈がその後の大和先生の研究開発の方向性を決定づけたとこのことです。帰国後は一貫して、このケミカルバイオロジーを基盤とした医薬品創製と事業開発を担当されてきました。

- 1986～1991: 放線菌由来抗腫瘍性抗生物質プレオマイシン類に関する研究
- 1991～1996: 細胞周期G1期阻害剤E7070(インディスラム)、ならびに血管新生阻害剤E7820の探索研究と臨床導入
- 1996～1998: ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、ならびに腫瘍性海洋天然物エクテナサイジン類に関する基礎研究
- 1998～2007: 放線菌由来抗腫瘍性天然物ブラジエノライド類誘導体E7107の分子標的と作用機序の解明(スプライシング因子SF3B1に結合するスプライシングモジュレーター)、および臨床導入
- 2009～:
 - 1) 抗腫瘍性海洋天然物ハリコンドリノB類縁体マイクロチューブルダイナミクス阻害剤エリブリン、ならびにマルチキナーゼ阻害剤レンパチニブに関する臨床開発、社外提携、および薬事承認取得
 - 2) ヒストンメチル基転移酵素EZH2阻害剤タゼメトスタット、ならびにデニロイキンジフチクス(遺伝子組換え)に関する臨床開発、社外提携、および薬事承認取得
 - 3) E7070(インディスラム)ならびにE7820の分子標的と作用機序の解明(ユビキチンE3リガーゼサブユニットDCAF15に結合しスプライシング因子RBM39を選択的に分解するモレキュラーグルー型プロテインデグラダー)、および社外共同研究と医師主導治験の推進
- 2021～: 上記薬剤に加え、エリブリンをペイロードとする抗体薬物複合体やタンパク質間相互作用阻害中分子薬など、新規モダリティに関する探索研究、臨床開発、および他社提携

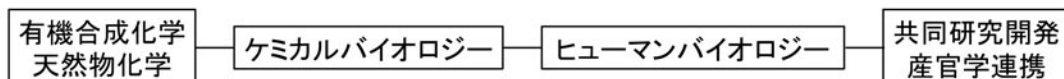


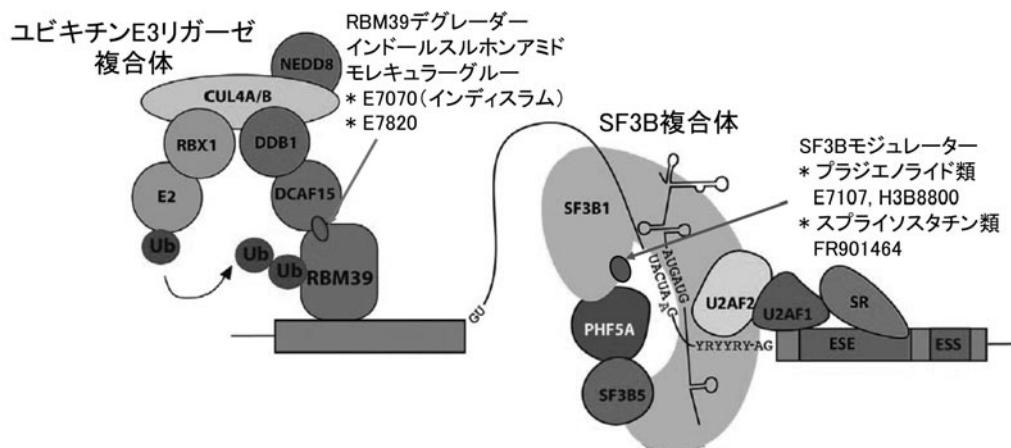
図1 研究歴とカバーする領域

ご講演では、自己紹介のあと、抗がん剤開発におけるエーザイのユニークな取組とその成功例を紹介されました。まず、ハーバード大学岸先生らが全合成に成功した抗腫瘍海洋天然物ハリコンドリンBの右半分に活性の本体があることが分かり、その部分を合成して新たな抗がん剤エリブリンを創製し、実用化した話です。エリブリンを合成するには60行程以上もの合成と精製が必要となることから、医薬品としての事業化は非常識、といわれていたにもかかわらず、実際には何ら問題なく実現できたことを挙げ、常識にとらわれない開発姿勢の必要性を述べられました。また、経口マルチキナーゼ阻害剤レンバチニブについても、腫瘍増殖と血管新生に関連する複数のキナーゼを選択的かつ絶妙のバランスで阻害するという理想的な活性をもち、キナーゼ阻害様式も新規なものでした。どちらの薬剤開発も世界初のものであり、ともに日本薬学会創薬科学賞に輝いています。

大和先生がSchreiber研で磨いたケミカルバイオロジーの強みが遺憾なく発揮されたのは、プラジエノライド類緑化合物の標的特定とスプライシングモジュレーターの抗がん剤としての可能性を示した研究でしょう（図2）。プラジエノ

ライドの光親和性結合プローブを用いて特定した標的分子はスプライシング因子であるSF3Bでした。偶然、同時期中島秀典氏のFR901464の標的も筆者らとの共同研究によりSF3Bだとわかり、論文はNature Chemical Biology誌の同号に同時掲載ということになりました。以後、スプライシング制御は新たな抗がん剤の標的として注目を集めるようになります。

大和先生のスプライシング因子との出会いは、さらなる奇遇を生み出していきます。大和先生のライフワークとも言えるE7070（インディスラム）やE7820といった抗腫瘍性インドールスルホンアミドの標的分子は、ユビキチンリガーゼ複合体基質認識サブユニットであるDCAF15であり、DCAF15にインドールスルホンアミドが結合するとそのユビキチンリガーゼ活性を修飾してスプライシング因子RBM39をネオ基質として分解するという驚くべきものでした（図2）。これは、セレブロン（CRBN）に結合してユビキチンリガーゼの基質特異性を変化させるサリドマイドに次ぐ第2例目のE3モジュレーターということになり、インドールスルホンアミドはサリドマイド同様、分子糊として働くものだったのです。昨年度の本会の基調講演では、サリドマ



ドラッグディスカバリーにおけるセレンディピティー
夢、挑戦、出会い、共感に導かれた運命の巡り合わせ

図2 mRNAスプライシングを変調させる分子標的薬

イドの標的としてCRBNを見いだした半田先生にお願いしたところでしたが、第2例目も日本人による成果であったことは、大いに誇るべきことだと思います。同時に、大和先生は、3例目、4例目もあり得ることを強調されており、DCAFには数十のファミリータンパク質分子が存在することから、今後、新たな創薬標的の重要な資源となることが期待されます。

大和先生のご講演は、一貫してケミカルバイオロジー研究の重要性を熱く語られるものでした。同時に人との出会いと運命に導かれるような偶然の重要性にも触れられ、心に強く残る講演でした。製薬企業の中で多くの人々が関わった研究開発であるものの、それぞれ素晴らしい成功を収めた本質的な要因は、大和先生の「個性」に尽きると感じました。

以上、本学術集会の初日の基調講演として素晴らしい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。



特別講演

特別講演 DXで目指す創薬イノベーション

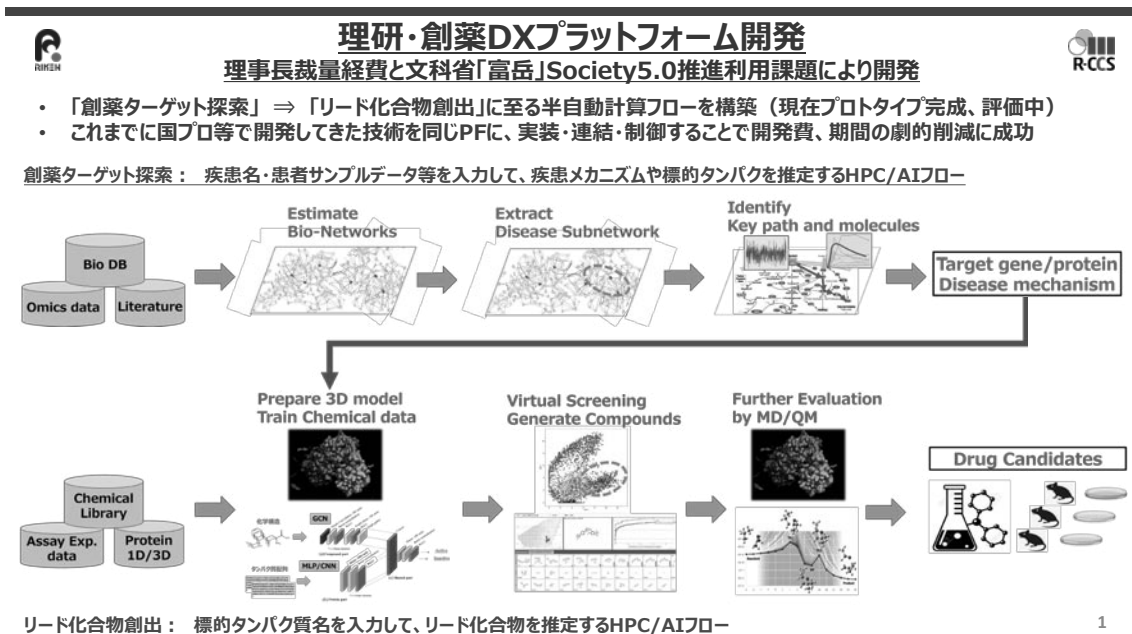
モデレーター 藤田 直也 (公益財団法人がん研究会
がん化学療法センター)

演者 奥野 恭史 (京都大学大学院医学研究科/
理化学研究所計算科学研究センター)

学術集会3日目の午後に、京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系専攻 ビッグデータ医科学分野 教授で理化学研究所 計算科学研究センター HPC/AI 駆動型医薬プラットフォーム 部門長も兼務されている奥野恭史先生から特別講演をしていただきました。本学術集会を開催するにあたり、今後の創薬における未来予想図を示していただけるような講演もぜひ企画したいと考えておりました。その中で、そのような講演をしていただける先生は奥野先生をおいて他にいないと考えていたこともあり、共同研究の縁を頼りに、一年以上前に特別講演を依頼させていただきました。奥野先生は日本学術会議の会員を2023年より務められ、第二部会の幹事としての活動が多岐に渡り多忙を極めていらっしゃる、本学術集会でご講演いただけたことは本当に幸いでした。

奥野先生は、食創会という小泉純一郎 元総理大臣が会長を務めている会が毎年表彰している「安藤百福賞」の大賞を2023年に受賞されております。また、それ以前にも文部科学大臣表彰の科学技術賞や日本オープンイノベーション大賞の厚生労働大臣賞なども受賞されており、High Performance Computer (HPC) とAI においては日本の第一人者です。特にHPC/AIを創薬に応用すべく技術開発を続けられており、その内容を中心に講演いただきました。

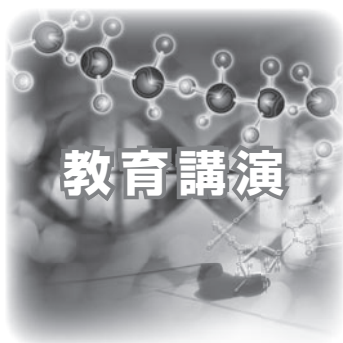
奥野先生が講演の中で特に強調されていたのは、真偽が定かでないものも含め、様々なAIが開発できたと喧伝されている現状にはありますが、ある条件に特化して開発されたAIをすぐに創薬へと応用していくのは難しいという点です。実際、創薬プロセスには、標的探索からADMET、cDX推定、臨床開発プロトコール作成など様々なステ



ップが存在し、こうした創薬における上流から下流に至る各ステップのAI技術を統合していくというデジタルトランスフォーメーション（DX）の研究開発が重要であることを強調されていました。創薬の将来展望に関する奥野先生の特別講演に圧倒され、大いに刺激を受けました。学会に参加した産学官の関係者にとっても、創薬の将来像の一端を垣間見る機会になったと思います。

AIが関与していくようになる今後の創薬において、それぞれの立場がどのような役割を果たしていくべきなのかを考える良い機会になったのかと思います。紙面を借りまして、改めて奥野先生に感謝申し上げます。





教育講演 1

酵素活性の活用による新たながんセラノスティクス 医療の創製

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

演 者 浦野 泰照 (東京大学 大学院薬学系研究科/
東京大学 大学院医学系研究科)

学会初日、フラッシュトーク、基調講演に続き、東京大学の浦野泰照博士から、イメージング技術開発とその医療応用に関する教育講演を賜りました。

浦野博士は、1990年に東京大学薬学部卒業後、1995年に同大学院博士課程を修了され、博士(薬学)を取得されています。1997年に東京大学大学院薬学系研究科助手、2005年に東京大学大学院薬学系研究科准教授を経て、2010年に東京大学大学院医学系研究科生体情報学分野教授(2014-兼務)、2014年に東京大学大学院薬学系研究科薬品代謝化学教室教授に就任されています。すなわち、浦野博士は、東京大学の大学院薬学系研究科教授と大学院医学系研究科教授を兼任されている大谷翔平ばりの二刀流研究者であります。

浦野博士は、これまでに、全く新たな化学ベースの光機能性プローブの論理的精密設計法を確立し、さまざまな培養細胞や動物個体の中の生きた細胞や分子を画像化・解析する新規光機能性プローブ群の開発を行ってこられました。さらに、独自に開発してきた蛍光プローブライブラリーを新鮮臨床検体に適用してライブイメージングすることによって、がん細胞で亢進している酵素活性を発見し、臨床応用可能な迅速蛍光イメージング技術を開発してこられました。最近では、新たな各種加水分解・酸化還元酵素活性検出蛍光プローブ群を合成し、これまでにない革新的ながん可視化技術の開発を目指されています。

本教育講演では、これまでの光機能性プローブ

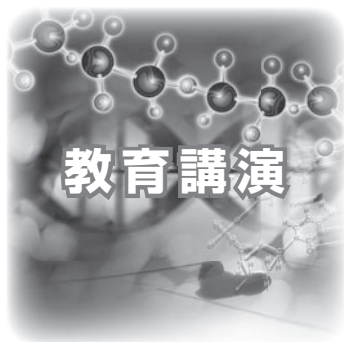
開発の歴史から、最新の知見まで、世界をリードする最新化学に基づくプローブ開発事例、およびその医療応用、すなわち革新的ながん診断と治療に関する最新の成果を紹介していただきました。

具体的には、1000種類近くの蛍光プローブライブラリーを構築し、これを新鮮臨床検体へと適応することで、患者毎のがん部位に特異的なバイオマーカー酵素活性を発見し、これに基づき外科・内視鏡手術時に精確かつ迅速にがん部位を同定する技術、さらにはそのバイオマーカーを活用したがん選択的光治療技術、プロドラック型抗がん剤の開発を紹介していただきました。

バイオマーカー酵素活性の関しては、ご講演の中で、「従来の弱点を攻めるがん治療ではなく、独自の視点で、がんの特徴をつかんで攻めるがん治療を目指したい」とおっしゃっていたのは印象深かったです。

また、上記で構築した蛍光プローブ群に対して各種がん細胞が示す応答パターンは、その細胞の代謝活性面での特徴を示しているため、将来的には、各種抗がん剤の有効性との相関をAI解析することで、特定の抗がん剤が高い効果を示す細胞に共通するプローブ応答パターンを明らかにし、これに基づく、最適な抗がん剤選択を可能とする新たな個別化医療技術の確立も可能という夢のあるお話もお聞かせいただきました。

以上、浦野泰照博士に、本学術集会の初日の教育講演として素晴らしい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、浦野博士の益々のご活躍を祈念し、講演内容をまとめとさせていただきます。



教育講演 2

セルオミクス技術の発展と医学生物学応用

モデレーター 矢野 聖二 (金沢大学 医薬保健研究域医学系
呼吸器内科学)

演者 洲崎 悦生 (順天堂大学 大学院医学研究科
生化学・生体システム医科学/
理化学研究所生命機能科学研究センター
合成生物学研究チーム)

本セッションでは洲崎教授から最新の細胞の網羅的解析技術であるセルオミクス (cell-omics) 技術が紹介された。まず、本来3次元的な構造を持つ生体組織を3次元のまま観察するために開発されたCUBIC (Clear, Unobstructed Brain/Body Imaging Cocktails and Computational Analysis) 法が紹介された。CUBIC法は、世界最高性能の組織透明化 (図1)、3次元組織染色、高速ライトシート顕微鏡観察、臓器スケールの細胞ネットワーク情報解析を組み合わせた技術で、cmオーダーの臓器の染色と1細胞解像度の3次元イメージングを可能とした。本技術により、たとえば腫瘍組織を含むマウス脳全体の血管を染色して観察することが可能となり、正常組織と腫瘍組織では血管の性状が大きく異なることが容易に理解されるなど、臓器あるいは腫瘍の全貌の把握が可能となった。

また、医療技術への応用例として、3次元病理学への取り組みが紹介された。蛍光3次元画像か

らH&E染色様の画像を生成するPseudo HE imageや、生体3次元データを点群化し解析する独自の技術を組み合わせた新規のワークフローが提唱された。通常のH&E染色では切片化された限られた厚みの中に存在する細胞の情報しか得られないが、本法により組織内の全細胞の情報が得られるようになり、病理組織診断精度の更なる向上に寄与することが期待される。

一方で、高速ライトシート顕微鏡は一般的に高額であり、導入できる施設は限られている。そこで、洲崎教授らは、導入に高額な費用を必要としない透明化組織観察用の光シート顕微鏡の開発に取り込み成功したことが紹介された。descSPIM (デスクスピム) と名付けられた本顕微鏡は、オープンソースのパーツリスト、マニュアルを基に、光学に関する専門知識を持たない生物学・医学研究者が自ら構築・運用可能とのことであり、導入施設の増加に伴い研究者が増えセルオミクス研究の加速が予想される。

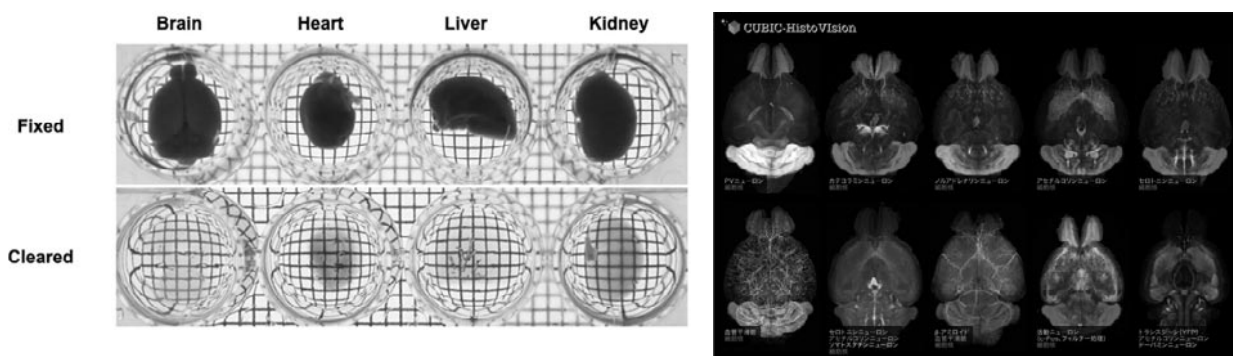


図1 透明化された臓器 (脳、心、肝、腎) と、マウス全脳の3次元染色例
(Tainaka et al. Cell Rep. 2018, 24:2196-2210; Susaki et al. Nat Commun. 2020, 11:1982)

今後、セルオミクスを用いた全細胞空間コンテキストの情報解析とその医学生物学的応用が進み、がんの本質が理解され根本的な治療法の開発につながることを期待されるような教育講演であった。



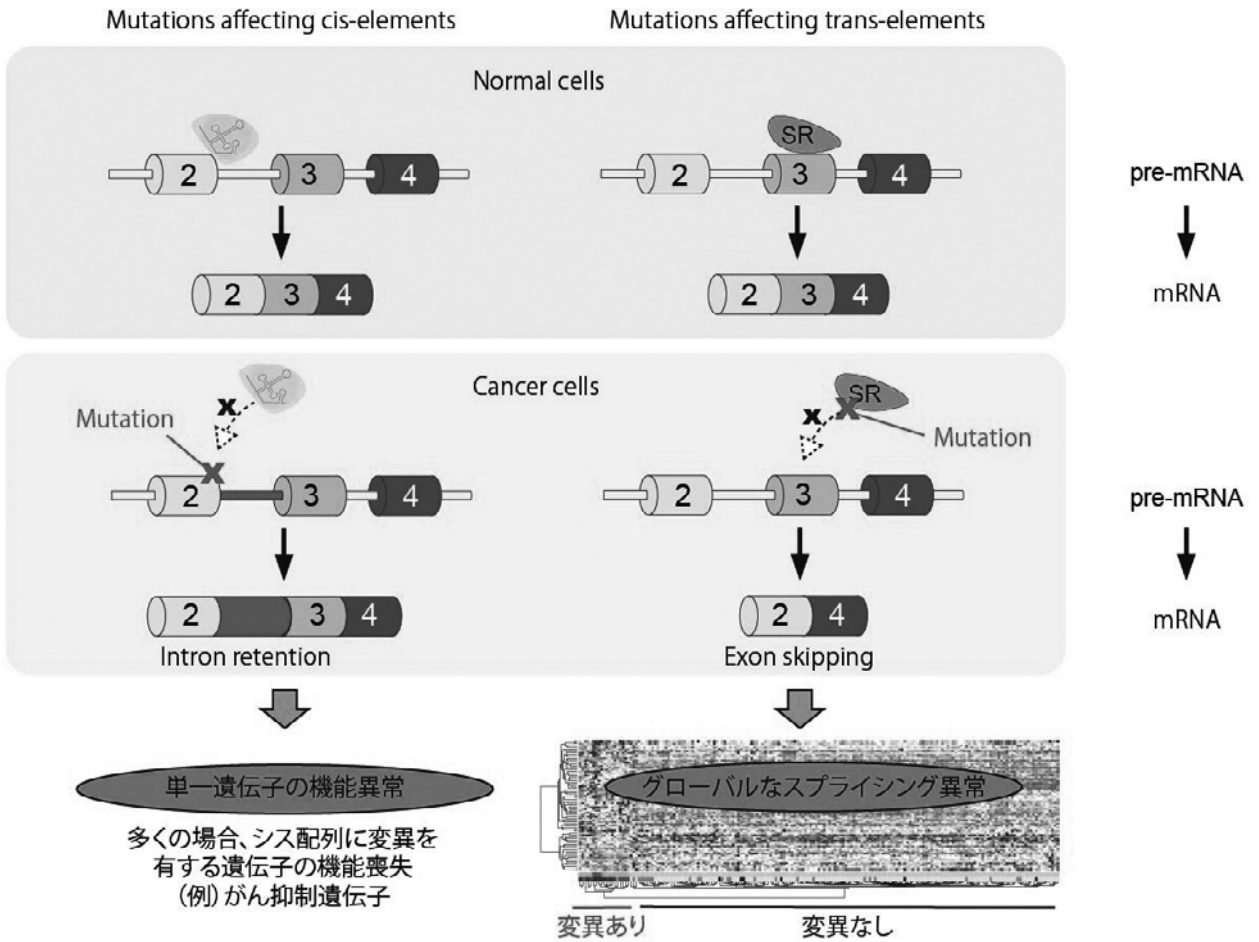
Year in Review 1 スプライシング異常を標的としたがん治療法開発の 最新動向

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 吉見 昭秀 (国立がん研究センター 研究所
がんRNA研究分野)

このYear-in-Reviewでは、国立がん研究センターの吉見博士により、RNAスプライシング異常を有するがんの基礎から最新知見までをReviewしていただいた。RNAスプライシングは、DNAからmRNAが生成される過程でイントロン配列が切り出されるステップであり、RNAスプライシングを制御する複数の因子の複合体により、正確なmRNA生成が制御されている。RNAスプライシングの異常は、近年になり、がんの新たな特徴として注目されるようになってきた。RNAスプライシングの異常は大きく分けて、スプライスされる側、つまりDNAの変異によるスプライシング異常(トランス型)とスプライシングを制御するスプライソソームと呼ばれる複合体の変異によりスプライシングに異常をきたす(シス型)とに分けることができる。このシス型の異常に対しては、スプライシング機構を標的とするスプライソソーム阻害剤の開発が進められている。一方、トランス型に対応する薬剤開発としては特定のスプライシング異常部位を標的としてスプライシング異常を是正する核酸治療薬などが選択肢となる。

吉見博士らは、国立がん研究センターの白石友一博士らとの共同研究により異常スプライシングの有無をRNAシーケンスデータから解析・検出する技術を開発し、23万を超える公開されているRNA-seqデータセットの解析を通して、がん関連遺伝子に主に濃縮されるスプライシング関連変異体(SAV)を同定された。また、アンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)がSAVに起因する異常スプライシングを修正する可能性を示され、これまで「治療不可能」と考えられてきたがんの遺伝子変異を標的とする手段の可能性を示していただいた。さらに、ASOはmRNAの安定性調節異常を誘導することにより、発がんドライバー遺伝子を効率的に標的にできることも示された。このYear-in-Reviewセッションでは、RNAスプライシングの基本的な事項を解説いただくと共に最新の知見を紹介いただいた。さらに、RNAスプライシング異常のあるがんに対する新しい治療法の概要をご説明いただき、新しいクラスの悪性腫瘍に対する治療戦略の将来について詳解頂いた。





Year in Review 2 標的蛋白分解誘導薬の動向と展望

モデレーター 根東 攝 (中外製薬株式会社 メディカルアフェアーズ本部
メディカルPHC推進部)

演者 田中 実 (田辺三菱製薬株式会社)

Year in Review 2では、田辺三菱製薬株式会社で創薬研究に長らく従事され、標的蛋白分解誘導技術などの技術開発に携わってこられた田中実先生に「標的蛋白分解誘導薬の動向と展望」についてご講演頂いた。

標的蛋白分解誘導技術 (Targeted Protein Degradation, TPD) とは特定の蛋白質を分解させることでその機能を抑制する創薬手法である。創薬手法が Phenotypic drug discovery から Rationale drug discovery、さらには Biotechnology-driven drug discovery と変遷する中においても、これらの従来の創薬手法で標的となりうるのは疾患関連遺伝子 (約3,000) のうちおよそ500に過ぎず、またその約半数において既に薬剤が上市されていることから、創薬標的の枯渇は製薬業界にとって大きな課題となっている。その課題解決のための一つの有望な技術がTPDと言える。TPDでは、蛋白質の分解を誘導することで、いわゆる Undruggable とされてきた蛋白質を標的とするこ

とができる。TPDは、標的蛋白質と分解を担うエフェクターとを結びつける化合物を用いることで、標的蛋白質の分解を促進する。このようにTPDは標的蛋白質の酵素活性や薬物の血中濃度の持続性に依存することなくその標的機能を抑制することができるという特徴を持つ。

TPDの概念は約20年前に最初に報告されたが、その後さまざまなエフェクターやリンカーの開発が進み多くの標的蛋白質に対するTPD化合物が合成されてきた。特に2010年にはE3ユビキチンリガーゼの基質受容体であるセレブロン (CRBN) がサリドマイド系化合物 (IMiDs) の標的分子であることがわかり、2014年にはレナリドマイドがCRBNを介して転写因子IKZF1およびIKZF3の分解を亢進し、抗腫瘍効果を発揮することが示されている。また2019年には最初のPROTAC (PROteolysis TArgeting Chimera) 化合物が臨床試験に入り、その有効性と安全性が示された (図)。これらの研究によってTPDに関する学

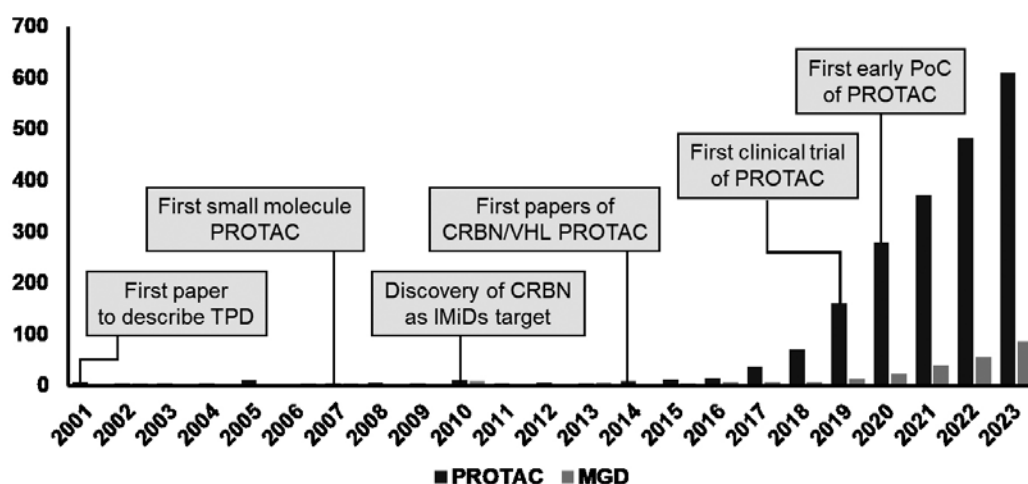


図 Trend in the number of TPD-related papers on PubMed

術論文数は急増し、多くの研究者や企業に注目される技術となってきている。

PROTACはTPDの概念を最初に具現化した手法であり、E3リガーゼに標的蛋白質を近接させることでその特異的な分解を誘導する。標的蛋白質をユビキチン-プロテアソーム系（エフェクター）に“近接させる”考え方は、Antibody-drug conjugate（ADC）：低分子化合物（エフェクター）を抗体を介して標的（細胞）に“近接させる”手法やバイスペシフィック抗体：二重特異性抗体を介して標的（細胞）とエフェクター（細胞）を“近接させる”手法などと同じ「化学的近接誘導」という概念で説明される。

TPDにはさらにリソソーム系をエフェクターとするLysosome-targeting chimeraや、PROTACが標的-エフェクターそれぞれに結合する低分子をリンカーで繋げたプラットフォームであるのに対して蛋白質の高次構造を変化させることで他の蛋白質との相互作用を誘導する化合物：分子糊型分解誘導化合物（molecular glue degrader）が見出されるなど、様々な応用手法が確立されてきている。さらに別の種類のエフェクターを近接させるTPDや、近接誘導の手法も低分子化合物に留まらず、ペプチドや抗体・Aptamerなどのモダリティーに広がりを見せる可能性を秘めている。

TPD関連の研究発表の近年の飛躍的な伸び（図）が示す通り標的蛋白分解誘導薬の臨床応用の期待が今非常に高まっており、がん領域における大きな研究・臨床応用の発展が期待される、Year in Reviewにふさわしいご発表であった。



Year in Review 3 細胞免疫療法の進展

モデレーター 片桐 豊雅 (医薬基盤・健康・栄養研究所
医薬基盤研究所)

演者 北野 滋久 (公益財団法人がん研究会有明病院
先端医療開発科)

Year in Review 3では、「細胞免疫療法の進展」というタイトルにて、公益財団法人がん研究会有明病院の北野滋久博士より、最先端のがん免疫療法の開発状況、特に、細胞免疫療法にフォーカスして、その開発の歴史および課題についてご講演いただきました。

細胞免疫療法とは、患者由来の末梢血や腫瘍局所から得られたがん細胞を直接認識して傷害作用を発揮するエフェクター細胞を体外で増殖させ、患者へ投与する方法である。2000年に入り、人為的にがん抗原を認識できるように改変したT細胞を体外で増やしてから患者に輸注する「遺伝子改変T細胞療法」の開発が進められ、抗原としてキメラ抗原受容体(CAR)を利用したT細胞療法(CAR-T)やT細胞受容体(TCR)を利用したT細胞療法(TCR-T)の開発が盛んに行われてきた。特に、CAR-T細胞では、その抗体のドメイン構造により3世代にわたって改良され、第二、第三世代のCAR-T細胞は、第一世代に比べて細胞傷害活性が高く、長期間の生存が可能となっている。

一方、このT細胞療法には、投与前の処理に、リンパ球除去のための化学療法が行われるが、この遺伝子改変T細胞療法後の恒常的なリンパ球の増加による体内サイトカインの輸注細胞の増加、特に、CAR-T細胞療法において高頻度に生じるサイトカイン放出症候群を引き起こすことが課題となっている。

2017年以降には、B細胞で限局して発現するCD19のCAR遺伝子を組み込んだ第二世代のCD19-CAR-T療法が開発された。この治療法は非Hodgkinリンパ腫、急性リンパ性白血病(ALL)、

慢性リンパ性白血病(CLL)などの一部の再発、難治性のCD19陽性B細胞系造血腫瘍、多発性骨髄腫に対しても国内で承認されている。

固形がんに対するCAR-T細胞療法は、上述の血液腫瘍に比較して開発が進んでいない。その理由としては、固形がんの腫瘍微小環境中の多くの間質の存在によりCAR-T細胞が腫瘍局所まで効率よく送達できないこと、腫瘍微小環境中の免疫抑制因子の存在、制御性T細胞、MDSC、M2マクロファージなどの免疫抑制細胞の増加、疲弊したCAR-T細胞の免疫チェックポイント分子の発現による疲弊、CAR-Tに組み込まれる標的遺伝子の正常臓器への発現による副作用の出現などがあげられる。

一方、早期段階であるが、細胞間接着の一つであるタイトジャンクションのclaudin18.2を標的とした第二世代のCAR-T療法が開発され、胃がんを対象とした臨床試験にて有効症例も認められている。さらに、MHCとがん抗原由来ペプチドの複合体を認識するCAR-T細胞療法、特に、各がん患者で異なるネオ抗原特異的にMHCとがん抗原由来ペプチドの複合体を認識する抗体を同定するシステムの開発もすすめられ、個別化医療が期待されている。

最後に、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)輸注療法についても現状の紹介があった。この治療法は、高い抗原性を有する患者組織内のTILを採取し、体外で大量培養してリンパ球を増やして患者に戻す方法で、腫瘍縮小効果も認められ、2024年2月に進行期の悪性黒色腫に対して米国FDAの承認を得ている。

以上、北野滋久博士より、現在のがん細胞免疫療法が持つ可能性および現状の課題について詳細にご説明いただきました。今後この領域における基礎および臨床研究のさらなる発展を期待したい。



Year in Review 4 エピゲノム創薬

モデレーター 松井 順二 (エーザイ株式会社
Deep Human Biology Learning)

演 者 伊藤 昭博 (東京薬科大学 生命科学部)

Year in Review 4では、「エピゲノム創薬」というタイトルで、東京薬科大学の伊藤昭博教授にご登壇いただき、エピゲノム創薬の歴史を振り返るとともに、エピゲノム因子を標的としたがん治療法の最新情報をレビューいただいた。

DNAの塩基配列とは関係なく遺伝子発現を変化させる仕組みであるエピジェネティクスは、細胞の運命を決定し、生命の根幹となる様々な生命現象に関与する。このエピジェネティック情報の総体であるエピゲノムは、年齢・環境などの多様な要因により影響を受け、遺伝子のオン・オフを可逆的に調整し、さまざまな疾患の原因になると言われている。がん細胞のエピゲノム状態を調べると、多くのがんでDNAメチル化やヒストンのアセチル化状態が正常の細胞と

比して異なっており、そのことからエピゲノムの異常ががん悪性化の原因になるのではないかと考えられてきた。そのため、エピゲノムを調整するアセチル化やメチル化などのヒストンの科学修飾やDNAのメチル化を触媒とする酵素はがん治療の標的分子としての期待が持たれた。図1にエピゲノム創薬の歴史について振り返る。2004年に初のエピゲノム治療薬としてDNAメチル化合成酵素阻害剤のアザシチジンが骨髄異形成症候群の適応でFDA承認され、その後2006年にはヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であるSAHAが皮膚T細胞性リンパ腫の治療薬として、2020年代に入り、ヒストンメチル化酵素阻害剤であるタゼメトスタット (EZH2阻害剤) やバレメトスタット (EZH1/2阻害剤) が、それぞれ類

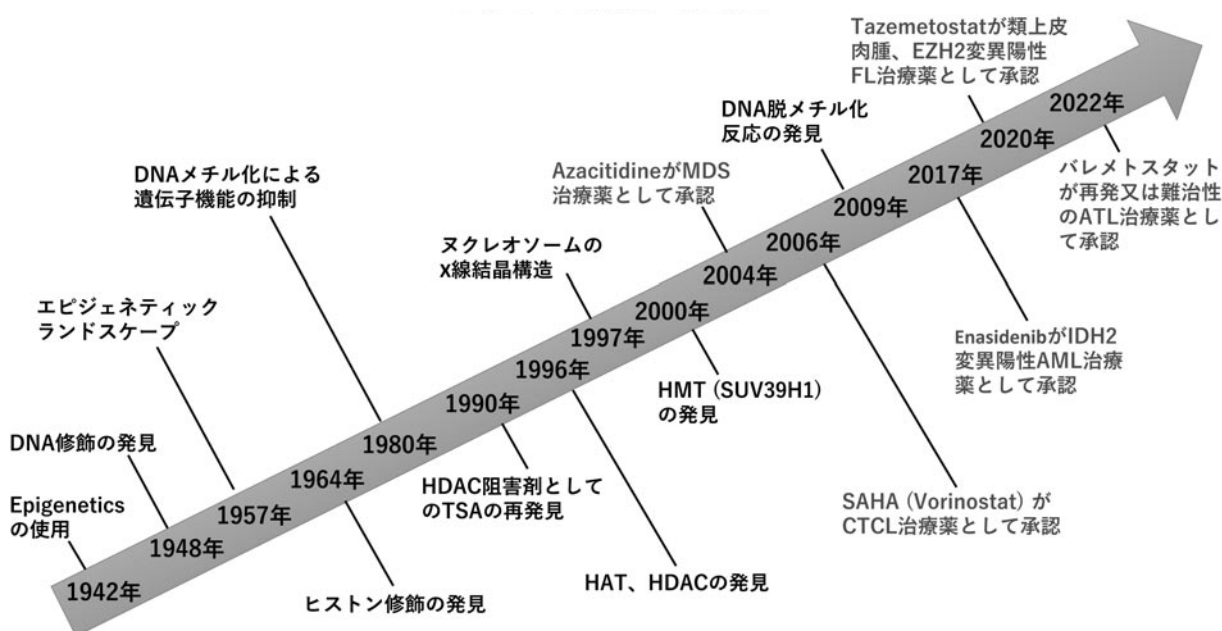


図1 エピゲノム創薬の歴史 (東京薬科大学・伊藤昭博先生ご提供)

上皮肉腫・EZH2変異陽性濾胞性リンパ腫や、再発または難治性の成人T細胞白血病リンパ腫の治療薬として承認され、様々なエピゲノム因子の阻害剤ががん治療として臨床の場で使用されるようになっている。また、固形がんについても既存承認薬との併用療法を中心に臨床開発が進行している。このようにがん細胞の遺伝子変異のみならず、エピゲノム因子の解析によるがん治療への応用が進展しており、新たに機能獲得として腫瘍形成に関わるエピゲノム因子の探索ならびにそれらを阻害する薬剤の開発がアカデミアやベンチャーでも活発に進められている。また、治療標的としてのみならず、エピゲノム因子の網羅的な解析ががん初期発生の診断ツールとしても注目されており、がん治療のパラダイムシフトにエピゲノム因子への興味が益々高まっており、今後の本分野の研究のさらなる発展に期待が持たれる。

State-of-the-Art Technology Seminar 1 超高感度質量分析法の応用による抗体医薬品糖鎖の 定量評価

モデレーター 西尾 和人（近畿大学医学部ゲノム生物学教室）

演者 芳賀 淑美（公益財団法人がん研究会
がんプレジジョン医療研究センター）

本講演では、State-of-the-Art Technology Seminarにおける新規技術の紹介として、抗体医薬品の品質評価に威力を発揮する超高感度糖鎖定量解析技術に関する発表がなされた。近年のがん分子標的治療薬の開発は急速に発展し、その中でも重要な位置を占めるのが抗体医薬品である。抗体医薬品のFc領域に存在する糖鎖は、エフェクター機能や安全性、薬物動態に大きな影響を与える重要な分子であるが、抗体医薬品の製造工程で使用する動物細胞や昆虫細胞などの産生細胞や細胞培養プロセスなどの様々な要因に影響され、その構造が不均一なものとなることが知られている。そのため、迅速で正確な糖鎖構造プロファイリングは、抗体医薬品の創薬、プロセス最適化、製造、品質管理に不可欠

なものである。しかしながら、既存の分析技術は、糖鎖構造の解析に時間を要し、精密な糖鎖構造の決定は困難であった。本講演では、超臨界流体クロマトグラフィー技術と独自の糖鎖解析技術を組み合わせた超高感度糖鎖定量解析技術の開発により、糖鎖構造の短時間かつ精密に解析することが可能な技術が発表された。

超高感度糖鎖定量解析技術を用いて、上市されている抗体医薬品5種類の糖鎖構造を解析したところ、8分間の分析時間で、約100種の糖鎖構造が検出され、従来法を大きく上回る高感度検出結果が示された。抗体医薬品において、ロット間の糖鎖構造の差異が示され、糖鎖構造の制御によるより精密な医薬品の創出につながることを期待させる結果であった。微細な糖鎖構造の差を検出する

抗体医薬品の糖鎖修飾は、機能、安全性、薬物動態に大きな影響を与える



抗体医薬品100糖鎖構造を8分間の分析で定量化



新たな超高感度糖鎖定量解析技術の開発

ことにより、従来法では検出しえなかった糖鎖の構造的特徴やロット間の糖鎖構造の不均一性の解析が可能となり、抗体医薬品の品質評価に有用な技術となることが示された。

糖鎖修飾は、抗体医薬品だけでなく、あらゆるバイオ医薬品において重要な因子である。本発表で示された、精密な糖鎖構造の検出による糖鎖構造の制御は、バイオ医薬品の品質評価のみならず、糖鎖バイオマーカーの探索・同定にも威力を発揮し、新たな医薬品、バイオマーカーの創出につながる技術である。質疑でも触れられたが、単細胞解析への応用も進められており、がんの多様性に関する研究の進展に寄与する可能性もあり、今後の発展に大いに期待したい。

State-of-the-Art Technology Seminar 2 がんの治療に新元素合成で貢献

モデレーター 宮園 浩平（東京大学大学院医学系研究科 病因・病理学専攻
応用病理学分野・理化学研究所 生命医科学
研究センター がん浸潤・転移研究チーム）

演者 羽場 宏光（理化学研究所 仁科加速器科学研究センター
核化学研究開発室）

State-of-the-Art Technology Seminar 2では、理化学研究所（理研）の羽場宏光博士に、加速器を用いたラジオアイソトープ（RI）の製造とRI応用研究についてご講演いただいた。羽場博士らは、理研和光事業所にあるRIビームファクトリー（RIBF）の重イオン加速器を用いて、有用RIの製造技術の開発と様々な分野におけるRI応用研究を推進している。

講演では、まず、RIの基礎知識とその利用について解説いただいた。RIは、トレーサや放射線源として、物理学、化学や生物学の基礎研究から、医療、農業、工業等の応用分野にわたり幅広く利用されている。医療分野では、テクネチウム-99mやフッ素-18等がそれぞれ単一光子放射断層撮影（SPECT）、陽電子放出断層撮影（PET）に利用されている。一方、放射線源として、コバルト-60やイリジウム-192等の密封RI

は医療機器に搭載され、ガンマ線やベータ線による放射線治療に用いられる。さらに、近年、非密封RIを低分子化合物、ペプチドや抗体等に標識して薬剤をつくり、これを疾患部や病巣に選択的に集積させ、RIから放出されるベータ線やアルファ線を用いて細胞を死滅させる核医学治療法が注目されている。

図1に理研RIBFの鳥瞰図を示す。羽場博士の研究室では、これまでAVFサイクロトロン（AVF）、理研リングサイクロトロン（RRC）と理研重イオン線形加速器（RILAC/SRILAC）を用いて、元素周期表のほぼ全領域を網羅するベリリウム-7から107番元素ポロニウム-266に至る100種以上のRIの開発を行い、国内外の研究者と共同で新元素の化学からがんの診断・治療まで様々なRI応用研究を展開している。さらに、理研加速器技術の社会貢献を目的として、亜鉛-

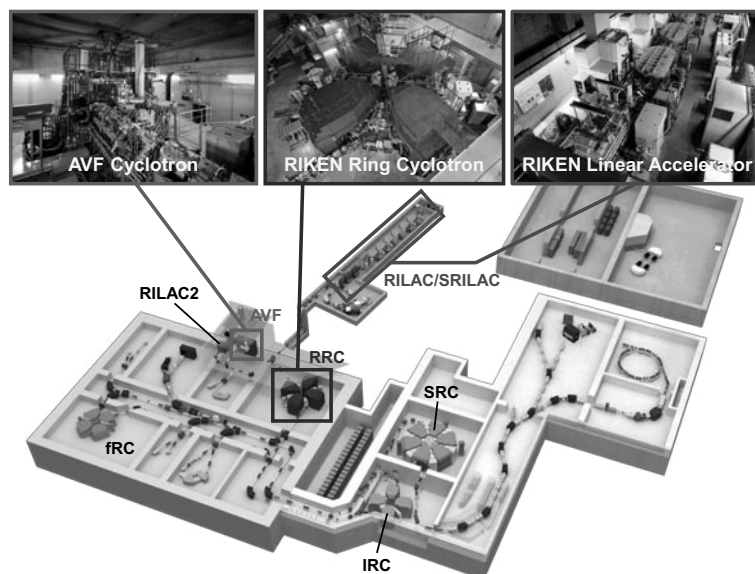


図1 理研RIビームファクトリー（RIBF）の鳥瞰図

65、銅-67やストロンチウム-85等の理研RIを2007年より日本アイソトープ協会の協力を経て約60の大学、研究所、企業に頒布してきた。また、2016年度より文部科学省科学研究費助成事業学術変革領域研究（学術研究支援基盤形成）「短寿命RI供給プラットフォーム」、2023年度より文部科学省共同利用・共同研究システム形成事業「RIコラボラティブ学際領域展開プラットフォーム」に参画し、大阪大学核物理研究センターほか国内加速器施設と連携して研究者が必要とする短寿命RIを製造・供給している。

講演の後半では、近年、急速に需要が拡大しつつあるアルファ線放出核種、アスタチン-211 (^{211}At) の製造と核医学治療について解説いただいた。Atは元素周期表の第17族、ヨウ素 (I) の下に位置するハロゲン元素である。1940年、カリフォルニア大学放射線研究所のサイクロトロンを用いて合成・発見された人類二つ目の人工元素である。 ^{211}At は、加速器で29メガ電子ボルト (MeV) に加速したヘリウム-4 (^4He) イオンをビスマス-209 (^{209}Bi) 金属標的に照射し、 $^{209}\text{Bi} (^4\text{He}, 2n) ^{211}\text{At}$ (nは中性子を表す) で表記される原子核反応によって合成される。羽場博士らは、AVFサイクロトロンのビームラインに図2に示した ^{211}At 製造装置を開発し、大強度 ^4He ビーム (50 μA) による ^{211}At の大量合成に成功している。1時間の照

射で、約1ギガベクレル (GBq) の ^{211}At を製造可能である。照射後、 ^{211}At は図2(c)に示した乾式化学分離装置を用いて ^{209}Bi 標的や副反応生成物から精製され、低分子化合物、ペプチド、抗体等に標識される。

理研 ^{211}At は、現在、大阪大学、東京大学、国立がん研究センターほか、国内約20グループに供給され、将来の核医学治療に向けた様々な研究開発に利用されている。2021年、大阪大学医学部附属病院では、理研 ^{211}At を原料として $^{211}\text{At}[\text{NaAt}]$ を製造し、難治性甲状腺がんに対する医師主導治験が開始された。2024年より、前立腺特異的膜抗原 (PSMA) を標的とした ^{211}Ac -PSMA-5薬剤の医師主導治験も計画されている。2023年度、日本医療研究開発機構次世代がん医療加速化研究事業研究課題「次世代がん医療加速化研究事業における先進的技術支援と効率的推進マネジメント」(代表者：がん研究会・野田哲生)にラジオセラノスティクス技術支援が追加された。羽場博士らは、今後、 ^{211}At やアクチニウム-225 (^{225}Ac) の製造・供給支援、さらにアルファ線治療薬の合成・動態評価・薬効評価支援を進めていく計画である。本学会の先生方におかれては、がん分子標的治療におけるState-of-the-Art Technologyの一つとして、RIの利用にもご関心を持っていただければ幸いである。

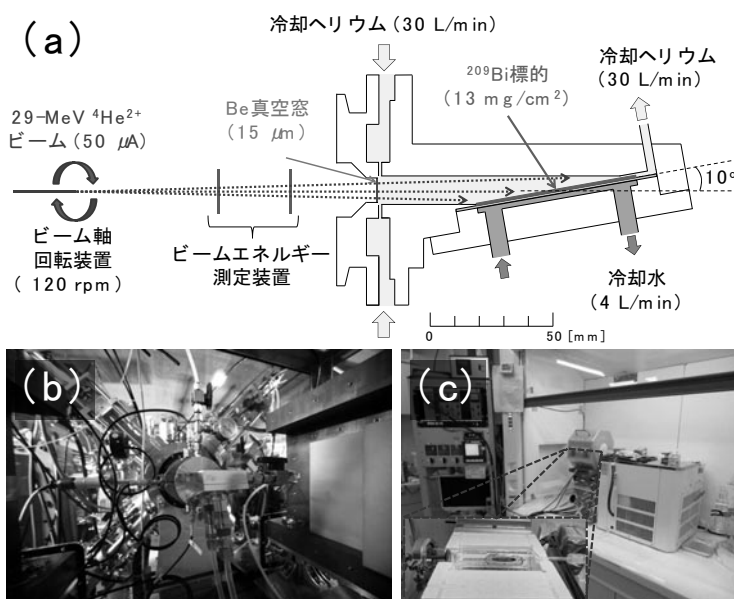


図2 理研AVFサイクロトロンのビームラインに設置された ^{211}At 製造装置の概念図。(b) ^{211}At 製造装置の写真。(c) ^{211}At 精製装置の写真。左下は、管状炉内の石英管の写真。

State-of-the-Art Technology Seminar 3 深層生成モデルが切り拓く新たな腫瘍微小環境研究

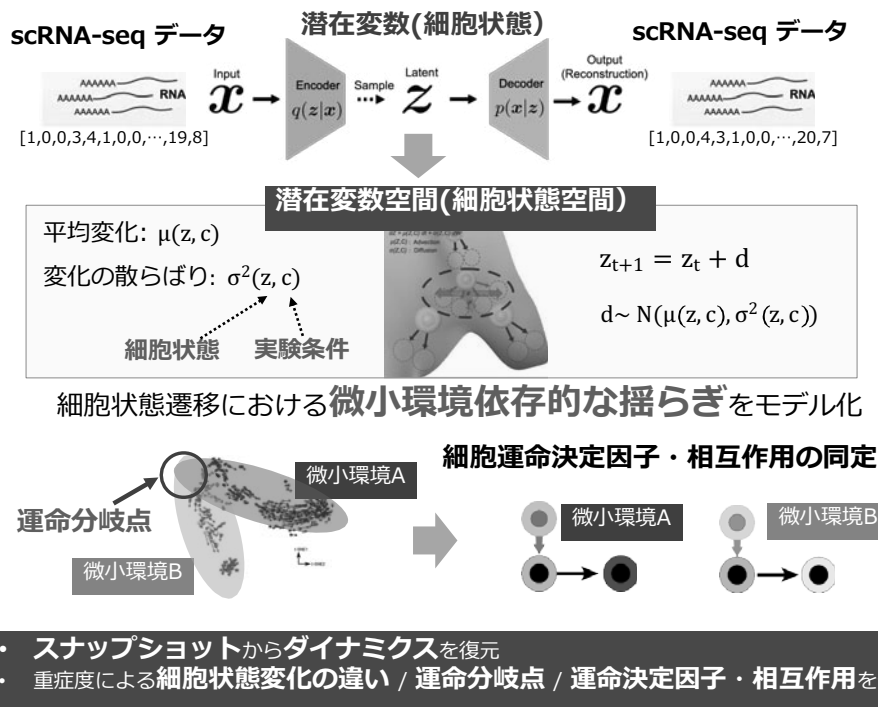
モデレーター 三森 功士（九州大学病院別府病院 外科）
演者 島村 徹平（東京医科歯科大学難治疾患研究所/
名古屋大学大学院医学系研究科）

島村徹平先生は、生成AI（深層生成モデル）が医学・生命科学の分野でどのように応用されているかを示し、その具体例として細胞間コミュニケーションや腫瘍微小環境の解析、細胞状態ダイナミクスの捉え方について判りやすくお話しいただいた。

まず、生成AIを用いることで細胞間のコミュニケーションを解析する手法を紹介した。従来の一細胞解析では、計測中に空間情報が失われ、どの細胞が物理的に近接しているかを判断することが難しかったが、深層生成モデルを用いることで、細胞間の共局在関係を推定し、

各々の細胞がどの細胞とどの分子を介してコミュニケーションしているかを明らかにできることを述べた。

次に、具体的に早期大腸がんにおける腫瘍微小環境の解析の結果を述べた。九州大学別府病院との共同研究により、腺腫内癌における上皮細胞と制御性T細胞の共局在や、MDKおよびSDC4の発現が、制御性T細胞の移動を促進し、免疫寛容環境を形成することが示した。これにより、腫瘍上皮細胞と制御性T細胞が共局在することで、癌の進行が免疫抑制環境によって支援されるメカニズムが明らかにされた。



Kojima et al., *bioRxiv* 2024

図

さらに、生成AIを用いてH&E画像から細胞微小環境の予測を行う手法を紹介した。H&E画像は安価で病理学診断に用いられるが、分子的情報は直接得られないため、深層生成モデルを用いて分子的情報を予測する試みが行われている。この手法により、施設ごとの染色プロトコルの違いを克服し、乳がんの空間トランスクリプトームデータの解析に応用可能となる。

最後に、細胞生物学におけるメカニズムの解明に向けて、生成AIを用いた細胞状態ダイナミクスの解析の概念を述べた（図）。シングルセルオミクスデータのスナップショットから、時間経過に伴う細胞状態の変化や運命分岐点を予測し、原因と結果の関係を解析することで、細胞の未来の状態や反応を予測する試みも今後盛んになっていくことが予想される。

以上のように、生成AIの発展により、がん研究においては細胞間のコミュニケーションや腫瘍微小環境、細胞状態のダイナミクスを詳細に解析することが可能となり、これにより新たな治療法の開発や予測精度の向上が期待される。

State-of-the-Art Technology Seminar 4
生体内合成化学治療

モデレーター 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)

演者 田中 克典 (東京工業大学 物質理工学院 応用化学系/
理化学研究所 開拓研究本部)

State-of-the-Art Technology Seminar 4では、東京工業大学／理化学研究所の田中克典先生をお招きし、田中先生が取り組んでおられる、がんの局所で薬剤を合成する「生体内合成化学治療」についてご講演いただいた。

抗がん剤の開発は、がん細胞に対する薬効の特異性が成否を決めるといっても過言ではない。従来型の化学療法剤に加え、分子標的抗がん剤でも同様である。田中博士らは、「生体内合成化学治療」と名付けた方法より、動物体内の疾患局所で選択的に生物活性分子や薬理活性分子を合成することに挑戦している。本講演では、(1)「糖鎖パターン認識」を基盤とした新規デリバリーシステムにより、体内の特定の疾患に薬剤だけでなく、触媒や原料を送り込むこと(2)疾患で選択的に発生している代謝物質を原料として有効活用することにより、体内の望む部位で高度な有機合

成反応を起こすことによる新たな治療法開発への試みをご紹介いただいた。

(1)では、がん細胞の表面に特異的に発現するレクチンを認識する糖鎖をクラスター化して搭載させたアルブミンをデザインすることにより、正確ながん細胞の認識が可能となった。糖鎖アルブミンによる細胞認識の特異性は非常に高く、例えばKRAS G12Dを有する腓がん細胞を特異的に認識する糖鎖アルブミンを開発することにも成功している。この糖鎖アルブミンにルテニウムなどの金属触媒を結合させてがんデリバリーさせ、抗がん剤のプロドラッグ(原料)を投与すると、原料は目的の場所でのみ活性化され、抗がん剤(活性本体)を合成することができる。また、 α 線を放出するアスタチンを含む化合物を局所で合成する治療実験にも成功した(図1)。

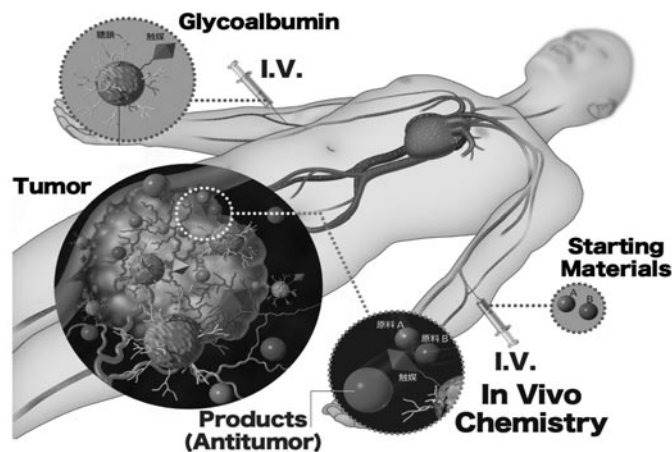


図1 金属触媒を搭載した糖鎖アルブミンによる抗がん剤の局所合成

(2) では、がん細胞内で特異的に発生する「アクロレイン」という分子を見出した。アクロレインがアジドを有する化合物とクリック反応のように無触媒でジアゾ化合物に変換される性質を利用して、抗がん剤プロドラッグをがん細胞内で活性化させたり、アクロレインを産生するがん細胞を特異的に検出する蛍光物質を局所合成させたりすることに成功した（図2）。田中博士らの技術の一部は乳がんの術中迅速診断法として臨床性能試験が進められている。以上、「生体内合成化学治療」は新しい創薬モダリティとして大いなる可能性を期待させる講演であった。

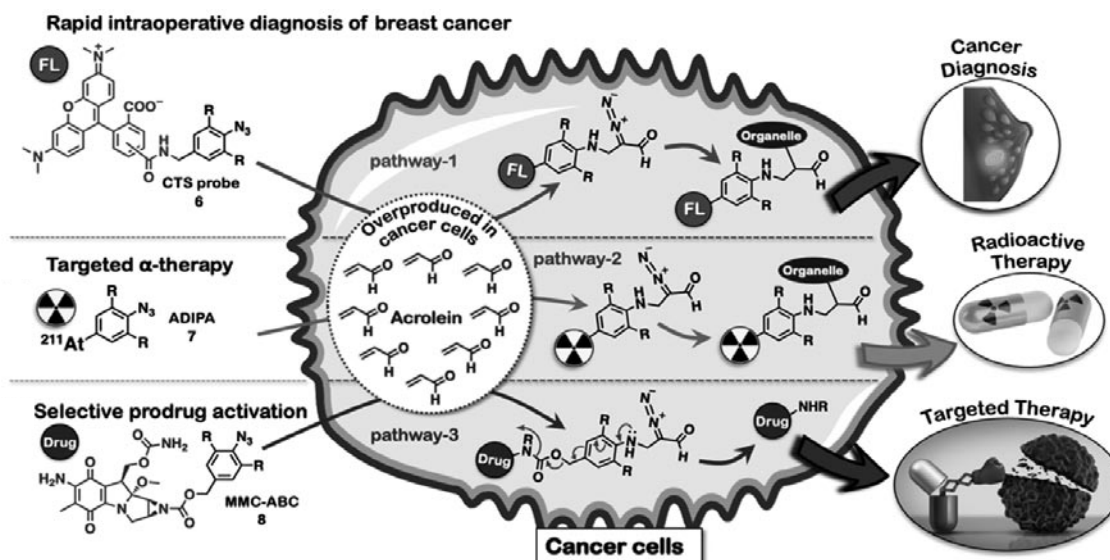
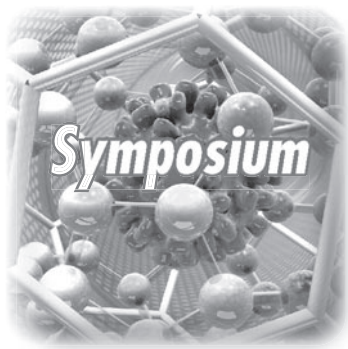


図2 アクロレインをバイオマーカーにしたがんの検出、がん細胞局所での抗がん剤合成



シンポジウム 1

日本発サイエンスの迅速な社会実装に向けて

モデレーター 間野 博行（国立研究開発法人国立がん研究センター研究所）
 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）

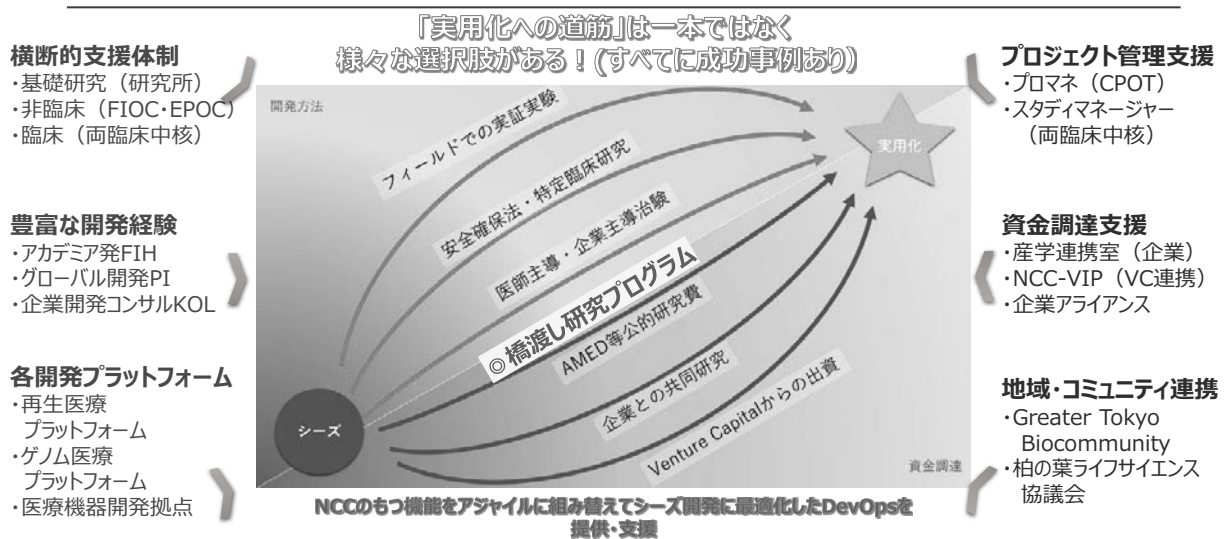
本シンポジウムでは、学術集会の主題『総力戦で臨むがん研究・治療薬開発』の要衝となる産官学連携を基軸に、日本発の優れたサイエンスをいかに迅速に社会実装へと結実させるかに焦点を当て、5名の演者に登壇いただいた。

出口視点の欠落を補うバックキャスト型開発支援

土原一哉博士（国立がん研究センター）は、橋渡し研究推進センター（CPOT）の取り組みを中心に、未来目標から逆算して戦略を構築するバックキャスト型シーズ開発の現状と展望について論じた。博士はまず、多様で複雑な創業モデルが登壇するなかで、オープンイノベー

ションの重要性が増していることを指摘。CPOTでは、内外の研究者を対象に基礎研究成果を迅速に臨床に結びつけるための支援が行われているが、アカデミアの提案には出口視点が欠けるものが多いという。このギャップを埋めるための開発エコシステムとして、充実した支援・連携体制を構築した（図1）。がん研究センターは臨床開発の経験が豊富であり、秘密保持に留意しつつ、失敗から学んだノウハウを活用できる強みがあるという。これにより国内シーズが早期に臨床、ひいては市場に移行することが期待される。一方、アカデミア創業において重要なのは強いサイエンスであることが力説された。

国立がん研究センター（橋渡し研究推進センター）の特色



・革新的医療シーズ実用化の開発・資金調達の両面で、多種多様な支援体制・経験/ノウハウを有する。
 ・上記を活用し、各シーズに最適化・個別化した開発戦略・資金調達を柔軟に支援することが可能



図1

大学発核酸医薬シーズの躍進とアカデミア創業拠点

田原栄俊博士（広島大学）は、日本初となるマイクロRNA核酸医薬の社会実装に向けた取り組みを紹介した。博士は、マイクロRNAが正常細胞の老化を誘導するエイジングスイッチになると見立て、これをがん治療に応用している。具体的には、miR-3140-3pががん細胞の老化と細胞死を誘導することを発見し、悪性胸膜中皮腫に対する医師主導FIIH治験へと展開している（図2）。特筆すべきは、博士自身がベンチャーを起業して資金調達し、GMP原薬製造や製剤化などの死の谷を超えていることである。目下、二つの臨床試験が進行中で、米・豪・日のグローバル試験も計画されている。現状では製剤の特性から局所投与に限定されるが、全身投与の開発も進められ、有望な結果が得られつつあるという。博士は創業拠点づくりにも手腕を発揮し、学内にPSI GMP教育研究センターを設立、中分子を主体とした治験薬製造施設とGMP教育システムを整備している。

ミッション指向型サイエンスによるCAR-T細胞療法の進化

玉田耕治博士（山口大学）は、CAR-T細胞療法をめぐる最新動向と将来展望を詳述した。CAR-T細胞は血液がんの高い効果を示し、5剤が国内承認されている。但し、本療法は全ての患者に効果があるわけではなく、技術改良やバイオマーカーが求められている。また、サイトカイン放出症候群や神経毒性などの有害事象、さらに再発も問題である。加えて、固形がんでは標的分子の不均一性や局所での免疫抑制により治療効果が現れにくい。博士は、CAR-T細胞の理想的特徴として幹細胞メモリー様の表現型、少ない疲弊、解糖系の遮断を挙げ、CAR構造の改変や共刺激因子の工夫などの改善策を示した。自身が開発したIL7・CCL19産生型CAR-T細胞は固形腫瘍内に高効率で浸潤し、宿主の免疫応答も強化して優れた治療効果を発揮する。PD-1抗体との併用効果も確認されており、本療法は今後さらなる発展が期待される。

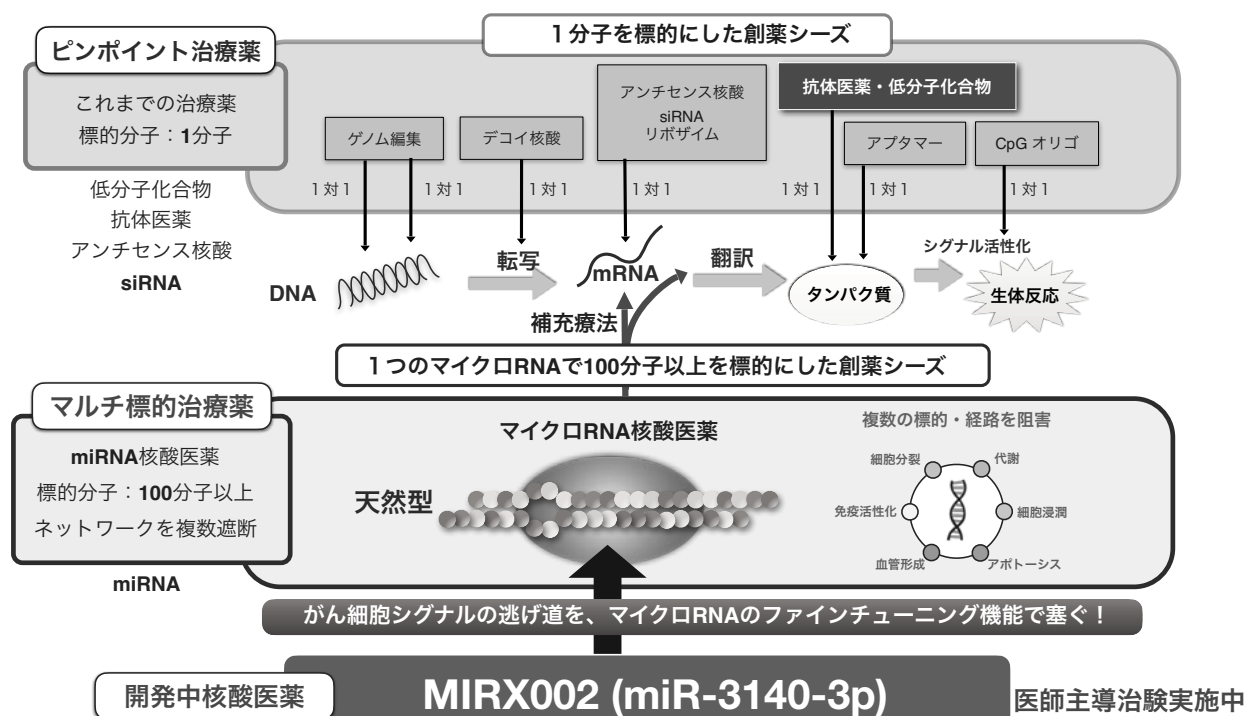


図2 悪性胸膜中皮腫を対象としたファーストインヒューマン医師主導治験

アカデミア創業の隘路を回避する産学連携の理想像

森下大輔博士（Chordia Therapeutics株式会社）は、アカデミアと企業のハイブリッドキャリアの立場から産官学連携の課題を分析し、日本型イノベーションの実装化に向けた提言を披露した（図3, 4）。博士はまず、近年強化されているオープンイノベーションやスタートアップ支援を踏まえ、アカデミアと民間企業の連携の重要性を強調した。特に有効なのはスタートアップの設立であり、そのためのインキュベーションシ

ステムやエコシステムの必要性を訴えた。また、アカデミアの強みを生かした基礎研究と、企業が得意とする製品化の適切な分担こそが重要であると指摘し、アカデミアの役割としてコンセプトの創出やバイオマーカーの設定が特に期待されるとの認識を示した。さらに、AMED等によるアカデミア創業への支援体制が整備されつつあるものの、アカデミアは自己流の創業研究を見直し、グローバルな視点で革新的な研究を進めることが肝要とした。

日本型アカデミアシーズの実装化に関する提案





-  シーズ育成の段階の早期から産側（経営者候補者）と協議
-  事業の生命線である特許の内容・出願タイミングを調整
-  スタートアップ設立に向けたグラント獲得およびストラテジーの構築
-  スタートアップ設立後の長期的事業計画策定による実装化



図3

産学連携強化のための3つの重要な要素



Culture Transformation

1. 0から100まで全部自分で実施することへのこだわりを捨てる
2. 相互理解に基づく強みの重ね合わせが必要
3. 相互のレスペクトが欠かせない



人的流動性

1. 学⇄産⇄官の人的流動を受け入れる素地の形成
 - 創業ノウハウを有する人材の学、官への再配置
2. 人的流動性の活性化
 - 産官学相互の強みを知る、理解する
 - 創業におけるそれぞれの適正な役割を明確化する



創薬研究者育成

1. 薬学部教育の見直し
2. 産官学を経験したHybrid人材の育成

図4

規制当局の取り組みと我が国の医薬品開発への エール

PMDA（以下、機構）新薬審査第5部の柳沼宏部長は、抗悪性腫瘍薬の審査等に係る機構の最新動向を紹介した。審査第5部は抗悪性腫瘍薬の承認審査や対面助言等を主務とし、過去3年で111品目を承認（図5）、2年で約200件の対面助言を実施した。ベンチャーやアカデミア向けのRS戦略相談は約100件実施している。最近は、新規機序の先駆的医薬品や希少疾患治療薬の開発支援に力を入れている。分子標的薬ではコンパニオン診断薬の同時開発が必要な場合があり、検査薬の承認も円滑に行えるよう対応している。内閣官房が「創薬力の向上により国民に最新の医薬品を迅速に届けるための構想会議」を

開催する中、柳沼部長は、機構の使命は優れた新薬が日常生活で利用される世界の実現であるとし、今後も最先端の技術開発に対応し、業務を迅速に行うことで日本の医薬品開発を支援するとの構えを示した。

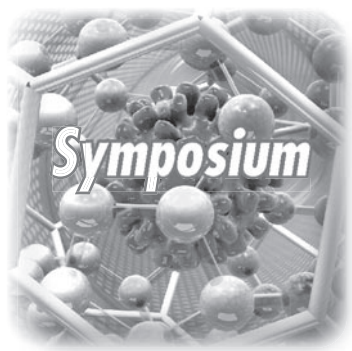
以上のように産官学それぞれの立場から、創薬シーズの迅速な社会実装に向けた素晴らしい取り組みが紹介された。各演者の卓越した「個」の力量に圧倒されつつも、産官学が一体となった創薬エコシステムの萌芽と進展を期待させる、きわめて有意義なセッションとなった。演者各位に、この場を借りて深く御礼申し上げたい。

●3年間で111品目承認。約1/4は新有効成分。



- ・2021～2023年度に承認された新医薬品を分析。
- ・品目数は審査報告書ベース。
- ・再生医療等製品（CAR-T等）は含まれない

図5 新有効成分の承認状況（抗悪性腫瘍薬分野）



シンポジウム 2 女性科学者シンポジウム 発信しよう！女性科学者の研究力

モデレーター 永澤 秀子（岐阜薬科大学創薬化学大講座 薬化学研究室）
後藤 典子（金沢大学がん進展制御研究所 分子病態研究分野）

女性科学者シンポジウムでは、「発信しよう！女性科学者の研究力」と題して、公募による一般演題5題に加え、産官学で活躍する3名の先生方から最新の成果についてご発表頂いた。

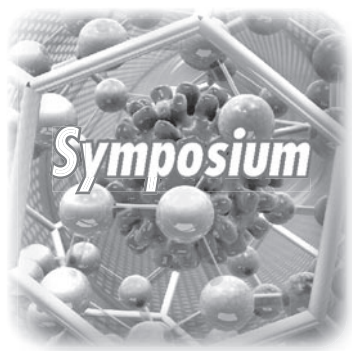
公募第一席は、国立がん研究センターの河知あすか先生による「EWS::FLI1のRNA安定制御に着目した核酸療法の開発」で、進行Ewing肉腫のドライバー変異のEWS::FLI1はIGF2BP1に結合して安定化されており、その結合領域に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドによりEWS::FLI1の発現低下と腫瘍細胞死が誘導されることを明らかにした。予後不良のEwing肉腫に対する新たな治療戦略として期待される。次に、東京工業大学/理化学研究所の峯岸美紗先生が「近接細胞蛍光標識技術を用いた転移微小環境内でがん細胞と周辺細胞相互作用の解析」と題して、がん細胞に近接する細胞を高効率で蛍光標識するユニークな技術のsGRAPHICを紹介した。血行性肝転移モデルマウスにおいて標識された肝細胞の一細胞RNAシーケンス解析により、がん細胞に近接した肝細胞は初期から炎症環境に晒されていることがわかった。有用な新技術として注目される。第三席では、がん研有明病院/ダナ・ファーバー癌研究所の山下奈真先生が「ドリプルネガティブ乳がん（TNBC）においてMUC1-Clはクロマチン調節を介してインターフェロン経路の慢性活性化および治療抵抗性を制御する」ことを発表した。TNBCの治療抵抗性の克服に貢献する成果として重要である。次いで日本医科大学の遠田悦子先生のご発表は、「がん微小環境を構成するCD8 T細胞の遊走制御に関わる新規ケモカイン受容体シグナル制

御分子R1-15の同定」である。ケモカイン受容体CCR2及びCCR5に結合し、がん促進性マクロファージを活性化するFOUNTに似た分子R1-15を同定し、ノックアウトマウスを作出した。この担がんモデルにおいて、がん所属リンパ節のCD8 T細胞の遊走能が低下したことから、R1-15ががん微小環境の新規標的として期待される。第五席では、北海道大学の津田真寿美先生が、「グリオーマニッセ別がん幹細胞を標的とした新規治療薬の同定」について報告された。グリオーマ組織中の異なるニッセには、異なるがん幹細胞が存在し、異なるハイドロゲル中で維持できる。空間トランスクリプトームとシングルセルRNA-seqを用いて、異なるグリオーマ幹細胞の特性解析を行い、新たな治療戦略への手がかりを得ている。

指定演題として最初に、東大生産技術研究所の松永行子先生が「3次元腫瘍—血管モデルによる血管内外浸潤ステップの可視化」と題して、がん転移のダイナミクスを理解するための独自の3次元腫瘍—血管モデルについて報告された。このモデルを用いて、循環腫瘍細胞クラスター形成の観察、転移性がんオルガノイドによる内皮間葉転換の促進を明らかにした。また、がん微小環境を理解するための周辺技術についても紹介された。この先進的なバイオエンジニアリング手法への関心は高く、活発な質疑応答が繰り広げられた。次に、中外製薬の櫻井美香先生が、「T細胞を活性化する抗体医薬品の創製」に関して発表された。腫瘍特異的癌抗原とCD3に対する二重特異性抗体T-cell redirecting antibody (TRAB) を作製し、抗腫瘍効果を得た。多様な免疫細胞の活性化を誘

導しうる次世代T-cell engagerを作ることに成功、CD3とCD137の両方を一つのFabで活性化、癌抗原に対する抗体との三重特異性抗体を作製し、強い抗腫瘍効果を得た。現在固形がんを対象としたPhase I試験中で、画期的な研究開発が期待される。最後にかん研究会の田中美和先生が、「細胞内小胞輸送の阻害によるがん微小環境の制圧」について発表された。胞巣状軟部肉腫（ASPS）は、血管網の発達が顕著で、血行性転移を起こす肉腫である。In vivo エピゲノムCRISPR/ dCas9-KRABスクリーニングを行い、ASPS腫瘍形成に必須の分子としてASPSの原因融合遺伝子ASPSCR1-TFE3の直接標的RAB27BとSYTL2を同定した。現在RAB27AとSYTL2との結合を狙った新規治療法、これら遺伝子のアクティブエンハンサーを標的としたエピゲノム編集治療法の開発を目指し研究を展開されている。

本シンポジウムは今年で3回目を迎え、その認知度も高まりつつある。その結果、多くの関心を集め、熱気あふれる発表と質疑応答が繰り広げられた。5件の公募発表はいずれも高い新規性と独創性を有し、5名の審査員による厳正なる審査の結果、津田真寿美先生が接戦を制してシンポジウム賞を受賞された。



シンポジウム 3 新世代の医薬品の展望

モデレーター 高橋 俊二 (公益財団法人がん研究会有明病院
総合腫瘍科)

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)

近年、種々の新規技術を用いた抗悪性腫瘍薬の臨床試験が進展している。例えば新たな分子修飾による抗体薬物複合体や二重特異性抗体、protein-degrader等による undruggable target とされてきた分子標的の低分子医薬、さらに新規のCAR-T等の細胞医薬やRNAワクチンを含む核酸医薬等の開発が進捗している。当シンポジウムでは各領域の知見を共有し、今後の開発の方向性について議論するために4名の指定演者と1名の公募演者にお話いただいた。

W3-1では、和歌山県立医科大学医学部内科学第三講座の清水俊雄先生から「Antibody drug conjugate (ADC) 開発の現況と展望」のタイトルで、抗体薬物複合体の開発状況について講演があった。ADCは最近のがん新薬開発パイプラインの中でも最も増加している領域の一つであり、種々のがん種において革新的な治療成績が報告されている。一方多くの課題が存在してその改善が期待される領域であり、1) Fc silenc-

ing、二重特異性抗体や免疫惹起性抗体も含めた新たな抗体設計、2) より均一な構造のADC合成、3) Linker設計による安定性の向上や薬物抗体比 (DAR) の改善、4) 安全性の高い或いは異なったメカニズムを持つpayloadの開発：分子標的薬、蛋白分解薬、免疫調節薬、複数種のpayloadなど、5) Dose optimizationやpharmacogenomics等について紹介頂いた (図1)。

W3-2では、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の安永正浩先生から「2重特異性抗体開発の現況と展望」のタイトルで、とくに固形癌領域における2重特異性抗体 (BsAb) 開発について講演があった。BsAbは異なった抗原/epitopeに同時に結合できる人工的蛋白質であり、最近血液腫瘍を中心に急速に開発が進行している。固形癌ではEGFR/c-metのBsAbがFDA承認されているが、がん細胞に細胞障害性免疫細胞を引き寄せるT-cell engager抗体も開発されているものの、有効性の報告は不十

NEED OPTIMIZATION OF ADC FOR EACH TARGET?

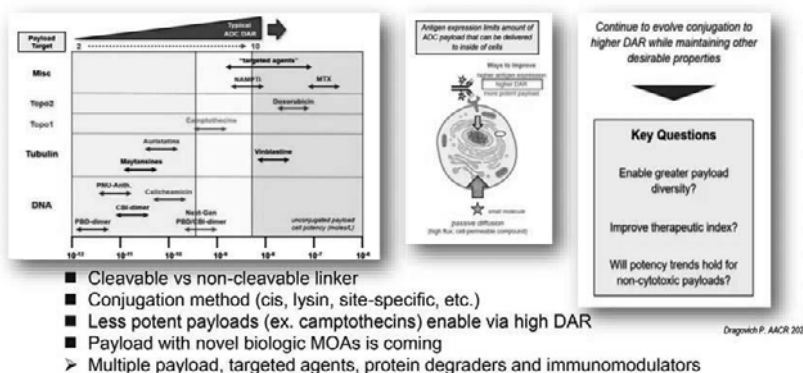


図1

分である。その克服のため、固型腫瘍モデルにおいてEGFR/CD3 BsAbを用いてBsAbとT細胞の可視化による解析を行い、作用機序としてT細胞-抗体-がん細胞の免疫シナプス形成を介した直接的ながん細胞傷害に加えて、活性化されたT細胞から放出されるサイトカインによる細胞傷害、さらに放出されたケモカインによるT細胞の局所リクルートがあることを明らかにし、今後の臨床開発への応用が期待される(図2)。

W3-3では、三重大学大学院医学系研究科個別化がん免疫治療学の宮原慶裕先生から「固形腫瘍を対象とした免疫細胞療法の開発と展望」のタイトルで、T-cell receptor-gene engineered T細胞(TCR-T)とchimeric antigen receptor T細胞(CAR-T)の特徴を併せ持つhybrid TCR-T細胞を用いた免疫細胞療法の開発状況について講演があった。CAR-T細胞は細胞内蛋白質を標的

とすることができないが、細胞表面上の腫瘍抗原ペプチドとMHCの複合体(pMHC)を認識する抗体(scFv)を作製し、この抗体を抗原認識部位とするCAR-Tを作製することで、この問題を克服することが可能となる。現在、HLA-A*0201とMAGE-A4由来ペプチドの複合体を認識する抗体を作製し、独自に見出したグルココルチコイド誘発腫瘍壊死因子受容体(GITR)の細胞内ドメインをもつCAR-Tを作製し、医師主導第I相試験を実施している。さらに、独自に開発を進めるワクチン(HANG)と、pMHC特異的CARの機能を飛躍的に向上し得るhybrid TCR-T細胞療法との併用による相乗的抗腫瘍効果を見出し、複合的がん免疫療法の臨床開発を視野に研究を進めている。CAR-T細胞療法では効果が限定的な固形がんに対する免疫細胞療法として今後の臨床応用が期待される(図3)。

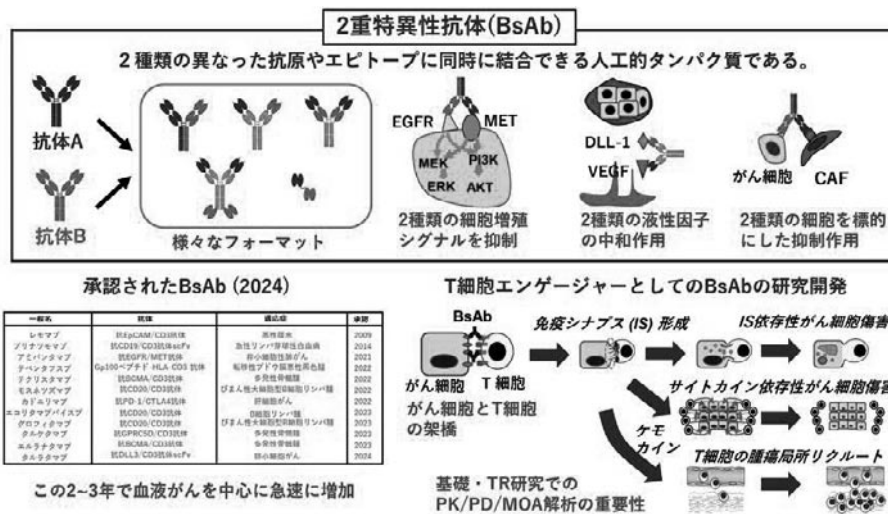


図2

Clinical Evaluation of Combination Immunotherapy Using HANG and Hybrid-TCR-Engineered T Cell Therapy for the Treatment of Cold Tumors

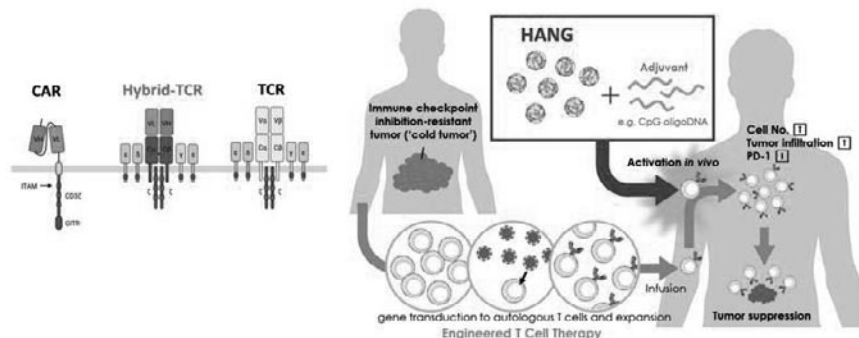


図3

W3-4では、国立医薬品食品衛生研究所有機化学部の出水庸介先生から「タンパク質分解医薬品の開発状況の現状と展望」というタイトルで、最近特に開発競争が激しくなっているproteolysis targeting chimera (PROTAC) を中心とするタンパク質分解医薬品について講演があった。PROTACは標的タンパク質の様々な領域にリガンドを設定できる利点を活かして、従来の阻害剤では扱えなかったタンパク質を標的に出来る可能性がある。既に臨床第III相試験に進んでいるPfizer社のVepdegestran (ARV-471) 等の紹介の後、独自のアプローチとして、これまでundruggableとされてきた転写因子を標的としたデコイ核酸型PROTACの研究結果が発表された。成功例の一つとして研究が進んでいるエストロゲン受容体 α を標的としたデコイ核酸型あるいはPROTACについて、最新のデータが紹介された。更に今後の課題として核酸アプタマーによるbinder、*in silico*でのlinker設計、構造最適化、E3 ligaseの選択などが挙げられた (図4)。

W3-5は、公募演題の中から選考された大阪医科大学トランスレーショナルリサーチ部門の谷口高平先生が、「がん治療におけるmicroRNAのポテンシャル：化学修飾型microRNA-143リポプレックスの有効性に関する検証」というタイトルで講演された。多くのがん種で発現が低下しているmiR-143に着目し、独自の化学修飾を用いて生体内の安定性を向上させるとともに、リポソームによる送達性向上を目指したCM-miR-143 lipoplexによる創薬を目指している。大腸がん骨盤内再発モデルや子宮頸がんPDXモデルにおける高い抗腫瘍効果が示されたが、同時に臨床応用へのハードルにも言及され、今後のさらなる研究が望まれる領域である。

以上のように、新世代の医薬品を代表する5領域について、最新の開発情報・最先端の研究データの紹介と活発な質疑応答があり、包括的にがん創薬の最前線を理解できる有意義なシンポジウムであった。

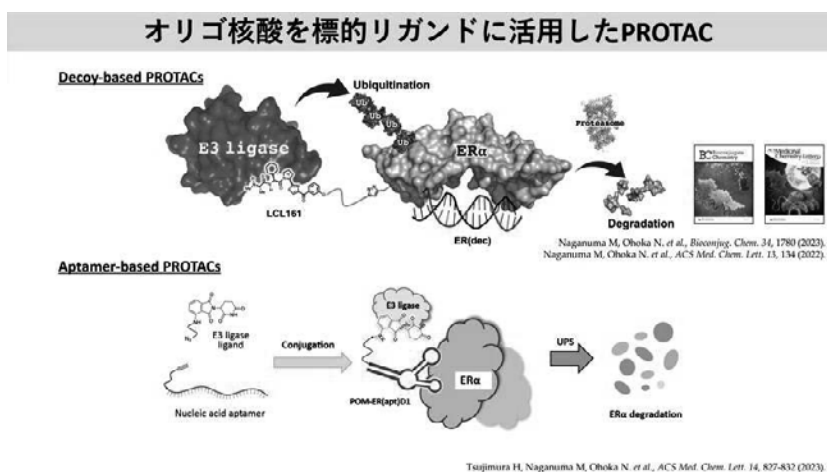
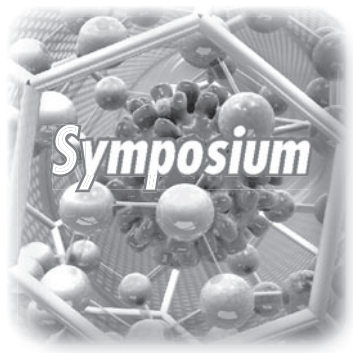


図4



シンポジウム 4

産学連携シンポジウム アカデミアシーズの橋渡し

モデレーター 秋永 士朗 (NANO MRNA 株式会社)

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 第1生物活性研究部)

本学会が積極的に推進している産学連携のため、本シンポジウムではアカデミアが有するがん治療の創薬シーズについて企業側と集中的に議論するという新しい試みを催した。アカデミア側には予め学会が準備したスライドテンプレートを参考に、治療コンセプトだけでなく、出口戦略などについても提示されたスライドを作成していただいた。このスライドを製薬企業、バイオベンチャー、ベンチャーキャピタルから選定された16名の評価者に事前に配布し、シンポジウム当日の議論に臨んでいただいた。一般の聴衆から質問は受け付けられない方法にさせていただいたが、企業側からは時に厳しくもアカデミア発シーズの発展につながる積極的な議論が交わされた。シンポジウム開催にあたり、本シンポジウムの狙いについて説明した後、スライドテンプレートの作成を中心的に進めていただいた芹生卓先生（医薬品開発能力促進機構）からピッチスライド作成のポイントについて紹介された。

中山敬一先生（東京医科歯科大学）らは膀胱がんの一細胞RNAシーケンスデータにCytoTRACEアルゴリズムを適用して、膀胱がん幹細胞分画を定義した。驚いたことに、この細胞集団は今まで報告されていた膀胱がん幹細胞マーカーのいずれにも一致しなかった。そこでこの細胞集団にのみ発現する遺伝子を同定した結果、そのうち1遺伝子のみが細胞膜表面上に発現する遺伝子であった。マウスゼノグラフトモデルにおいてこの遺伝子発現で定義される細胞集団を焼灼すると、膀胱がんが肉眼的には完全に消

滅し、1年近く1例も再発が起こらなかった。現在、この遺伝子産物に対する抗体を作製して光免疫療法の開発を行っている。

久保田寧先生（佐賀県医療センター）らは、シクロデキストリン（HP- β -CyD）に葉酸（FA）を付加した葉酸修飾シクロデキストリン（FA-HP- β -CyD）を開発し、有効な治療法に乏しい再発・難治の急性骨髄性白血病（AML）への効果を調べている。CyD単体でも抗白血病作用を持つが、FA-HP- β -CyDはその10~20倍強力で、主な作用機序はオートファジー細胞死であると明らかにした。これは既存のAML治療薬とは異なるメカニズムであり、さらにHP- β -CyDはNiemann-Pick病C型患者に10年以上の長期にわたり安全に投与されている実績からも、FA-HP- β -CyDが薬剤耐性・不耐容という再発難治AML治療の課題を克服できる新薬になる可能性を示した（図1）。

池添隆之先生（福島県立医科大学）らは、TP53変異を伴う急性骨髄性白血病（AML）が極めて予後の悪い造血器悪性腫瘍であり、新規治療法が開発が急務であることに着目し、TP53変異を伴うAMLを含め、様々なタイプのAMLにおいて、テトラスパニンファミリーに属するCD82が高発現していることを見出した。 α 線は β 線と比較して飛程距離が短く、エネルギー付与が高い特性をもつ。即ち、 α 線を用いれば周囲の正常組織傷害を最小限に抑えつつ、標的細胞を効果的に殺傷できる。そこで、 α 線を放出するアスタチンを搭載した抗CD82キメラ抗体を作製し特許出願した。このアスタチン標識CD82抗体

は、TP53変異を伴うヒト化AMLマウスモデルにおいて極めて顕著な治療効果を示した。

悪性脳腫瘍の一つである神経膠芽腫は手術による根治が難しく、再発後の余命は約6ヶ月と非常に厳しい状況である。一方、ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) は2020年に頭頸部がんに対して承認された低侵襲がん治療法であるが、現在、承認されている薬剤はBPAのみであり、BPA非感受性がんに対する新しいホウ素薬剤の開発が急務となっている。そこで、中村浩之先生 (東京工業大学) らは、BPAとは異なるメカニズムでがんに取り込まれる新規薬剤PBC-IPを開発した。PBC-IPは、BPA非感受性の悪性脳腫瘍モデルラットにおいて、対流強化薬剤送達法を用いることで高い腫瘍内ホウ素集積性を示し、BNCTにより50%以上の治癒率を達成した。現在、非臨床試験が進行中であり、このシーズをいかにして企業に導出するかについて議論した。

田中謙太郎先生 (鹿児島大学) らは、小細胞肺癌で特異的に亢進しているプリン体合成経路を阻害することにより抗腫瘍効果が得られることを、前臨床研究により示した。この成果を基に、進行期小細胞肺癌のプラチナ既治療後を対象とした新規治療法として、6-MP+MTX併用治療の安全性を検討する第1相治験案を提示した。既存薬である6-MP+ MTXを用いた試験を実施する上で、特許戦略や計画書のブラッシュアップなどについて議論した。

今回演題を公募したところ10演題の応募があり、十分な議論の時間を確保するため5演題を選択せざるを得なかった。このような機会を利用して創薬シーズについて企業側と議論したいと考えているアカデミアの研究者は予想よりも多いのではないかと感じている。本シンポジウムを終え、会員の皆様のご要望を調査した上で、同様なミーティングを継続できればと思っている。議論の場を用意しただけで創薬シーズが直ぐに成功するほど容易な道のりではないが、このシンポジウムをきっかけとして産と学のネットワークがさらに広がっていくことを願っている。

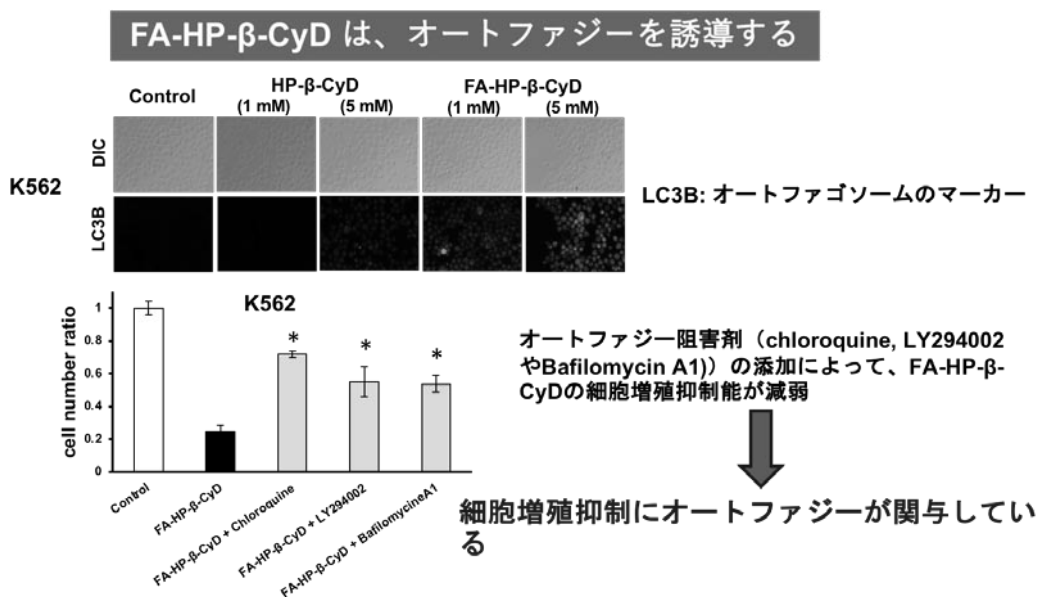


図1



ワークショップ 1 免疫療法・細胞療法

モデレーター 早川 芳弘（富山大学 和漢医薬学総合研究所）

本ワークショップでは免疫療法におけるバイオマーカー、免疫療法後の分子標的治療戦略、ペプチドワクチン療法、免疫逃避メカニズムの標的に関する発表に関して議論が行われた。

W1-1では大阪医科薬科大学の有馬らがER発現がホルモン受容体陽性乳がんにおける免疫チェックポイント阻害剤の新たな効果予測バイオマーカーとなる可能性について報告した。乳がん領域では免疫チェックポイント阻害剤はトリプルネガティブ乳がんへの適応はされているが、ホルモン陽性乳がんへの適応を進めるためには効果予測バイオマーカーの開発が必要であり、この点について演者らは*in silico*解析を行った。4つの異なるデータセットを用いてESR1の発現が高い群と低い群に分類して比較検討をした結果、ESR1高発現群において免疫チェックポイント治療後のqCR率が有意に低いことが示された。またESR1がPD-1、PD-L1、CTLA-4などのその他のバイオマーカー候補よりも優れたマーカーである可能性が示された。この結果はESR1高発現群での腫瘍内への細胞傷害性T細胞浸潤の低下やIL-2やIFN-gの活性低下と共に認められた。これらの知見はER発現が免疫チェックポイント阻害剤の新たな効果予測バイオマーカーになる可能性を示唆するものであった。

W1-2では京都府立医大の片山らが非小細胞肺癌において化学療法と免疫チェックポイント阻害剤による複合免疫療法後のドセタキセル＋ラムシルマブ併用療法（DTX+RAM）の実施による治療効果について、他施設共同での前向き試験を行った結果を報告した。非小細胞肺癌

ではDTX+RAMは既治療進行期において標準治療と位置付けられているが、免疫チェックポイント阻害剤治療後にDTX+RAMの有効性が高くなることが報告されている。一方で複合免疫療法後のDTX+RAMの有効性やその予測因子については明らかでない。そこで複合免疫療法後にDTX+RAMを行った44例を対象に前向き試験を行い、奏功率は36.7%、病性制御率は72.3%、無増悪生存期間は6.3ヶ月であったことが報告された。またこれらの症例で血清でのVEGF-D高値群では無増悪生存期間と全生存期間が有意に短縮していること、VEGF-A高値とVEGF-D低値である群では無増悪生存期間の延長が見られたことも報告された。

W1-3では徳島大学ならびにカルフォルニア大学の荻野らが低悪性度神経膠腫（LGG）に対するHLA-2拘束性腫瘍関連抗原を用いたマルチペプチドワクチン（IMA950）と抗CD27アゴニスト抗体であるverlilumabの併用療法のランダム化試験における治療効果について報告した。症例は試験群が6例、対照群が4例と少数ではあるが、治療については大きな毒性は認められず、末梢血では全例でCD8+ T細胞の免疫応答が確認できていた。一方、脳腫瘍内では抗原応答性のCD8+ T細胞の免疫応答は検出できなかった。Mass cytometry解析でも末梢血ではCD4、CD8サブセット共にeffector memory細胞への分化を示すデータが示されていた。これらの結果から、脳腫瘍内でより効果的に免疫応答を誘導するために何らかの新たな方策が必要であることが提案された。

W1-4では徳島大学の三橋らが線維細胞 (fibrocyte) と呼ばれる骨髄由来細胞に着目した免疫抑制環境の克服による新たながん治療標的の探索について報告した。マウスモデルや肺腺がん症例から回収した細胞のscRNA-seq解析から腫瘍内のfibrocyteを同定し、その転写因子解析から腫瘍内のfibrocyteでは概日リズム制御に関わる因子が発現していることを見出した。この因子の阻害剤を用いて、fibrocyteの分化制御が可能であること、またこの分化制御によって担がんマウスの実験では抗腫瘍免疫系の活性化を伴う腫瘍抑制効果が認められることが示された。これらの結果からfibrocyteの分化を標的とした新たながん免疫治療の可能性が示された。

最後にW1-5ではモデレータの私のがん細胞の代謝の変化が抗腫瘍免疫応答による排除からの回避に関わる可能性を報告した。腫瘍の発生・増殖の過程で、免疫応答による排除を回避する能力を有した腫瘍細胞の選択が起きる事は免疫エディティングとして知られているが、どのような分子機序によってがん細胞が抗腫瘍エフェクター細胞による傷害機構に対して抵抗性を獲得し、さらに免疫応答からの排除を回避するのか、その詳細な機構は未だ明らかでない。この点についてIFN- γ に対する抵抗性を示す免疫回避形質を獲得したがん細胞の包括的なメタボローム解析から、がん細胞の免疫逃避に関わる細胞内代謝経路を報告した。この免疫逃避に関わる代謝経路の律速酵素の阻害はin vitroにおける免疫回避形質を獲得したがん細胞のIFN- γ への応答性を回復し、さらにin vivoにおけるPD-1抗体により誘導される抗腫瘍免疫応答への感受性を回復させた。これらの結果から、免疫エディティングによる免疫回避能力の獲得にはがん細胞の代謝シフトに関わること、またこの代謝シフトの阻害が免疫応答性の回復につながる可能性が示唆された。



ワークショップ2 がん幹細胞・不均一性

モデレーター 西谷 直之 (岩手医科大学薬学部 臨床薬学講座
情報薬科学分野)

腫瘍を形成する細胞集団は、幹細胞様の性質を有する tumor-initiating cell やそれから生じる様々な性質を有する細胞を含む。この不均一な細胞集団は抗悪性腫瘍薬に対して異なる感受性を示し、治療抵抗性の要因となり得る。また、がん関連線維芽細胞 (CAF) などの非がん細胞も腫瘍組織内に含まれており、腫瘍形成や薬剤感受性の低下に寄与することが知られている。効果的な薬物療法の開発や再発リスクの低減のためには、腫瘍組織の不均一な細胞集団についての理解が不可欠である。本ワークショップでは、がん幹細胞や不均一性に関する5演題が発表され、活発な議論が交わされた。

がん研究会がん研究所の山崎らは、異種移植モデルに由来する腫瘍の1細胞遺伝子発現解析を駆使し、膵がんの tumor-initiating cell の同定を試みた。その結果、上皮間葉転換 (EMT) を特徴づける細胞外基質遺伝子を発現し、典型的な EMT 関連転写因子の発現を欠く partial EMT と呼ばれる細胞集団が、不均一性の源であり、tumor-initiating cell を含むことを見出した。また、この集団が受容体型チロシンキナーゼ ROR1 を高発現するため、同集団を同定するためのマーカーとしての有用性も示した。実際、異種移植腫瘍から回収した ROR1 高発現細胞は、ROR1 低発現細胞に比較して高い造腫瘍性を有してした。さらに、ROR1 は単なるマーカーではなく、tumor-initiating 機能に必須な因子であることも示された。すなわち、膵がんの tumor-initiating cell に対する治療標的として ROR1 が有望である可能

性が提示された。

がん研究会がん化学療法センターの李らは、胃癌患者由来細胞 (PDC) を用いて抗がん剤初期耐性の制御戦略の構築を試みた。抗がん剤処理された胃癌 PDC では再現性良く ALDH1A3 の発現が誘導されるが、その分子機構の解析過程でヒストン修飾の関与が疑われた。ChIP-seq によるゲノムワイド解析を行ったところ、5-FU に対する初期耐性を示した胃癌 PDC では、ALDH1A3 を含む drug-tolerant persister (DTP) 細胞に選択的な発現を示す遺伝子座においてヒストン H3 アセチル化 (H3K27ac) が亢進していた。また、BET 阻害薬は、5-FU 処理時の ALDH1A3 発現上昇を抑制し、*in vitro* の細胞増殖や異種移植腫瘍の増大に対する 5-FU の抑制作用に上乘せ効果を示した。したがって、抗がん剤初期耐性の制御には BET 阻害薬などによるヒストン修飾を介した遺伝子発現のコントロールが効果的な可能性が示された。

長崎大学病院の竹本らは、臨床検体を用いて非小細胞肺癌の EGFR-TKI 耐性と肺癌幹細胞マーカーの関連について発表した。EGFR-TKI 耐性獲得後の再生検サンプルを用い、マーカー遺伝子の発現を qPCR で比較した。EGFR T790M 変異を有するサンプルでは CD44、PROM1、POU5F1P3 の発現が亢進する傾向があった。小細胞肺癌に形質転換した症例では、POU5F1P3 や NANOG の発現が上昇した。今回、これらのマーカー遺伝子と耐性化との関連性が新鮮凍結検体で示された。今後の更なる解析が期待される。

金沢大学がん進展制御研究所の竹内らは、乳がん細胞とCAFの相互作用について共培養法を用いて解析した。CAFの共培養上清は、乳がん細胞スフィアの増大を引き起こすため、腫瘍形成促進因子を含有する可能性がある。このCAF由来因子の同定を目的とし、乳がん細胞との共培養時と単独培養時の比較トランスクリプトーム解析を行った結果、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を同定した。G-CSFは濃度依存的に腫瘍を増大し、逆にG-CSF中和抗体は原発と骨転移巣の乳がん腫瘍の増大を抑制した。したがって、CAFに由来するG-CSFが腫瘍形成に寄与すると考えられる。同経路の阻害が新たな治療戦略として魅力的である。その一方で、G-CSFは化学療法に伴う好中球減少症に対する対処法として頻繁に用いられる。本研究成果は、G-CSF製剤の使用方法について再検討する余地があることを指摘する意義もある。

慶應義塾大学理工学部の吉岡らは、がん細胞自身が血管様の構造を形成する血管擬態（VM）の制御機構とその腫瘍形成への影響について解析した。VMは複数の分岐構造を形成するが、その要となる3つの細胞からなる接着構造の構成要素であるAngulin-1/LSRに着目した。ヒト乳がん細胞T47Dで、Angulin-1/LSRをノックアウト（KO）するとVMとEMTマーカー発現が亢進した。また、異種移植モデルでも、同KOが腫瘍重量を増加させた。したがって、Angulin-1/LSRは、これらのプロセスを抑制的に制御することが示唆された。VMの理解から新たな治療戦略が芽吹く可能性を感じさせた。

以上、本ワークショップの演題は、いずれも新たな治療法に結び付く可能性のあるがん細胞の形質や微小環境要因に関する研究成果であり、今後さらなる発展が期待される。



ワークショップ 3 核酸医薬・ペプチド創薬・タンパク質分解創薬

モデレーター 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)

新規がんの分子標的治療薬の創生を目指すうえで、近年核酸医薬やペプチド医薬に代表される「中分子医薬」が大きく注目されている。このような状況の背景として、従来の低分子医薬品創薬はその重要性は変わらないものの、すでに数多くの医薬品が開発されてきたため、新たな標的分子の探索が難しくなりつつあり、今後の創薬にはこれまで以上の困難さが伴うことが予想されることが挙げられる。また、「タンパク質分解誘導薬」という概念が、新たな創薬モダリティとして期待されている。そこで本ワークショップは、「核酸医薬・ペプチド創薬・タンパク質分解創薬」というテーマに基づき、5名の演者にご登壇いただき最新の成果を発表していただいた。

医薬基盤研究所の吉丸哲郎博士はこれまで、がん特異的に発現亢進を認める足場タンパク質BIG3が腫瘍抑制因子PHB2の機能を喪失させ、乳がんの病態に寄与することを報告し、新たな治療戦略として、このBIG3-PHB2複合体を標的とした分子内架橋型阻害ペプチド (stERAP) を開発してきた。本ワークショップでは、stERAP処理によるPHB2の腫瘍抑制機能の長期抗腫瘍活性の分子機序を明らかにし、BIG3-PHB2複合体を発現するがん種への適応拡大の可能性を報告した (図1)。

順天堂大学の加藤俊介博士は、組織特異的な long non coding RNA (lncRNA) が、BRAF阻害剤に対する感受性に影響を与えると仮定し、ゲノムワイドな網羅的なライブラリースクリー

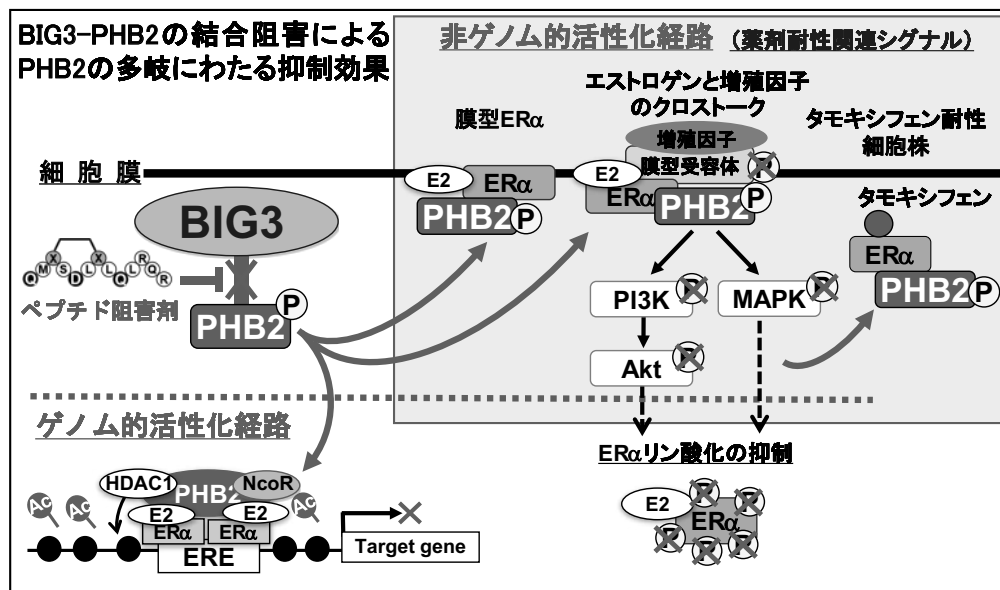


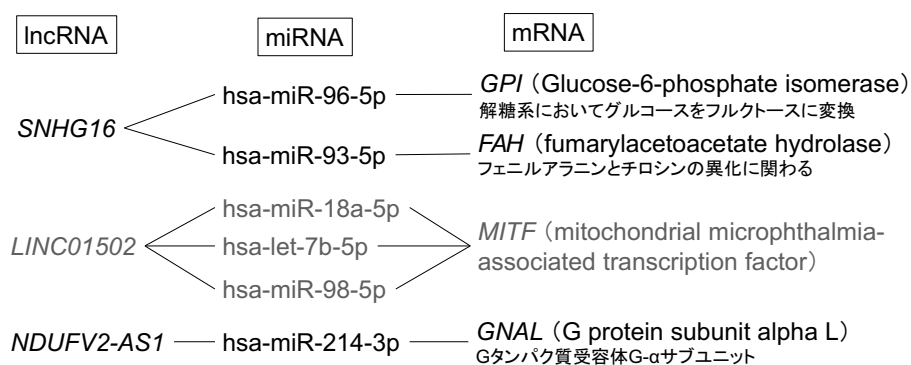
図1 BIG3-PHB2相互作用を標的としたステーブル化ペプチドstERAP
がん抑制因子PHB2の多様な抑制機能の活性化を利用した治療戦略

ニングによりDabrafenibに影響を与えるlncRNAの単離同定を目指した。方法としては、*BRAF* V600E変異を有する悪性黒色腫細胞株A375細胞に、CRISPR-dCas9の相乗的活性化メディエータータンパク質複合体と、10,504種のlncRNAを標的としたsgRNAライブラリーを導入し、Dabrafenibの添加の有無で細胞生存に影響を与えるlncRNAのスクリーニングを行い、*in silico* 解析によりこれら遺伝子の発現が及ぼす生物学的意義について解析を行った。その結果、耐性に関わると考えられる3つのlncRNAの単離に成功した。*In silico* 解析やKEGG解析により、これらlncRNAの発現によりMITFの発現増強や代謝に関与する遺伝子群が含まれていることが明らかとなった(図2)。

愛媛大学の白井博之博士は、口腔扁平上皮がん(OSCC)組織を用いてマイクロアレイによる網羅的miR発現解析を行い、隣接正常部と比較して原発腫瘍部において、2倍以上の有意な発現亢進を示すmiRを33種類同定した。続いて、ヒトmiR 918種類に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)をそれぞれヒトOSCC細胞株に導入したところ、16種類のmiRに対するASOが60%以上の有意な細胞増殖抑制効果を示した。その中で、OSCC組織で発現亢進し、機能阻害により顕著な細胞増殖抑制効果を示したmiR-1260aに着目した。4種類のヒトOSCC細胞株でのmiR-1260aの発現をRT-PCRにて確認したところ、全ての

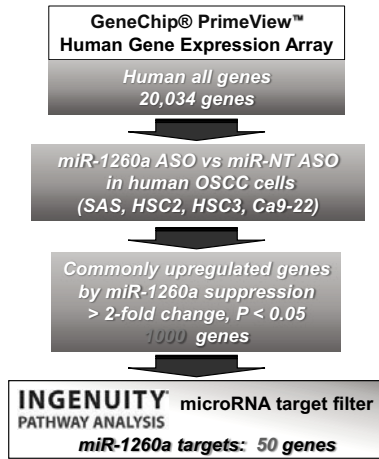
OSCC細胞株において高発現を認めた。また、これらヒトOSCC細胞株にmiR-1260aの機能を阻害するASO及びsynthetic tough decoy (S-TuD)を導入したところ、いずれも有意な増殖抑制効果を示した。さらに、ヒトOSCC細胞株miR-1260aに対するASO及びS-TuDを導入し、マイクロアレイ解析等を用いて7種類の標的遺伝子候補を抽出したところ、がん抑制遺伝子様機能を有することが報告されている*ZNF23*が含まれていた。これらの結果より、miR-1260aはOSCC細胞の増殖に寄与しており、OSCCの有用な治療標的となる可能性が示唆された(図3)。

転写因子PRDM14分子は乳がんの2/3で発現し、がん細胞にがん幹細胞形質(化学療法への抵抗性、腫瘍形成能、遠隔転移能)を持たせることが明らかになり、難治性乳がんにおける治療標的因子として期待されている。がん研究会有明病院の高橋俊二博士は、PRDM14分子を標的とし、安定性の高いキメラ型siRNAを作成し、腫瘍局所に送達するナノマシンとしてY-shaped block cationerを用い、トリプルネガティブ乳がん株動物モデルにおける有効性を確認した。また、本治療薬の実用化に向けて、産学協同で開発を進め、2020年に医師主導第1相試験を開始した。さらに、10例に投与が行われ、安全性に問題はなく、腫瘍縮小は1例、long SDが1例に見られたことを報告した(図4)。



3つのlncRNAはceRNAとして、6つのmiRNAを介して、4つの遺伝子の発現調節に影響を与える可能性が示唆された。

図2 lncRNA-miRNA-mRNAネットワーク



Gene Symbol	Gene Name	Fold Change
LAMP2	lysosomal-associated membrane protein 2	-5.178
CPED1	cadherin-like and PC-esterase domain containing 1	-4.451
CALU	calumenin	-3.901
XPR1	xenotropic and polytropic retrovirus receptor 1	-3.598
PTPRK	protein tyrosine phosphatase, receptor type, K	-3.181
SSR3	signal sequence receptor, gamma (translocon-associated protein gamma)	-3.117
CHST11	carbohydrate (chondroitin 4) sulfotransferase 11	-3.113
GNPNAT1	glucosamine-phosphate N-acetyltransferase 1	-3.113
CTSC	cathepsin C	-3.103
ENAH	enabled homolog (Drosophila)	-3.048
CMTM6	CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing 6	-2.98
MRPL19	mitochondrial ribosomal protein L19	-2.968
LPP	LIM domain containing preferred translocation partner in lipoma	-2.884
BLOC1S6	biogenesis of lysosomal organelles complex-1, subunit 1	-2.837
NPTN	neuroplastin	-2.817
SUCO	sun domain containing ossification factor	-2.797
CCND2	cyclin D2	-2.732
PTAR1	protein prenyltransferase alpha subunit repeat containing 1	-2.715
SEMA3A	sema domain, immunoglobulin domain (Ig), short basic domain, secreted, (semaphorin) 3A	-2.597
IL6R	interleukin 6 receptor	-2.47

図3 ヒト OSCC 細胞におけるmiR-1260a 標的遺伝子の探索

PRDM14

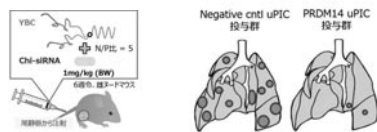
PRドメイン(ヒストンメチル化活性はない)を有する転写因子。正常細胞では胚性幹細胞や始原生殖細胞のみに発現し、細胞を多能性状態に保つ。乳癌を含む種々の悪性腫瘍細胞で高発現が見られる。乳がん細胞に「化学療法への抵抗性」、「腫瘍形成能」、および「遠隔転移能」といった形質を持たせる。

PRDM14 siRNAの作成

二本鎖RNA/DNAキメラ(キメラ型siRNA): 血中で安定性が高く免疫原性が少ない。腫瘍に到達させるDDS(ナノマシン)としてY-shaped block cationerを仕様: PEGにポリアミノ酸が共有結合している構造を有し、siRNAと電荷により会合してユニットポリイオンコンプレックス(uPIC)を形成。

In vivo model

ヌードマウスにTNBCを注射するモデルを作成し、PRDM14核酸医薬が乳腺腫瘍、肺転移を縮小させることを確認。



乳がん患者に対するPRDM14を標的とした核酸医薬 医師主導第I相試験 (がん研、東大医科研、慶応義塾大学、東京大学、NANO MRNA)

3+3 design Level 1から開始し4まで漸増

投与量レベル		
投与量レベル	SRN-14 (mg/kg)	投与量 (SRN-14/GL2-800 としてmg/kg)
0	0.01	0.61
1	0.03	1.83
2	0.10	6.1
3	0.30	18.3
4	0.60	36.6

有害事象		Total (n=10)
Any grade TRAE		6 (60%)
Grade ≥3 TRAE		0 (0%)
Dose-limiting toxicity		0
Nausea	G1	1
Diarrhea	G1	2
Skin eruption	G1	2
Peripheral neuropathy	G1	1
ALT increased	G1	1
γ GTP increased	G1	2
Albumin decreased	G1	1

Pt characteristics		Total (n=10)
年齢 (平均, range)		57 (43-66)
ECOG PS	0	6
	1	4
Subtype	luminal	8
	TNBC	2
前治療	Aromatase inh	1 (0-3)
	SERD	1 (0-1)
	CDK inh	1 (0-2)
	他の分子標的薬	1 (0-1)
	化学療法	5 (3-8)
転移部位	肝	9
	骨	6
	肺	4
	その他(LN、皮膚、腹膜)	3

Change in target lesion size over time

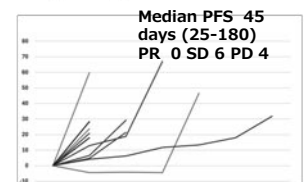


図4

愛知県がんセンター研究所の小根山千歳博士はこれまで、非受容体型チロシンキナーゼFerの多量体化がSrcシグナル伝達に重要であることに着目し、Ferの多量体形成阻害を指標の一つとしたスクリーニングにより、Fer機能阻害化合物を見出してきた。今回、化合物の有効性検証の一環として、*in vivo* 薬効評価及び効果予測マーカーの探索を実施し、その成果を報告した。まずPDX腫瘍組織のリン酸化プロテオーム解析から、大腸がんでFerとSrcのリン酸化が関連することを発見した。そこで、Src及びFerの活性が高く、マウスにおける増殖能の高い肝転移型大腸がん組織を選択して、NOD-SCIDマウスに生着

させた。このPDXマウスに対し、化合物の経口投与による抗腫瘍効果を解析した結果、有意な腫瘍抑制効果が認められた。一方、Fer阻害剤の効果予測マーカーの探索のため、膀胱及び大腸がん細胞株が分泌する細胞外小胞（EV）のプロテオーム解析を実施した。化合物処理によりsmall EVsへの内包量が減少したタンパク質のうち2種は、TCGAによる予後予測で遺伝子発現量と予後との相関を示し、Fer阻害剤の効果予測マーカーとして有望であると考えられる。これらの結果より本Fer機能阻害剤の有効性が示された（図5）。

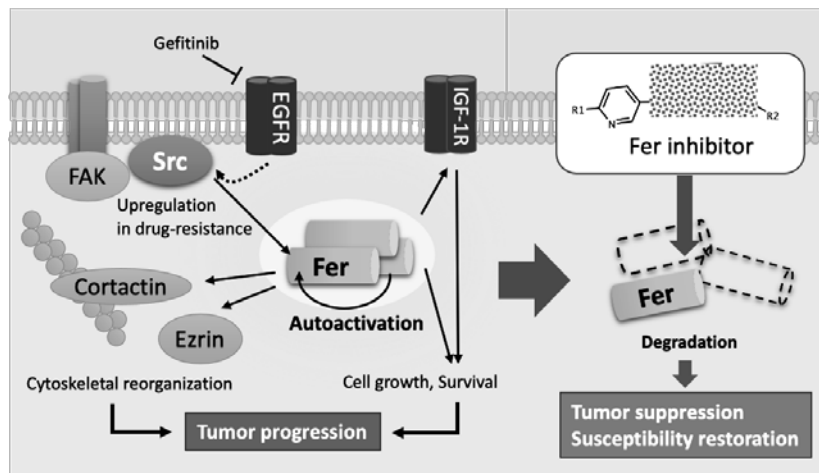


図5 多量体型チロシンキナーゼFerを標的とした阻害剤の開発



ワークショップ 4 腫瘍微小環境によるがん制御

モデレーター 片桐 豊雅（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
医薬基盤研究所）

近年、がんの悪性化や治療抵抗性に深く関与する腫瘍微小環境の制御が創薬開発として注目されている。本ワークショップでは、小胞体ストレス応答、低酸素、オートファジー、がん関連線維芽細胞（CAF）、細胞老化随伴分泌現象などの腫瘍微小環境に関わる計5演題の成果発表がなされ、活発な議論が交わされた。

医薬基盤研究所の内山圭司らは、乳がん細胞のがん微小環境への適応機構として、小胞体ストレスセンサーIRE1の恒常的活性化機構および創薬開発に関する研究成果を発表した。O結合型糖転移酵素（GALNTx）によるIRE1のO結合型糖鎖修飾は、Bipとの結合を抑制することでERADによる分解を抑制し、IRE1発現量を高く維持するように作用して、Bipなどのシャペロンタンパク質の高活性を維持していることを示した。さらに、このO結合糖鎖修飾の抑制は、小胞体ストレス下における乳がん細胞増殖を抑制することも示しており新たな治療標的として期待される。

京都大学の原田浩らは、一腫瘍組織の中に遺伝子型の異なる複数のクローンが生じる原因について研究成果を発表した。具体的には、正確性の高いDNA二重鎖切断修復を可能とする相同組換え修復活性が、腫瘍内低酸素領域に巣食う細胞群で有意に低下することを示した。そして相同組換え修復関連タンパク質に生じるユニークなリン酸化修飾を見出すとともに、低酸素刺激を感知して同機構の抑制制御の引き金を引く責任遺伝子ファミリーを同定した。また、腫瘍組織内で低酸素誘導性遺伝子群の発現が亢進しているがん患

者において、たしかに腫瘍内の遺伝子変異発生頻度が高いことを確認した。本研究で見出された遺伝子網の人為操作によって、がんゲノムの不安定性やがんのクローン進化、さらにはそれらに起因するがんの難治性を克服する介入法の確立につながることに期待したい。

がん研究会がん化学療法センター・東京大学の黄天懿らは、BH3-mimeticsであるオバトクラクスが神経膠芽腫においてオートファジー阻害を介して小胞体（ER）ストレス誘導剤との併用にて相乗的な細胞死をもたらすことを発表した。オバトクラクスは、様々な膠芽腫細胞株の増殖を阻害する比較的高い効力を示したが、細胞が小胞体ストレス下にある場合には、さらに増強される可能性がある。このような相乗効果は、致死的な小胞体ストレスとアポトーシスにつながるオートファジーの破壊の結果として同定された。同様の相乗作用は、他のBH3-mimeticsをERストレス誘導剤との併用においても観察された。将来、この研究に基づいて臨床的に利用可能な類似の薬剤の開発は神経膠芽腫の治療標的や効果的な治療法の開発に有益であろう。

九州大学大学院 消化器・総合外科の利田賢哉らは、358例の肝細胞癌に対する肝切除検体を用いて、フェロトーシスのマーカーであるACSL4の高発現が肝切除術後の独立予後不良因子であることを示した。細胞死（フェロトーシス）のマーカーであるが、予後不良因子となることを解明するために、1肝切除検体を用いて空間オミクス解析を施行したところ、ACSL4高発現を示すスポットではCAF関連マーカーが高いことが

判明した。臨床検体においてもACSL4高発現症例では、CAFマーカーである α SMAの発現が高いことが示された。ACSL4が腫瘍微小環境に与える影響について、公共データベースを用いて検証したところ、ACSL4のmRNA発現とTregの発現に正の相関を認めた。これを証明するために、臨床検体を用いてFoxp3陽性T細胞の浸潤を免疫組織化学染色で評価したところ、ACSL4高発現症例では、Foxp3陽性T細胞の浸潤が多いことがわかった。ACSL4は肝細胞癌のバイオマーカーであり、腫瘍微小環境とも相関するため、治療ターゲットとなりうる。

大阪公立大学大学院医学研究科の山岸良多、大谷直子らのグループは、肝がん予防を考えるにあたり、運動の効果に着目した。脂肪性肝炎を素地とした肝がんモデルマウスを用いて、腫瘍形成期間の35週間のうち最後の8週間、規則的かつ軽度な運動をマウスに負荷したところ、腫瘍形成の有意な抑制が確認され、また給餌管理を行うことで、この腫瘍抑制が体重変化を介さない純粋な運動の効果であることを確認した。さらに血液サンプルを用いたメタボローム解析の結果、オンコメタボライトとして知られるトリプトファン代謝物、キヌレニンの血中濃度が減少し、また運動により骨格筋内で当該メタボライトの分解酵素の発現が変化することを見出した。RNA-seqによる肝組織の網羅的な発現解析の結果、運動によるキヌレニンの減少を介した抗腫瘍作用として、がん微小環境の変化を確認した。本演題では運動による臓器連関を介した腫瘍抑制機構の可能性が報告され、今後、臨床応用への発展が期待できる。

以上、本ワークショップの演題は、いずれも新たながん治療の有望な標的となるものばかりであり、今後の創薬展開が期待される。



ワークショップ5 EGFR変異・活性化の治療抵抗性への関わり

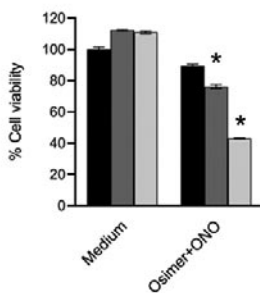
モデレーター 山田 忠明（京都府立医科大学大学院医学研究科
呼吸器内科学）

EGFRは膜貫通型チロシンキナーゼ受容体である。そのリガンドがEGFRの細胞外領域に結合することでEGFRの二量体形成が引き起こされ、細胞内チロシンキナーゼ領域の活性化、EGFRの自己リン酸化が惹起される。その結果、癌細胞の増殖、進展に深く関与しうるシグナル伝達を活性化する。これまでに、非小細胞肺癌においてEGFRの高発現は予後不良と相関することが報告されている。本ワークショップ5では、非小細胞肺癌の分子標的治療におけるEGFRシグナルに焦点を当てた5つの発表があり、活発な議論が交わされました。

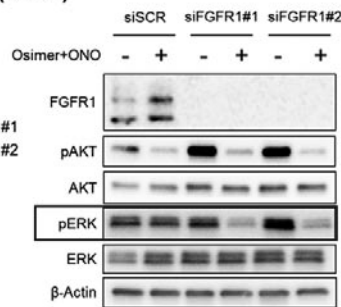
W5-1、京都府立医科大学の中邨亮太氏らはAXL高発現を有するEGFR遺伝子変異陽性肺癌を研究対象に、EGFR阻害薬（オシメルチニブ）

とAXL阻害薬（ONO-7475）に対する耐性機構の解明を目指した研究の成果を発表した。オシメルチニブとONO-7475の初期併用治療は現在国内治験が進行中である。本併用治療に低感受性を示すAXL高発現EGFR変異陽性肺癌細胞株H1650を用いた検討では、FGF2-FGFR1シグナル阻害により、オシメルチニブ+ONO-7475併用治療による細胞増殖抑制効果が増強した。加えて、マウス皮下腫瘍モデルにおいて汎FGFR阻害薬BGJ398を用いたEGFR,AXL,FGFR阻害による併用治療により、著明な抗腫瘍効果が得られ、安全性が確認された（図1）。今後は、EGFR+AXL+FGFR阻害による初期併用治療の臨床応用を目指した研究の進展が期待される。

FGFR1発現抑制実験

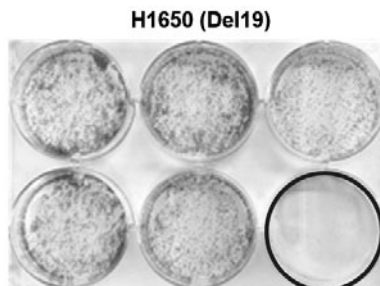


H1650 (Del19)



汎FGFR阻害薬併用実験

Control	BGJ398	Osimertinib + ONO7475
ONO7475	Osimertinib	Osimertinib + ONO7475 + BGJ398



EGFR+AXL+FGFR阻害による 初期併用療法の可能性

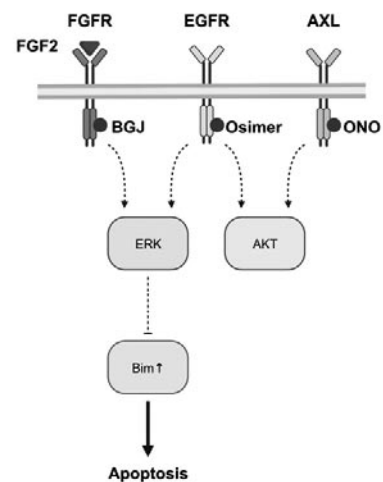
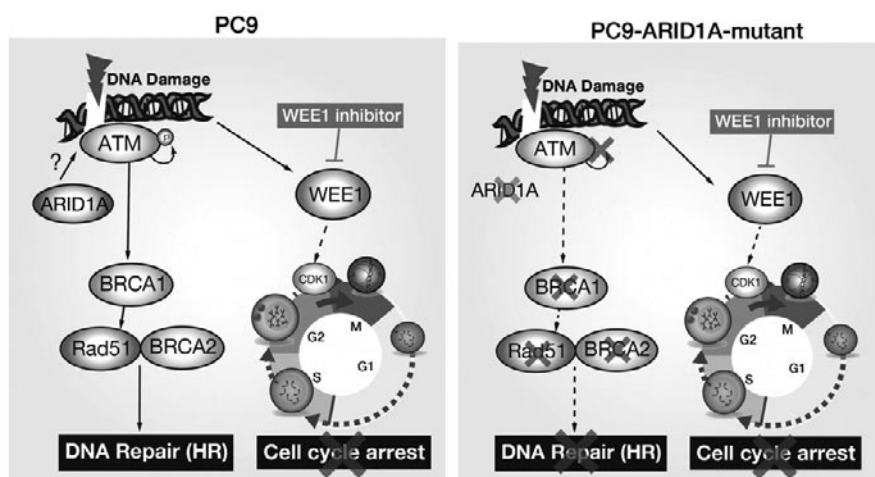


図1

W5-2、金沢大学の福田康二氏らは、EGFR変異髄膜癌腫症（LMC）モデルにおけるEGFR阻害薬オシメルチニブの耐性機構とその克服治療について発表した。EGFR変異肺癌に対してオシメルチニブは中枢神経系への転移にも高い有効性を示す。本研究は、マウスLMCモデルにおいてオシメルチニブ耐性株を樹立し、次世代シーケンシングを用いて解析を行った。その結果、ARID1A変異が同定された。親株でのARID1Aノックアウトと耐性株でのARID1A過剰発現の実験により、オシメルチニブ耐性への関与が示唆された。次に、耐性克服の標的を同定するために、746種類のcrRNAライブラリーを用いてCRISPR-Cas9ノックアウトスクリーニングを実施した。その結果、WEE1阻害が耐性株特異的に細胞分裂死を誘導することを明らかにした。特に、ARID1A変異を有する耐性株では、ATM-BRCA1-RAD51経路を介したDNA修復機能が低下しており、G2/M移行を促進させるWEE1阻害に対してより脆弱であることが示唆された（図2）。この知見は、EGFR変異肺癌においてARID1A変異がオシメルチニブ耐性の原因となり得ることを示すとともに、WEE1阻害が新たな治療標的として有望である可能性を示唆している。

W5-3、近畿大学の米阪仁雄氏らは、EGFR変異肺癌67検体を用いて、ゲノムおよびトランスクリプトーム解析を行い、治療抵抗性に関わる未知のゲノム異常として染色体不安定性（CIN）に着目した。その結果、CIN High腫瘍症例ではLow症例に比べEGFR阻害剤の無増悪生存期間は不良であった。加えて、CINにより、IL6および上皮間葉転換シグナルの増強、cGAS-STINGシグナルの活性化や炎症性シグナルの増強、腫瘍促進性マクロファージ等の浸潤が誘導され、薬剤耐性に関与することを示した（図3）。以上より、EGFR変異肺癌におけるCINはEGFR阻害薬への抵抗性を惹起する新規薬剤耐性機構であることを示した。

W5-4、京都府立医科大学の山田忠明氏らは、新規EGFR阻害薬として臨床応用が期待されているLazertinibを用いて、その初期治療抵抗性について検討した。siRNAライブラリーを用いた解析では、Lazertinib抵抗性機構に対して、AXL遺伝子の抑制が有効であることを示した。しかし、AXL阻害の併用を行っても長期培養により再増殖したことから、さらなる検討を行い、抗アポトーシス蛋白であるMCL-1発現の増強がアポトーシス抵抗性に関与し、Lazertinib、AXL阻害



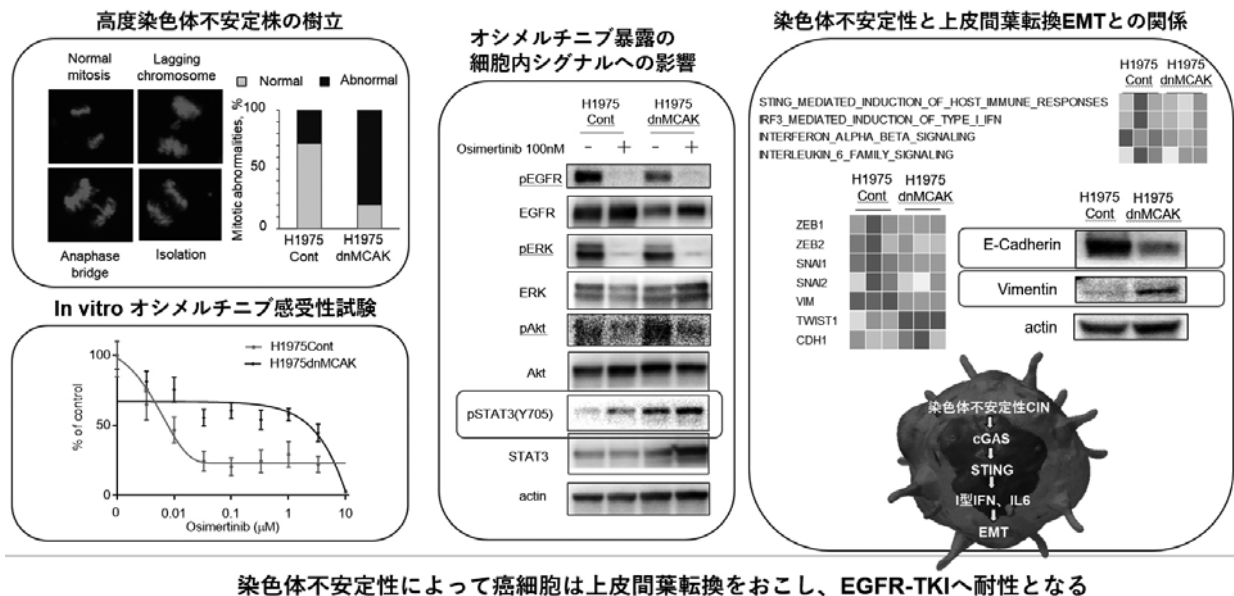
- 親株では、WEE1阻害はG2/M移行を促進しますが、同時にDNA修復経路が活性化することで癌細胞が生存を維持する。
- 耐性株のARID1A変異はDNA修復機能を低下させ、WEE1阻害に対してより脆弱になり、細胞死が誘導される。

図2 WEE1阻害薬はARID1A変異特異的にDNA損傷を誘導する

薬、MCL-1阻害薬の初期併用療法が有意な抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。以上より、EGFR肺がんのLazertinib初期治療抵抗にはAXL、MCL-1が重要な役割を担っており、初期併用治療が耐性化予防に有用であることを報告した。

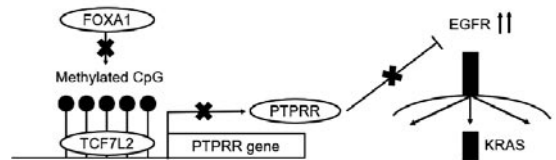
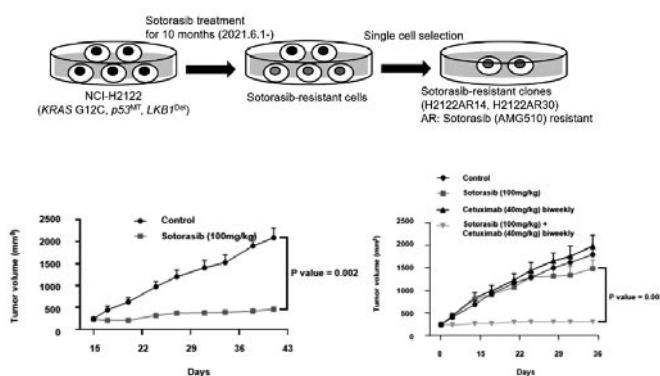
W5-5、近畿大学の金村宙昌氏は、KRAS-G12C変異肺癌細胞株を用いて、KRAS阻害薬ソトラシブに対する耐性株を作成し、その耐性化にEGFRのリン酸化亢進が関与し、EGFR阻害薬セツキシマブ併用により耐性化を克服できるこ

とを示した。網羅的遺伝子解析にて、脱リン酸化酵素のPTPRR発現が低下しており、EGFR活性化やソトラシブ耐性に関与することを明らかにした。さらに耐性株では、PTPRRのプロモーター領域がメチル化されTCF7L2が結合することで発現を抑制することを示した(図4)。以上より、KRAS-G12C変異肺癌細胞では、PTPRRの発現低下によるEGFRの活性化がソトラシブ耐性を誘導し、その克服にソトラシブとセツキシマブの併用療法が有用であることを報告した。



染色体不安定性によって癌細胞は上皮間葉転換をおこし、EGFR-TKIへ耐性となる

図3 染色体不安定性 (CIN) のEGFR-TKI感受性に及ぼす影響



- ✓ ソトラシブの長期曝露によってPTPRR遺伝子のプロモーター領域のメチル化が進み、同部位に転写抑制因子であるTCF7L2が結合することでPTPRRの発現が低下しEGFRが活性化することでソトラシブに耐性となることを確認した。
- ✓ 耐性克服にはソトラシブとセツキシマブ併用療法が有効であることを確認した。

図4



ワークショップ 6 新規スクリーニング系による治療薬開発

モデレーター 内藤 幹彦 (東京大学大学院薬学系研究科
タンパク質分解創薬社会連携講座)

ワークショップ6：新規スクリーニング系による治療薬開発では、さまざまなスクリーニング系で新規活性物質の取得を目指した研究が5題発表された。(文中いずれも敬省略)

W6-1では、微生物化学研究所の山崎洋子らがMycを発現するがん細胞に対して選択的に細胞増殖抑制活性を示す化合物のスクリーニング系について発表した。Mycは多くのがん細胞で過剰発現が認められるが、これまでMycを標的とする薬剤は開発されていない。山崎らは、2つの乳がん細胞株(MCF-7、Hs578T)でそれぞれにMyc発現量の異なる細胞を樹立し、Myc発現量の多いがん細胞でより強い細胞増殖阻害活性を示す化合物をスクリーニングし、TriQuinolineを見

いだした。TriQuinolineはヒトメラノーマを移植したマウスXenograftモデルでも抗がん活性を示し、今後の合成展開や作用機序解析の進展が期待される(図1)。

W6-2では、千葉県がんセンターの末永雄介らがNCYMを標的としたがん治療戦略について発表した。NCYMはMYCNのアンチセンス鎖にコードされた109アミノ酸の翻訳産物であるが、大部分が天然変性領域であるためこれまでは薬剤設計が困難であった。末永らはSELEX法を利用してNCYMに結合するDNA/aptamerを同定し、このaptamerがNCYMとGSK3β間の結合を高めることを見いだした。このaptamerをDNAフレームに結合させてNCYMと共に原子間

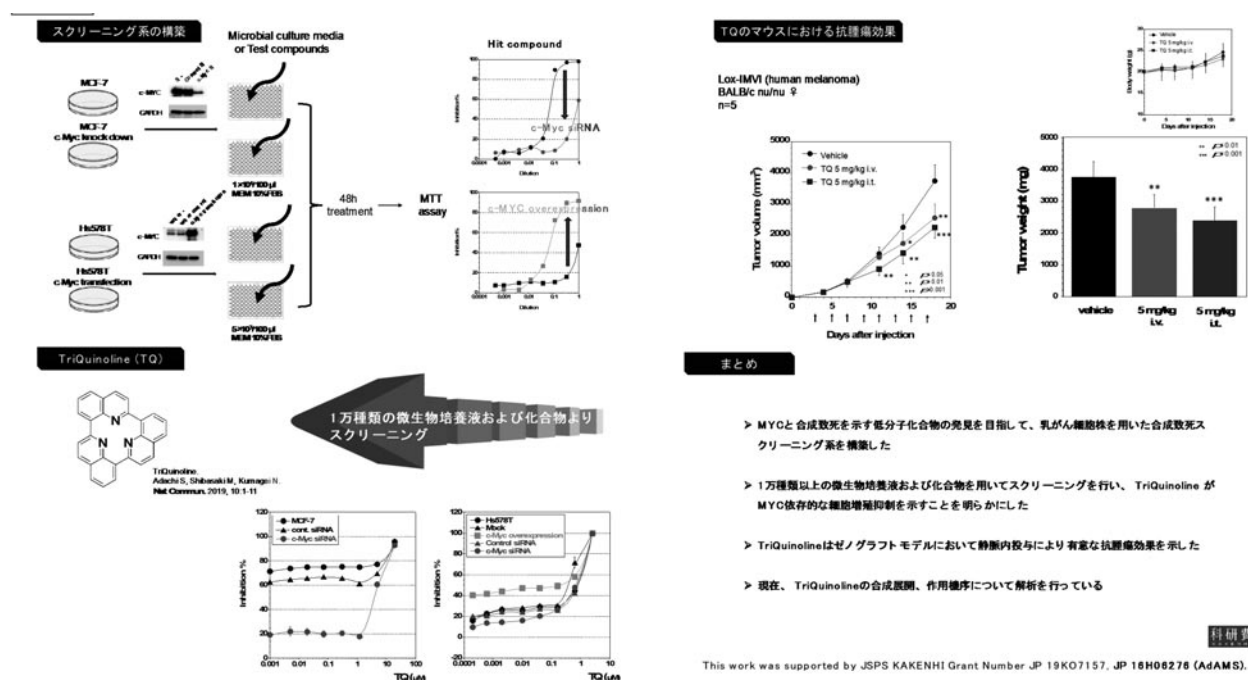


図1

力顕微鏡で観察することにより、NCYMの活性化型コンフォメーションを一分子単位で可視化することに成功し、さらにこの実験系を利用し

てNCYMの阻害剤を開発した。これら一連の成果は天然変性領域を標的とする創薬の開発例として参考になる(図2)。

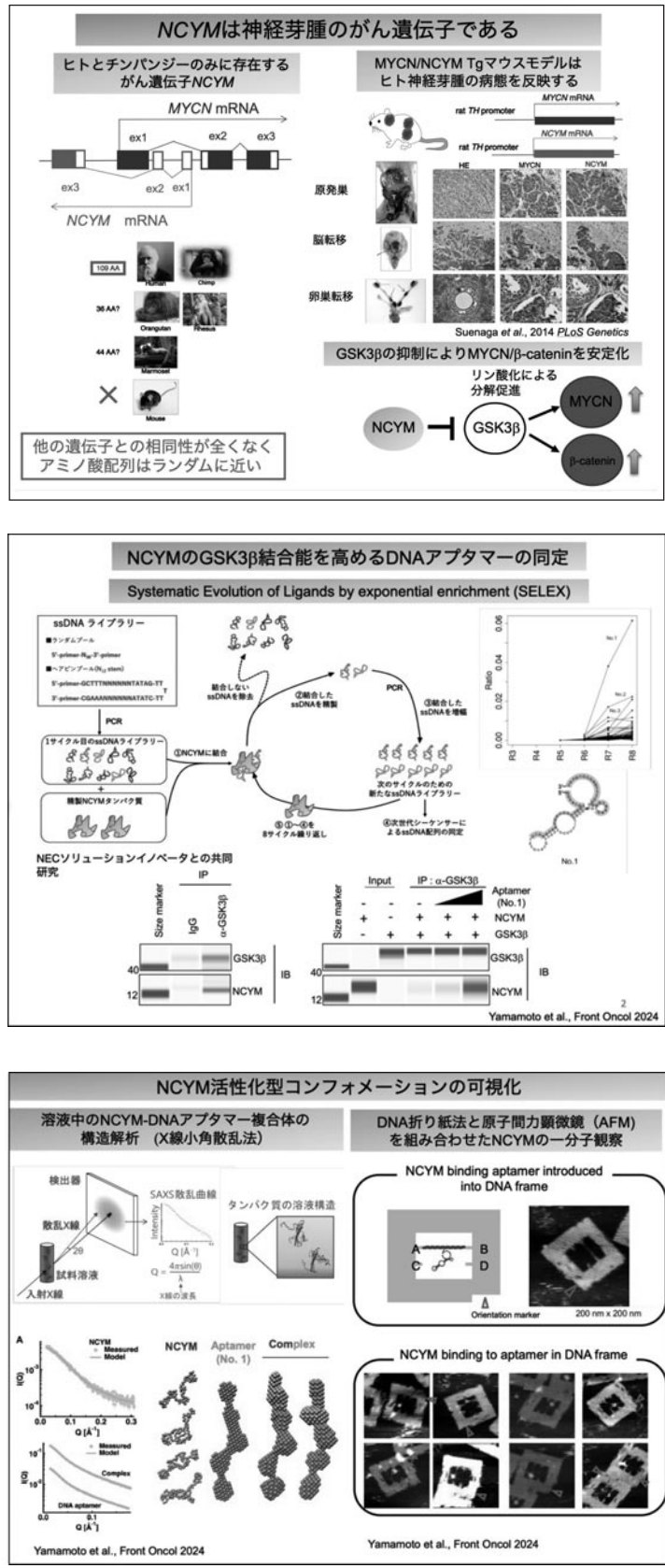


図2

W6-3では、愛知医大、愛知がんセンターの猪子誠人が患者の前立腺がん細胞由来の長期初代培養モデルについて発表した。この細胞モデルは、

- (1) がん細胞株よりも患者特性の再現性にすぐれ、
- (2) 初代培養細胞より長期に培養でき、
- (3) PDXのような患者由来担がんモデルを作成可能、
- (4) オルガノイドでは難しかった原発巣前立腺がんモデルの確立が可能、などの特性をもつ。悪性度の異なる層別化前立腺がん細胞パネルを独自に開発して比較解析することにより、ストレス耐性・ミトコンドリア機能の段階的亢進が悪性度と相関することを見いだした。これらの細胞を利用すると、前立腺がんの悪性度毎に最適な標的分子を同定できる可能性がある(図3)。

W6-4では、微生物化学研究所の大石智一らが微生物培養液のin vivoでのスクリーニング戦略について発表した。これまでの天然物の抗がん剤スクリーニングでは、がん細胞に対する直接的な作用をもつ物質をin vitroスクリーニングで探索し、活性物質を単離精製後に生体内での薬効、安全性、動態などを解析することが一般的であったが、この方法では宿主の免疫を介して抗がん活性を示す物質を見逃してしまう可能性が高い。大石らは候補物質の薬効と動態を評価可能なマウス腫瘍モデルで最初からin vivoスクリーニングを導入する事によって、顕著な毒性を示さず薬効を期待できる新規物質の探索を行った。希少な冬虫夏草菌類の培養液960ブロスからスタートし、三次スクリーニングを終えた段階で9ブロスが活性を示した。活性物質の構造と作用機序など、今後の進展を期待したい(図4)。

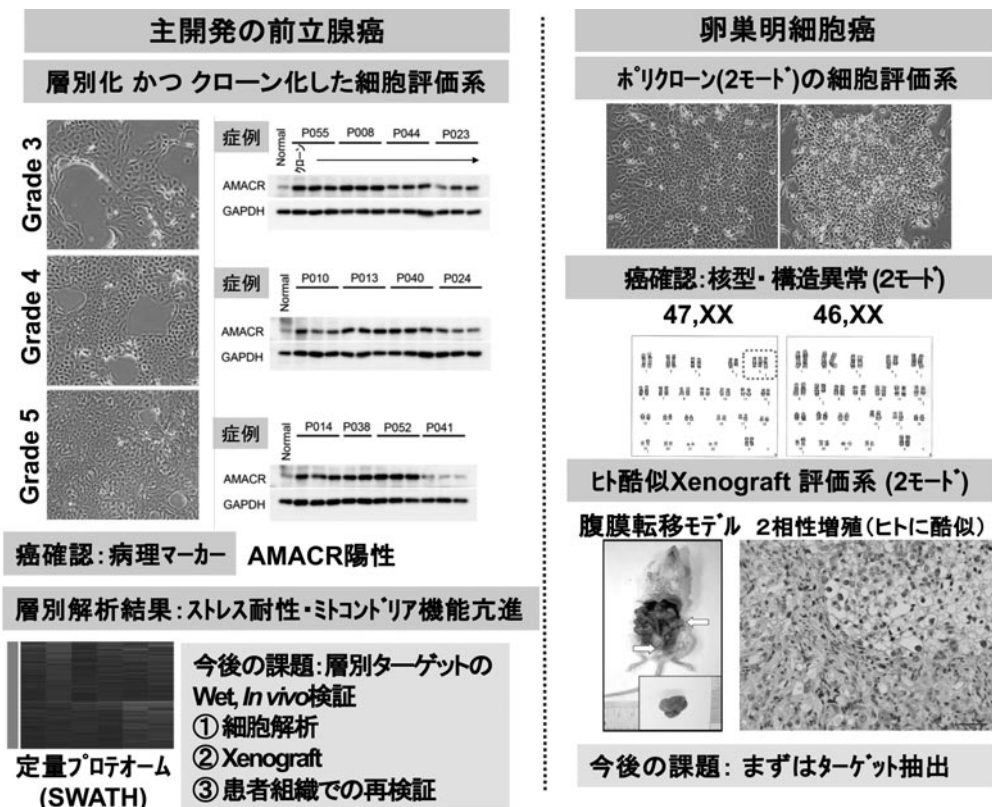


図3 癌 長期初代培養モデルの開発状況と、今後の課題まとめ

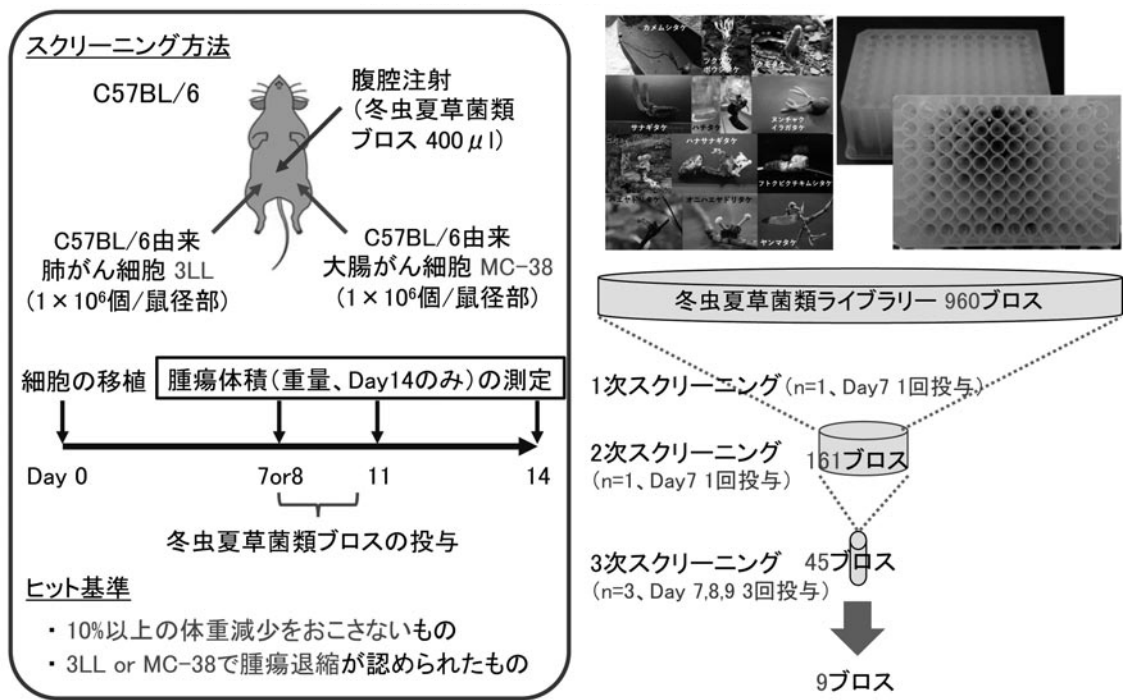


図4 In vivoスクリーニング

W6-5では、北海道大学の園下将大がショウジョウバエの表現型スクリーニングを利用した膵管がんの新規治療標的の同定について発表した。ヒトの膵管がんでは4遺伝子（KRAS, CDKN2A, TP53, SMAD4）に変異を持つ例が多い。これらの変異パターンを模倣した4-hitハエの成長過程で各種キナーゼ阻害剤を与え、表現型回復を調べる遺伝学的スクリーニングにより、GSK3とMEKを同定した。またこれらのキナーゼを同時に阻害することによってヒト膵管がんゼノグラフトの増殖阻害を確認した。ショウジョウバエで

は、ヒトのがんを模倣したさまざまな遺伝子変異モデルを比較的容易に作製することができ、今回と類似した表現型スクリーニングで活性物質を探索する事ができる。スクリーニング系として応用範囲が広く大変興味深い（図5）。

本ワークショップでは、従来とは異なる観点からさまざまなスクリーニング系を構築し、実際にスクリーニングを実施して新しい発見につなげている例がいくつも見られた。このような工夫から将来画期的な抗がん剤が生まれることを期待する。



- ・ 膵がん患者の遺伝子変異パターンを模倣したモデルショウジョウバエを使用した遺伝学的スクリーニングにより、膵がんの治療標的としてGSK3とMEKを同定
- ・ GSK3とMEKの同時阻害がヒト膵がんゼノグラフトの増殖を抑制することを確認
- ・ 他の新規治療標的も、代謝制御因子等を同定して解析中

Sekiya et al. *Cancer Res* 2023
Fukuda et al. *Cancer Sci* 2024

図5 ハエ・マウス・臨床検体の活用による新規膵がん治療標的とシーズの同定



ワークショップ 治療抵抗性とその克服

モデレーター 衣斐 寛倫（愛知県がんセンター研究所 がん標的治療
トランスレーショナルリサーチ分野）

本ワークショップでは、上市または開発中の薬剤に対する治療抵抗性メカニズムおよび効果予測バイオマーカーについて報告がされた。

馬島らは、同グループが長年研究しているタンキラーゼ阻害薬の効果予測バイオマーカーについて報告した。タンキラーゼの阻害は、テロメラゼ阻害剤によるテロメア短縮を加速して同阻害剤の制がん効果を増強する一方、 β -カテニンシグナルを遮断することで、がん抑制遺伝子APCの機能喪失型変異陽性大腸がんの細胞増殖を抑制する。真島らは、APC変異の部位に着目し、Short APC変異（ドライバー因子 β -カテニンの分解に必要な20-AAR領域を完全に欠失した変異）を有する細胞株が複数の異なるタンキラーゼ阻害剤に対して高感受性もしくは中程度の感受性を示す結果を得た。一方で、非感受性細胞は全てLong APCタイプ（20-AARを部分的に保持した変異）であったものの、Long APC変異そのものはタンキラーゼ阻害剤感受性を規定せず、核内 β -カテニンのレベルが感受性に関与することを見出している（Br J Cancer. 130:151-162, 2024に発表）。

内海らは、ALK阻害薬耐性機構におけるGAS6-AXL経路の役割について発表した。本グループは、既にALK陽性肺癌に対するALK阻害薬投与においてAXLが耐性機序に関与すること、FLT3/AXL阻害薬であるgilteritinibとALK阻害薬の併用療法が有効であることを報告している。内海らはH3122細胞株にAXLを過剰発現させ耐性株を作成、本細胞株をマウスに移植しALK阻害薬を投与するとマウスGas6の発現が充

進する結果を得ている。受容体の発現上昇は既に知られているが、リガンドの供給源を知るうえで興味深い結果であり、今後の研究の進捗が期待される。

丸山らは、大腸がんにおけるKRAS阻害薬の初期耐性について報告した。グループではこれまでに多数の患者由来細胞株を樹立しており、KRAS阻害薬やsiRNAを用いた検討から、大腸がんではKRASに対する依存性にバラつき（不均一性）があることを示した。今後の大腸がんの治療開発を考えるうえで参考になるデータと思われる。また、KRASに対する依存性の低い細胞株では、KRASが細胞質に存在し、KRASの局在が依存性に関与する可能性を示した。

森本らは、KRAS G12C阻害薬初期耐性について報告を行った。KRAS G12C阻害薬の投与はKRAS G12C変異肺癌細胞株において、YAP-GAS6を介しAXLシグナルを活性化する。また、KRAS G12C変異肺癌ではAXLを高発現する細胞株も認められた。したがって、KRAS G12C阻害薬とAXL阻害薬の併用は腫瘍の増大を遅延させることをマウスゼノグラフトモデルにおいて示している。また、臨床検体においてAXLの発現はKRAS G12C阻害薬であるソトラシブの感受性と関連する傾向を認めている（Cancer Lett. 587:216692, 2024に発表）。

吉村らは、グループが開発したavutometinibの併用療法について報告した。AvutometinibはMEK阻害薬であるが、RAFとも結合することによりMEK阻害後に誘導されるMAPKのフィードバック機構の誘導が抑えられている。KRAS変異

肺がん細胞株において、avutometinib阻害後に誘導される活性化シグナルを探索したところ、FAKシグナルのリン酸化が誘導されることを明らかにした。AvutometinibとFAK阻害薬の併用はin vivoにおいても認められ、併用効果は上皮間葉移行状態（上皮系では効果が高く、間葉系では併用効果が少ない）に依存していることも明らかにしている。Avutometinibは、多くの前治療を受けた再発低異型度漿液性卵巣がんにおいて、defactinib（FAK阻害薬）との併用療法により40%程度の奏効率が認められている。Avutometinibとdefactinibの併用療法は、現在1回以上の全身療法による治療歴があるKRAS変異陽性の再発低悪性度漿液性卵巣がんについて、FDAに段階的承認申請がなされており、今後の開発の進捗が期待される。



ワークショップ 8 薬剤耐性・感受性

モデレーター 井上 正宏（京都大学大学院医学研究科
クリニカルバイオリソース研究開発講座）

本ワークショップでは、薬剤耐性・感受性をテーマとして、非遺伝的な薬剤耐性機構、免疫チェックポイント阻害剤、治療中の病勢のモニタリング、治療薬の感受性予測、ドラッグデリバリーについて、5名の方にご発表をいただいた。以下に各研究成果の概要を紹介する。

大腸癌（CRC）に対する化学療法は有効であるにもかかわらず、治癒する例はほとんどない。最近、非遺伝的可逆的な薬剤耐性機序として、薬剤耐性持続（DTP）状態という概念が提唱されている。京都大学大学院医学研究科のCoppoらは、DTPから再増殖期への移行期に着目した。治療を中止すると、DTP細胞は増殖の活発な表現型に戻り、再生し始める。RNA-seq解析を用いて、治療前、DTP状態、再生後の遺伝子発現プロファイルを比較したところ、DTP状態および再生状態で高発現しているエピジェネティック・モジュレーターを同定した。化学療法と阻害剤の併用により、DTP細胞の再生が抑制された。この結果は、CRC治療においてDTP状態から再成長段階への移行を標的とする治療法の可能性を示唆している。

PD-1/PD-L1阻害薬は多くの癌腫で有効性が示されているが、全ての患者に良好な効果をもたらすわけではない。九州大学大学院医学研究院の水崎らは免疫チェックポイント機構の一つとして、CD155/TIGITに着目した。TIGITに結合したCD155は腫瘍浸潤T細胞を抑制的に制御するとされている。免疫グロブリンスーパーファミリーの接着分子であるNECTIN4はTIGITと結合することで、NK細胞による細胞傷害性を抑制す

ることが報告されているが、水崎らは非小細胞肺癌細胞株においてNECTIN4がCD155の内在化を抑制し、その細胞表面発現を増加させることを明らかにした。さらに、NECTIN4により細胞表面のCD155発現が増加したT細胞は免疫活性が低下することを示した。この結果は、NECTIN4がPD-1/PD-L1阻害薬の耐性に関与し、新たな治療標的になり得ることを示唆している。

分子標的治療薬の開発に伴い、肺癌の中枢神経系転移Leptomeningeal Metastasis（LM）の治療が重要な課題になってきた。そのためにはLMの正確な診断が必要である。金沢大学附属病院呼吸器内科の南條らは、LMが疑われる進行性肺癌患者の脳脊髄液（CSF）および血漿で肺癌特異的シーケンズパネル（CAPP-Seq）検査を実施した。まず、LM診断の感度・特異度は、細胞診と比較してCSF-tDNAでは同等あるいは良好であった。肺癌特異的Variant allele frequency（VAF）は、CSF-tDNAで血漿循環腫瘍DNA（ctDNA）よりも有意に高かった。EGFR-TKI治療後に早期に増悪（PD）を示した患者では、治療後のCSF-tDNAのVAFが治療前より増加していた。PD後の検体で、ctDNAで獲得耐性機構が検出される場合でも、CSF-tDNAで検出されることはまれであり、治療耐性メカニズムの空間的な不均一性が示唆された。CSF-tDNAは、LMの診断感度の向上、治療の効果予測、治療戦略の立案に寄与する可能性が示唆された。

アザシチジン（AZA）は、骨髄異形成症候群（MDS）に対する治療薬として用いられているが、必ずしもAZAは全MDSで有効とは限らず、

治療効果を予測する必要がある。聖マリア研究センター基礎医学研究ユニットの松本らはAZA感受性細胞と抵抗性細胞間で、AZAによる遺伝子発現変化をDNAマイクロアレイにより比較した。抵抗性細胞特異的にAZA処理により著明に発現が上昇し、分化やアポトーシスに關与する遺伝子の中で、ALOX12遺伝子がMDS患者で健常人と比べて有意にメチル化されていることを明らかにした。芽球増加を伴う病型では健常人と比べてALOX12遺伝子発現が低レベルを示し、ALOX12遺伝子低発現は芽球増加ならびに生存期間短縮に關連していた。ALOX12の機能的意義は明らかではなかった。AZA治療後のALOX12遺伝子発現上昇はAZAの治療効果と關連することが示唆された。

ドラッグデリバリー技術は薬物治療の発展に必須の要素である。薬剤を安定的に内包できるカプセル状のナノ粒子であるリポソームは血中での代謝・排泄を減らし患部への暴露を増やすことから、感染症やがん治療で複数のリポソーム製品が実用化した。富士フィルム株式会社の森らは、リポソームによる分子標的薬（エピジェネティック制御薬であるBET阻害剤L-BETiとパノビノスタットL-pano）のドラッグデリバリー改善を試みた。L-BETiではリポソーム化に特徴的な骨髓抑制低減に加え消化管障害の低減と投与回数の低減効果が認められた。L-panoでは骨髓への高集積という新たな機能が認められた。このようにリポソーム内包は、その動態・薬理作用を大きく変えるポテンシャルがあるが、その製造技術の改善が求められる。



ワークショップ 9 ゲノム・エピゲノム制御とがん

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)

本ワークショップは、ゲノム・エピゲノム制御とがんをテーマとして、基礎・前臨床研究から臨床開発までカバーされた縦断的な内容に関して、5名の領域トップランナーの先生方がご発表され、活発な議論がなされた。


DNAメチル化阻害薬であるデシタピンのプロドラッグとして新規開発された OR2100 に関して、3演題発表された (図1)。

W9-1 山本雄大 先生 (佐賀大学) : DNAメチル化阻害剤によるウイルス由来の Maus 自然発がんに対するがん予防効果

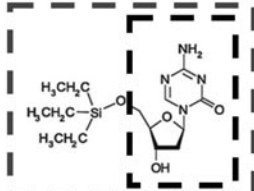
ウイルス由来発がんの一種である成人 T 細胞白血病の発症時に、局所的に DNAメチル化が蓄積し、DNAメチル化阻害薬が有効であることを明

らかにし、他のウイルス関連がんでも DNAメチル化の関与が見られるため、DNAメチル化の抑制は、ウイルス由来の発がんを遅延させることができると考えられた。ウイルス由来のリンパ性白血病を自然発症する AKR/NSIc (AKR) マウスを用いて、DNAメチル化阻害薬であるデシタピン (DAC) と OR2100 (OR) のがん予防効果を検討した。AKR マウスに 6 週齢時から OR または DAC を投与した結果、未治療の AKR マウスは生後 200-300 日で白血病を発症してすべて死亡したが、OR 投与によって大幅な生存延長効果が得られた。OR は DAC よりも血液毒性が少なく、500 日以上安全に長期投与可能であった。正常または腫瘍マウスの胸腺細胞を用いて網羅的な DNA

◎アザシチジン (AZA)、デシタピン (DAC) は、注射剤しかなく、また血液毒性が強く、使いづらい。



大原薬品、国がん (牛島研) と共同で開発



OR-2100 (OR) の特徴

- ・ DAC にシリル基を導入
- ・ 腸管吸収良好で経口可能。
- ・ DAC を徐放するため、毒性が少ない。

デシタピン (DAC)

これまでに、OR-2100 は ATL (Blood 2020, Blood Adv 2023)、MDS/AML (Mol Cancer Thr 2021, Cancer Res Commun 2023)、CML (Cancer Lett 2022) に有効であることを報告。現在 MDS に対して Phase-1 進行中。

第28回日本がん分子標的治療学会で以下発表

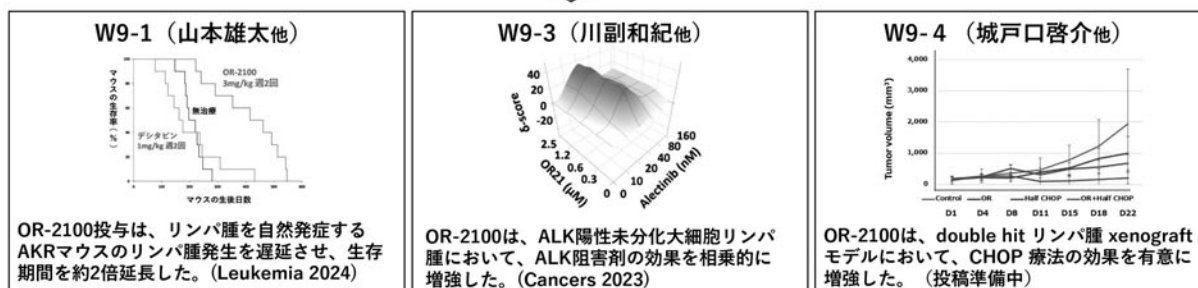


図 1

メチル化解析・遺伝子発現解析を行ったところ、MYC の過剰発現が白血病の発症に関与し、OR は MYC の発現を制御することでがん抑制効果を示している可能性が考えられた。OR は安全に長期的な投与が可能であり、ウイルス関連がんの発がん予防に有効であると期待された。

W9-3川副和紀 先生 (佐賀大学) : ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫に対するアレクチニブと DNA 脱メチル化剤の併用効果

ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫 (ALK+ALCL) は、受容体チロシンキナーゼ ALK 融合遺伝子陽性の T 細胞リンパ腫で、従来の化学療法の外、最近では ALK 阻害薬が治療に用いられる。ALK 阻害薬と OR-2100の併用による抗腫瘍効果を検討した。ALK+ALCL 培養細胞株と高度免疫不全マウスを用いて in vitro、in vivo での抗腫瘍効果を検討した。RNA-seq による網羅的遺伝子発現解析から併用効果の分子機序を明らかにした。ALK 阻害薬アレクチニブと OR-2100 の併用は相乗的に ALK+ALCL 細胞の増殖を in vitro、in vivo において抑制した。この時、SFRP5 遺伝子発現の誘導による Wnt/ β -catenin 経路の抑制が認められた。

W9-4 城戸啓介 先生 (佐賀大学) : 経口脱メチル化剤 (OR-2100) は高悪性度 B 細胞性リンパ腫 (Double hit lymphoma) の増殖を抑制する

Bcl-2 と c-Myc の再構成を有するびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) は、high grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 rearrangements いわゆる double hit lymphoma (DHL) として WHO 分類に独立しており、R-CHOP 療法などの既存治療に抵抗性である。DHL における OR-2100と CHOP 療法の併用効果を検討した。TP53 変異を有さない DHL の細胞株 (SU-DHL-5, RC)、免疫不全マウスへの皮下に RC 株を移植した異種移植モデルでは、CHOP 投与群に対して、OR-2100 併用 CHOP 投与群では有意に効果がみられ、OR-2100 と CHOP 療法の併用は DHL における有望な治療法となり得ると期待された。

W9-2 西尾和人 先生 (近畿大学) : DNA メチル化プロファイリングによる腫瘍起源の分類

腫瘍組織のメチル化プロファイルを用いて、原発臓器を正確に判定するアンサンブル学習モデルを構築し、評価した。TCGA の 10 種類の癌を代表する 890 サンプルのメチル化データを用いてモデルを構築した。予測モデルを構築するための特徴として使用する CpG 部位は、統計的および勾配ブースティング法を用いて抽出し、その性能を複数の機械学習モデルを用いて評価した。ANOVA またはゲイン比によって決定された上位 10,000 の CpG 部位、または勾配ブースティング分類器から得られた 100 の CpG 部位を予測モデルに用いた。ANOVA と Gain Ratio によるメチル化プロファイリングは、幾つかの機械学習モデルを用いた場合に良好な結果をもたらした。しかし、特徴セレクタとしての勾配ブースティングは、モデルの性能を損なうことなく、CpG 部位の数を 100 倍減少させた。検証セットにおいても、高い分類精度が得られ、Gradient Boostingによって選択された CpG 部位間の関係は、教師なし解析によって決定された (図2)。その結果、メチル化領域はがん種と相関し、乳がん和肺がんのサブグループが明らかになった。同モデルは、個別化医療に貢献し、サブグループ特異的なメチル化プロファイルを創薬ターゲットとする可能性が期待された。

W9-5 佐々木麻里子 先生 (国立がん研究センター 研究所) : SMARCB1 欠損がんにおける複数因子同時阻害法を用いた合成致死標的の同定

SMARCB1 は SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体の構成因子であり、悪性ラブラドイド腫瘍や類上皮肉腫などの小児および若年性がんの原因遺伝子である。SMARCB1 欠損がんにおける合成致死標的を同定するために、「複数因子同時阻害法」というコンセプトに基づくデュアル siRNA スクリーニング法を考案し (図3)、SMARCB1 欠損がんに有望な合成致死標的因子群として、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ因子群 (HAT-A/B) を同定した。HAT-A/B 同時阻害剤

を投与すると、SMARCB1 欠損型細胞由来の細胞株やマウス移植腫瘍の増殖抑制を示したが、SMARCB1 正常型細胞由来では増殖抑制を示さなかった。SMARCB1 が欠損した細胞では、HAT-A/B が KREMEN2 遺伝子座にリクルートされることで、KREMEN2 の転写が促進され、HAT-A/B を同時に阻害すると、KREMEN2 の転写が抑制されることで、アポトーシス誘導に参与する KREMEN1 の単量体化によって、アポト

シスが誘導されることを明らかにした。HAT-A/B 同時阻害剤は SMARCB1 欠損がんの治療薬として有望であることが示唆された。

ゲノム・エピゲノム制御に関連したこれらの研究成果はがん治療における新たな標的と治療戦略を提供するものであり、今後の臨床応用に期待された。さらなる研究と臨床試験の進展によって、患者の治療効果向上や生存率の向上に寄与することが期待される。



Performance scores (average over classes) for model predictions.

Model	AUC	CA	F1	Precision	Recall	Model category
Gradient Boosting	0.974	0.877	0.867	0.882	0.877	Ensemble-boosting
XGBoost	0.981	0.912	0.897	0.929	0.912	Ensemble-boosting
CatBoost	0.994	0.935	0.917	0.908	0.935	Ensemble-boosting
AdaBoost	0.887	0.816	0.784	0.791	0.816	Ensemble-boosting
Random Forest	0.985	0.897	0.878	0.878	0.897	Ensemble-bagging
XGB-RF	0.946	0.828	0.814	0.834	0.828	Ensemble-hybrid
Neural Network	0.964	0.801	0.784	0.791	0.801	Neural Nets
CN2 rule inducer	0.946	0.843	0.834	0.829	0.843	Rule System
Stochastic Gradient Descent	0.570	0.276	0.258	0.244	0.276	Iterative
Ridge Regression	0.499	0.211	0.159	0.131	0.211	Regression
LASSO	0.488	0.218	0.154	0.137	0.218	Regression
Logistic Regression	0.500	0.207	0.162	0.182	0.207	Classification
k Nearest Neighbor	0.931	0.774	0.737	0.783	0.774	Classification
Naive Bayes	0.995	0.766	0.793	0.890	0.766	Classification
Support Vector Machine	0.961	0.743	0.693	0.737	0.743	Classification

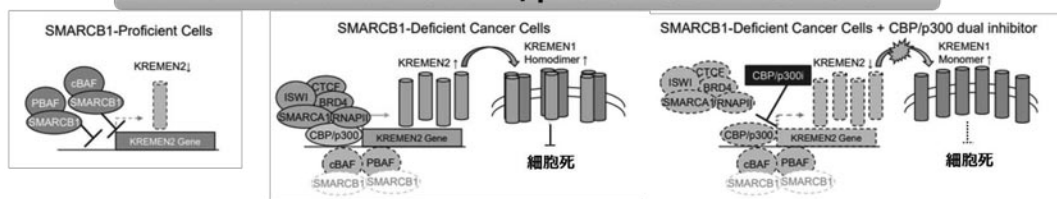
AUC: area under curve, CA: classification accuracy, XGBoost: eXtreme Gradient Boosting, LASSO: least absolute shrinkage and selection operator

図2 Validation of the prediction model

2因子同時阻害による次世代型合成致死性：パラログ同時阻害法



SMARCB1欠損がんにおけるCBP/p300同時阻害剤の作用機序



CBP/p300同時阻害剤は、SMARCB1欠損型の小児がん・若年性がんに有望である

図3



ワークショップ 10 発がん機構・がん遺伝子・がん抑制遺伝子 I

モデレーター 野口 耕司（東京理科大学薬学部薬学科）

ワークショップ10「発がん機構・がん遺伝子・がん抑制遺伝子 I」では、胃がん全ゲノム解析における染色体外DNAの解析、大腸癌のAPC変異と染色体不安定性の関係、TGF- β シグナルとClaudin4遺伝子発現制御、大腸癌の染色体不安定性に関する極性遺伝子PAR6BとMyc関連遺伝子発現制御、小胞体ストレスによるHER3発現制御を介したHER2シグナル制御、といった、発がん、がん悪性化に関わる種々のがん関連遺伝子制御について5題の発表がなされた。

W10-1において、東京大学医科学研究所の柴田龍弘氏は、胃がん全ゲノム解析における染色体構造異常に着目し、新たな染色体外DNA（extrachromosomal DNA：ecDNA）の臨床的な特徴を明らかにした。ecDNAは、染色体外から分離独立した環状構造を持ち、高度に増幅された癌遺伝子を含むことがしばしばあるが、170例の胃がん全ゲノム配列のデータから染色体構造異常シグネチャを分類するとともにecDNAの再挿入や再構築を同定してその標的領域を全ゲノムに亘り解析したところ、FGFR2、ERBB2、CCNE1といった胃がんにおける癌遺伝子が高度に増幅されていることを発見した。これらのことから、ecDNAが胃がんの発生、進展に重要な役割を果たしていることが明らかになった。また、これまでに明らかながん遺伝子の存在を指摘されていない領域の増幅も同定しており、ecDNAは胃がんの新たな治療標的や分子マーカーとなる可能性が示唆された。染色体構造異常やecDNAはがん遺伝子パネルでは検出ができないことから、全ゲノム解析の活用が医療現場に進展する

ことが期待される。

W10-2において、理化学研究所の川崎善博氏は、APC変異が見られる大腸癌で染色体異常、特に20番染色体長腕（20q）の増幅が高頻度に起こることを見出した。さらに20q上に存在するAurora-A kinase（AURKA）の活性をAPC複合体が制御していることを明らかにした。AURKAは細胞分裂に関与するが、APC変異によりAURKAの活性が抑制されると染色体不安定性が誘発されて細胞増殖が負に制御されることも見出した。APC遺伝子変異マウスの腸ポリープではAURKAのコピー数の増加が細胞増殖に関与すること、細胞増殖が向上したAPC変異大腸がん細胞では、AURKAが存在する染色体20qの増幅していることなども明らかにした。これらの結果から、APC変異細胞は、AURKAが存在する染色体20qの増幅を介して細胞増殖、癌化能を獲得していることが示唆された。

W10-3において、昭和薬科大学の高橋光花氏は、TGF- β シグナルによるClaudin 4（CLDN4）の遺伝子発現制御機構について明らかにした。TGF- β シグナルはがん化において二面性を示すことが知られているが、TGF- β シグナル下流のSmad2/3のダブルノックアウトマウス（DKO）の消化管上皮組織異常の解析から、TGF- β シグナル欠損状態ではCLDN4のmRNAの発現量が減少していることを見出した。TGF- β 添加によりCLDN4のmRNA発現が上昇することから、CLDN4はTGF- β シグナル下流の標的遺伝子であることが示唆された。さらに、CLDN4の遺伝子プロモーター活性について詳細な解析を行い、

TGF- β シグナル応答領域を同定、さらに複数の転写因子の関与を明らかにした。TGF- β シグナルによるCLDN4の遺伝子発現制御の生理的意義、がん化における関連についての解明が期待される。

W10-4において、九州大学病院別府病院の廣瀬皓介氏は、大腸癌における極性遺伝子PARD6BとMyc axisを介した癌悪性形質制御について明らかにした。極性遺伝子は細胞分裂や染色体分配に関与する可能性があるが、大腸癌における染色体異常と極性遺伝子PARD6Bの役割については十分に解明されていない。公共データベース解析や病理解析、細胞株を用いたノックアウトあるいは過剰発現系による詳細な解析から、大腸癌細胞での20番染色体の増幅とPARD6B高発現、PARD6B高発現症例とMYCシグネチャの相関を見出した。PARD6B高発現がMycの発現を正に制御し、細胞増殖を促進する分子機構についても解析を進め、転写因子、マイクロRNAを含むPARD6B-Myc-axisの存在を解明した。以上から、大腸癌細胞の染色体増幅に関連するPARD6B高発現はMycを介して癌細胞の増殖を促進していることが明らかになった。

W10-5において、がん研究会がん化学療法センターの大塚美紅氏は、小胞体ストレスによるHER3の発現制御とHER2シグナル抑制機構を明らかにした。HERファミリーのヘテロダイマー形成は、癌細胞のHER2シグナル制御に重要な役割を持つが、固形癌での血管新生不全などのストレス環境下でどのような制御機構が働いているのかは明らかではない。先行研究から小胞体ストレス誘導時に成熟型糖鎖修飾されたHER3タンパク質が減少することを見出していたが、この時のHER2の活性制御機構についてさらに解析した。N型糖鎖修飾阻害剤ツニカマイシン処理により小胞体ストレスを誘導しHER3の成熟化を抑制した場合、HER2のリン酸化も減少していたことから、HER3の成熟化がHER2シグナル制御に必要であることが示された。さらに、HER3リガンドからのシグナル伝達も同様に小胞体ストレ

ス環境下では抑制されることも確認した。以上ことからストレス環境は、HER3成熟化を介してHER2シグナル伝達や癌細胞増殖に大きく影響することが明らかになった。



ワークショップ 11 がんの浸潤・転移

モデレーター 櫻井 宏明 (富山大学学術研究部薬学・和漢系
がん細胞生物学)

特定のドライバー遺伝子などをターゲットとした分子標的薬の開発が進んできている一方で、がん細胞の浸潤・転移プロセスを直接の標的とした治療薬の開発は進んでおらず、臨床上の残された重要な課題となっている。したがって、様々ながん細胞に共通の、あるいは個々のがん細胞に固有の浸潤・転移機構の解明が求められており、本ワークショップでは5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。

W11-1

がん研究会の長坂らは、がん抑制遺伝子産物 p53 の安定化を誘導する Nutlin-3 の処理によって発現変動する遺伝子を RNA-seq 法により探索し、新しい p53 標的遺伝子として転写因子をコードする *ID3* を同定した。ChIP アッセイなどの生化学的手法を用いて、*ID3* 遺伝子の上流に p53 が直接結合することを示した。また、ヒト肺がん細胞株 A549 の *ID3* をノックダウンすることで、E-カドヘリン発現の低下、細胞遊走能の亢進、さらにマウスモデルにおける肺転移結節数の有意な増加を認めた。さらに、肺がん患者コホートにおいて、*ID3* 低発現群の全生存期間の短縮が認められた。したがって、p53 機能欠失変異を持つがん細胞では、*ID3* 発現の低下によるがん悪性化が起こっている可能性が考えられた。また、DNA 損傷などにおける p53-*ID3* 軸の働きにも興味を持たれた。

W11-2

微生物化学研究所の吉田らは、がん関連線維芽細胞 (CAF) によって発現誘導される膀胱内

分泌前駆細胞マーカー sushi domain containing 2 (*SUSD2*) の機能解析を行った。まず、膀胱がん細胞株を CAF の培養上清で処理することで、*SUSD2* の発現増加が認められた。また、*SUSD2* は一回膜貫通型の膜タンパク質であり、integrin β 1-FAK シグナル経路を活性化することで細胞運動を制御することがわかった。これまで、膀胱がんの表現型と *SUSD2* との関連性を示す報告はないことから、不均一性の強い膀胱がんにおいてがん悪性化に寄与している可能性が考えられた。今後、*SUSD2* の発現強度と不均一性との関係が明確になれば、治療薬の開発が遅れている膀胱がんの新しい治療標的となると期待された。

W11-3

大阪国際がんセンター研究所の中山らは、乳がんの骨転移における c-Jun の機能解析を行った。乳がんの骨転移形成は臨床的にも重要な解決課題であり、そのメカニズムの理解は治療標的分子の同定に向けた重要なプロセスとなる。そこで、Luminal タイプに分類されるヒト乳がん細胞株 MCF7 の尾動脈移植による骨転移モデルを用いて、肺への転移能はないにも関わらず、骨転移能の著しく上昇した細胞株の樹立に成功した。この細胞では c-Jun の異常な活性化が認められたことから、上流の JNK 阻害剤の効果を検討したところ顕著に骨転移を阻害した。このように、JNK-c-Jun 軸が Luminal 乳がんの骨転移に関与しており、新規治療標的となる可能性が示されたが、JNK 活性化メカニズムの解析も期待がもたれる。

W11-4

愛知県がんセンターの青木らは、デスモイド腫瘍の形成メカニズムについて報告した。デスモイド腫瘍は間葉系細胞由来の軟部組織腫瘍で、強い局所浸潤性を有している希少疾患であり、 β -cateninをコードするCTNNB1遺伝子の変異が見つかっている。そこで、*Pdgfra-Cre^{ERT2}/Ctnnb1^{flox(ex3)}*マウスの皮下にタモキシフェンを投与することで、患者腫瘍と組織学的に類似した線維性腫瘍が発生するマウスモデルの作出に成功した。これらの腫瘍ではTGF- β 経路が活性化されていることが判明した。また、比較プロテオーム解析を実施することで、Smad4ノックアウトにより腫瘍内のCysteine-and-Glycine-Rich Protein 2 (CSRP2)の発現低下を認めた。さらに、同細胞株でCSRP2をノックアウトすることで、その増殖が有意に低下したことから、これら因子が新たな治療標的分子候補として浮上した。

W11-5

富山大学の周らは、チロシンキナーゼ型受容体EphA2の非定型的な活性化機構に着目した。EphA2はリガンドおよびチロシンキナーゼ非依存的に、様々な発がん遺伝子シグナルにおいてERK下流のRSKによりSer-897がリン酸化され、このシグナルががん細胞の運動能亢進に寄与していることを演者らは報告してきた。今回の発表では、抗がん剤などの様々な細胞ストレス下においてもEphA2の非定型的活性化が起こることを見出した。また、その上流シグナルを解析したところ、ERK経路とは異なり、p38-MK2経路を介してRSKが活性化されていることを突き止めた。さらに、神経膠芽腫細胞U87-MGにアルキル化剤テモゾロミドを作用させたところ、この非定型的経路が活性化し、細胞遊走も亢進した。したがって、EphA2の非定型的活性化が新たな分子標的となる可能性が示された。



ワークショップ 12 発がん機構・がん遺伝子・がん抑制遺伝子 II

モデレーター 筆宝 義隆 (千葉県がんセンター研究所)

ワークショップ12では、がん遺伝子および発がん過程を標的とした治療戦略に関する5演題の発表があり、活発な質疑と討論が行われた。いずれも今後有望な治療薬の開発につながる事が期待される重要な成果と考えられた。

京都府立医科大学創薬医学の谷口らは、様々ながんで高発現しているグルタチオン代謝関連酵素γ-Glutamylcyclotransferase (GGCT) の腫瘍促進効果に寄与するシグナル経路を同定し、その阻害が有効な治療戦略となりうることを報告した。GGCTノックダウンで変動が大きかったがん遺伝子c-Metに注目し、その下流のMEK-ERK経路及びRBについてタンパクレベルで解析をおこなった。各種のがんにおいてGGCTノックダウンはc-Metの発現及びその下流のシグナル経路の減弱を誘導したが、c-Metの強制発現によって下流のシグナル経路の減弱は回復した。また、in vivo実験におけるGGCT阻害剤の投与によっても

同様の効果が確認された。以上から、GGCT/c-Met/MEK-ERKのaxisが腫瘍維持に重要であり、その阻害によりRBを活性化させる治療戦略の有用性が明らかとなった(図1)。

千葉県がんセンター発がん制御研究部の増田らは、一部のがんではがん遺伝子として機能することが知られるRUNXファミリー転写因子(Runx1,2,3)を包括的に抑制する治療法につき報告した。Androgen-receptorの発現と神経内分泌細胞分化の両方が欠損している前立腺がんはdouble-negative prostate cancer (DNPC) と総称され予後不良である。DNPCではFGFRのシグナル経路の活性化が知られているが、上流の転写制御に関する詳細は不明だった。一方、DNPCにおいてRUNXファミリーの高発現とFGFRシグナル経路が高く相関することを見出したことから、演者らが以前開発したピロールイミダゾールポリアミドを用いたRUNXファミリーの共通認

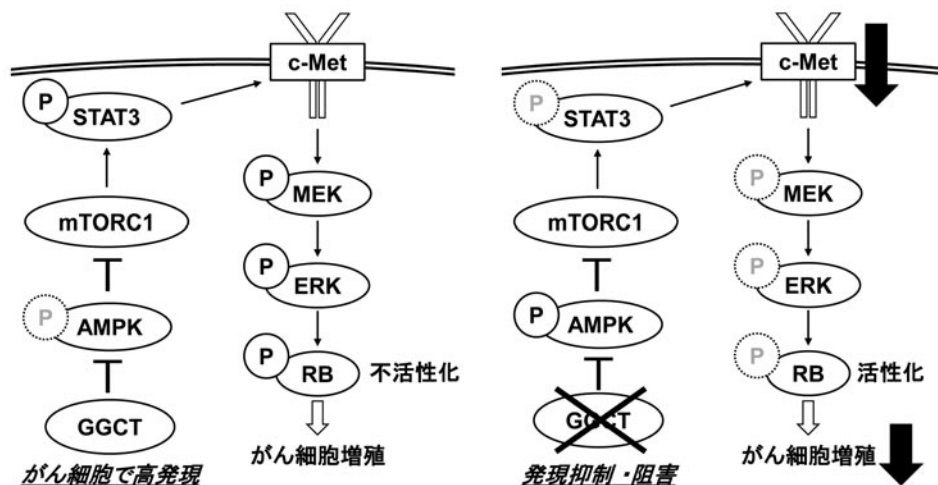


図1 GGCTの発現抑制はAMPK-mTORC1-STAT3-c-Met-MEK-ERK経路を介してがん抑制遺伝子“RB”を活性化することにより、がん細胞増殖能を抑制する

識配列（6塩基）に対する結合抑制を行ったところ、FGFRシグナル経路の抑制と細胞増殖の低下が認められた。また、同様の効果はin vivoの実験でも確認され、SOS1が重要な下流の標的遺伝子であることを見出した。このように、RUNXに対する包括的な抑制がDNPCの治療においても有効であることが示された（図2）。

群馬大学病態腫瘍薬理学の六代らは、がん抑制遺伝子p63のisoformでがん遺伝子として機能するΔNp63を標的とする治療法の探索について報告した。ΔNp63は扁平上皮マーカーとして知られるが、肺扁平上皮癌の診断マーカーであるだけでなく独立予後因子であることを新たに見出し、その発現に基づく陽性/陰性の検体の遺伝子変動をNGSにて網羅的に解析した。その結果、

PDGFRやVEGFRの発現に関与し、がんの悪性化に関与することを見出した。また、ΔNp63に結合する新規分子としてタンパク質Xを同定も同定している。タンパク質Xの発現が低い細胞では、分解酵素E3（ユビキチンリガーゼ）がΔNp63を分解し、がん抑制遺伝子p53が正常に機能する。一方で、タンパク質Xの発現が高い細胞では、分解酵素による分解が抑制されてΔNp63が異常増加してしまい、がん抑制遺伝子p53の機能を抑制する。その結果、がんの発生や進行につながる事が考えられる。これらの結果に基づき、ΔNp63やタンパク質Xによる腫瘍悪性化の獲得機序の解明を進めると同時に、新たながん分子標的治療薬の開発を進めている（図3）。

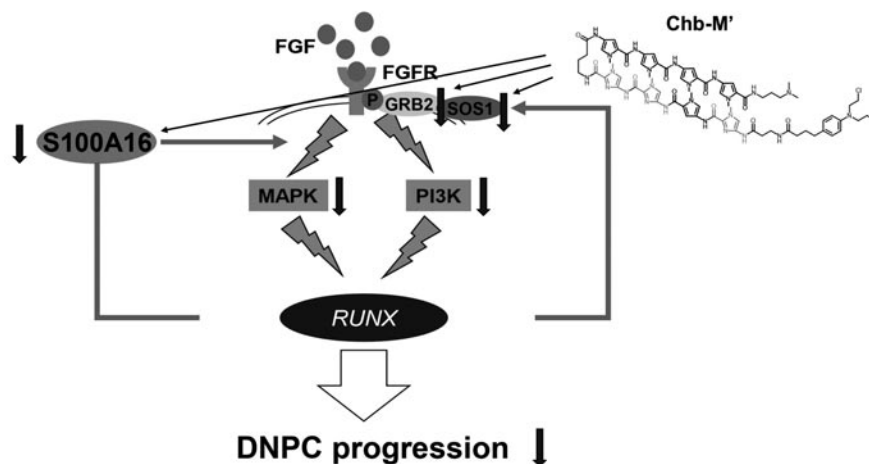


図2

RUNXの包括的阻害はFGFR-RUNX-S100A16/SOS1-MAPK回路制御を介してDNPCを抑制する有効な治療戦略となる

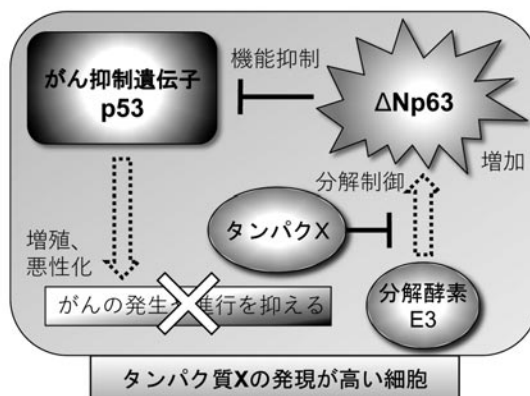


図3

ΔNp63とタンパク質Xの結合を阻害してΔNp63の分解を促進し、腫瘍増殖、悪性化を抑える分子標的薬の開発

千葉県がんセンター腫瘍進化学の中谷らはがん遺伝子MYCNを標的とした治療法の可能性を報告した。小児の悪性腫瘍である神経芽種ではMYCNの増幅が高頻度に見られ予後不良と関連する。MYCNの転写はMYCN自身、p53、Oct4など複数の転写因子によって複雑に制御されている。このうちp53については転写領域への結合阻害が細胞死を誘導することが知られているが、その他の転写因子については結合阻害の効果は不明だった。今回CRISPR/dCAS9を用いてMYCN増幅神経芽種細胞株におけるOct4の転写制御領域への結合を特異的に阻害した結果、MYCN及びその標的遺伝子の発現低下が認められた。これらの遺伝子には翻訳効率の高い遺伝子やスプライシング因子が濃縮しており、いずれも予後不良と関連するものが多いことが判明した。以上より、神経芽種ではOct4-MYCNの経路の転写阻害が有望な治療標的となることを明らかにした（図4）。

京都大学大学乳癌外科学の伊東らは、独自に確立した乳がん発癌初期過程の再現モデルにおいてγ-aminobutyric acid (GABA) による発癌予防効果を報告した。免疫不全マウスであるSCIDマウスではDNA修復に異常が見られるが、演者らはEstradiolの腹腔内投与を継続することで初期乳がんを誘導する系をこれまでに確立している。同モデルを用いて発癌予防効果を有する物質を探索する過程で、Equolの有効性をすでに見出していたが、神経伝達物質であるGABAが組み合わせのみならず単独でも発癌抑制効果を示すことを見出した。乳癌細胞の組織学的な解析からは、GABAは異形成が生じる前の状態に細胞を維持する効果を有しており、発癌過程の極めて早期の過程に作用点があることが推察された（図5）。

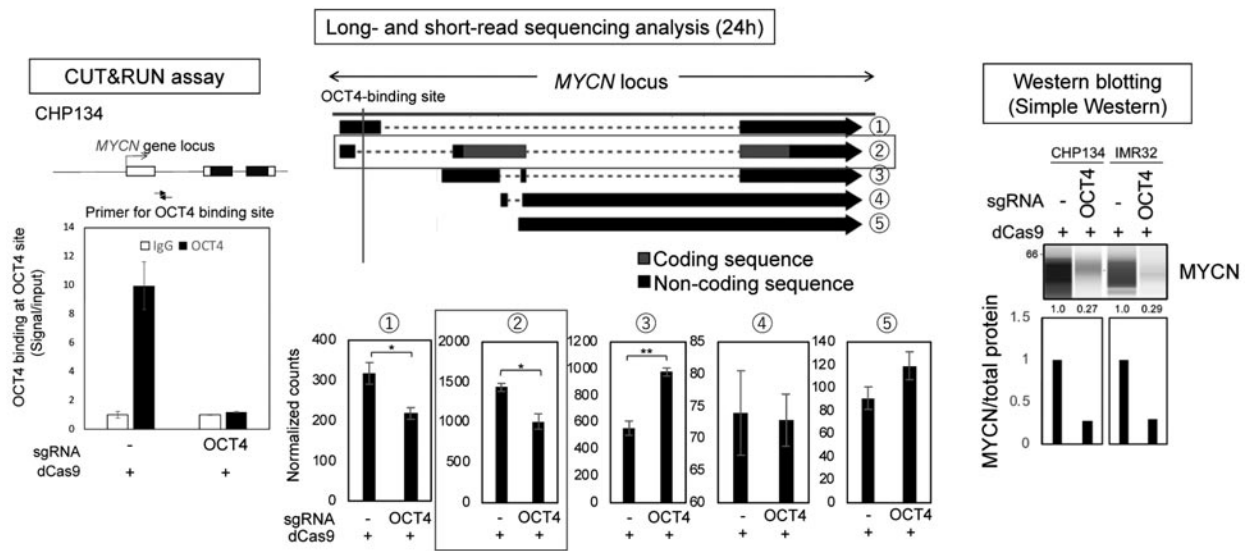


図4 OCT4結合阻害によるMYCN発現低下の誘導

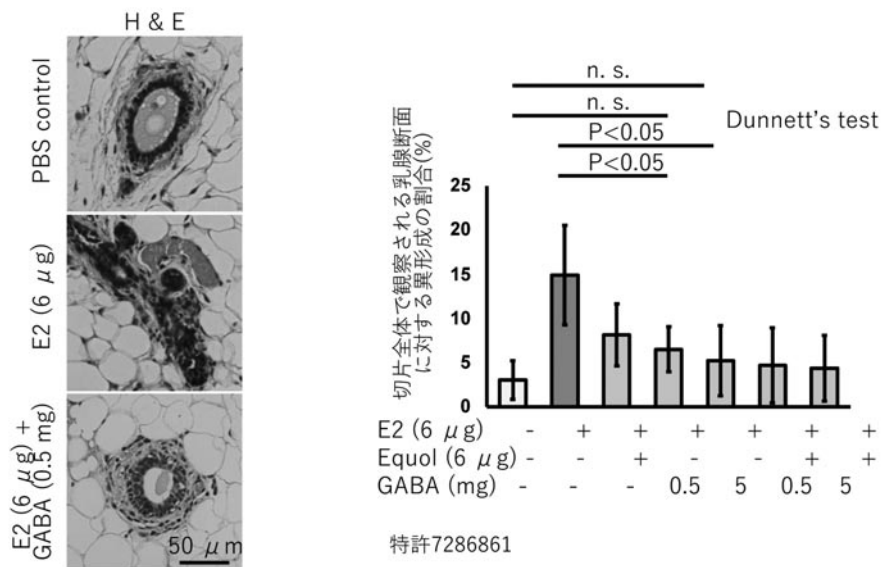


図5 Equol、GABAの腹腔内投与による初期乳がんの抑制



ワークショップ 13 新規抗がん物質とその作用機序

モデレーター 掛谷 秀昭 (京都大学 大学院薬学研究科
創薬医薬科学専攻システムケモセラピー
(制御分子学) 分野)

本シンポジウムでは、「新規抗がん物質とその作用機序」をテーマに5名の先生方に登壇頂いた。岡部幸子先生（(公財)がん研究会・がん化学療法センター）からは、「制がん性グアニン四重鎖 (G4) リガンドによるアルギニンメチル基転移酵素CARM1の発現抑制」に関して発表頂いた(図1)。G4安定化化合物G4リガンドの抗がん効果に関して、iTRAQプロテオーム解析によって発現が減少するタンパク質群の中で、様々ながん種で過剰発現しており、がんの増殖・転移を促進することが報告されているCARM1に着目された。はじめに、CARM1遺伝子のコード鎖に存在するG4形成配列がG4を形成すること、CARM1遺伝子の試験管内翻訳がG4リガンドにより抑制されることを明らかにされた。続いて、G4リガンド高感受性ヒト膀胱がん細胞株においては、様々なG4リガンドがCARM1 mRNA量には影響を与えることなく、CARM1の翻訳抑制を引き起こすこと、CARM1のsiRNAによるノックダウンはがん細胞の増殖抑制を引き起こすことを示された。

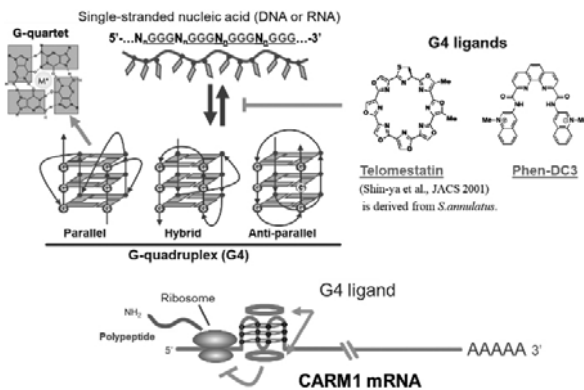


図1 G4リガントは、CARM1 mRNA上のG4を安定化し、タンパク質への翻訳を抑制している

次に、甲斐田大輔先生（富山大学・医学部）からは、「スプライシング阻害剤が抗がん活性を発揮するメカニズムの解析」に関して発表頂いた(図2)。スプライシング阻害剤スプライソスタチン (SSA) 処理時には、CDKインヒビターであるp27のmRNAとタンパク質が蓄積し、その結果、細胞周期がG1期で停止した。p27 mRNAの分解には、リン酸化されたPUM1タンパク質がp27 mRNAに結合することが必要であるが、SSA処理によりPUM1が脱リン酸化されていた。一方、PUM1の脱リン酸化とp27 mRNAの安定化は、転写因子STAT3阻害剤処理によっても観察された。したがって、SSA処理時にはSTAT3経路の阻害を介して、PUM1の脱リン酸化とp27 mRNAの安定化が引き起こされ、細胞周期停止、及び抗がん活性が発揮されていることが示唆された。

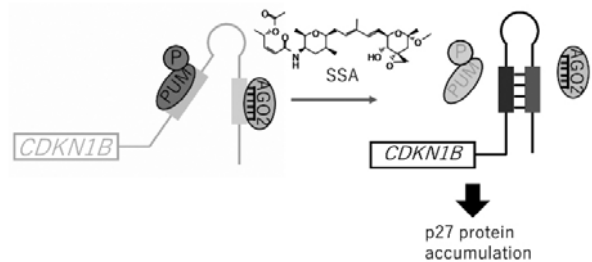


図2 SSA処理によりp27 mRNAが蓄積する

続いて、大橋愛美先生（(公財)がん研究会・がん化学療法センター）からは、「新規CDK阻害剤Azalamellarinによる細胞選択的な抗がん分子機序の解析」に関して発表頂いた（図3）。Azalamellarin 4（Azalam 4）は、海洋天然物Lamellarin Nをリード化合物として合成展開され、がん細胞株パネル試験（JFCR39）において、特定のがん細胞株に低濃度でアポトーシスを誘導し、マウスゼノグラフトモデルでも顕著な抗がん活性を示す化合物である。これまでに、Azalam 4は、酵素レベルでpan-CDK阻害活性を示すこと、トランスクリプトーム解析によりRNA polymerase II 依存的な転写調節を制御することなどが明らかにされていた。本発表では、Azalam 4処理により発現低下した一連の遺伝子について、siRNAを用いてアポトーシス誘導との関連を検討した結果、Azalam 4感受性株において、MCL1遺伝子を発現抑制することで顕著な細胞死を誘導することを明らかにされ、Azalam 4による細胞選択的なアポトーシス誘導機構の一端を明らかにされた。

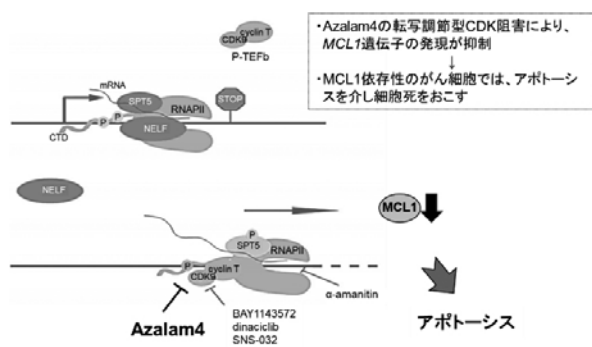


図3 新規CDK阻害剤Azalamellarin 4による高い細胞死選択性機構

一方、小林大貴先生（東京薬科大学・生命科学部）からは、「骨髄異形成症候群における血小板減少症治療薬の探索・同定」に関して発表頂いた（図4）。巨核球がエンドマイトーシスを経て成熟化し産生される血小板は、止血において重要な役割を担っている。骨髄異形成症候群（MDS）患者の30-60%で血小板減少がみられ、ドナーや患者に負担の多い移植や輸血以外の新たな治療選択肢になりうる治療薬の開発を目指

された。樹立されたMDSモデルマウス由来造血前駆細胞を用いて、巨核球成熟化促進物質を探索された結果、新規活性として既存承認薬を見出された。詳細なケミカルプロファイリングの結果、本物質は主にAurora A kinaseを阻害し、PLK1活性を間接的に阻害することで巨核球の成熟化を誘導することを明らかにされ、さらには、臨床サンプル由来巨核球に対してエンドマイトーシスを誘導し、病態モデルマウスの血小板減少を優位に改善した。

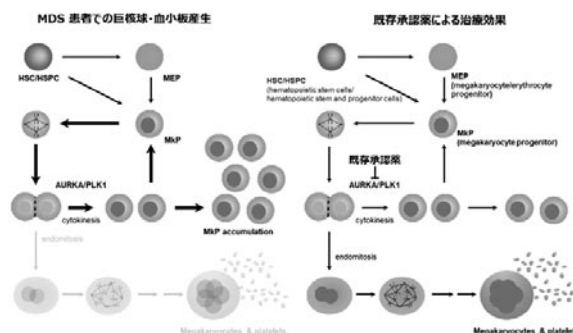


図4 見出したMDS血小板減少症治療薬候補の作用機序

最後に、池田拓慧先生（京都大学・大学院薬学研究科）からは、「がん幹細胞を標的としたレノレマイシンの同定・作用機序」に関して発表頂いた（図5）。がん幹細胞は、通常のがん細胞とは異なり高い造腫瘍能や薬剤耐性を有する悪性度の高い細胞画分であり、従来抗がん剤により通常のがん細胞が死滅しても、残存したがん幹細胞が腫瘍を再形成する。今回、ヒト結腸がんHT29細胞を異なる培地（通常培地、がん幹細胞性誘導培地）にて三次元培養することで、がん幹細胞を標的とする新たなスクリーニング系を構築した。がん幹細胞性誘導培地にて培養したスフェアは通常培地にて培養したスフェアと比較して、各種がん幹細胞マーカー（Sox2, Oct4, Nanog）の発現上昇と既存抗がん剤への耐性獲得が認められた。本スクリーニング系を用いて、in-house微生物代謝産物ライブラリーよりポリエーテル系イオノフォアであるレノレマイシンが、がん幹細胞選択的にスフェア形成を低濃度（30 nM）で強力に阻害することを見出した。また、レノレマイシンは、活性酸素種ROSの産生を

介して、がん幹細胞スフェア形成を抑制することが示唆された。さらに、がん幹細胞スフェア形成を抑制する微生物代謝産物由来の複数の新規抗がん剤シーズについても報告され、今後の作用機序解析に興味をもたれる。

以上、いずれの演題も化学的にもがん生物学的にも独自性に優れた演題であり、今後の進展が期待される。

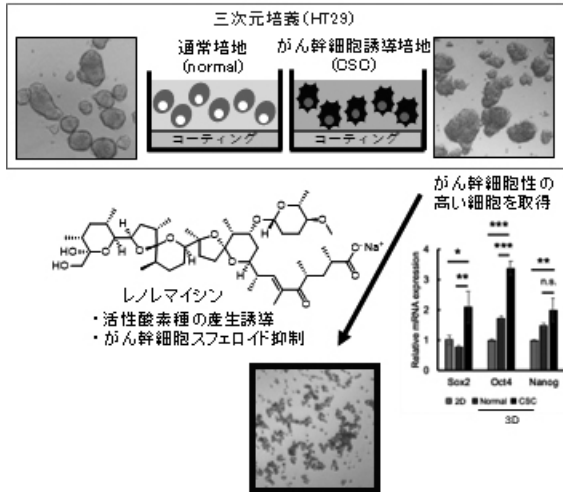


図5 がん幹細胞を標的としたレノレマイシンの同定・作用機序



ワークショップ 14 腫瘍増殖・細胞死の制御

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）

本ワークショップでは、新規がん分子標的治療薬開発を目指すためのがん細胞の増殖メカニズムの解明について5題の演題が発表された。

富山大の石塚らは、メラノーマの新規治療薬開発を目指して研究を継続しているが、今回「転写因子SOX10は核内受容体RXR γ の発現調節を介してメラノーマの増殖を制御する」と題して発表を行った。転写因子SOX10はメラノーマに高発現しており、様々な標的遺伝子の発現制御を介して、メラノーマの形成や維持、増殖、生存に関与していることに着目した。発表者らは、SOX10の下流遺伝子として、SOX10ノックダウンにより遺伝子発現が大きく減少した核内受容体RXR γ に着目した。RXR γ はSOX10と同様にメラノーマにおいて高発現しており、細胞の生存や脂質代謝など様々な機能に関与する。SOX10がRXR γ の制御を介して核内受容体の機能を制御するかを明らかにするためにSOX10をノックダウンした所、RXR γ のmRNAおよびタンパク質が減少した。また、SOX10がRXRG遺伝子領域に結合することが判明し、RXR γ の機能として、ATRAによる細胞生存率の低下がSOX10ノックダウンにより抑制された。よってSOX10はRXR γ の発現を制御し、RXR γ を介して細胞の様々な機能に関与していると考えられた。メラノーマはBRAF-V600Eに対する治療が実臨床では実施されているが、その治療耐性時にレチノイン酸治療の可能性を示唆するものであった。

国立がん研究センターの鎌田らは慶應大学の曾我らとの共同研究で「新規イオンクラスターAg5による細胞死誘導メカニズムの解明」と題して発表を行った。新規がん創薬ターゲットとして酸化ストレス誘導が注目されているが、新規化合物金属ナノクラスターAg5は、酸化ストレス防御機構であるグルタチオンおよびチオレドキシンの両経路を不可逆的に障害し、細胞内酸化ストレスを誘導する。発表者らはAg5の前臨床薬理研究を実施し新規治療薬候補の可能性を検討した。公共のRNA-seqデータによる網羅的発現解析、細胞株を用いた薬効パネル試験、イメージング、電子顕微鏡観察、メタボローム解析を実施した。遺伝子発現解析において食道扁平上皮癌（ESCC）は酸化ストレス関連遺伝子群を顕著に発現充進していた。ESCC細胞株の70%以上でAg5による強い増殖抑制効果が観察された。Ag5は細胞内ROS量と脂質過酸化レベルを増加し、ESCC細胞内小器官の構造異常を引き起こした。メタボローム解析により多くの代謝物の変動が確認できた。Ag5は幅広い食道がん細胞株において活性酸素の蓄積と脂質過酸化を伴う強力な抗増殖活性を示したことから、ESCCの新規治療薬候補としての可能性が示唆された。

がん研究会の野田らは、活性化がん遺伝子によるシスチン/システイン代謝制御とフェロトーシス感受性、について発表を行った。新規がん治療戦略として、鉄依存的な細胞死であるフェロトーシスが注目されているが、シスチン/システインは、フェロトーシスの抑制に働くグル

タチオンの生合成に重要で、細胞内のシスチン/システインの量は、シスチン輸送体xCTによって制御される。発表者らは活性化BRAFを抑制したメラノーマ細胞が、xCTの阻害剤Erastinおよびシスチン飢餓によるフェロトーシス誘導に対して抵抗性を示すことを報告してきた。発表者らは、BRAF以外の活性化がん遺伝子について、シスチンの代謝経路の制御に関与するかを検討した。具体的には、活性化EGFR変異を有する肺がん細胞株と活性化KRAS変異をもつ膀胱がん細胞株を用いて、それぞれの分子標的治療薬を48時間処理した後、シスチン飢餓に対する感受性を調べた。その結果、BRAF阻害と同様に活性化EGFRやKRASの阻害によって、シスチン飢餓に対して抵抗性を示すことが判明した。このとき、細胞内へのシスチンの取り込みが低下しており、シスチン要求性が低下しているものと考えられた。興味深いことに、いずれの場合もBRAF阻害と同様に、xCTの構成タンパク質であるSLC7A11の発現が減少していた。これらの結果から、活性化がん遺伝子が阻害されたがん細胞では、シスチンの要求性が低下することで、シスチン飢餓によって誘導されるフェロトーシスに対して耐性を獲得している可能性が考えられた。将来のイオンチャネル阻害剤の抗がん作用の可能性を示唆する重要な発表がなされた。

千葉県がんセンターのウミらは、「クルクミンアナログPGV-1およびCCA1.1はMYCN増幅神経芽腫においてJNKを介したアポトーシスを誘導する」について報告した。クルクミンはいわゆるターメリック（ウコン）の成分の1種だがクルクミン類似体であるPGV-1とCCA-1.1は、様々ながん種においてアポトーシス細胞死を促進する。これらの化合物がMYCNを高発現する肝細胞癌に対して強力な細胞毒性を有することが報告されたが、MYCNの制御におけるそれらの役割は依然として不明である。発表者らは、PGV-1とCCA-1.1が、MYCNとそのアンチセンス遺伝子産物

NCYMのタンパク質レベルを低下させ、MYCN増幅神経芽腫細胞の増殖を効果的に阻害することを示した。さらに、PGV-1とCCA-1.1で処理したMYCN増幅神経芽腫細胞で発現が異なる遺伝子を同定するために、短鎖RNA配列決定を行ったところ、これらの化合物による処理が、JNKを介したアポトーシス経路に関連する遺伝子の発現を増加させることが判明した。これらの化合物はJNKをリン酸化し、JNK阻害剤はMYCN増幅神経芽腫細胞におけるPGV-1/CCA-1.1媒介細胞死を抑制した。以上の結果から、PGV-1およびCCA-1.1は、MYCN増幅神経芽腫細胞において、MYCNおよびNCYMのダウンレギュレーションと共にJNKを介してアポトーシスを引き起こすことが示唆された。

がん研究会有明病院乳腺センターの前田らは、「トリプルネガティブ乳癌におけるStimulator of Interferon Genes発現の予後への影響」と題して発表を行った。術前化学療法（NAC）後に病理学的完全奏効が得られないトリプルネガティブ乳癌（TNBC）患者は、予後が不良であることが知られている。サイクリック GMP-AMP合成酵素（cGAS）は、細胞質の核酸成分を認識する自然免疫応答であるインターフェロン遺伝子刺激因子（STING）経路に関連しており、DNA損傷が生じると活性化される。TNBCは、相同組換え修復不全の割合が高いと推定されるサブタイプであり、治療によりSTING経路が活性化する可能性が高い。STING発現と予後との関連性を検討するために、術前化学療法前後の病理組織検体を用いて免疫組織学化学法によりSTING、cGASなどが評価された。68例が評価可能であり、リンパ節転移の有無、リンパ管侵襲の有無、治療効果とは無関係に、STING陽性症例では無遠隔再発生存期間および乳癌特異的生存期間において、他の患者よりも有意に予後不良であった。トリプルネガティブの予後判定は現在定まったものではなく、膨大な病理組織解析に基づく貴重な報告がなされた。



ワークショップ 15 代謝制御と発がん

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)

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。近年、がんの代謝異常機構の理解が進み、がん細胞の特異的な代謝機構を制御する治療標的の探索や治療法開発の研究が活発に行われている。本ワークショップでは、がん細胞の代謝制御を中心に、以下の4つの演題(1演題取り下げ)が発表された。

小野寺ら(微生物化学研究会)は、アミノ酸欠乏環境で高発現するがん特異的代謝遺伝子の発現制御機構について報告した。これまでに、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、がん細胞特異的に著しく発現が増加する遺伝子として、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を見出し、この発現誘導にはグルタミンの欠乏が関与することを明らかにしていた。今回、この遺伝子の発現誘導には、栄養飢餓ストレス応答に関連する転写因子が関与する可能性を見出した。また、トランスケトラーゼファミリーの他のタンパク質との相互作用を介し、低栄養環境においてより重要な役割を担っている可能性について報告した。以上の結果から、同定された遺伝子は、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、アミノ酸の欠乏した腫瘍環境内にあるがん細胞の増殖を有利にさせている可能性が考えられた。

岡本ら(がん研究会)は、肺がん細胞株におけるグルタミンナーゼ阻害剤(GLSi)とシスプラチンとの合成致死機構について報告した。これまで

に、GLSiが、シスプラチンと合成致死性を示し、併用によってDNA 2本鎖切断の蓄積を誘導することを見出していた。今回、GLSiによりアミノ酸飢餓に応答するGCN2キナーゼを起点とした統合ストレス応答が活性化すること、GCN2の阻害によりDNA 2本鎖切断の蓄積・細胞死の誘導が減弱することを見出した。また、GLSiが α ケトグルタル酸(α KG)を減少させることから、細胞膜透過性の α KG誘導体を添加したところ、シスプラチンとの合成致死効果が顕著に減弱すること、興味深いことに、統合ストレス応答の活性化も減弱することを見出した。以上の結果から、GLSiとシスプラチンとの合成致死性には、 α KGの減少と、それに引き続く、ストレス応答シグナルの活性化が重要な役割を果たす可能性が考えられた。

渡邊ら(佐賀大学)は、成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)の発がんにおけるアミノ酸輸送体SLC7A5の過剰発現の意義について報告した。これまでに、HTLV-1感染細胞やATL細胞において、培養液中のメチオニン制限により、DNAやRNA、タンパク質のメチル化修飾が減少すること、また、メチオニンの取り込みを担う輸送体SLC7A5が発現上昇することを見出していた。今回、HTLV-1感染によってSLC7A5の発現が亢進すること、病態の進んだ急性型ATLやリンパ腫型ATLにおいてSLC7A5が高発現する傾向があることを見出した。このSLC7A5の過剰発現には、T細胞受容体-NF- κ B経路の異常な活性化が関与していると考えられた。SLC7A5のノックダウンはATL細胞株の増殖を抑制し、強く増殖が抑制された細胞株では、ロイシン欠乏を介したと考え

られるmTORのリン酸化の減少が見られた。以上の結果から、SLC7A5はATLの新たな治療標的になる可能性が考えられた。

本間ら（福島県立医科大学）は、癌予後マーカーとしてCK2 α （casein kinase 2）に注目し、独自抗体を用いた解析結果等を報告した。今回、浸潤性乳管癌FFPE試料（n=112）を対象に抗CK2抗体によるIHC染色を実施し、再発例は核染色陽性となること、また核小体陽性は複数の臨床病理学的指標間の中でRFSについて唯一の独立変数として優位性ある予後マーカー（ $p = 0.017$ ）であることを見出した。同様の結果が、IDC乳癌Luminal type（n=59）の解析や、独自作製のCK2モノクローナル抗体を用いた肺腺癌（n=120）の解析でも得られた。これらの知見から、CK2染色評価が、再発予防の観点から最適治療の選択へ貢献できる可能性が考えられた。加えて、CK2機能の分子生物学的解析を行い、同調培養した正常細胞においてCK2の一部は増殖期に核内へ移行し転写activeなpromoter領域へリクルートされること等を見出した。再発機序との関連性についての今後の進展を期待したい。

以上のように、本セッションでは、がん細胞の代謝制御を中心に興味深い研究結果が報告された。有望な予後マーカー候補や新たな代謝制御因子の同定、さらには、開発中の阻害剤やツール化合物、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 16 イメージング・新規創薬標的

モデレーター 清水 史郎（慶應義塾大学理工学部 応用化学科）

本ワークショップでは、イメージングに関する演題が1題と新規創薬標的に関する演題が4題あり、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。

W16-1、名古屋大学の佐藤は、近赤外光線免疫療法（NIR-PIT）の画像バイオマーカー開発について発表し、同時にNIR-PIT後の腫瘍にはマイクロサイズの粒子が滞留する、micro-sized super enhanced permeability and retention effect: micro-SUPR effect概念の提唱照明をデータで示した。マウス両臀部xenograftモデルで、 $2\mu\text{m}$ ～ $10\mu\text{m}$ サイズの蛍光粒子（PLGA）がNIR-PIT後の腫瘍には浸透滞留することを右臀部腫瘍のみに近赤外光を照射することで、左の光照射のない腫瘍との明確な差を動画データで示した。更には、認可されているツールを用い迅速な臨床実装を目指して肝臓の造影超音波エコーで臨床認可されているマイクロバブルであるペルフルブタン（商品名ソナゾイド）を応用して、ハーモニクエコーイメージング（CEUS）で治療効果の計測を試みた。その結果、治療効果とCEUSの滞留解析データが正の相関を示していることを実証し、マイクロバブルCEUS評価イメージングがNIR-PITの画像バイオマーカーとしての応用を実証した。

W16-2、理化学研究所の渡辺らは、EGFP融合FOXO3aを恒常的に発現するHeLa細胞を構築し、EGFPの局在をイメージング解析することで、がん細胞でFOXO3aを核外に移行させる経路を阻害する物質の探索同定結果を発表した。理研NPDepo糸状菌ブロス（約3,500株）からのヒッ

トブロスの精製を行い、violaceoid Fを活性物質として単離同定した。活性の詳細な解析、類縁物質との構造比較から、violaceoid Fの α, β エポキシケトンが標的Crm1のシステインに共有結合して活性を阻害することを明らかにした。Violaceoid Fは、leptomycin Bとは異なり、分裂酵母では保存されていないヒトCrm1のシステインを標的とすることも明らかにした。今後は、このシステムによるさらなる探索から、新しいがん細胞増殖阻害物質が単離されることが期待される。

W16-3、がん研究会の高木らは、膠芽腫の新規治療標的候補の同定を目的にGPCRを対象としたsiRNAスクリーニングを行い、LPAR1を同定した。LPAR1のノックダウンは、膠芽腫細胞の増殖を抑制すると共にアポトーシスを誘導した。LPAの添加は、PI3K経路の活性化を介して膠芽腫細胞の増殖を亢進し、その効果はLPAR1アンタゴニスト処理によりキャンセルされた。さらに膠芽腫の頭蓋内同所移植モデルマウスを用いてLPAR1アンタゴニストによる治療効果を評価したところ、有意な抗腫瘍効果が認められた。LPAR1アンタゴニストは、特発性肺線維症の治療薬として現在Phase III試験が実施されていることから、将来的に膠芽腫治療薬としてのドラッグリポジショニングが期待される。

W16-4、医薬基盤・健康・栄養研究所の松下らは、トリプルネガティブ乳がん（TNBC）で高頻度に発現亢進を認める膜内在型セリンプロテアーゼRHBDL2（Rhomboid like 2）によるグルタミントランスポーターSLC1A5の活性制御機構に

関する研究成果を発表した。RHBDL2の酵素活性がN型糖鎖修飾を介したSLC1A5の細胞膜へのトラフィックや安定化に関与することから、プロテオーム解析を実施し、オリゴ糖転移酵素複合体を構成する分子を同定した。さらに、この解析からグルタミン代謝に関連する多くのトランスポーターとの相互作用も明らかにしている。松下らが作成したRHBDL2中和抗体がTNBC細胞の増殖抑制活性を示したことから、現在は中和抗体活性の改善を目指した新しいモノクローナル抗体や核酸創薬研究を進めており、今後の発展を期待したい。

W16-5、名古屋市立大学の野々山らは、膵がんの恒常的に高いオートファジー活性が悪性度に寄与することに着目し、膵がん細胞株を用いて、オートファジーの抑制性転写因子であるZinc finger protein with KRAB and SCAN domains 3 (ZKSCAN3) の発現制御による膵がんのオートファジー制御に注目した研究成果を発表した。ZKSCAN3高発現膵がん細胞株PANC-1、MIA PaCa-2のZKSCAN3をノックダウンすると、増殖能および遊走能、浸潤能は有意に亢進した。一方で、ZKSCAN3低発現膵がん細胞株BxPC-3のZKSCAN3を過剰発現させると増殖能および遊走能、浸潤能は有意に低下した。今後は、ZKSCAN3を過剰発現させる物質の同定や、ZKSCAN3のシグナル経路の解明を目指した研究へと発展させ、膵がんの新たな治療標的とならうことを期待したい。

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。同時刻にシンポジウム4やワークショップ15が開催されていたにも関わらず、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。イメージングや新規創薬標的の研究は今後も益々進展する領域であり、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。



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

北海道大学大学院医学研究院 腫瘍病理学教室
北海道大学化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)
津田 真寿美

この度は、第28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賜り、大変光栄に存じます。学術集会会長の藤田直也先生をはじめ、選考委員の先生、また本学会関係者の皆様に心より御礼申し上げます。

本シンポジウムでは、「グリオーマニッシェ別がん幹細胞を標的とした新規治療薬の同定」と題して、私達の研究成果を報告いたしました。がん組織は高度なヘテロジェネイティを有し、中でもがん幹細胞 (Cancer Stem Cells; CSCs) は化学療法や放射線療法、分子標的治療に抵抗性を有し、がんの再発・転移の一因と考えられております。がんの根治を目指す上で CSCs を治療標的とすることが治療戦略の一助である一方、CSCs は数が少なく、その性状解析は困難でありました。私達は、北海道大学先端生命科学院の Jian Ping Gong 教授との共同研究により、ハイドロゲルを用いてがん細胞を CSCs にリプログラミングする技術を開発し、hydrogel activated reprogramming phenomena (HARP) と命名しました (Nat Biomed Eng, 5, 914-925, 2021, 特許第 7115749 号, 米国 16/487,247)。複数のハイドロゲルが HARP 機能を有する中で、PAMPS/PDMAAm からなる double network (DN) gel 上ではがん細胞は sphere を形成し、中心部において低酸素環境を創出します。一方、poly (sodium *p*-styrene sulfonate) (PNaSS) ゲル上には、がん細胞はよく接着し運動します。このようにハイドロゲルを使い分けることにより、異なる種類のがん幹細胞ニッシェを創造でき、ニッシェ別の CSCs の解析が可能となりました。

本研究では、DN ゲルと PNaSS ゲル上で創出されたグリオーマ幹細胞 (GSCs) の遺伝子発現を scRNAseq で解析し、さらに患者膠芽腫組織を用いた Xenium 空間トランスクリプトーム解析において、GSCs が生成・生存する腫瘍微小環境を明らかにしました。ドラッグスクリーニングにより、GSCs に有効な化合物が同定されてきており、*in vivo* 生体内での効果が期待されます。

本研究は、ハイドロゲルの世界的権威の Gong 博士との学際的研究、また国立がん研究センターの間野博行先生、がん研の丸山玲緒先生をはじめ国内の複数の研究機関との共同研究によって推進されているものであり、関係の皆様々に心より御礼申し上げます。この度、女性科学者シンポジウム賞を賜り、私自身より一層研究に精進すると共に、女性研究者の方と連携を深め、微力ながら女性研究者の育成や向上にご協力できれば幸いに存じます。ご指導ご鞭撻のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。



フラッシュトーク賞

メラノーマにおけるstearoyl-CoA desaturaseの密度依存的な誘導によるフェロトシス耐性

白濱 仁深

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

この度は、第28回日本がん分子標的治療学会学術集会にてフラッシュトーク賞を賜り大変光栄に存じます。会長の藤田直也先生をはじめ、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。

今回発表させていただいたのは、「メラノーマの細胞密度が上がるとフェロトシス耐性になるという現象に、SCD (Stearoyl-CoA Desaturase) が重要な役割を果たしている」という内容です。このテーマに出会ったのは偶然で、元々は「分子標的薬を処理した細胞がフェロトシス誘導に脆弱である」という現象に着目しておりました。しかし検討を重ねるなかで、「分子標的薬の処理よりも細胞密度が重要なのではないだろうか」という仮説が生まれました。実際に、薬剤分子標的薬を処理したメラノーマでは細胞密度が低く保たれ、フェロトシス誘導剤 (GPX4 [Glutathione peroxidase 4] 阻害剤) を処理すると速やかに細胞死に至ります。一方、薬剤未処理でも細胞密度が低ければ同様にフェロトシス誘導に脆弱であり、培養中に細胞密度が上がるとフェロトシス耐性が生じました。

研究を進めるうちに、腎臓がんや肺がん等でも、高細胞密度におけるフェロトシス抵抗性が報告されました。ただしそのメカニズムはそれぞれHippo経路やNRF2の活性化であり、メラノーマで見出している現象とは異なるものでした (Yang et al., Cell Rep 2019; Takahashi et al.,

Mol Cell 2020)。

私達がオミクス解析と実験を通じて見出したことは、高細胞密度では脂肪酸代謝、特にSCDが亢進しているということです。SCDの遺伝子およびタンパク質発現は細胞密度依存的に誘導されており、SCDを阻害すると高細胞密度におけるフェロトシス抵抗性は減弱しました。興味深いことに、公共データベースを利用した解析からは、GPX4依存とSCD依存は相対する状態であることが示唆され、細胞密度の上昇はGPX4依存からSCD依存への状態遷移であると考えられました。こうした検討から、高細胞密度におけるフェロトシス抵抗性に寄与する分子の一つとしてSCDを同定しました (Shirahama et al., J Cell Biochem 2024)。このフェロトシス制御機構の解明が、メラノーマにおける新たながん治療戦略へ繋がることを期待しています。

最後になりますが、本研究は多くの方のご指導とご協力無くして行うことはできませんでした。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の富田章弘先生、谷優理様、塚原里美様、岡本有加先生、長谷部暁子様、野田智幹様、東京理科大学の安藤宗司先生、公益財団法人がん研究会がんゲノム研究部/帝京大学の松浦正明先生、公益財団法人がん研究会有明病院臨床研究・開発センターの牛嶋大先生、お世話になった全ての方々と私の家族に、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。



フラッシュトーク賞

がんエネルギー代謝に基づく悪性リンパ腫の併用療法～ミトコンドリアの酸化的リン酸化を標的とした新規抗腫瘍薬OPB-111077～

高木 英美理

大塚製薬株式会社 大阪創薬研究センター
先端創薬研究所 オンコロジー研究室

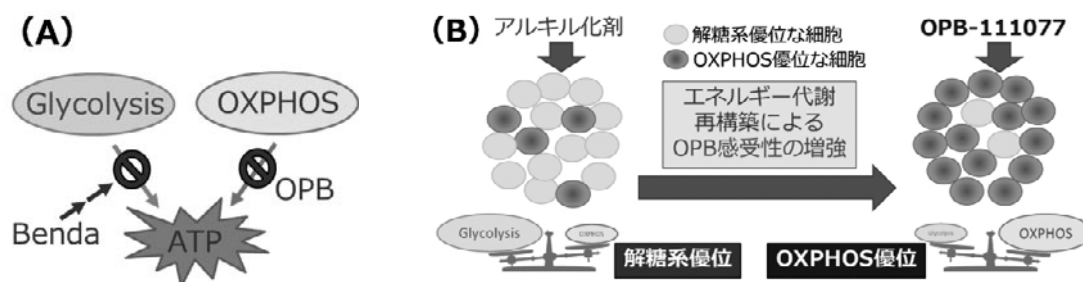
この度は第28回日本がん分子標的治療学会学術集会フラッシュトーク賞を賜り、大変光栄に存じます。本学会会長の藤田直也先生をはじめ、選考委員の先生方ならびに運営に携われた関係者の皆様に心より感謝申し上げます。

今回、私たちは大塚製薬株式会社にて合成された新規低分子化合物であるOPB-111077が抗がん剤として有用であると考え、本学会にて報告させていただきました。多くの先生方にポスターにお越しいただき、本化合物を知っていただきたいという思いからフラッシュトークに応募させていただきました。このような素晴らしい賞をいただき、様々な専門分野の先生方が発表を聴きにきて下さって貴重なご意見をいただくことができ、今後の研究にとって大変有益なものとなりました。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

がん細胞は解糖系優位であることがWarburg効果として知られていますが、近年になってミトコンドリア酸化的リン酸化（OXPHOS）もがん細胞の増殖に重要であること、また解糖系からOXPHOS優位にリプログラミングすることが

抗腫瘍薬に対する耐性メカニズムの一つであることが報告されています。OPB-111077は経口投与が可能で、ミトコンドリア呼吸鎖複合体Iの阻害作用を有し、抗腫瘍効果を示します。今回私たちは、培養細胞系及び細胞株由来異種移植モデル、患者由来異種移植モデルを用いた検討により、ヒトびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）において、OPB-111077がアルキル化剤であるbendamustineと併用することによって相乗的に抗腫瘍効果を示すことを見出しました。併用効果のメカニズムを解析した結果、OPB-111077はOXPHOSを阻害する一方で解糖系を亢進させますが、bendamustineと併用することにより解糖系の亢進が抑制されることがわかりました（A）。またbendamustineによりがん細胞がOXPHOS優位にリプログラミングされることを見出し（B）、bendamustineと併用することによってOPB-111077の抗腫瘍効果がより発揮されやすい腫瘍環境に変化していると考えております。

本研究成果は、OXPHOS阻害剤がアルキル化剤と併用することによって高い抗腫瘍効果を発揮するという新たな抗がん剤治療法を提案するものと考えております。bendamustineは悪性リンパ腫の標準治療薬として使用されており、OPB-111077は併用療法として幅広い応用が期待されます。現在、ベンダムスチン及びリツキシマブとの併用療法を再発／難治性DLBCLを対象とした第1相臨床試験として日本・韓国にて実施しております。ミトコンドリア呼吸鎖複合体Iの阻害剤は多くの研究グループが抗がん剤としての開発に挑戦しておりますが、未だ成功例はありません。本学会で得た情報を活かし、今後により一層精進して参ります。



第28回日本がん分子標的治療学会学術集会



フラッシュトーク賞

固相法による ^{211}At -MABGの標識合成および α 線による免疫原性細胞死に関する検討

中島 孝平

北海道大学大学院薬学研究院 生体分析化学研究室

この度は、第28回がん分子標的治療学会学術集会にて、ポスターフラッシュトーク賞を賜り大変光栄に存じます。本学会学術集会長の藤田直也先生をはじめ、選考委員の先生方ならびに本学会学術集会の運営に携われた関係者の皆様に心より御礼申し上げます。

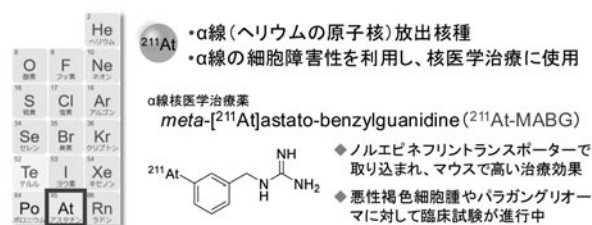
今回、私は、「固相法による ^{211}At -MABGの標識合成および α 線による免疫原性細胞死に関する検討」というタイトルで発表させて頂きました。アスタチン (Astatine; At) は、周期表ではヨウ素の直下に位置しているハロゲン元素のひとつです。ギリシア語で「不安定な」を意味する「astatos」が語源でして、安定同位体が存在しないためにその性質については不明な点が数多くあります。約30種類知られている同位体の中で、アスタチン-211 (^{211}At) は α 線を放出する放射性同位元素であり、 α 線の細胞殺傷作用を利用したがんの核医学治療が近年注目されています。

核医学治療では、細胞殺傷作用を有する放射線を放出する核種で標識された薬剤を用います。生体に投与した薬剤が、がん細胞に集積し、そこで放射線を放出することでがんに傷害を与えます。核医学治療の分野では、古くから β 線放出核種が利用されてきました。これは、 β 線は飛程 (放射線が止まるまでに進む距離) が長いので、腫瘍の広い範囲を照射できると考えられていたためです。一方、 α 線の飛程は細胞1-2個分と短く、また、短い距離で大きなエネ

ルギーを生体分子に与えるため、薬剤が集積したがん細胞を特異的かつ高効率で殺傷することができると考えられています。また、 α 線はその飛程の短さから、がん細胞周囲の正常細胞への影響が少なく、小さい副作用で治療を行える可能性があります。

がん治療に用いることができる α 線放出核種はいくつかありますが、 ^{211}At は原料が豊富にあるため比較的安価に製造できる点、半減期が適度な長さ (= 7.2 h) であるなどの理由から治療に適した核種です。しかし、 ^{211}At は揮発性が高く、また、不安定であるため、 α 線核医学治療薬を合成する技術はまだ発展が必要です。そこで我々の研究グループは、現在本邦にて臨床試験が進行中の α 線核医学治療薬 *meta*- ^{211}At]astato-benzylguanidine (^{211}At -MABG) の新たな合成法を確立しました。また、 α 線核医学治療が臨床において高い効果を示す理由として、我々はがん免疫の関与を考え、検討を行いました。その結果、 ^{211}At -MABGが、がん細胞の免疫原性細胞死を引き起こすことを見出しました。このような新たな合成法開発や治療メカニズムの解明によって、 α 線核医学治療が今後ますます発展することを願っています。

最後になりましたが、本研究を遂行するにあたって、放射化学の考え方から丁寧にご指導してくださいました北海道大学大学院薬学研究院小川美香子先生には改めて感謝申し上げます。また、共同研究者である京都大学大学院理学研究科 松永茂樹先生、吉野 達彦先生、北海道大学大学院理学研究院 松岡慶太郎先生にもこの



研究目的

*Matsuoka K. et al. *Org Biomol Chem.* 19, 5525-28 (2021).

- ① アリールヨードニウムイリドを標識前駆体とした ^{211}At 化反応*を利用し、固相法で ^{211}At -MABGを標識合成
- ② ^{211}At -MABGが、がん細胞の免疫原性細胞死(がん免疫を活性化)を引き起こすか検討



優秀ポスター賞

DNAメチル化酵素阻害剤の処理はVAMP5の発現上昇を介して血管擬態形成を抑制する

菅山 紗也佳

慶應義塾大学 理工学部 応用化学科 生物化学研究室

この度は、第28回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞を賜わり、大変光栄に存じます。会長の藤田直也先生をはじめ、選考委員会の先生方、本学会に携われた諸先生方並びに関係者の皆様には心より御礼申し上げます。

本学術集会では、「DNAメチル化酵素阻害剤の処理はVAMP5の発現上昇を介して血管擬態形成を抑制する」という題目で発表させていただきました。

がん悪性を促進する現象として知られている血管新生は、腫瘍細胞が低酸素状態に陥ることによって血管新生因子が放出されて血管内皮細胞が活性化し、新規の微小血管が形成されます。血管新生はがん転移に繋がるため多くの抗血管新生治療が研究されてきましたが、抗血管新生治療に耐性を持ち血管新生に類似した「血管擬態 (Vasculogenic mimicry : VM)」が1999年に Maniotisらによって報告されました。VMはがん細胞自身が血管に類似した腫瘍に対する酸素や栄養素の供給路を構築しますが、詳細な形成機序などは不明であることから、当研究室ではVMの形成機構の解明を目指しています。近年はヒストン修飾などのエピジェネティクスとVMの関連が多く報告されていることから、本研究ではがん悪性に寄与する「異常なDNAメチル化」と「VM」の関連に着目しました。

まず、ヒト線維肉腫由来HT1080細胞に対して、DNAメチル化酵素阻害剤であるデシタビンを処理すると、VM形成が有意に抑制されました。

そこで、デシタビン処理によるVM抑制にはどのようなメカニズムが関与しているか明らかにするため、網羅的な遺伝子発現解析を行いました。その結果、デシタビンの処理に伴い約1700の遺伝子が発現上昇していました。この発現上昇した遺伝子の中で、私達はエクソソームの放出や膜輸送との関連が報告されているVAMP5に着目しました。RNA-seq解析の結果と一致して、デシタビン処理によりVAMP5は発現上昇し、バイサルファイトシーケンス解析により、デシタビン処理が部分的にVAMP5遺伝子の脱メチル化を誘導することが示唆されました。また、VAMP5を過剰発現させた細胞では、VM形成が著しく抑制されました。

これらの結果から、デシタビンの処理はVAMP5遺伝子のプロモーター領域における脱メチル化を介してVAMP5が発現上昇し、VM形成を抑制することが示唆されました。今後の展望としては、*in vivo*での評価やVAMP5によるVM制御経路の特定を試みる予定です。こうした結果から、VMの新規治療法の提案に繋げられればと考えています。

最後になりましたが、本研究の遂行にあたりご指導・ご鞭撻を賜りました慶應義塾大学 理工学部 応用化学科 生物化学研究室内の清水史郎先生をはじめ、共同研究者である工藤晴さん、研究室の皆様にご協力いただき改めてこの場を御借りて厚く御礼申し上げます。また、本研究の遂行において、ご協力、並びにご助言を賜りました慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科 システム生物学研究室の舟橋啓先生、山田貴大先生に深く感謝申し上げます。



優秀ポスター賞

骨肉腫に対し骨分化誘導を促進する分子標的の同定

竹内 誠

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
徳島大学大学院歯薬学研究部 運動機能外科学

この度、第28回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞を受賞し、大変光栄に存じます。藤田直也学会会長をはじめ、選考委員の皆様、本学会にご尽力いただいた先生方やスタッフの皆様へ、心より感謝申し上げます。

骨肉腫の発症は、間葉系幹細胞が骨芽細胞系統へと骨分化する過程で遺伝子変異が生じ、正常な骨分化経路を逸脱することに起因すると考えられています。そのため骨肉腫細胞に対し骨細胞様への終末分化を促進することができれば、細胞増殖を停止させることが理論上可能ではないかというコンセプトから本研究を行いました。

骨肉腫細胞への骨分化誘導の方法として、骨分化誘導培地（以下OD培地）という正常間葉系幹細胞を骨分化させる培養液を用いました。OD培地で骨肉腫細胞株（NOS-10、SJSA-1、Sa-xeno-147-P0）を数日間培養し、アリザリンレッド染色という細胞から放出されるカルシウム沈着を赤色に染色する方法を用い、骨分化量を評価しました。その結果、アリザリンレッドの染色量の増加を認め、骨分化の進行が示唆されました。さらに骨肉腫細胞をOD培地で培養後にRT-qPCR法にて骨分化関連遺伝子（ALPL、BGLAP、IBSP、SPP1、PHEX）の経時的な発現上昇が認められました。以上から骨肉腫細胞をOD培地で培養することで骨分化誘導が可能であることが明らかとなりました。さらにSIR700-DNAで細胞核染色後、Operetta CLS™でライブ

イメージングを行うと、OD培地培養にて細胞増殖率や、運動速度の低下が認められました。これらから骨肉腫細胞に対する骨分化誘導は抗腫瘍効果を生じさせることが示されました。

骨肉腫細胞に骨分化誘導が生じる際のメカニズムを解析するため、骨分化誘導培地で培養した3株（NOS-10、SJSA-1、Sa-xeno-147-P0）に対しRNA-seqを施行しました。OD培地培養によって発現上昇する3株共通遺伝子として169遺伝子を抽出し、エンリッチメント解析を行うと骨形成に関わる遺伝子セット（Ossification、Bone development等）が複数上位にヒットし、骨分化の進行がさらに支持されました。これらRNA-seqのデータに対しGSEAによる遺伝子機能解析を行いました。すると3株ともPI3K-AKT経路の遺伝子群が上位にエンリッチしており、PI3K-AKT経路関連遺伝子が骨肉腫の新規治療標的となる可能性が示唆されました。現在は、上記解析のバリデーションを進めるとともに、さらなる分子標的を探索するため、ゲノムワイドCRISPRスクリーニングやATAC-seqにより骨分化誘導の促進または制御に関わるヒット遺伝子の同定を計画しています。

本研究の遂行にあたり、ご指導、ご鞭撻を賜りました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の片山量平部長、高木聡先生ならびに同研究部の皆様方に、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。



優秀ポスター賞

R-loop調節における長鎖非翻訳RNA TUG1の機能

西村 建徳

名古屋大学大学院 医学系研究科 腫瘍生物学

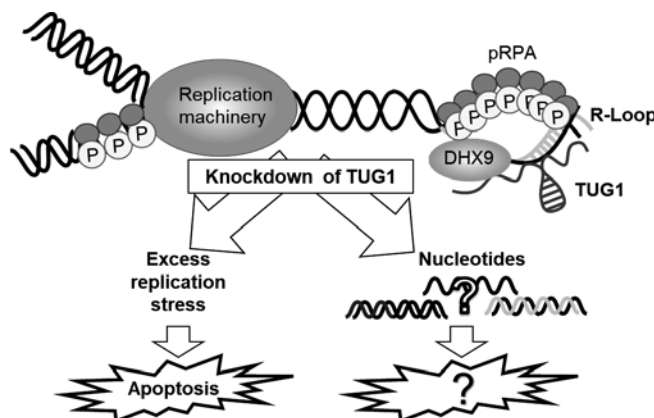
この度は「第28回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞」を賜り、大変光栄に存じます。本学術集会会長の藤田直也先生をはじめ、選考委員の先生方、御議論させていただきました先生方、本学会に携わられた先生方、スタッフの皆様にご心より御礼申し上げます。

二本鎖 RNA/DNA ハイブリッドと一本鎖 DNA からなる核酸構造は R-loop と呼ばれ、遺伝子の正常な発現制御に関わる一方、DNA 複製の障害や DNA 切断の原因となってゲノム不安定性を引き起こすことが知られています。そのため、R-loop の異常な蓄積は DNA 損傷を誘導し、最終的には細胞死を誘導します。がん細胞ではその異常な増殖等の理由から正常細胞と比較してより多くの R-loop が形成されますが、がん細胞は R-loop を効率よく解消することで細胞死を回避しています。本研究では生化学的実験や超解像顕微鏡による解析から、がん細胞では long non-coding RNA の一つである *Taurine Upregulated Gene 1* (*TUG1*) が replication protein A (RPA) や DEXH-Box Helicase 9 (DHX9) と協調して R-loop を解消

することで、その過剰な蓄積を防いでいることを初めて明らかにしました。また、がん細胞で *TUG1* をノックダウンすると R-loop が異常に蓄積し、アポトーシスが誘導されることを示しました (Suzuki, M.M., Iijima, K., et al., *Nat Commun*, **14**, 4521, 2023)。そして、これらの基礎研究を基に、2024 年、予防不良の再発膠芽腫に対し、新規核酸医薬である "antiTUG1 製剤" による医師主導治験 (第 I 相) を開始しました。

過剰に DNA 損傷や R-loop が蓄積するとゲノム DNA から核酸断片 (一本鎖 DNA や二本鎖 DNA、RNA/DNA ハイブリッド) が生成されることがこれまでに報告されてきました。そこで、DNA 損傷と R-loop が蓄積する *TUG1* ノックダウン細胞においてもゲノム DNA から核酸断片が生成されるのか、そして、生成される場合、その核酸断片はがん細胞にどのような影響を与えるのかについて現在、解析を行っています。今後の研究を通し、*TUG1* ノックダウンによって異常蓄積する R-loop に起因する複製ストレスの蓄積以外の影響を明らかにし、*TUG1* ノックダウンの意義をより深めていきたいと考えています。

本研究は名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍生物学の近藤豊先生、新城恵子先生、鈴木美穂先生、飯島健太先生をはじめ、共同で研究を行っていただきました多くの先生方の御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。これまで御世話になりました先生方ならびに本学会の先生方、今後ともご指導ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。





優秀ポスター賞

**PIKKs安定化因子TELO2の機能抑制は
悪性ラブドイド腫瘍細胞の増殖を阻害する**

米澤 穂波

岩手医科大学薬学部 医療薬科学講座 衛生化学分野

この度は、第28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。会長の藤田直也先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会に携わられた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。

悪性ラブドイド腫瘍 (Malignant rhabdoid tumor, MRT) は、主に乳幼児に発生する希少がんです。非常に進行が早く予後不良であり、有効な標準治療は確立されておられません。本疾患は、SWI/SNFクロマチンリモデリング複合体のサブユニットであるSMARCB1遺伝子の両アレルの欠損が特徴とされています。

我々は、ゼブラフィッシュを利用した表現型スクリーニングによって、Wnt/ β -catenin経路阻害剤として抗寄生虫薬イベルメクチン (IVM) を再発見し、その標的分子としてTelomere length regulation protein TEL2 homolog (TELO2) を同定しました。Broad instituteが提供するDepMapを利用したデータベース解析から、MRT細胞の生存がTELO2に強く依存する可能性を見出しました。我々は、TELO2標的薬によるMRT治療の実現を目指し、MRT細胞におけるIVMの活性評価および作用機序の解析を行っています。

はじめに、siRNAによるTELO2ノックダウンおよびCRISPR-Cas9によるTELO2ノックアウトを行い、TELO2の機能抑制がMRT細胞の増殖を阻害することを明らかにしました。また、IVMもMRT細胞の増殖を阻害しました。さらに、IVMはTELO2タンパク質レベルを低下させたこ

とから、「IVMによるTELO2の機能抑制は、SMARCB1欠損依存的にMRT細胞の増殖を阻害する」という仮説を立て、その検証を行いました。IVM非結合型TELO2 K749T変異体を発現させたMRT細胞では、IVMによる増殖阻害活性は消失しました。同様に、SMARCB1を強制発現させたMRT細胞においても、IVMによる増殖阻害活性は消失しました。したがって、IVMによるMRT細胞の増殖阻害活性は、TELO2への結合およびSMARCB1の欠損に依存すると考えられます。以上の結果から、IVMによるTELO2の機能阻害は、SMARCB1欠損MRT細胞に合成致死を引き起こすことが示唆されました。SMARCB1とTELO2の同時欠損による合成致死性を利用した治療法の開発は、発達過程にある小児の正常組織に低侵襲なMRT治療につながることを期待されます。

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。西谷先生をはじめ、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御礼申し上げます。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。



優秀ポスター賞

FGF-KRASシグナルを介した Double Negative CRPC (DNPC) の進展機構

神島 泰樹

KKR北陸病院泌尿器科

金沢大学医薬保健学総合研究科 泌尿器集学的治療学

この度は第28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、誠にありがとうございます。本学術集会の会長である藤田直也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感謝申し上げます。

前立腺癌細胞はアンドロゲン受容体 (AR) シグナルに依存しており、ホルモン治療にてARを抑制することで癌の進行を抑制します。しかし、多くの患者がホルモン治療中に再燃し去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) となります。ARの変異や増幅に伴うARシグナルの活性化による再発が一般的で、この場合は腫瘍マーカーのPSAが上昇します。また治療に伴い、神経内分泌癌 (NED) に変異する場合は稀にあり、この場合は神経内分泌癌マーカーのNSEやProGRPが上昇します。これらの腫瘍マーカーは採血で定期観察可能であり、腫瘍マーカーの上昇が再発の早期発見に寄与します。しかし、最近PSAおよびNEDマーカーの上昇が全く見られないにも関わらず、CTなどの画像検査で再発・転移をきたす症例が散見されます。これはARシグナル非依存性かつNEDに変異もしていない、Double Negative CRPC (DNPC) の病態です。DNPCは治療抵抗性で予後不良であり、現在有効な治療法はありません。特に最近強力的にARを抑制する新規ホルモン剤の使用が増えており、このようなARシグナル非依存性の前立腺癌が今後増えることが予想されます。

今回、CRPC患者の包括的がんゲノムプロファイルから、DNPCの潜在的なドライバーとしてKRASを標的として研究しました。KRASの上流のFGF8bは以前より前立腺癌の進行に関与する報告があります。そこでFGF-KRASシグナルがAR非依存性の前立腺癌の進展に関与すること予想し研究を行いました。前立腺癌細胞株を用いた実験では去勢感受性前立腺癌 (CSPC) ではFGF-KRASシグナルの影響はほぼありませんが、CRPCとなることでFGF-KRASシグナルが癌進展に関与していることが分かりました。また汎KRAS阻害剤の有効性も確認できました。当初FGF8bは前立腺癌細胞から自己分泌していることを予想しましたが、実験してもほとんど分泌されていないことが分かりました。そこで、前立腺癌の微小環境に着目し、前立腺間質細胞を用いて追加実験を行いました。正常の前立腺間質細胞と比較し、DNPC患者由来の前立腺癌間質細胞ではFGF8bの分泌が上昇していることが分かりました。本研究室はARシグナルを抑制すると前立腺癌細胞からのCCL2分泌が増えることを以前報告しています。そこでDNPC患者由来の前立腺間質細胞をCCL2で刺激すると、FGF8bの分泌が増えることを確認しました。本研究からAR非依存性の前立腺癌細胞から分泌されるCCL2が、AR非依存性の前立腺癌間質細胞に作用しFGF8bの分泌が増え、そのFGF8bの刺激で前立腺癌細胞のKRASシグナルが活性化することが分かりました。これまでKRASは前立腺癌にあまり関連がないとされておりましたが、前立腺癌の終末期に見られるDNPCの病態に対してKRAS阻害剤が有効となる可能性が示唆されます。

最後に、ご指導いただきました溝上敦教授、泉浩二准教授はじめ金沢大学泌尿器科学教室の先生方とスタッフの皆様にご心より感謝申し上げます。



優秀ポスター賞

RNA-seq遺伝子発現解析による休眠がん細胞マーカーの探索

上條 航生

東京工業大学 生命理工学院

この度は、第28回日本がん分子標的学会学術集会優秀ポスター賞を頂き、誠に光栄に存じます。本学会会長の藤田直也先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会に携われた先生方やスタッフの皆様には心より深く感謝申し上げます。

今回の学術集会では、「RNA-seq遺伝子発現解析による休眠がん細胞マーカーの探索」という題目で発表させていただきました。腫瘍内には低酸素・低栄養を特徴とした微小環境が存在し、そこには代謝や細胞分裂が停止した休眠状態のがん細胞が存在すると報告されています。この休眠がん細胞は、酸素や栄養条件が改善されると再増殖するため、がんの再発要因の一つと考えられています。そのため、休眠がん細胞を検出するためのマーカー探索は、治療標的の同定に繋がると期待されています。しかしながら、現在報告されている休眠マーカーの多くは核局在タンパク質であり、抗体などで検出可能な膜局在タンパク質型の休眠マーカーの同定が望まれています。そのため、私どもは先行研究において、低酸素・低栄養条件下の単層培養で可逆的な休眠状態に誘導可能な非小細胞性がん細胞株H2228を同定し、休眠がん細胞マーカーの探索を進めてまいりました。

本研究では、この休眠がんモデルとそのRNA-seq遺伝子発現データを利用して休眠状態の細胞で発現量が増加する、休眠がん細胞マーカーとして応用可能な膜タンパク質の探索を目的といたしました。

はじめに、先行研究において取得された、通常培養条件と低酸素・低栄養培養条件で培養されたH2228のtotal RNAによるRNA-seqデータを再解析いたしました。再解析の結果、休眠状態のH2228細胞において特異的に発現量が増加する膜タンパク質Xを発見いたしました。そこで、この膜タンパク質Xを休眠マーカー候補として個別に発現量を確認していきました。まず、通常条件、低酸素・低栄養条件、低酸素条件、低栄養条件の4条件でH2228細胞を培養し、膜タンパク質Xの遺伝子発現量をRT-qPCRで解析した結果、休眠状態の細胞で膜タンパク質Xの遺伝子が高発現していることを確認いたしました。続いて、膜タンパク質X特異的な抗体を用いた細胞免疫染色とフローサイトメトリーで解析したところ、休眠状態のH2228細胞において膜タンパク質Xの細胞膜局在量が増加していることを確認いたしました。最後に、public scRNA-seqデータを用いた実際の患者腫瘍内における膜タンパク質Xの発現分布を解析したところ、既存の休眠マーカーであるCDKN1B (p27) と発現分布が一致していることを明らかにしました。

これらの結果から、膜タンパク質Xが休眠がん細胞を検出するマーカーとして利用可能であることが示唆されました。今後の展望として、様々な細胞におけるタンパク質Xの発現量解析や膜タンパク質Xに特異的に結合する抗体を用いたプローブ開発を行い、膜タンパク質Xの休眠がん細胞特異的マーカーとしての有用性を検証していきたいと考えております。

最後になりましたが、本研究は東京工業大学生命理工学院の門之園 哲哉先生、近藤 科江先生をはじめ、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。

第28回日本がん分子標的治療学会学術集会



優秀ポスター賞

リン酸化プロテオミクス解析に基づく腫瘍増殖および転移確立過程を標的とした創薬標的探索

佐藤 友美

福島医大 医学部 基礎病理学講座

この度は、第28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。会長の藤田直也先生はじめ選考委員の先生方ならびに関係者の皆様に心より御礼申し上げます。

今回初めて本学会に参加させていただき、「リン酸化プロテオミクス解析に基づく腫瘍増殖および転移確立過程を標的とした創薬標的探索」と題して発表させていただきました。

現在もがんによる死亡は国内トップであり、転移はがん克服における大きなハードルであります。そこでがん転移克服に向けた分子機序解明を目指して、転移源となる体内循環がん細胞塊（CTCクラスター）のモデルとして腫瘍由来初代培養オルガノイドを用いた解析を行っております。

大腸がん由来のがん細胞塊は、浮遊培養時は表面にアピカル膜を形成しますが、ゲル包埋培養ではECMゲルと接着する細胞塊表面は基底膜側となり、細胞塊内部に形成される内腔表面がアピカル膜となります。同様の極性転換現象は、循環中のCTCクラスターが血管内皮に接着完了する過程で観察されました。この過程に関与するキナーゼを探索するために浮遊培養からゲル包埋後1時間で変動するリン酸化サイトをリン酸化プロテオミクスにより網羅的に同定して、リン酸化が亢進し、活性化が予測された受容体型チロシンキナーゼXを同定しました。RTK_Xに対する阻害剤が極性転換を阻害することを確認し、*in vitro*における増殖阻害実験を行いました。通常、増殖阻害実験は増殖速度が速く、腫瘍組織型の極性状態を示すゲル包埋培養で行っていますが、CTCクラスターを標的とす

るならば浮遊培養で評価する必要があることに気づき、浮遊条件でやり直しました。その結果、両培養条件でほぼ同等のIC50を得たのですが、極性状態を保つ上皮細胞は薬剤をアピカル側から排出するため、培地中に薬剤が排出される浮遊培養は、細胞塊内部の内腔内で薬剤濃度が上がるゲル包埋培養と比べ阻害効果は低く出るという予想に反していました。実際、大腸がんの治療標的であるEGFRやゲル包埋時にリン酸化上昇が認められたErbB2に対する阻害剤では浮遊培養での阻害効果は低いことを確認しました。そのためゲル包埋状態と浮遊状態で同等の増殖阻害効果を示したRTK_X阻害剤は、腫瘍組織に加え、CTCクラスターに対しても同等の増殖阻害効果が期待でき、転移先において接着確立に伴う足場依存的増殖への切り替えも阻害する可能性が示唆されたと考え報告させていただきました。今後は*in vivo*における効果を検証していきたいと考えております。

最後に、本研究は京都大学 井上正宏先生、医薬基盤・健康・栄養研究所 朝長毅先生、足立淳先生のご指導のもと行われました。これまで研究にご協力いただきました皆様に心より感謝申し上げます。また研究を継続することの難しさを実感する日々ではありますが、本受賞を励みに改めて踏ん張っていきたいと思います。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、よろしくお願い申し上げます。

	腫瘍組織	CTCクラスター
細胞塊モデル	ゲル包埋培養	浮遊培養
増殖様式	足場依存的	足場非依存的
増殖速度	速い	遅い
極性状態	apical In	apical Out
薬剤排出方向	細胞塊内	細胞塊外
RTK_X阻害剤	増殖阻害 強	増殖阻害 強
EGFR阻害剤	増殖阻害 強	増殖阻害 弱
Her2阻害剤	増殖阻害 強	増殖阻害 弱



優秀ポスター賞

がん患者血小板RNAの
遺伝子プロファイルに基づく再発予測の可能性

坂井 和子

近畿大学医学部ゲノム生物学教室

この度は第28回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞をいただきありがとうございます。大会長の藤田直也先生、選考いただきました先生方に心より御礼申し上げます。

本研究では、非小細胞肺癌におけるリキッドバイオプシーの新たなバイオマーカーとなり得る血小板について、血小板の分取法及び遺伝子発現プロファイルからその可能性を示しました。止血や創傷治癒に不可欠な血小板は、上皮間葉転換、転移、血管新生、免疫回避などのプロセスに関与し、健常人と比較してがん患者で異なる遺伝子発現プロファイルを有すると考えられています。血小板遺伝子発現解析を行うには、血中に存在する白血球等を除外し検体の純度、質を保証する均一な血小板採取工程が求められます。血小板の標準的な採取方法である遠心分離法は、複数回の遠心操作と熟練した手順を要するため、マイクロチャンネル内に超音波を発生させ、細胞の動きを操作することにより血小板を分離する音響泳動法(図1)による血小板分離法を検討しました。10名の非小細胞肺癌患者と10名の健常人の血液検体を

収集し血小板分離を行いました。音響泳動法により分離した血小板は、遠心分離法による血小板と比較して、血小板収量、回収率、RNA収量において有意に高い値を示しました。白血球の混入を意味する血小板純度は、音響泳動法においても健常人で99.97±0.04%、肺癌患者で99.95±0.04%と高い値を得ました。網羅的遺伝子発現解析により遠心分離法と音響泳動法による血小板の遺伝子発現プロファイルを解析した結果、両手法によって分離された血小板は、ほぼ同一の遺伝子発現プロファイルを示すことを明らかにしました。さらに、Gene Ontology解析により、非小細胞肺癌患者で濃縮された発現上昇遺伝子は、血小板の活性化、シグナル伝達、凝集、VEGFA-VEGFR2シグナル伝達、RHO GTPases Activate ROCKs経路に関与することを見出しました(図2)。本研究は、少数の症例数であるものの、遺伝子発現解析により、非小細胞肺癌患者は健常人と異なるユニークな血小板遺伝子発現プロファイルを示し、音響分離法ががん患者の血小板プロファイルの評価に有用であることが示唆されました。

末筆になりますが、本研究の実施にあたり、貴重な検体をご提供いただきました患者の皆様、近畿大学医学部呼吸器外科の先生方に多大なるご協力をいただきました。この場を借りて厚く御礼を申し上げます。

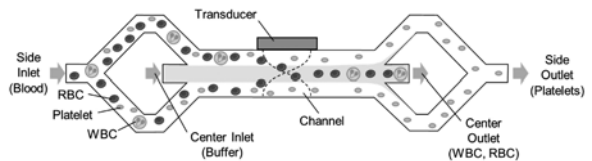


図1 音響分離法による血小板分離

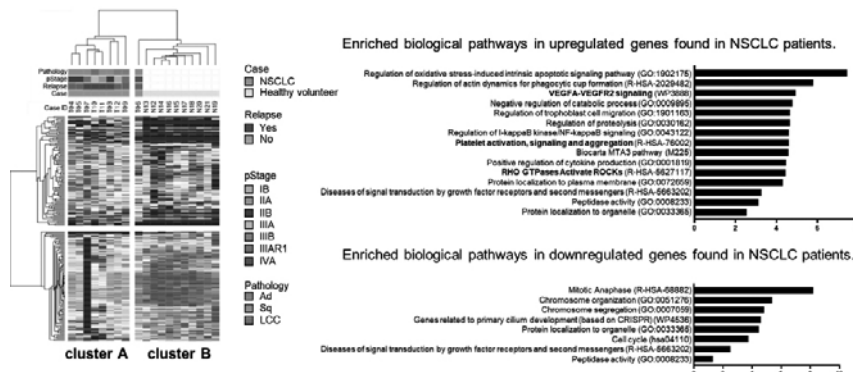


図2 音響分離による血小板の肺癌特異的遺伝子発現プロファイル

第28回日本がん分子標的治療学会学術集会



優秀ポスター賞

膵がんを標的としたがん特異的抗ポドカリキシン抗体の開発

田中 智大

東北大・院医・抗体創薬

この度は第28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。本学術集会会長の藤田直也先生をはじめ、本集会の運営にご尽力いただきました先生方、スタッフの皆様がこの場をお借りし心より厚く御礼申し上げます。

本学術集会では「膵がんを標的としたがん特異的抗ポドカリキシン抗体の開発」と題し、研究成果を報告させていただきました。膵がんは5年生存率が10%未満の最も悪性度の高いがん種の1つで、早期発見が難しく、治療も限定的であることが知られています。そのため、より画期的な治療法や診断法の確立が求められています。

近年の抗体医薬品開発の目覚ましい発展は誰もが知るころではありますが、膵がんに対しては開発途上であり、承認されたものはありません。そこで本研究では、膵がんを含む多くのがんで過剰発現し、予後の悪さとの相関も報告されているポドカリキシン (PODXL) を標的とし、ハイブリドーマ法により100クローンを超える抗PODXLモノクローナル抗体の樹立を行いました。一般的な抗がん剤は正常な組織にも抗原が発現していることによる副作用がしばしば問題となり、開発への影響も少なくありません。そこで、副作用の低減を目指し、がん細胞にのみ反応するクローンをフローサイトメトリーを用いてスクリーニングし、最終的にがん特異的抗PODXL抗体、PcMab-6の樹立に成功しました。PcMab-6はフローサイトメトリー解析で膵がん細胞株 (MIA PaCa-2、Capan-2、PK-45H) に

は反応しますが、正常組織由来のリンパ管内皮細胞株 (LEC) には全く反応しませんでした。次に、PcMab-6の抗腫瘍活性を評価するため、コアフコースを除去したマウスIgG_{2a}化 (PcMab-6-mG_{2a}-f) およびヒト化 (humPcMab-6-f) 遺伝子改変抗体を作製しました。In vitroおよびin vivoゼノグラフトモデルで膵がんに対する抗腫瘍効果を評価したところ、いずれの改変抗体も高いADCC, CDC活性を示し、腫瘍増殖も有意に抑制されました。さらに、カニクイザルを用いたマウス-ヒトキメラPcMab-6の毒性評価を行ったところ、単回および4回投与試験のいずれでも異常な所見は認められませんでした。したがって、PcMab-6は、そのがん特異性からCAR-Tや抗体薬物複合体などのモダリティへの応用も含め、副作用を低減した膵がん治療戦略への貢献が期待されます。

本研究は、東北大学大学院医学系研究科抗体創薬学分野 教授 加藤幸成先生、研究室の皆様ならびに微生物科学研究所 第1生物活性研究部・沼津支所 (兼務) 主任研究員 大石智一先生の多大なるご指導とご協力のもと遂行することができました。心より感謝申し上げます。本受賞を励みとし、一層研究に尽力していく所存でございますので、本学会の先生方には引き続きご指導、ご鞭撻賜れますと幸いです。



優秀ポスター賞

腫瘍内細胞間シグナル相互作用を介した胃がん
化学療法抵抗性persister細胞の残存機序の解析

中村 彩音

がん研・化療セ・分子生物治療
明治薬科大・院・生命創薬科学

この度は第28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。会長の藤田直也先生をはじめ、選考の先生方ならびに関係者の皆様に心より御礼申し上げます。

がん薬物療法後の初期に残存する一過性の耐性細胞はdrug-tolerant persister細胞と呼ばれ、その後には生じる安定な薬剤耐性細胞の足場となることから、がん薬物療法の障壁になると考えられています。私たちはこれまで、胃がん患者腫瘍由来細胞を用いて、アルデヒド脱水素酵素ALDH1A3が種々の制がん剤処理後に誘導され、がんの生存増殖に重要な役割を示すことを報告してきました。但し、制がん剤処理後のALDH1A3の発現誘導は、薬剤感受性が異なる複数の胃がん細胞で同様に認められたことから、薬剤感受性規定因子は他にも存在すると考えられます。そこで本研究では、化学療法抵抗性腫瘍を特徴づける薬剤応答を明らかにすることを目的としました。

まず、胃がんの第一選択薬である5-fluorouracil (5-FU) に対し、異なる感受性を示す胃がん患者腫瘍由来細胞ゼノグラフトモデル (PDCX) について、トランスクリプトーム解析を行いました。その結果、低感受性PDCXでは5-FU治療後の残存腫瘍において、細胞外マトリクス (ECM) 関連因子の発現が濃縮していた一方で、高感受性PDCXではこれが認められませんでした。そこで、ECM関連因子が司る細胞間相互

作用に着目し、この予測ツールであるNicheNet解析を実施しました。解析の結果、ECM関連因子はTGF- β 1関連シグナルと下流のSmad3のリン酸化を介して制御されると推定されたため、5-FU治療後の残存腫瘍組織を用いて検証したところ、TGF- β 1の発現上昇とSmad3のリン酸化レベルの亢進が確認されました。さらに、データベースに登録されている22種の胃がん患者腫瘍組織移植モデル (PDX) のトランスクリプトームデータを確認したところ、興味深いことに、化学療法抵抗性PDXでは、ECM関連因子の濃縮が認められ、またNicheNet解析でも同様に上流因子としてTGFB1が特定されました。

これらの結果から、化学療法後の胃がん腫瘍組織によるTGF- β 1/SMAD3/ECM経路の活性化が、薬剤不応答性の胃がん腫瘍を特徴づけるマーカーないし規定因子となる可能性が示されました。細胞間相互作用に着目した解析から、薬剤耐性克服のための新規治療法の構築ができたらと考えています。

末筆ながら、本研究で使用した胃がん患者由来細胞はがん研有明病院消化器外科の熊谷厚志先生、消化器化学療法科の山口研成先生をはじめ、諸先生方のご協力のもとで樹立されました。また、本研究は公益財団法人がん研究会がん化学療法センター分子生物治療研究部の清宮啓之部長、馬島哲夫先生ならびに同研究部の皆様のご指導のもとで行われました。この場をお借りして深く御礼申し上げます。

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

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、佐賀大学医学部創薬科学講座)

理事

任期3年 (2027年学術集会終了日まで)

川田 学 (微生物化学研究会 微生物化学研究所)
清宮 啓之 (がん研究会がん化学療法センター)
吉田 稔 (理化学研究所・
東京大学大学院農学生命科学研究科)
片桐 豊雅 (医薬基盤・健康・栄養研究所
医薬基盤研究所)
照井 康仁 (埼玉医科大学病院 血液内科)
山田 忠明 (京都府立医科大学大学院 呼吸器内科学)
坂本 一樹 (大鵬薬品工業株式会社)

任期2年 (2026年学術集会終了日まで)

後藤 典子 (金沢大学がん進展制御研究所)
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)
衣斐 寛倫 (愛知県がんセンター研究所)
木村 晋也 (佐賀大学医学部附属病院)
南 陽介 (国立がん研究センター東病院)
坂本 洋 (中外製薬株式会社)

任期1年 (2025年学術集会終了日まで)

今村 健志 (愛媛大学医学部)
永澤 秀子 (岐阜薬科大学薬学部)
間野 博行 (国立がん研究センター研究所)
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)
西岡 安彦 (徳島大学大学院医歯薬学研究部)
北川 麻弓 (第一三共株式会社)

監事

小根山千歳 評議員 (愛知県がんセンター研究所)
森 聖寿 評議員 (協和キリン株式会社)

評議員 (2024年度)

青木 正博 (愛知県がんセンター研究所)
秋永 士朗 (NANO MRNA株式会社)
芦原 英司 (京都薬科大学)
渥美 園子 ((公財)微生物化学研究会
微生物化学研究所)
阿部 竜也 (佐賀大学)
安西 尚彦 (千葉大学大学院医学研究院)
石岡千加史 (東北大学大学院医学系研究科)
石川 冬木 (京都大学 学術研究展開センター)
和泉 弘人 (産業医科大学)
磯江 敏幸 (北海道大学病院)

市原 英明 (崇城大学 生物生命学部)
伊藤 昭博 (東京薬科大学)
伊藤 研一 (信州大学医学部)
伊藤 薫樹 (岩手医科大学附属病院)
伊東 潤二 (京都大学大学院医学研究科)
伊藤 心二 (九州大学大学院)
伊東 進 (昭和薬科大学薬学部)
稲澤 譲治 (東京医科歯科大学リサーチコアセンター)
井上 啓史 (高知大学医学部)
井上 純 (東京医科歯科大学 難治疾患研究所)
井上 正宏 (京都大学 大学院医学研究科)
井上 靖道 (名古屋市立大学大学院薬学研究科)
猪股 雅史 (大分大学医学部)
今泉 知久 (ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社)
今村 健志 (愛媛大学 大学院医学系研究科)
井本 逸勢 (愛知県がんセンター)
植田 幸嗣 ((公財)がん研究会
がんプレジジョン医療研究センター)
嬉野 博志 (佐賀大学医学部創薬科学共同研究講座)
江崎 正浩 (協和キリン株式会社)
江幡 正悟 (和歌山県立医科大学)
衣斐 寛倫 (愛知県がんセンター研究所)
大石 智一 ((公財)微生物化学研究会
微生物化学研究所)
大内 香 (中外製薬株式会社)
大岡 伸通 (国立医薬品食品衛生研究所)
大谷 直子 (大阪公立大学大学院医学研究科)
大家 基嗣 (慶應義塾大学医学部)
岡田 斉 (近畿大学医学部)
岡本 勇 (九州大学病院)
沖 英次 (九州大学大学院)
荻野 広和 (徳島大学大学院医歯薬学研究部)
尾崎 恵一 (同志社女子大学)
尾崎 倫孝 (北海道大学大学院 保健科学研究院)
小根山千歳 (愛知県がんセンター研究所)
掛谷 秀昭 (京都大学大学院薬学研究科)
片桐 豊雅 (国立研究開発法人医薬基盤・健康・
栄養研究所)
片山 和浩 (日本大学薬学部)
片山 量平 ((公財)がん研究会
がん化学療法センター)
加藤 俊介 (順天堂大学大学院医学研究科)
門之園哲哉 (東京工業大学大学院)
蒲池 和晴 (唐津赤十字病院)
辛島 尚 (高知大学医学部)

川田 学 ((公財) 微生物化学研究会
微生物化学研究所)

川谷 誠 (国立研究開発法人 理化学研究所)

神田 光郎 (名古屋大学大学院 医学系研究科)

北川 麻弓 (第一三共株式会社)

北野 滋久 ((公財) がん研究会 有明病院)

木村 賢一 (岩手大学農学部)

木村 晋也 (佐賀大学医学部内科学講座)

桑原 一彦 (近畿大学病院病理診断科)

小坂 威雄 (慶應義塾大学医学部)

小島 研介 (高知大学医学部医学科)

小島 直人 (長崎国際大学薬学部薬学科)

小寺 一平 (ファイザー株式会社)

後藤 典子 (金沢大学がん進展制御研究所)

近藤 英作 (関西医科大学附属光免疫医学研究所)

近藤 科江 (独立行政法人 国立高等専門学校機構)

近藤 亨 (北海道大学 遺伝子病制御研究所)

近藤 豊 (名古屋大学大学院医学系研究科)

坂井 和子 (近畿大学医学部)

坂本 一樹 (大鵬薬品工業株式会社)

坂本 直彦 (ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社)

坂本 洋 (中外製薬株式会社)

櫻井 宏明 (富山大学学術研究部薬学・和漢系)

佐治 重衡 (福島県立医科大学)

佐谷 秀行 (藤田医科大学)

柴田 浩行 (秋田大学医学部)

島田 千紘 (エーザイ株式会社)

島田 安博 (高知医療センター)

嶋本 顕 (山陽小野田市立山口東京理科大学)

清水 史郎 (慶應義塾大学 理工学部)

白石 紀彦 (NANO MRNA株式会社)

調 憲 (群馬大学大学院医学系研究科)

新城 恵子 (名古屋大学 大学院医学系研究科)

新家 一男 (産業技術総合研究所)

末岡榮三朗 (佐賀大学医学部)

杉尾 賢二 (大分大学医学部)

杉町 圭史 (国立病院機構九州がんセンター)

清宮 啓之 ((公財) がん研究会
がん化学療法センター)

関戸 好孝 (愛知県がんセンター研究所)

曾和 義広 (京都府立医科大学 教育センター)

高井 信治 (小野薬品工業株式会社)

高木 聡 ((公財) がん研究会
がん化学療法センター)

高澤 菊子 (MSD株式会社)

高橋 俊二 ((公財) がん研究会
がん研有明病院)

高橋 雅信 (東北大学病院)

田代 悦 (昭和薬科大学 生化学研究室)

田中 真二 (東京医科歯科大学大学院)

田中 伸哉 (北海道大学大学院医学研究院)

田中 文啓 (産業医科大学)

谷口 寛和 (長崎大学病院)

谷本 圭司 (広島大学原爆放射線医科学研究所)

田原 秀晃 (地方独立行政法人大阪府立病院機構)

田原 栄俊 (広島大学大学院医系科学研究科)

旦 慎吾 ((公財) がん研究会
がん化学療法センター)

椿 正寛 (徳島文理大学香川薬学部)

照井 康仁 (埼玉医科大学病院血液内科)

戸井 雅和 (地方独立行政法人東京都立病院機構)

富樫 謙一 (ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社)

徳中 一寛 (日本化薬株式会社)

富田 章弘 ((公財) 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)

永澤 秀子 (岐阜薬科大学 創薬化学大講座)

中城 公一 (愛媛大学大学院医学系研究科)

永瀬 浩喜 (株式会社新日本科学)

永田 政義 (順天堂大学大学院医学研究科)

中村 浩之 (東京工業大学 科学技術創成研究院)

中森 正二 (厚生労働省 社会保険審査会)

南條 成輝 (金沢大学附属病院)

西尾 和人 (近畿大学医学部)

西岡 安彦 (徳島大学大学院医歯薬学研究部)

西田 升三 (近畿大学薬学部)

西谷 直之 (岩手医科大学薬学部)

軒原 浩 (国立国際医療研究センター病院)

野口 耕司 (東京理科大学 薬学部 薬学科)

長谷川 慎 (長浜バイオ大学バイオサイエンス学部)

馬場 英司 (九州大学大学院医学研究院)

浜本 隆二 (国立がん研究センター研究所)

早川 芳弘 (富山大学和漢医薬学総合研究所)

林 海美子 (ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社)

原 隆人 (武田薬品工業株式会社)

日浅 陽一 (愛媛大学大学院)

筆宝 義隆 (千葉県がんセンター研究所)

福島 慶子 (全薬工業株式会社)

藤田 直也 ((公財) がん研究会
がん化学療法センター)

藤本 直浩 (産業医科大学医学部)

藤谷 幹浩 (旭川医科大学)

堀江 重郎 (順天堂大学大学院医学研究科)

堀中 真野 (京都府立医科大学大学院医学研究科)

馬島 哲夫 ((公財) がん研究会
がん化学療法センター)

増田久仁子 (日本化薬株式会社)

増田 隆明 (九州大学別府病院)

松井 順二 (エーザイ株式会社)

松尾 洋一 (名古屋市立大学大学院医学研究科)

松下 洋輔 (国立研究開発法人医薬基盤・健康・
栄養研究所)

松本 陽子 (崇城大学大学院)

間野 博行 (国立がん研究センター研究所)

南 陽介 (国立がん研究センター東病院)	湯浅 健 ((公財) がん研究会 がん研有明病院)
三森 功士 (九州大学病院別府病院)	吉岡 孝志 (山形大学医学部)
宮澤 恵二 (山梨大学医学部・大学院総合研究部 (医学域))	吉田 隆雄 (小野薬品工業株式会社)
宮園 浩平 (東京大学大学院医学系研究科)	吉田 稔 (国立研究開発法人 理化学研究所)
迎 寛 (長崎大学病院)	吉田 安宏 (産業医科大学)
村上 雄一 (社会医療法人雪の聖母会)	吉野 孝之 (国立がん研究センター東病院)
村松 泰明 (ファイザー株式会社)	吉丸 哲郎 (国立研究開発法人医薬基盤・健康・ 栄養研究所)
百瀬 功 ((公財) 微生物化学研究会 微生物化学研究所)	吉村千穂子 (大鵬薬品工業株式会社)
森 聖寿 (協和キリン株式会社)	米阪 仁雄 (近畿大学医学部)
森下 大輔 (Chordia Therapeutics株式会社)	六代 範 (群馬大学大学院医学系研究科)
森本 恵 (武田薬品工業株式会社)	和田 悌司 (第一三共株式会社)
薬師神芳洋 (愛媛大学医学部)	渡邊 達郎 (Meiji Seikaファルマ 株式会社)
八代 正和 (大阪公立大学大学院)	渡辺 信元 (国立研究法人 理化学研究所)
矢野 聖二 (金沢大学医薬保健研究域医学系 呼吸器内科学)	渡辺 勝 (MSD株式会社)
矢野 博久 (久留米大学医学部)	渡 公佑 (University of California San Diego, School of Medicine)
山田 忠明 (京都府立医科大学大学院医学研究科)	

法人会員

エーザイ株式会社	第一三共株式会社
MSD株式会社	中外製薬株式会社
小野薬品工業株式会社	NANO MRNA株式会社
協和キリン株式会社	日本化薬株式会社
全薬工業株式会社	ファイザー株式会社
大鵬薬品工業株式会社	ブリストル・マイヤーズ株式会社
武田薬品工業株式会社	ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社

名誉会員

秋山 伸一 (香椎丘リハビリテーション病院)	寺田 雅昭 (国立がん研究センター)
秋山 徹 (東京大学定量生命科学研究所)	豊島 聡 (バイオロジクス研究・ トレーニングセンター)
井本 正哉 (順天堂大学)	中川 和彦 (近畿大学)
上田 龍三 (愛知医科大学)	中村 祐輔 ((国研) 医薬基盤・健康・栄養研究所)
上原 至雅 (岩手医科大学)	新津洋司郎 (北海道大学)
長田 裕之 ((公財) 微生物化学研究会)	畠 清彦 (赤坂山王メディカルセンター 予防医学センター)
小野 眞弓 (九州大学大学院薬学研究院)	濱岡 利之 (四天王寺国際仏教大学)
加藤 隆一 (慶應義塾大学)	平岡 眞寛 (日本赤十字社 和歌山医療センター)
金丸龍之介 (内科河原町病院)	福岡 正博 (和泉市立病院がんセンター)
北川 知行 (がん研究会がん研究所)	古川 龍彦 (鹿児島大学)
桑野 信彦 (九州大学大学院)	松島 綱治 (東京理科大学 生命医科学研究所)
河野 公俊 (あさひ松本病院)	水上 民夫 (長浜バイオ大学)
西條 長宏 (日本臨床腫瘍学会)	宮野 悟 (東京医科歯科大学)
酒井 敏行 (京都府立医科大学)	村松 正實 (埼玉医科大学)
杉本 芳一 (慶應義塾大学)	山口 俊晴 (がん研究会 有明病院)
曾根 三郎 (徳島市民病院)	矢守 隆夫 ((公財) 日本薬剤師研修センター)
谷口俊一郎 (信州大学)	
田村 友秀 (聖路加国際病院)	

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
令和5年6月22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2名を決め事務局に届け出なければならない。
2. 法人会員である法人に所属する者は、代表者を含め20人まで本会の事業に参加できる。この場合の個人は年会費を納めなくてよい。

第7条（役員）

1. 本会には、次の役員を置く。
理事長 1名
学術集会会長 1名

学術集会副会長（次期学術集会会長） 1名

理事 21名

評議員 200名前後

監事 2名

2. 理事長は、本会を総括し、理事会では議長となる。
3. 学術集会会長は学術集会を開催し、評議員会、会員総会において議長となる。
4. 理事は、理事会を構成し、学術集会をはじめとする本会の事業の運営方針を立案し、これを運営する。学会の効率よい運営のため、理事長の任命によって理事の中から各種（総務、財務、学術など）の担当理事を置くことができる。また、評議員の中から総務幹事1～2名を置くことができる。理事長に事故のある場合、総務担当理事がその職務を代行するものとする。理事長代行の任期は次期理事長選出までの期間とする。
5. 評議員は、理事会の活動を補佐する。
6. 監事は、下記の任務を遂行する。①学会の財産の状況監査 ②理事の業務の執行状況監査 ③財産の状況または業務の執行について法令、会則もしくは寄付行為に違反し、また、著しく不当な事項があると認めるときは、評議員会または主務官庁に報告する ④前号の報告をするために、必要があるときは評議員会を招集する。監事はその職務を果たすために理事会に出席する。
7. 特任監事：理事長は必要に応じて特任監事を指名し、本人の了承を得て委嘱することができる。特任監事はその職務を果たすために理事会に出席する。
8. 上記役員のほか、理事長の指名により本会の事業推進に必要な役職分担者若干名を置くことができる。

第8条（役員等の選任および任期）

1. 理事長は理事の自薦、他薦の立候補者から理事会において理事の投票によって選出される。理事長の任期は、理事としての任期にかかわらず3年とし、2期までの再任を可とする。
2. 学術集会会長、副会長（次期学術集会会長）：学術集会副会長（次期学術集会会長）は、理事の推薦により評議員の中から理事の投票によって選出され、評議員会で承認されるものとする。学術集会副会長（次期学術集会会長）の任期は、自身が学術会長を担当する学術集会の前々回となる学術集会の最終日の翌日より、自身が学術集会会長を担当する学術集会の前回となる学術集会の最終日までとする。学術集会副会長（次期学術集会会長）は、自身が学術集会会長を担当する学術集会の前回となる学術集会の最終日の翌日より、学術集会会長に就任する。その任期は、担当学術集会最終日までとする。
3. 理事は評議員の自薦、他薦の立候補者から評議員の投票によって選ばれる。その任期は3年とし、再任は妨げない。但し、連続しての再任は2期6年までとする。上記の学術集会会長、学術集会副会長（次期学術集会会長）は理事として処遇し、定数外とする。理事が定数を満たさない場合、理事長は評議員の中から理事を指名できる。この場合、理事会構成員の2/3以上の賛成と本人の同意を必要とする。
4. 選挙において得票が同数の場合は年長者を優先する。
5. 評議員は、個人会員の場合は、会員の自薦、他薦を受け、理事会の推薦により選任される。法人会員の場合は、法人会員の代表者が、理事会の推薦により選任される。その任期は3年とするが、再任は妨げない。
6. 監事は理事会が会員の中から指名し、本人の了承を得て委嘱する。なお、監事の1名は個人会員から、もう1名は法人会員代表者から選任することを原則とする。監事の任期は3年とし、再任を妨げない。
7. 名誉会員は、理事の推薦を受け、理事会で選出され、理事長が委嘱するものとする。
8. 役員任期は、別に規定のない限り、前回の年次学術集会最終日の翌日より起算し、任期満了年の学術集会最終日までとする。

第9条（会費）

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

第10条（会議および委員会）

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

第11条（会計年度）

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

第12条（会則の改正）

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

第13条（役員の定年）

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

第14条（会の解散）

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

細 則

第1条 本会の運営に必要な事項は、この細則に定める。

第2条 細則の立案および修正は、会則第12条第2項により、理事会が行なう。

第3条 会則第9条に定める年会費、学術集会参加費は次の通りとする。

1. 年会費 個人5,000円、ただし、学生会員は 2,000円とする。
法人一口 200,000円とする。
名誉会員は会費を要しない
2. 学術集会参加費 会員 7,000円、ただし、学生会員は 3,000円とする。
非会員 13,000円とする。学部学生および高校生は無料とする。
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 木村 晋也

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