

がん分子標的治療研究会 Information

1. 第7回研究会総会は東京で

2003年6月の研究会総会は、上原至雅先生のご尽力によって、学術総合センターを会場として開催されます。(3頁参照)

2. 2003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。下記の募集要項(および54頁)をご参照下さい。応募書類は11月に発送いたします。

募集要項

研究分野：がんの分子標的治療に関する研究

授賞内容：奨励賞賞状

副賞 研究奨励金 20万円

応募資格：当研究会会員(2002年4月1日現在で40歳未満)

応募条件：当研究会総会にて発表された課題に限る(年度は問わない)

応募に値すると判断した当研究会 幹事または世話人の推薦

応募書類：11月に第7回研究会総会演題募集要項と共に発送

応募締切：2003年2月28日

3. 会員管理等業務が外部委託となりました

本年7月1日より会員管理等の一部事務局業務を(財)日本学会事務センターへ委託いたしました。詳しくは2頁をご参照下さい。

4. ホームページをご利用下さい

当研究会のホームページはまだ情報満載というわけではありませんが、今後の予定、過去の研究会での演題一覧などご覧いただけます。これから充実を計る予定ですのでご意見等お寄せ下さい。

URL:<http://www.jfcr.or.jp/JAMTTC>

5. 次回の発送は11月予定です

第7回研究会総会募集要項、奨励賞募集要項などをお送りいたします。

会員状況 (2002年8月31日現在)

顧問：12名

個人会員：738名

学生会員：106名

法人会員：19社 (登録会員266名)

合計 1122名

一部事務局業務の外部委託について

がん分子標的治療研究会会員各位

当研究会では本年7月1日より下記業務を(財)日本学会事務センターへ委託いたしました。今後、該当事項のお問い合わせ等は下記事務局までご連絡下さいますようお願い申し上げます。

(財)日本学会事務センターへの委託業務

1. ニュースレター等研究会からの送付物の発送業務
2. 年会費の請求および徴収業務 (2003年度の年会費振込み用紙は11月に発送します。)
3. 入会・退会の受付および所属・住所・氏名等の変更の受付と更新

*事務処理番号(会員番号)について

今回の業務委託により従来の会員番号が変更となりました。新しい番号は宛名ラベルの右下に10ケタの番号で記載されておりますのでご確認をお願いいたします。種々のご連絡の際には、お名前と併せてこちらの番号もお知らせ下さい。

また、宛名ラベルの記載事項は、会員のデータベース原稿になっております。住所、所属、氏名等に変更がある場合は下記事務局までご連絡下さい。次回研究会総会などに関する書類がこの宛先に送付されます。

本件についてのお問い合わせ・連絡先

(財)日本学会事務センター

会員業務(入退会、住所変更、会費)係

〒113-8622 東京都文京区本駒込5-16-9

TEL:03-5814-5810 FAX:03-5814-5825

第7回がん分子標的治療研究会総会開催のお知らせ

第7回がん分子標的治療研究会総会

会長 上原 至雅

国立感染症研究所生物活性物質部

昨年は慢性骨髄性白血病の治療薬として Gleevec/STI571 が承認され、つづいて今年も、非小細胞肺癌の治療薬として Gefitinib/Iressa が、こちらは世界に先がけて我が国において承認されました。いずれもがんの画期的分子標的治療薬と評価され、社会にも大きなインパクトを与えています。Bcr-abl や EGFR などのチロシンキナーゼが治療の標的になることを信じて(あるいは迷いながらも)、薬剤の探索と開発にあたった研究者たちの努力に敬意を表したいと思います。ゲノム創薬という言葉がとびかい、今すぐにも画期的治療薬が生まれてくるかのような印象を与えていますが、創薬が実はそれほど容易でないことは研究者たちが一番よく知っています。実際、Gleevec を例にとりますと、研究の着手から承認までに 15 年という長い年月を要していることから明らかであります。

今や新しい発見は瞬時に世界を飛び交い、ボーダーレスに情報を共有する時代です。従って、いかに早くがん治療の標的を見いだし、分子標的としての妥当性を検証しつつ、リード化合物の探索・同定を行いながら、副作用の予測や薬物動態の最適化などを行い臨床の場に持ち上げていくか、効率とスピードが問われる時代になってきました。そこで、第7回研究会では、「創薬のフロンティア」をキャッチフレーズに、オリジナルなアイデアでチャレンジしている先端的な研究にスポットをあて、これからの創薬のあり方を議論したいと思います。大学や企業の研究者だけでなく、臨床医にも理解を深めていただけるようなシンポジウムを企画したいと考えています。また、本研究会が重要な役割を示しつつあるトランスレーショナルリサーチのさらなる推進のために、プロテインキナーゼなどのシグナル伝達を標的とした薬剤を中心に、基礎と臨床をつなぐ内容でワークショップを組みたいと考えています。

本研究会を通じて、基礎、臨床、創薬研究の連携がより深まり、がんの個性に基づく副作用の少ない分子標的療法が着実に前進することを願っています。実りある研究会にするために皆様のご支援ご協力のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

連絡先

〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1 国立感染症研究所生物活性物質部 上原至雅
TEL 03-5285-1111 (ext. 2301)、FAX 03-5285-1111、e-mail yuehara@nih.go.jp

第7回がん分子標的治療研究会総会 開催要項

会 期： 2003年6月2日(月)9:30～3日(火)18:00 予定

会 場： 学術総合センター(一橋記念講堂)

〒101-8430 東京都千代田区一ツ橋 2-1-2

演題募集：詳細は11月に発送される演題募集要項をご覧ください。

演題締切：2003年1月31日(例年より1ヶ月早いのでご注意ください)

2002年度研究奨励賞授与される

奨励賞選考過程

国立がんセンター中央病院

2002年度研究奨励賞選考委員長 西 條 長 宏

平成14年度がん分子標的治療研究会研究奨励賞は東大分子細胞生物学研究所の藤田直也先生:研究課題「抗癌剤の分子標的としての生存シグナル伝達機構の解析」、および九州大学大学院医学研究院の内海健先生:研究課題「抗がん剤感受性の分子標的としてのABCトランスポーター遺伝子群とYボックス結合蛋白」の2名が獲得された。いずれも極めて優れた研究内容であり、かつ両先生ともがん分子標的治療研究会への高い貢献度が評価されている。藤田先生の研究は研究内容のストーリーが明解である点、内海先生の研究は臨床をみすえた内容である点が特徴といえる。この2名に対しては全ての審査員が満点の評価であった。

今回の公募に対しては6名の研究者からしか応募がなかった。このうち2名はがん分子標的治療研究会で未発表なため対象外であった。また1(2)位と、3(4)位の間には大きな得点差があり、選考はスムーズであったといえる。しかし3(4)位の先生の研究成果も優れたものであり今後の発表が期待される。今後の応募が少なかった理由としてがん分子標的治療研究会研究奨励賞に応募される先生方が業績が極めて優れていたため応募しにくかった点も指摘できる。特にこの賞は平成11年6月4日より実施されているためまだ日も浅くようやく落ち着いてきた気がする。基礎研究の先生方の研究成果はインパクトファクターの高い雑誌に数多く発表されるため臨床の研究者にとり気遅れがする場合もあるかもしれない。また臨床の研究の多くは共同研究のため若い先生方が活躍したとしても前面に出る機会が少ない。しかし、基礎研究の成果は臨床に還元される必要のあることは言うまでもない。研究奨励賞に対する応募の数は、その分野の研究の activity の高さを反映するとも思われる。現在トランスレーショナルスタディの重要性が強調されている。来年度は分子標的治療に取り組んでいる基礎、トランスレーショナルスタディおよび臨床の研究者より多数の応募のあることを期待したい。



がん分子標的治療研究会研究奨励賞受賞

抗癌剤の分子標的としての生存シグナル伝達機構の解析

東京大学分子細胞生物学研究所

藤田 直也

平成 14 年度がん分子標的治療研究会研究奨励賞の受賞にあたりまして、関係諸先生方に深く感謝申し上げます。私は PI3K の下流分子で癌遺伝子として注目されている Akt を介した生存シグナル伝達機構の解析、また Akt 経路を遮断する抗癌剤の作用機作の解析をおこなってきました。癌細胞において、*akt* 遺伝子の遺伝子増幅や癌抑制遺伝子 *PTEN* の欠失・変異に伴う Akt の活性化が高頻度におきていることから、Akt を介した生存シグナル伝達は抗癌剤の良い標的となることが示唆されてきました。しかしながら、どのような抗癌剤が Akt を介した生存シグナル伝達を遮断してその抗癌活性を発揮しているのか、その作用点に関しては明らかではありませんでした。

そこで Akt を介した生存シグナル伝達を遮断する薬剤のスクリーニングを行なった結果、トポテカンや UCN-01、Hsp90 阻害剤といった抗癌剤がこの経路を遮断することを見い出しました。特に UCN-01 は、PKC の阻害剤としてスクリーニングされてきた経緯上、PKC の抑制が抗癌活性と密接に関わっていると思われてきていましたが、PKC 阻害効果はスタウロスポリンより弱いものにも関わらず UCN-01 の抗癌活性はスタウロスポリンより強く、PKC 阻害とは別の作用機作があると示唆されてきました。UCN-01 の Akt 経路遮断効果は nM オーダーで認められ、スタウロスポリンと比較してその IC₅₀ の値は約 1/7 でありました。さらに UCN-01 の標的分子を探索した結果、Akt の上流のキナーゼである PDK1 であることを突き止め、その IC₅₀ 値が 33 nM であることを見い出しました。PDK1 の阻害効果はマウスを用いた Xenograft モデルでも認められ、Akt を介した生存シグナル伝達の遮断が UCN-01 の抗癌活性に重要であることが示唆されました。また、Hsp90 阻害剤が Akt を介した生存シグナル伝達の遮断をおこす機構として、Hsp90 阻害剤により PDK1 の分解が促進される為であることを見い出しました。薬剤スクリーニングの他に Akt の活性制御機構の解析もおこなっており、その過程で Hsp90 が Akt と PDK1 に結合してその活性維持に関わっていることを見い出しています。このように、既存の抗癌剤の中にも Akt を介した生存シグナル伝達を遮断することにより抗癌活性を示すものが存在するという事実は、Akt を介した生存シグナル伝達に関わる分子が抗癌剤の分子標的になりうることを意味しております。ベンチャー企業などを含め、現在精力的に Akt やその関連分子を標的にした薬剤の開発が進められており、今後 Akt を標的にした新たな作用機作を持った抗癌剤が臨床応用されるものと期待しています。

奨励賞を受賞したことを励みに、新たながん分子標的治療法の開発に貢献できるようさらに努力していきます。具体的には、さらなる Akt を含めた生存シグナル伝達機構の活性制御機構の解析を通じ、その活性制御機構を標的とした薬剤のスクリーニングをおこなっていきたいと考えております。

最後に本研究は、東京大学分子細胞生物学研究所 鶴尾隆 先生の御指導のもとにおこなわれたものであり、ここに深く感謝申し上げます。また多くの共同研究者の方々にも、紙面をお借りしまして御礼申し上げます。



がん分子標的治療研究会研究奨励賞受賞

抗がん剤感受性の分子標的としての ABC トランスポーター遺伝子群と Y ボックス結合蛋白 YB-1

九州大学大学院医学研究院医化学分野

内海 健

はじめにがん分子標的治療研究会研究奨励賞の受賞にあたりまして、関係諸先生方に深く感謝申し上げます。

癌治療の多くは多剤耐性と何らかの関連性があることがいわれ、その診断と治療は極めて大切です。癌細胞の薬剤耐性の研究は、これまで耐性形質をになう分子を標的としてその機序ならびに克服法に関する研究がすすめられてきました。多くの癌患者においてP-糖蛋白質やMRP遺伝子ファミリーなどのABCトランスポーター遺伝子の発現上昇が観察されています。私は大学院時代より抗がん剤排出ポンプP-糖蛋白質の発現制御の研究を通じ、発現制御に関わる転写因子YB1の単離、その機能解析を研究してきました。転写因子YB1は細胞質に存在しますが種々の外界ストレスにより細胞質から核への移行が認められます。核内移行したYB1はMDR1遺伝子の転写亢進、DNA修復に関与する事が示唆されました。この事実より臨床腫瘍におけるYB1の役割についてYB1の核内移行とMDR1遺伝子の発現、予後との相関などを明らかにしてきました。さらに最近、翻訳調節に関わる分子IRP2とYB1の相互作用を見だしYB1は転写、修復、翻訳に関わる多機能性蛋白であることを提示してきました。

一方、ABCトランスポーター蛋白は生理的には脳血液関門、腸管上皮などにおいて広く発現し、生体における異物、薬物排出に関与し、薬剤耐性のkey moleculeであると考えられています。新規ABCトランスポーターであるMRP3を単離し、MRP3は抗がん剤感受性を探る上で重要な分子であると考えています。またMRP3の発現亢進の機序を明らかにし、これらABCトランスポーターの発現程度は抗がん剤感受性だけでなく薬剤排出の個人差、副作用の予測などの薬物動態に深く関わる分子であると考えています。

今後も、奨励賞の名に恥じぬよう、一層努力を続け癌分子標的治療に貢献できるよう邁進していきたいと思っております。最後に本研究は九州大学大学院医学研究院医化学分野 桑野信彦先生、ならびに産業医科大学分子生物学教室 河野公俊先生のご指導のもと行われたものでありここに深く感謝いたします。また、多くの共同研究者の方々にもお礼申し上げます。

第6回がん分子標的治療研究会総会を終えて

第6回がん分子標的治療研究会総会

会長 新 津 洋司郎

札幌医科大学医学部内科学第四講座

幸い6月27,28の2日間は、まさに北海道らしい晴天に恵まれ、またサッカーワールドカップの日程の谷間ということもあり連日400人を越す会員が熱心に討議に参加されました。いわば"手作りの会"であったため、何かと行き届かない点があったことと思いますが、若い教室員の努力に免じてお許しを頂ければ幸いです。また世話人をはじめ座長の先生、ディスカッサントの皆さんに誌面を借りて改めて御礼申し上げます。

本研究会の目玉企画の一つは昨夏ニセコで行われたトランスレーショナルリサーチワークショップを受けてのパネルディスカッション「トランスレーショナルリサーチの現状と方向性」でありました。本邦で行われつつあるトランスレーショナルリサーチをテーマにした公募パネルに致しました。しかし実際にそのような演題の応募は必ずしも多くなく、研究会の演題全てをみても、臨床研究にまで至っているものはわずか(厳密には3題)で、時期尚早の感が拭い去れないものでありました。ひとえに公募という形式をとった私の見通しの悪さのせいでありました。しかし、本研究会の将来方向性を考える時、やはりトランスレーショナルリサーチこそ最終目的であり、それを奨励していかなければならないことは間違いのないことであると思いますので、今後の研究会に期待致しております。

第二の目玉企画である「ゲノム医学の分子標的への応用」のシンポジウムも公募としました。やはり前述のパネルディスカッション同様、一部指名シンポジストを募るべきであったと反省しておりますが、全体としてゲノム研究の成果が確実に分子標的療法の分野に応用されつつあることを実感させるものでありました。ことに司会者のお一人である中村祐輔先生による総括は、聴衆を大いに高揚させるものでありました。

第三の企画、すなわち E. A. Sausville 博士(NCI)による特別講演 "Challenges in the Molecular Therapeutics of Cancer" は分子標的薬剤開発を三つのchallenge、すなわち①ある特定の腫瘍に対する標的は必ずしも一つではなく、いくつかの方面からアプローチするべきであること ②標的分子の研究は腫瘍生物学(分子生物学)の発達なくしてはあり得ないこと ③一つの有効な薬剤はいくつかの標的(腫瘍種)に効く可能性があることの三つのテーマに分けて、わかりやすくまとめたものでありました。米国で博士が携わっている分子標的剤の開発を示しながら、これからの方向性を示唆する、格調の高いものでありました。もう一度講演を吟味されたい方は博士のご好意で本研究会のhome pageに要旨を載せることが出来ましたので、御覧頂きたいと存じます。

番外企画としての会長講演にも沢山の会員の方が熱心に耳を傾けて頂き、また会場から貴重なコメントを頂いたことに心から感謝申し上げます。

一般演題はパネルディスカッションやシンポジウムに劣らず、内容の濃いものでありましたが、演題数が多かったことと、原則として一会場ですべての口演を皆で聴くという方針をとったため、発表・討論いずれの時間も短くなってしまったことは反省材料でした。

ポスターはこれまたレベルの高いものが目白押しで、会場が離れていたにもかかわらず多くの会員が足を運び、熱心に時間一杯討論されていたのが印象的でした。

これまで既に臨床に導入されたいくつかの薬剤をみても、分子標的療法がこれからの抗腫瘍剤開発の主流をなすであろうことは間違いのないところでもあります。このような研究会が諸外国に先駆けてすでに6回開催されたことを顧みますと、その設立を担った方々の慧眼に改めて敬意を表する次第であります。今後は本研究会を基とした本邦発のトランスレーショナルリサーチが多く育っていくことを切望致しまして、挨拶にかえさせていただきます。

第6回がん分子標的治療研究会総会報告

発表演題名一覧

会長講演

大腸癌の化学予防

モデレーター

鶴尾 隆 (東京大学分子細胞生物学研究所)

大腸癌の化学予防

○新津 洋司郎

札幌医科大学医学部内科学第4講座

特別講演

Challenges in the Molecular Therapeutics of Cancer

モデレーター

桑野 信彦 (九州大学大学院医学研究院)

Challenges in the Molecular Therapeutics of Cancer

○Edward A. Sausville

Associate Director, Division of Cancer Treatment and Diagnosis, NCI

シンポジウム

ゲノム医学の分子標的治療への応用

モデレーター

中村 祐輔 (東京大学医科学研究所)
上原 至雅 (国立感染症研究所)

肝癌組織で発現が高頻度に上昇する新規遺伝子 ZNFN3A1 の同定と機能解析

○浜本 隆二、古川 洋一、中村 祐輔

東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析C

新規トポソメラーゼ II α 阻害タンパク質を標的とした細胞死誘導機構の解明と抗癌剤へのアプローチ

○中西 啓¹、大海 忍²、小縣 昭夫³、青木 直人³、花岡 文雄^{1,4}

¹ 理化学研究所

² 東京大学医科学研究所 遺伝子動態分野

³ 東京都立衛生研究所 毒性部

⁴ 大阪大学細胞生体工学センター

肝癌における抗癌剤感受性予測および遺伝子発現の相関ネットワーク

○星田 有人¹、森山 優¹、大塚 基之¹、加藤 直也¹、白鳥 康史¹、関 直彦²、小俣 政男¹

¹ 東京大学 医学部 消化器内科

² 千葉大学 医学部 機能ゲノム学講座

PP2A および p53 を介した TGF- β の新規シグナル伝達経路の同定とそれを応用した分子標的治療

○加藤 淳二、瀧本 理修、高田 弘一、佐藤 康史、深浦 純生、照井 健、新津 洋司郎

札幌医科大学 医学部 第四内科

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤による p53 非依存的 gadd45 遺伝子の活性化機構の解析

○曾和 義広¹、廣瀬 徹¹、新堂 信昭²、酒井 敏行¹

¹ 京都府立医科大学 公衆衛生学教室

² 山之内製薬 分子医学研究所

第6回がん分子標的治療研究会プログラム

第1日 6月27日(木)				
時間	セッション	テーマ	モデレーター	演題番号
9:00	セッション1	シグナル伝達系	秋山 伸一 内藤 幹彦	S1-1~S1-8
10:00	セッション2	増殖因子・ホルモン・受容体・転写因子	小俣 政男 杉本 芳一	S2-1~S2-8
11:00	シンポジウム	ゲノム医学の分子標的治療への応用	中村 祐輔 上原 至雅	SY-1~SY-5
12:30	ランチョン セミナー1	The Impact of Imatinib Mesylate on CML Treatment Algorithms (幹事会並行開催)	高後 裕	
13:30	総会・授賞式			
14:00	会長講演	大腸癌の化学予防	鶴尾 隆	
15:00	ポスター セッション	転写因子 シグナル伝達・ホルモン・テロメラーゼ 耐性因子・感受性因子 転移・浸潤・遺伝子治療 アポトーシス・分化誘導 腫瘍免疫・血管新生	今井 浩三 渡辺 直樹 樋田 和光 吉松賢太郎 秋永 士朗 小野 真弓	P1-1~P1-6 P2-1~P2-6 P3-1~P3-6 P4-1~P4-6 P5-1~P5-6 P6-1~P6-6
16:00	セッション3	テロメア・テロメラーゼ・細胞周期・DNA複製	門田 守人 長田 裕之	S3-1~S3-8
17:10	セッション4	転移・浸潤	矢守 隆夫 梅澤 一夫	S4-1~S4-9
18:20	懇親会			

第2日 6月28日(金)				
時間	セッション	テーマ	モデレーター	演題番号
9:00	セッション5	薬剤耐性・感受性-1	有吉 鎌滝 寛 哲也	S5-1~S5-7
10:00	セッション6	薬剤耐性・感受性-2	石塚 雅章 松田 彰	S6-1~S6-7
11:00	パネルディス カッション	Translational Researchの現状と今後の方向性	上田 龍三 曾根 三郎	PD-1~PD-6
12:15	ランチョン セミナー2	Differentiated Anti-Cancer Treatment	阿部 庄作	
13:20	特別講演	Challenges in the Molecular Therapeutics of Cancer	桑野 信彦	
14:20	セッション7	アポトーシス	時野 隆至 井本 正哉	S7-1~S7-10
15:35	セッション8	遺伝子治療・分化誘導	平岡 真寛 濱田 洋文	S8-1~S8-10
16:50	セッション9	腫瘍免疫・細胞骨格・その他	珠玖 洋 佐藤 昇志	S9-1~S9-8
17:50	閉会			

パネルディスカッション

Translational Researchの現状と今後の方向性

モデレーター

上田 龍三 (名古屋市立大学医学部)
曾根 三郎 (徳島大学医学部)

基調講演 Translational researchに向けた基盤整備のあり方

○曾根 三郎

徳島大学 医学部 第三内科

マウス・メラノーマBL6に高い自然転移能をもたらす原因遺伝子はコネキシン26である

○野島 博¹、伊藤 彰彦²

¹大阪大学 微生物病研究所 分子遺伝

²大阪大学 医学部 病理病態学

活性化型Rasを介する造腫瘍能獲得機構におけるEstrogen Receptor α の役割の解明と分子標的治療への応用

○加藤 聖子、和気 徳夫

九州大学 生医研 ゲノム創薬治療学分野

DNAメチル化とヒストン脱アセチル化を分子標的とした新しい癌治療法

○豊田 実^{1,2}、伊東 文生²、佐々木 泰史^{1,2}、今井 浩三²、時野 隆至¹

¹札幌医科大学 医学部 がん研分子生物

²札幌医科大学 医学部 第一内科

第6回がん分子標的治療研究会総会ポスター

創薬から臨床へ
第6回がん分子標的治療研究会総会

2002年
6月27日(木)・28日(金)
道新ホール他(札幌)

JAMTTC

一般口演セッション

Moderator
シグナル伝達系
秋山 伸一 (鹿児島大)
内藤 幹彦 (東大分生研)

増殖因子・ホルモン・受容体・転写因子
小俣 政男 (東大)
杉本 芳一 (徳大薬学)

テロメラーゼ・テロメア・細胞周期・DNA複製
門田 守人 (東大)
長田 裕之 (理研)

転移・浸潤
矢守 隆夫 (徳大薬学)
梅澤 一夫 (東大)

薬耐性・感受性-1
有吉 寛 (愛知病院)
鎌滝 哲也 (北大)

薬耐性・感受性-2
石塚 雅章 (徳大研)
松田 彰 (北大)

アポトーシス
時野 隆至 (札幌医大)
井本 正哉 (東大)

遺伝子治療・分化誘導
平岡 真寛 (京大)
演田 洋文 (札幌医大)

腫瘍免疫・細胞骨格、その他
珠玖 洋 (三重大)
佐藤 昇志 (札幌医大)

特別講演

Moderator
Dr. Edward Sausville
Division of Cancer Treatment and Diagnosis, NCI
Challenges in the Molecular Therapeutics of Cancer
森野 信彦 (九大)

会長講演

新津 洋司郎
大腸癌の化学予防
Moderator
鶴尾 隆 (東大分生研)

パネルディスカッション

Translational Researchの現状と今後の方向性
Moderator
上田 龍三 (名古屋市立大)
曾根 三郎 (徳島大)

シンポジウム

ゲノム医学の分子標的治療への応用
Moderator
中村 祐輔 (東大薬研)
上原 至雅 (国立感染研)

問い合わせ先
第6回がん分子標的治療研究会総会 会長 新津 洋司郎
札幌医科大学薬学部 内科学系2階 担当: 加藤 聖子
〒060-0543 札幌市中央区南1条西16丁目
電話: 011-611-2111 Ext.3254 FAX: 011-612-7887

MAGE-3ペプチドパルス樹状細胞を用いた進行肺癌に対する特異的免疫療法ートランスレーショナルリサーチとしての試みー

○西岡 安彦、曾根 三郎

徳島大学 医学部 第三内科

嫌気性菌ベクターを使用した腫瘍選択的な遺伝子治療

○佐々木 貴之¹、藤森 実^{1,2}、中村 俊幸¹、浜地 芳典¹、天野 純¹、谷口 俊一郎³

¹信州大学 医学部 第2外科

²信州大学 医学部附属病院 遺伝子診療部

³信州大学 医学部 加齢研 環境適応分野

固形癌に対するHER-2を分子標的とした抗癌剤作用増強の解析とその臨床的意義

○金 隆史、田辺 和照、峠 哲哉

広島大学原爆放射能医学研究所腫瘍外科

セッション1 シグナル伝達系

モデレーター

秋山 伸一 (鹿児島大学医学部)

内藤 幹彦 (東京大学分子細胞生物学研究所)

ATLに対するNF- κ Bを標的とした分子標的療法の基礎的検討

○堀江 良一^{1,2}、渡辺 真理子¹、大杉 剛生⁴、石田 尚臣²、東原 正明¹、宇都宮 興⁵、山口 一成⁴、梅澤 一夫³、渡邊 俊樹²

¹北里大医

²東大医科研

³慶應大理工

⁴熊本大

⁵慈愛会

cDNAマイクロアレイを用いたING1制御遺伝子群の同定:乳がん発症モデル系による解析

○高橋 将人¹、関 直彦²、尾崎 俊文¹、中川 隆公^{1,3}、渡邊 健一^{1,3}、林 俊治^{1,3}、細田 充主^{1,3}、大平 美紀¹、藤堂 省³、中川原 章¹

¹千葉県がんセンター生化学研究部

²千葉大学 大学院 機能ゲノム学

³北海道大学 大学院 一般外科

血管新生の分子標的としてのsVCAM-1/a4 インテグリンとシグナリング

○中尾 新太郎、岡本 正博、小川 聡一郎、桑野 信彦、小野 眞弓

九州大学 院医 医化学

MEK阻害剤とチューブリン重合阻害剤の併用による抗腫瘍効果の増強ーヒト腫瘍xenograftモデルによる解析ー

○渡邊 一石、岩下 健一、谷村 進、尾崎 恵一、河野 通明

長崎大学 薬学部 細胞制御

Hsp90阻害剤による生存シグナル伝達の遮断を介したアポトーシス誘導

○藤田 直也¹、佐藤 沙織¹、鶴尾 隆^{1,2}

¹東京大学 分子細胞生物学研究所 細胞増殖

²癌研究所 癌化学療法センター

UCN-01の新たな分子標的としてのPDK1-Akt生存

シグナル伝達機構

- 佐藤 沙織¹、藤田 直也¹、鶴尾 隆^{1,2}
¹ 東京大学 分子細胞生物学研究所 細胞増殖
² 癌研究所 癌化学療法センター
ヒト非小細胞肺癌細胞における ZD1839(Iressa)
獲得耐性機構

- 大森 亨^{1,2}、山岡 利光²、相馬 慎也²、松田
正典²、廣瀬 敬²、堀地 直也²、小泉 史明³、
西尾 和人³、西條 長宏⁴、足立 満²、黒木
登志夫⁵
¹ 昭和大学 腫瘍分子生物学研究所
² 昭和大学 医学部 第一内科学教室
³ 国立がんセンター 研究所 薬効試験部
⁴ 国立がんセンター 中央病院 内科
⁵ 岐阜大学

EGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤 ZD1839 (Iressa)の血管新生阻害作用

- 平田 晃、米谷 卓郎、小川 聡一郎、桑野
隆史、桑野 信彦、小野 眞弓
九州大学 院医 医化学

セッション2 増殖因子・ホルモン・受容体・転 写因子

モデレーター

- 小俣 政男(東京大学医学部)
杉本 芳一(財団法人癌研究会癌化学療法センター)

IGF 依存性がん細胞に対して選択的に作用する新 規抗がん物質 Byssochlamysol

- 早川 洋一、新家 一男、森 利弥
東京大学 分子細胞生物学研究所
CyclinD1 過剰発現による FGF 受容体-1(FGFR-1)発
現上昇を介した癌悪性化機構
○田代 悦、井本 正哉
慶應義塾大学 理工学部 応用化学科
NK4による血管内皮細胞増殖抑制の作用メカニ
ズムの解析

- 松本 邦夫、富岡 大策、久場 敬司、中村
敏一
大阪大学医学系研究科分子組織再生分野
低酸素応答性転写因子 HIF-1 α 遺伝子多型解析
○谷本 圭司¹、吉賀 浩二²、西山 正彦¹

- ¹ 広島大・原医研・分子情報
² 広島大・歯・応用口腔医学
転写因子 Sp1 と MAZ によるメチル化と脱アセチル
化を介した遺伝子発現制御

- 横山 和尚、宋 軍
理化学研究所 バイオリソースセンター
ER α 陽性乳癌における ER β cx の重要性について

- 佐治 重衡、戸井 雅和
東京都立駒込病院 乳腺外科
ピロール-イミダゾールポリアミドによるテー
ラーメド抗がん剤の創製
○杉山 弘、板東 俊和

- 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所
炎症性サイトカインによって誘導される血管新生
へのエイコサノイドの関与

- 桑野 隆史、小川 聡一郎、米谷 卓郎、中尾
新太郎、平田 晃、桑野 信彦、小野 眞弓
九州大学 医学部 大学院 医化学

セッション3 テロメア・テロメラーゼ・細胞 周期・DNA複製

モデレーター

- 門田 守人(大阪大学大学院医学研究科)
長田 裕之(理化学研究所)

増殖因子によるテロメラーゼ活性化に関わるシグ ナル伝達系の解析

- 京 哲、毎田 佳子、金谷 太郎、中村 充宏、
谷田部 典之、田中 政彰、井上 正樹
金沢大学 産婦人科

Vitamin D3 と 9-cis-Retinoic Acid の同時投与による hTERT 発現抑制によるヌードマウスモデルでの抗 腫瘍効果の検討

- 池田 直弥^{1,2}、上村 博司²、窪田 吉信²、京
哲³
¹ 神奈川県立がんセンター泌尿器科
² 横浜市立大学医学部泌尿器科
³ 金沢大学医学部産婦人科

p27kip1 による Ewing 肉腫の増殖抑制

- 松延 知哉、田仲 和宏、松本 嘉寛、中谷
文彦、崎村 陸、花田 麻須大、岩本 幸英
九州大学医学部整形外科
分子標的候補としての新規プロテインキナーゼ
Nek9 の同定と細胞周期制御における機能解析
○野口 耕司、深澤 秀輔、上原 至雅
国立感染症研究所

Cdc25B ノックアウトマウス胚線維芽細胞におけ る cdk1 蛋白の発現上昇と機能低下及びプレオマイ シン感受性の増加

- 田村 研治¹、ペステル キャサリン²、中川
和彦¹、福岡 正博¹、ラゾ ジョン²
¹ 近畿大学 医学部 第4内科
² ピッツバーグ大学 薬効試験部

DNA microarray analysis に基づく sulfonamide 系抗 癌剤 E7070 の薬効評価マーカーの探索

- 大和 隆志¹、横井 晃¹、小澤 陽一²、吉松
賢太郎²、長洲 毅志¹
¹ エーザイ株式会社 シーズ研究所
² エーザイ株式会社 創薬第二研究所

新規 DNA プライマーゼ GANP の B リンパ腫細胞 における発現増強

- 藤村 睦、桑原 一彦、阪口 薫雄
熊本大学 医学部 免疫学

Thymidylate Synthase mRNA の新規 splicing variants の発見

- 久富 寿、長尾 久美
(株) エスアールエル 遺染解析センター

セッション4 転移・浸潤

モデレーター

矢守 隆夫(財団法人癌研究会癌化学療法センター)
梅澤 一夫(慶應義塾大学大学院理工学研究科)

NF- κ B 阻害剤 DHMEQ による血管内皮細胞の接着分子発現抑制

○島 豊¹、川合 陽子²、戸井 雅和³、梅澤 一夫¹

¹慶大 理工

²慶大 医

³都立駒込病院

ヒト乳癌ヌードマウス骨転移モデルにおけるイブリフラボンによる溶骨性骨転移の抑制

○岩崎 輝夫¹、辻村 亨¹、向井 睦子²、寺田 信行¹

¹兵庫医科大学 病理学第1講座

²大阪府立成人病センター研究所 腫瘍生化学

2-deoxy-L-riboseによるチミジンホスホリラーゼ発現腫瘍細胞の転移の抑制

○中島 融一、古川 龍彦、秋山 伸一

鹿児島大学医学部腫瘍研究施設

ヘパラーゼ阻害活性を有するnitrobenzoic acid誘導体の研究

○石田 啓介、清水 史郎、照屋 貴之、ヴェジバ ミハル、長田 裕之

理化学研究所 抗生物質研究所

がん-間質相互作用によるPhthoxazolinの制がん効果

○川田 学、熊谷 博行、増田 徹、南口 和久、石塚 雅章、竹内 富雄

(財)微生物化学研究会 化学療法研究所

悪性線維性組織球腫におけるFAKのリン酸化の検討

○花田 麻須大、田仲 和宏、松本 嘉寛、中谷 文彦、崎村 陸、松延 知哉、岩本 幸英

九州大学医学部整形外科

大腸癌の進展に伴うL-plastin 遺伝子の発現増強

○大塚 基之¹、関 直彦²、加藤 直也¹、星田 有人¹、森山 優¹、金井 文彦¹、小保 政男¹

¹東京大学医学部消化器内科

²千葉大学医学部機能ゲノム学講座

肺がん細胞の浸潤と乳酸トランスポーター(MCT4)の発現

○和泉 弘人、浦本 秀隆、田邊 瑞穂、河野 公俊

産業医科大学 医学部 分子生物学教室

コンドロイチン硫酸結合性を示すシスプラチン封入TRX-20リポソームの肝転移抑制効果

○李 千萬^{1,2}、北川 透¹、伊藤 壽記¹、松田 暉¹、宮坂 昌之²

¹大阪大学大学院医学系研究科 臓器制御外科

²同 細胞分子認識分野

セッション5 薬剤耐性・感受性-1

モデレーター

有吉 寛(県立愛知病院)
鎌滝 哲也(北海道大学大学院薬理研究科)

EstroneとEstradiolによるBCRPの抗癌剤耐性の克服

○今井 康雄¹、鶴尾 隆^{2,3}、杉本 芳一¹

¹癌研究会 癌化学療法センター 分子治療部

²癌研究会 癌化学療法センター 基礎研究部

³東京大学 分子細胞生物学研究所

グルタチオンを標的とした抗癌剤耐性克服研究の一考察

○市川 英子¹、加藤 國基²

¹東京大学 大学院薬学研究科

²日本化薬(株) 創薬本部

ABCタンパク質のATP結合領域に保存されているQループのグルタミンの機能解析

○植田 和光¹、木岡 紀幸¹、天知 輝夫¹、内海 健²、和田 守正²、桑野 信彦²

¹京都大学大学院 農学研究科 応用生命科学

²九州大学大学院 医学研究科 医科学分野

Asparagine Synthetase 免疫染色結果に基づいたL-asparaginase 有効腫瘍疾患の検索

○鬼頭 敏幸

滋賀県立小児保健医療センター 小児科

YB-1(Y-box 結合タンパク)による翻訳制御

○内海 健、福田 隆男、芦塚 慈美、中村 崇規、桑野 信彦

九州大学 院医 医化学

悪性脳腫瘍の治療感受性を規定する遺伝子発現プロファイル解析

○山中 龍也¹、芥川 茂²、田口 史子²、矢島 直樹¹、土屋 尚人¹、田中 隆一¹、西條 長宏²、西尾 和人²

¹新潟大学 脳研究所 脳神経外科

²国立がんセンター研究所 薬効試験部

Camptothecin(CPT)によるDNA Topoisomerase I/SUMO-1結合のCleavable Complex形成及び細胞死誘導における意義

○堀江 弘二^{1,2}、富田 章弘¹、杉本 芳一³、鶴尾 隆^{2,3}

¹東京大学分子細胞生物学研究所

²東京大学産科婦人科学教室

³(財)癌研究会癌化学療法センター

セッション6 薬剤耐性・感受性-2

モデレーター

石塚 雅章(財団法人微生物化学研究会化学療法研究所)

松田 彰(北海道大学大学院薬学研究科)

薬剤感受性の個別化診断を目指したMDR1遺伝子の遺伝子多型とDNAメチル化

○谷口 秀一、持田 泰、蛭原 卓哉、内海 健、桑野 信彦、和田 守正

九州大学・院医・医化学

ヒト培養がん細胞株を用いた抗がん剤感受性規定
遺伝子群の抽出とその実験的検証

- 旦 慎吾¹、山崎 佳波¹、吉田 陽子¹、中村
祐輔²、矢守 隆夫¹
¹癌研・癌治療セ
²東大・医科研・ヒトゲノム解析セ

Dominant-negative mutant survivin遺伝子の導入による
シスプラチン耐性の解除

- 辻 直樹、渡辺 直樹
札幌医科大学 医学部 臨床検査医学講座

ヒト MRP1 の薬剤結合部位の同定

- 任 暁琴¹、古川 龍彦¹、青木 俊二²、小林
資正²、秋山 伸一¹
¹鹿児島大学 医学部 附属腫瘍研究施設
²大阪大学大学院 薬学研究科

BCRP の膜貫通領域の変異体の解析

- 三輪 みゆ、杉本 芳一
癌研 癌化学療法セ 分子生物治療研究部

CD13/Aminopetidase-N (APN)による内皮細胞介在
アポトーシス抵抗性の機序

- 三嶋 雄二¹、三嶋 裕子²、畠 清彦²
¹森永乳業株式会社 生物科学研究所
²癌研究会 癌化学療法センター 臨床部

癌特異的トランスポーターの機能と臨床応用

- 小野川 徹^{1,2}、海野 倫明¹、阿部 高明³
¹東北大学大学院 消化器外科学、²日本学術振
興会、³東北大学 腎高血圧内分泌科

セッション7 アポトーシス

モデレーター

- 時野 隆至 (札幌医科大学医学部)
井本 正哉 (慶應義塾大学大学院理工学研究科)

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤による p53 リジ
ン残基のアセチル化とその標的遺伝子の解析

- 照井 健、村上 研、村上 系、高田 弘一、瀧
本 理修、加藤 淳二、新津 洋司郎
札幌医科大学 医学部 第四内科

p53を分子標的としたp53C末端ペプチドを併用し
た放射線/温熱癌治療の基礎的研究

- 大西 武雄
奈良県立医科大学 医学部 生物学教室
培養ヒトがん細胞および正常組織における Bcl-2
リン酸化の役割

- 清水 史郎、長田 裕之、田村 結城
理化学研究所 抗生物質研究室

Bcl-2 の抗癌剤誘導性アポトーシス抑制における
BH1 ドメインの役割

- 川谷 誠、井本 正哉
慶應義塾大学 理工学部 応用化学科

Forkhead 転写因子の 14-3-3 による制御機構

- 金井 文彦^{1,2}、小俣 政男¹
¹東京大学大学院医学系研究科消化器内科学
²マサチューセッツ工科大学癌センター
³ハーバード大学医学部細胞生物学部門

Akt/PKB 経路の抑制により誘導されるアポトーシ
スおよび遺伝子発現の解析

- 片野 雅淑、柳原 美弥子、安藤 俊夫
創価大学 工学部 生物工学科

動物モデルを用いたヒト化抗 Fas 抗体の ATL 細胞
株に対する抗腫瘍効果

- 小屋 美博¹、武田 哲¹、ミヤザト パオラ¹、
岡本 一男^{1,2}、大隅 潤³、米原 伸^{1,2}、松岡
雅雄¹

¹京都大学 ウイルス研究所

²京都大学大学院生命科学研究科

³三共バイオメディカル研究所

レセプター依存性アポトーシス選択的抑制物質
RK-302 の作用機構の解析

- 三宅 靖延^{1,2}、掛谷 秀昭¹、長田 裕之¹
¹理化学研究所 抗生物質研究室
²東京工業大学大学院 生命理工学研究科

antisense HER-2 による乳癌細胞株抗癌剤感受性増
強に関する検討

- 田辺 和照、金 隆史、井上 秀樹、内田 陽
子、峠 哲哉

広島大学 原医研腫瘍外科

制がん性複合脂質膜のアポトーシス誘導

- 松本 陽子、市原 英明、中野 浩司、岩本
恭典、上岡 龍一
崇城大学 大学院 応用化学専攻

セッション8 遺伝子治療・分化誘導

モデレーター

- 平岡 眞寛 (京都大学大学院医学研究科)
濱田 洋文 (札幌医科大学医学部)

腫瘍低酸素を標的とした遺伝子治療用ベクターの
開発

- 曲 潤江、柴田 徹、平岡 眞寛
京都大学 医学研究科 腫瘍放射線科学
腫瘍内低酸素分画同定に向けた低酸素応答性発現
ベクターによる GFP 遺伝子導入

- 柴田 徹、曲 潤江、平岡 眞寛
京都大学 医学研究科 腫瘍放射線科学
リポ化アデノウイルス DNA-TPC 投与による腫瘍
内遺伝子発現変化の検討

- 上田 裕¹、小泉 史明¹、築山 正嗣¹、田口
史子¹、洪 泰浩¹、西條 長宏²、西尾 和人¹
¹国立がんセンター研究所 薬効試験部
²国立がんセンター中央病院

Fas(CD95)遺伝子導入腫瘍の抗 Fas 抗体による治療
と耐性腫瘍の出現機構

- 清水 本武¹、武田 泰隆²
¹都臨床研・医薬研究開発センター
²東大・医科研・外科

がん新生血管平滑筋を標的にした第2世代 HSV-1
複製・発現ベクターの開発

- 高橋 克仁^{1,2,3}、山村 倫子¹、橋尾 美穂^{1,2}、大
嶋 晋輔^{1,2}、淡田 修久^{1,2}、佐々木 洋¹、石川
治¹
¹大阪府立成人病センター
²大阪大学大学院薬学研究科
³科学技術振興事業団

MDR1 遺伝子治療の臨床研究

- 杉本 芳一¹、鶴尾 隆^{2,3}、畠 清彦⁴、相羽 恵介⁴
¹癌研 癌化学療法セ 分子生物治療研究部
²東京大学 分子細胞生物学研究所
³癌研 癌化学療法セ 基礎部
⁴癌研 癌化学療法セ 臨床部
- アクチン結合蛋白質Calponin h1(CN)遺伝子に着目した腹膜播種抑制
- 橋本 繁成、竹岡 みち子、谷口 俊一郎
信州大学 医学部 加齢研 環境適応分野
- 脱メチル化処理により接着・細胞死が誘導されるヒト未分化腺癌・浮遊細胞株 (TAKA-1) の樹立とその遺伝子解析
- 有山 寛¹、中村 稔¹、加藤 健¹、田中 吏佐¹、馬場 英司²、三ツ木 健二¹、中野 修治¹、原田 実根¹
¹九州大学大学院医学研究院病態修復内科学
²九州大学大学院医学研究院腫瘍制御
- 植物再分化ホルモン、サイトカニンによるヒト白血病細胞 HL-60 の分化誘導
- 石井 由起^{1,2}、酒井 慎吾²、本間 良夫¹
¹埼玉県立がんセンター 研究室
²筑波大学大学院 生物科学研究科
- ジスルフィド結合を有する環状テトラペプチドのヒストンデアセチラーゼ阻害作用
- 住田 裕子^{1,2}、西野 憲和^{2,3}、吉田 稔^{1,2}
¹理研・化学遺伝
²科技団・CREST
³九工大・院・生命体

- 廣橋 良彦¹、鳥越 俊彦¹、井手之上 里美^{1,2}、山本 雅明^{1,2}、池田 英之¹、佐藤 卓²、平田 公一²、山中 昇³、佐藤 昇志¹
¹札幌医大 第一病理
²札幌医大 第一外科
³和歌山県立医科大学 耳鼻咽喉科

CD26/dipeptidyl peptidase IV分子を標的としたがん治療法

- 大沼 圭¹、Dang Nam H.²、石井 智徳³、岩田 哲史¹、栗原 明子¹、内山 政彦¹、細野 治¹、河崎 寛¹、田中 廣壽¹、森本 幾夫¹
¹東京大学医科学研究所免疫病態分野
²MD アンダーソンがんセンター
³東北大学医学系研究科リウマチ・血液内科
- 血管新生阻害作用を有する天然生理活性物質の探索およびその作用の解析
- 山国 徹¹、井上 大輔¹、佐藤 靖史²、大村 智³、大泉 康¹
¹東北大院 薬 分子生物
²東北大 加齢研
³北里研
- ヒト表在性膀胱腫瘍におけるDAP-kinase 遺伝子のメチル化の異常と膀胱内再発
- 多田 靖弘¹、和田 守正²、桑野 信彦²、内藤 誠二¹
¹九州大学大学院医学研究院 泌尿器科
²九州大学大学院医学研究院 医化学

セッション9 腫瘍免疫・細胞骨格・その他

モデレーター

- 珠玖 洋 (三重大学医学部)
佐藤 昇志 (札幌医科大学医学部)

SYT-SSXペプチド特異的滑膜肉腫障害性T細胞の解析

- 川口 哲¹、佐藤 百合子^{1,2}、鍋田 裕樹^{1,2}、塚原 智英^{1,2}、和田 卓郎¹、池田 英之²、佐藤 昇志²
¹札幌医科大学 医学部 整形外科
²札幌医科大学 医学部 第一病理学教室

高度進行膵癌に対するペプチドワクチン療法

- 鈴木 伸明¹、前田 好章²、峯 孝志²、伊東 恭悟²、岡 正朗¹
¹山口大学 消化器・腫瘍外科
²久留米大学 医学部 免疫学

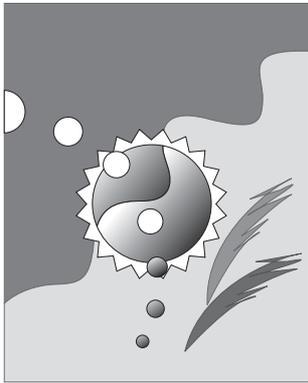
IAPファミリーを標的とする Killer peptide の開発

- 真野 佳典、鳥越 俊彦、佐藤 昇志
札幌医科大学医学部

抗GD3キメラ抗体／ヒト Interleukin-2 融合抗体の抗腫瘍活性とメカニズム解析

- 丹羽 倫平
協和醗酵工業(株) 東京研究所

IAP (Inhibitor of Apoptosis Protein) ファミリー分子を標的とした特異的癌免疫療法の可能性



会長講演

大腸癌の化学予防

新津 洋司郎 (札幌医科大学医学部内科学第四講座)

モデレーター 鶴尾 隆 (東大・分生研)

欧米を中心に、cost benefit の観点から癌化学予防のトライアルが積極的に行なわれている。特に大腸癌の化学予防では15のトライアルがNIHで進行中である。このトライアルにはCOX-2阻害剤の Celecoxib や Rofecoxib を用いたものが多い。これは細胞保護活性を有する特定の分子を標的にする薬剤が存在すること、COX-2ノックアウトマウスの解析など基礎的な理論の裏づけがしっかりしていることなどの理由によるものである。このことから大腸癌の化学予防に対する期待は高い。しかしこれまでのところ、家族性大腸腺腫症(FAP)のポリープの大きさや数を減らすことが報告されている一方で、散発性大腸ポリープを対象にしたトライアルではあまり効果がないとの報告があり、予期したほどの成果は得られていないのが現状である。本邦ではポリープの予防効果には2~3年、癌

予防には6年位かかることなどから、癌化学予防のトライアルは立ち遅れているのが現状である。

新津教授のグループは、メチレンブルーで染まるACF(aberrant crypt foci)に着目し拡大内視鏡を用いて直腸を中心にその数と大きさを検討した。するとACFは年齢などには関係なく、正常・Adenoma・Cancerの順で数が多くなることを見出し、さらにadenomaの数とACFの数には相関があることを見出した。このことから、ACFはadenomaの前の状態に相当するのではないかと考え、その遺伝子異常について検討を行なった。FAPのポリープにはAPCの変異が高頻度に認められるが、散発性大腸ポリープ患者の直腸粘膜から生検採取したACFにはAPCの変異は認められず、βカテニンの蓄積も認められなかった(図1)。一方でK-rasの変異はFAPのポリープではほとんど認めら

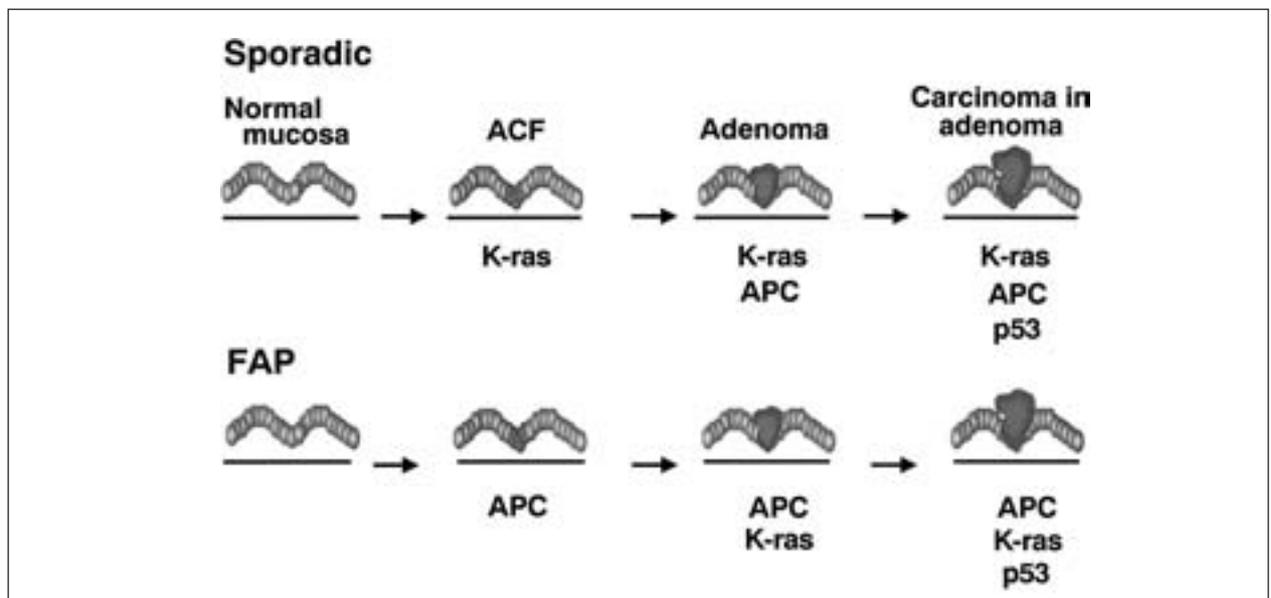


図1 ACF-adenoma-carcinoma sequence

散発性大腸癌と家族性大腸腺腫症では、発癌経路における遺伝子異常の入り方が異なる

れないが、散発性大腸ポリープ患者の87%でACFにおけるK-ras変異が認められた。さらにACFにはCOX-2の発現が認められないにも関わらず、sulindac投与によりACFはアポトーシスを起こし、数の減少が認められていた。一般に腸内においては胆汁酸が腸管上皮にアポトーシスを誘導することから、sulindacはACFの細胞保護作用に関する分子を不活化することによりACFにアポトーシスを誘導している可能性が示唆された。ACFにおいて過剰発現している細胞保護に関わる因子として、新津教授のグループはGST- π (GSTP1-1)を同定した。GST- π は、前述のACF中において高頻度に見られるK-ras変異に伴って活性化される転写因子AP-1により発現が誘導されていることを見出し、K-ras変異と細胞保護因子のGST- π の高発現との関わりを分子レベルで明らかにしていた(表1)。GST- π がACFをアポトーシス誘導刺激から保護する作用を持っていることを、GST- π のノックアウトマウスを作製して、このノックアウトマウスでは大腸発癌剤によるACFとadenomaの形成が抑制されていることにより証明した。さらに、現在米国Telic社と共同開発中のGST- π 特異的阻害剤(γ -

Glutamyl-S-(benzyl) cysteinyl phenylglycine diethylester:図2)が、大腸発癌剤によるACFとadenomaの形成を抑制するというデータも示していた。腸管内では胆汁酸により腸管上皮のアポトーシスが誘導されていることが良く知られている。そこで特にアポトーシス誘導活性の強い二次胆汁酸誘導アポトーシスに対するGST- π の効果を検討すると、GST- π の遺伝子導入によりアポトーシスが起こりにくくなっていた。このアポトーシス抑制効果はGST- π が胆汁酸に直接結合して解毒していることを分子レベルで明らかにしていた。このことから、ACFはGST- π を過剰発現することにより、胆汁酸によるアポトーシスから逃れ増殖していくことが明かとなった。SulindacはGST- π の活性を抑制しACFのアポトーシスを誘導することから、これらNSAIDsは大腸癌の前癌病変と考えられるACFの形成を抑制する予防薬として有用であることを科学的に裏づけたといえるであろう。現在、新津教授のグループは、ACFを標的としたSulindacとEtodolacを用いた大腸癌予防の臨床試験を関連病院を中心に開始しており、その結果が期待される。

表1 大腸癌とACFにおけるGST- π (GSTP1-1)とp21^{K-ras}発現とk-ras変異

colorectal adenoma				ACF			
No.	GSTP1-1	p21 ^{K-ras}	K-ras mutations	No.	GSTP1-1	p21 ^{K-ras}	K-ras mutations
1	+	+	+	1	+	+	+
2	+	+	+	2	+	+	+
3	+	+	+	3	+	+	+
4	-	-	-	4	+	+	+
5	+	+	+	5	-	-	-
6	+	+	+	6	+	+	+
7	-	-	-	7	+	+	+
8	+	+	+	8	+	+	+
9	+	+	+	9	+	+	+
10	+	+	+	10	+	+	+
11	-	-	-	11	+	+	+
12	-	-	-	12	+	+	+
13	+	-	+	13	+	+	+
14	-	-	-	14	+	+	+
				15	-	-	-
				16	+	+	+
				17	+	+	+
				18	+	+	+
Positive ratio	64.3%	57.1%	64.3%		89.0%	89.0%	89.0%

現在NIHで行なわれている散発性大腸ポリープを対象にしたNSAIDsのトライアルの成績はあまり芳しいものではないことから、大腸癌予防の可能性に否定的な見解をもつ人は少なくない。しかし、新津教授のグループによる基礎から臨床までの研究はNSAIDsによる大腸癌予防の可能性につ

いて科学的に裏付けており、長年論争を引き起こしていたNSAIDsによる大腸癌予防の可能性について現在進行中の大腸癌予防の臨床試験により決着をつけることが期待される。また今後、このような癌化学予防のトライアルが公的な援助のもとに積極的に行なわれることを期待したい。

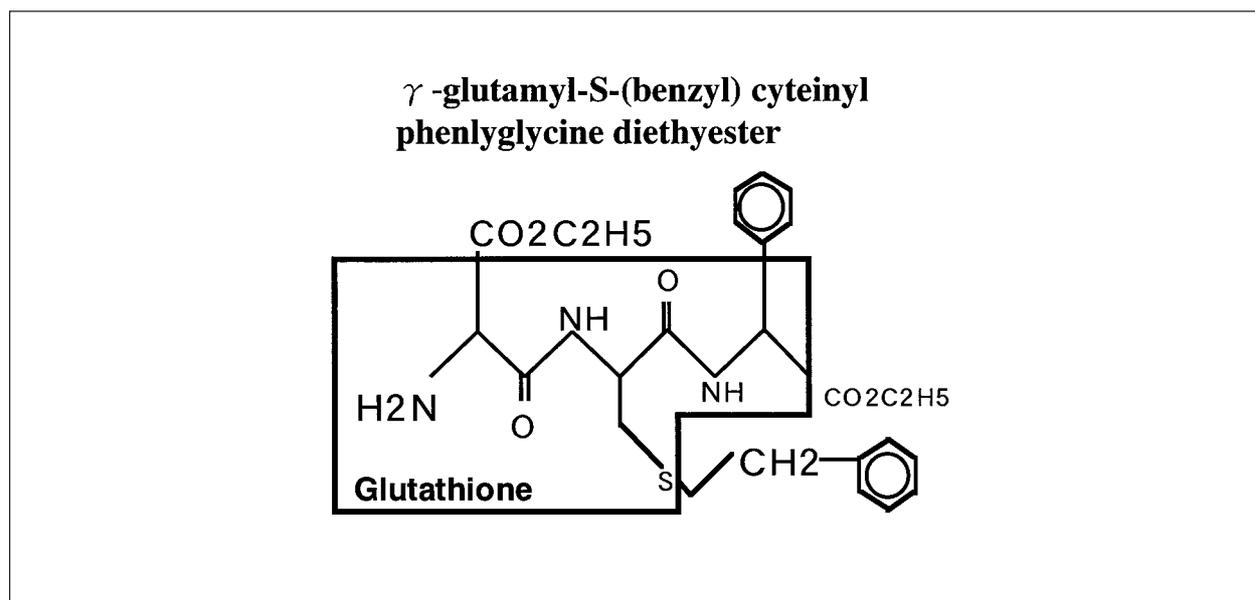
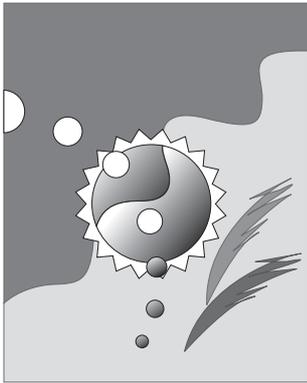


図2 γ -glutamyl-S-(benzyl) cyteinyl phenylglycine diethylester GSTP-1-1 の活性を特異的に阻害する合成グルタチオンアナログ



特別講演

Edward A. Sausville 博士
 (Development Therapeutics Program,
 National Cancer Institute, USA)の
 特別講演についてのまとめ

桑野 信彦(九州大学大学院医学研究院医化学分野)

分子生物学の研究の飛躍的發展によりがん細胞の増殖や悪性のメカニズムが解明されてきた。その結果、殺細胞効果を示す化学療法剤にかわりがん増殖にかかわる分子を標的にした分子標的薬の開発が期待されている。よりの確にそして効率よく基礎研究の成果を臨床に移行させるためのトランスレーショナル・リサーチはがん治療をがんが示す生物学的特徴と緊密に対応させるサイエンスである。がん悪性化を特徴づける分子構造や機能を解明し、さらに遺伝的背景や発現に関する分子基盤を明らかにすることは、がんの診断や治療を個々の個体で展開する可能性を提示できる。最近の分子標的薬剤の出現はこの分野の研究を魅力的で挑戦的なものに行っていることも事実である。

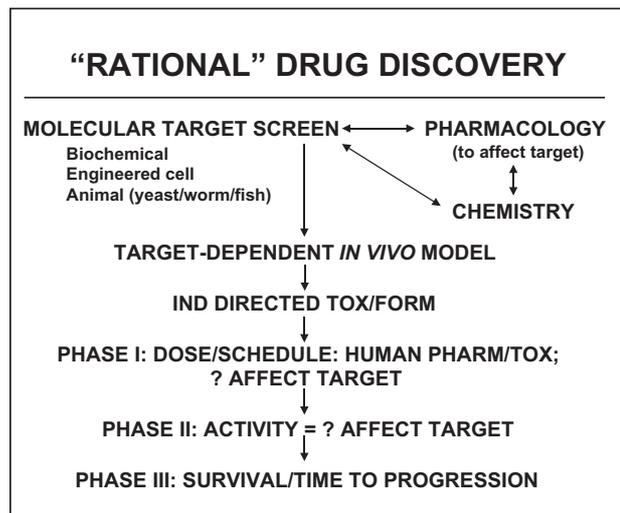
E.A. Sausville 博士はがん細胞の増大、転移/浸潤、アポトーシス、細胞周期、シグナリング、代謝のみならず、がんの間質などを特徴づける因子

とそれらを標的として開発されている分子標的薬剤について講演された。EGF受容体のチロシンキナーゼ、プロテインキナーゼ、bcr-ablなどのオンコジン、HSP90、プロテオソーム、HDAC等、実に数多くの分子が薬剤開発のための標的として注目されていることがよく理解できた。さらにいくつかの標的分子を同時に発現しているがんに対する複数の分子標的に効果を示す薬剤の有用性やがんにおける発現レベルやその分子様式を基盤にした創薬開発、どのように分子標的薬剤を臨床試験で評価するかなどについての発表があった。博士の講演は分子標的薬剤に関する基礎から臨床へのブリッジ研究の進め方についても具体的で分かりやすいものであった。

今回のこの特別講演を企画いただいた新津洋司郎会長と札幌医科大学医学部第4内科の先生方に深く感謝申し上げます。

CHALLENGES IN THE MOLECULAR THERAPEUTICS OF CANCER

Edward A. Sausville
National Cancer Institute, USA



CHALLENGE #1:

REAL TUMORS HAVE MORE THAN ONE TARGET

CHALLENGE #2:

A DRUG'S TARGET "LIST" EXPANDS AS KNOWLEDGE GROWS

CHALLENGE #3:

USEFUL DRUGS HAVE MORE THAN ONE TARGET; OR ONE TARGET WITH MANY CONSEQUENCES

CHALLENGE #4:

HOW TO INCORPORATE MOLECULAR TARGET ASSESSEMENTS INTO CLINICAL TRIALS?

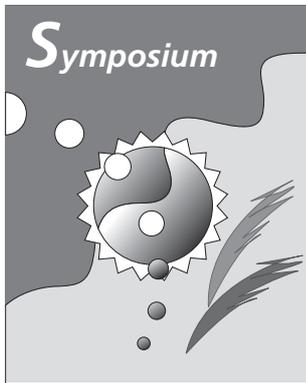
CHANGING THE PARADIGM: TARGETED THERAPY DEVELOPMENT

Agent Selection:	Murine tumors Xenograft models	Credentialed targets molecular models
Priority:	Log cell kill	Growth inhibition
Trial design:	Empirical	Hypothesis driven
Dose endpoint:	Toxicity	Molecular effect When to measure?
Endpoint eval:	H&P, clin lab	Complex assays
Eligibility	Any solid tumor	Presence of target

CHALLENGES IN PURSUING THE MOLECULAR THERAPEUTICS OF CANCER

- Must change thinking from histologic to molecular diagnoses (CGAP, array technology)
- Develop new means (imaging, probes) to assess molecular pharmacodynamics
- Must move away from cytotoxicity as sole primary endpoint: assess and evaluate cytostatic effect
- Promote patient participation in clinical trials
- Develop speed and efficiency in answering critical clinical questions

Edward A. Sausville 博士 講演 スライドから抜粋



シンポジウム

ゲノム医学の分子標的治療への応用

モデレーター

中村 祐輔 (東大・医科研)

上原 至雅 (国立感染症研)

東大医科研の浜本氏らはゲノムワイドの cDNA マイクロアレイを用いて肝臓がん臨床検体について遺伝子発現プロファイルの変化を解析し、92%の癌組織において、非癌組織と比較して発現が上昇している新規遺伝子を同定した。この遺伝子は形質転換能をもち、また、この遺伝子の発現が高い肝癌細胞にアンチセンスオリゴヌクレオチドにより発現を抑えると細胞増殖の抑制と細胞死の誘導を認めたことから、肝臓の診断法及び新規分子標的治療法の開発に役立つことが期待された。

理研の中西氏は、大腸菌の DNA ジャイレース (II 型のトポイソメラーゼ) 阻害蛋白質 (GyrI) に相同する蛋白、トポイソメラーゼ II α 阻害蛋白質 (Inhibitor of Topoisomerase II α ; IT II α) をクローニングした。IT II α に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド (AS-ODN) を大腸癌を移植した SCID マウスに投与すると腫瘍組織の壊死が観察されたことから、IT II α が新しい作用機序の抗癌剤の創薬につながると期待される。

東大の星田氏は、8 種の肝癌株の正常肝に対する遺伝子発現比を in-house cDNA アレイにて、包括的な遺伝子、抗癌剤感受性の相関評価の可能性を示唆した。

札幌医大の加藤氏は、TGF β 刺激によって I 型受容体の細胞質ドメインにフォスファターゼ 2A (PP2A) がリクルートされ活性化された後、p53 の S376 を脱リン酸化し、NLS-I への importin の結合を促すことにより p53 の核内移行とそれに引き続く p21 の誘導を惹起することを明らかにした。また、A376 発現 adenovirus を作製し各種癌細胞に導入し、高い抗癌作用のあることを確認した。

京府医大の曾和氏は、HDAC 阻害剤による gadd45 遺伝子誘導機構が p53 非依存的なものであることを明らかにし、HDAC 阻害剤の抗腫瘍効果の発現には gadd45 が大きな役割を果たしていることを示唆した。

以上のように、創薬のための分子標的探索研究は進んできているものの、30 億からなるヒトゲノム遺伝暗号の読み取りがほぼ終了した今、約 3-4 万種類と推測される遺伝子の機能解析を含むゲノム機能解析、特に、疾患と遺伝子とを関連づける研究を国家レベルで体系的に行っていくことが重要ではないかと考える。特に、大規模に行われている遺伝子多型解析や体系的遺伝子発現解析 (DNA チップなどを利用した数万種類の遺伝子の発現レベルの解析) などのヒトゲノム研究の進展が、疾患をひき起こす分子機構の解明に寄与することは確実である。cDNA マイクロアレイを利用した体系的発現情報解析では、多数の同一臓器由来のがん症例を解析することが可能であり、多くの症例において共通に発現の増加・減少を示す遺伝子を同定することができることから、癌関連遺伝子の探索に有用であり、世界的にもこの方向での大きな動きがある。これらの候補遺伝子産物の機能解析を行い、以下に示すような条件を満たした場合、これらの遺伝子や遺伝子産物は抗癌剤開発のための標的分子候補として非常に有用であると考えられる。(1) 遺伝子を導入することにより、細胞増殖能、あるいは、浸潤能がエンハンスされる。(2) 遺伝子発現を抑えることにより、細胞周期の停止、もしくは、アポトーシスが誘導され、細胞増殖が抑えられる。(3) 正常細胞においては発現が無い

か、非常に低い。また、生命の維持に重要な他臓器においてもできるだけ、発現していないことが望ましい(副作用の可能性が低い)。(4) 遺伝子産物が細胞膜のレセプター、あるいは、酵素活性を持っている。

今後、我が国でもこのような研究が進展して、日本初の画期的がん分子標的治療薬が出現することを期待してやまない。



パネルディスカッション

Translational Researchの現状と今後の方向性

モデレーター 上田 龍三 (名市大・医)
曾根 三郎 (徳島大・医)

最近の急速な分子生物学の進歩により、癌の病態の理解は分子レベル、遺伝子レベルでより詳細に明らかになっている、しかし、実際の臨床の場での癌治療法の進歩は遅滞とした状況である。この大きな差を縮めていくことがトランスレーショナルリサーチの推進であり、我々の果たす役割と思われる。

標準的な医療の確立には、基礎的な生命科学研究からいくつかのステップが必要とされる。トランスレーショナルリサーチの定義は研究者によって多少はニュアンスが異なるが、patient-orientedな生命科学研究成果を実験的治療、高度先端医療へとつなげていくことが「トランスレーショナルリサーチ」と考えられる。

欧米で開発されている癌治療薬を過去5年間について見ると、抗体治療、ワクチン治療および other novel を new novel approach とした場合に、抗癌剤、ホルモン療法剤などの従来の治療法と比較して、38%から58%へと明らかに増加し過半数を占めている。other novel とは多くが分子標的治療薬である。

福井次矢教授(京大)の集計によると、過去15年間の世界の一流雑誌への日本人の貢献度を基礎医学と臨床医学研究とで比較すると、基礎研究は明らかに貢献度が増加しているが、臨床研究の貢献度は低く横ばいである。癌研究においてもっとも大切なことは、生命科学研究の成果をいかに応用して新しい治療法を開発するかという点であり、

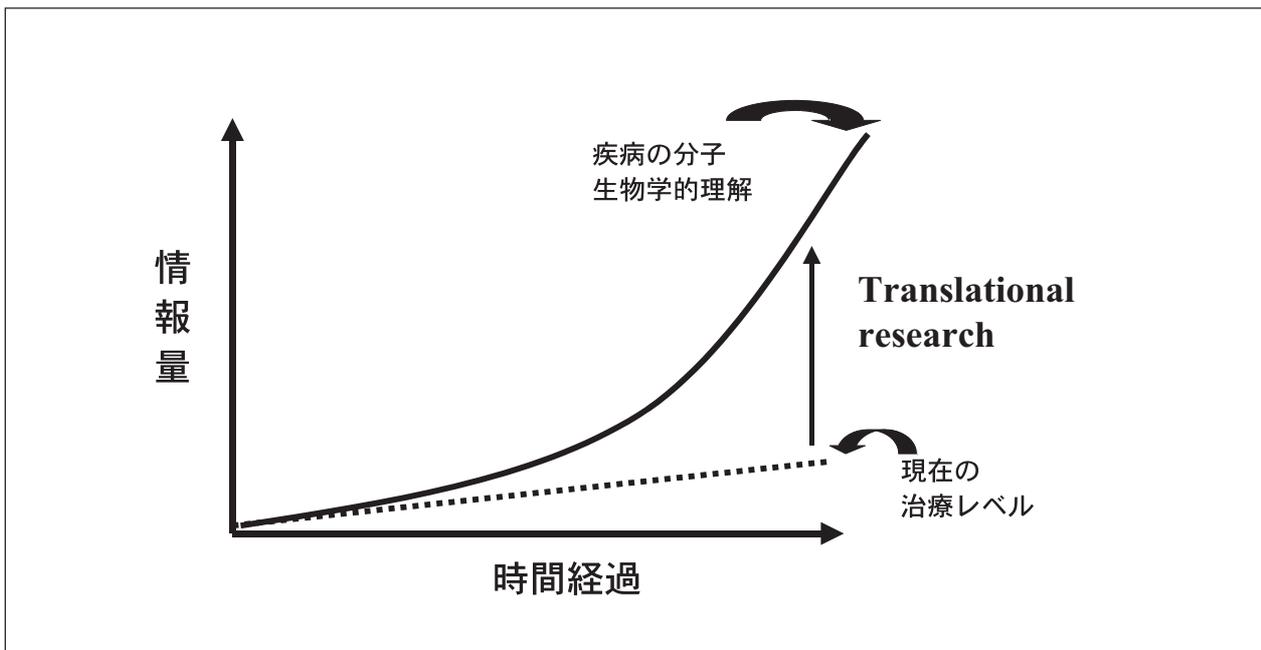


図1 Translational research への戦略

治療研究の発展なくして、癌研究の進歩はないと
さえ言える。

トランスレーショナルリサーチの推進とは、pa-
tient-oriented researchをpatient-based researchへと展
開していくことであり、臨床試験の数が大きな指
標となる。昨年11月にマイアミにて開催されまし
たAACR-NCI-EORTCによるがん分子標的治療会
議での発表を見ると、約800演題の内、約10%の
88演題が新規分子標的治療薬の臨床試験成績の報
告であり、いかに多くの新規薬剤が臨床開発され
ているかが分かる。一方、今回の研究会の発表演
題を見ると、122演題の内、会長講演を含めても3
演題のみが臨床試験成績の発表と極めて少ない。
今後のあり方を考える上で非常に重要な点であろ
う。何故なら、臨床試験成績の報告は基礎研究の
進展に大きな刺激を与え活性化する効果が期待で
きるからである。

本邦では何故、TRが育たないのか? いろんな原
因が考えられる。まず第一に、TRを理解し実践す
る研究者が極めて少ない。インパクトファクター
の高い基礎的な論文が評価され、臨床医までがそ
れに麻痺しているのが現状といえる。また、公的
な助成金が少ないのも大きな要因であり、TRを行
える法的基盤が整っていないのも大きな原因であ
る。この分子標的治療研究会がTRの推進的な役割

を担うべきである。

それでは、トランスレーショナルリサーチ(TR)の
推進に向けた基盤整備はどうあるべきか? TRは実
験的な医療という観点から、医師主導の臨床試験
と考えるべきである。TRを科学性、倫理性および
医学的妥当性を担保に推進するには、実に多くの
基盤整備が必要である。まず第一に、TRに関わる
医師と医療スタッフの育成があげられる。次に、
医療情報が集約され、TRを支援する施設基盤の整
備が基本となる。同時に、TRの倫理性、科学性を
適正に審査する体制も非常に重要である。これら
の3つの要素が整ってこそ、質の高い医師主導の
臨床試験が可能となる。

例えば、ゲノム医学研究において日本人のデー
タベースの蓄積には、臨床材料のquality、遺伝子
解析方法のqualityが大前提であるが、もうひとつ
重要なのが臨床試験のquality、すなわち、いかに
質の高い臨床試験を行い、信頼性の高い臨床デー
タを集めるかがポイントである。

それでは、TRの推進に向けて我々徳島大学病院
の実験的な取り組みについて紹介する。

平成10年度に新GCP-ICHが完全施行されたの
をきっかけに、平成11年度に治験管理センターを
発足し、質の高い治験を実施するために、施設基
盤として事務一元化やスタッフのチームワークを

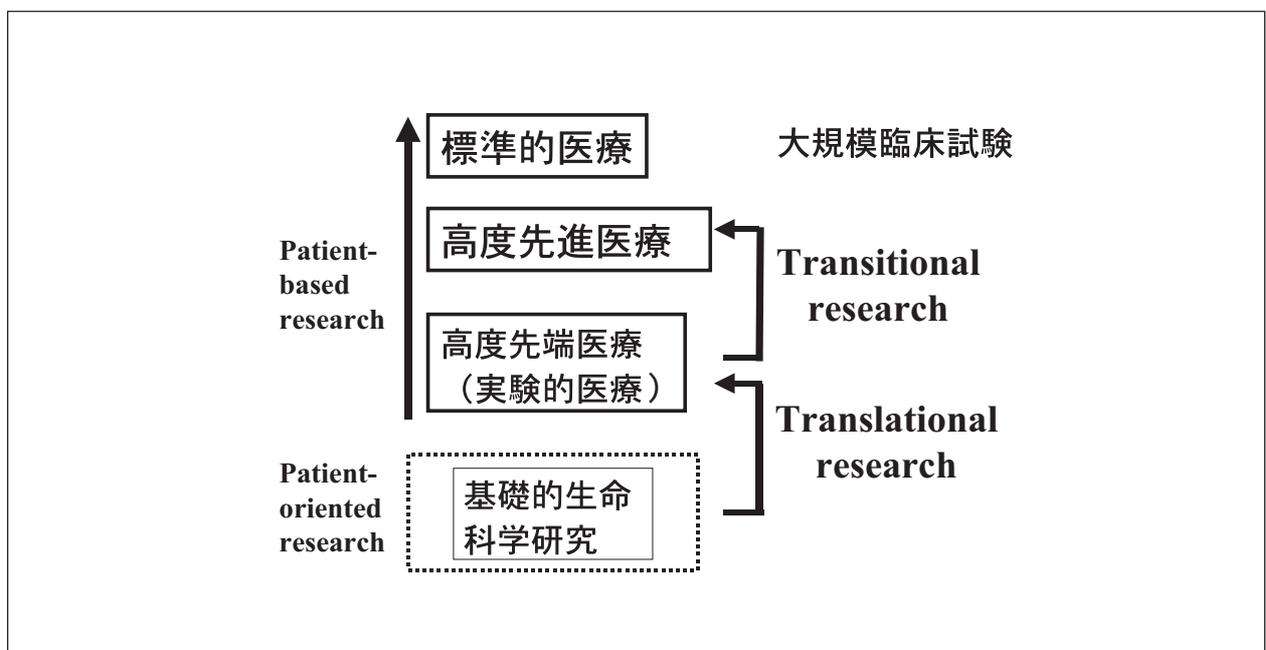


図2 高度先端医療・先進医療への展開

進めるために治験管理センター室を平成12年3月に設けた。看護部の全面的な協力にてベテラン看護婦(主任クラス)からなるCRC、薬剤師、事務職員をセンター室へ集中化し、支援体制の強化を図った。また、治験を担当する医師の意識を変えるために、臨床試験登録医制度を13年4月より導入し、研修セミナーへの参加を義務付け、今までに280人近い医師が受けている。ことしの4月からは、医師主導の臨床試験を推進し、先端医療、先進医療への支援を行うために、臨床試験管理センターと名称変更した。センターは外来、病棟からアクセスしやすい2階に位置し、88平方メートルと快適な空間を提供している。治験管理センターを立ち上げることによって、治験実施率も向上し、契約金額も大きく伸びている。国立大学病院では、3割は間接経費として国へ取られ、2割は管理費として病院へ残るシステムだが、治験による病院収入経費をいかに有効利用するかが次の課題である。

次に、TRの推進に向けた基盤整備を進めるために、治験管理センターの立ち上げにて得られたノウハウとシステム、すなわち、人的な基盤、施設基盤、そして、もっとも重要なことは得られた財務基盤を研究者主導の臨床試験の支援にどう生かしていくべきかであろう。医師主導による質の高い臨床試験が実施できるかどうかは、治験システムと資金の活用にある。

TRを推進する上でもうひとつの大きな問題は、倫理性、科学性、医学的妥当性の審査体制であり、いかに迅速に審査して医師主導の臨床試験を支援するかにある。我々の病院の審査体制をみると、倫理委員会によって担当する事務部門はまちまちで、縦割りの事務部門を中心とした非常に非効率なシステムであり研究者泣かせの審査体制であった。そこで、臨床試験審査委員会として実施計画書の提出を臨床試験管理センターの窓口へ一本化した。審査の迅速化と質の高い臨床試験を推進するためには、倫理性、科学性を担保とした実施計画書の作成指針の利用を義務づけている。特に、新しい治療に関する臨床試験についてはかなり明確に計画書を作成させるように指針を作り、

審査のスピードアップを図っている。

以上、TRの推進における基盤整備のあり方について話題提供した。今後の課題として、米国のNIH, NCIによるTRの財政支援体制のように、やはり、TRへの公的ならびに民間からの財政的な支援がその推進には非常に重要である。また、NIHのNational Center for Research Resourcesといった、全国の施設で誰がどのようなTRができるのかという情報をインターネットで公開していくことも必要である。その結果、基礎研究者と臨床研究者、そして企業との連携もより密に行われることが期待できる。最後に、被験者の人権を担保としたTRの推進ができるような法的整備が急務であることは言うまでもない。

本ワークショップではTRに向けた前臨床試験成績がそれぞれの立場から報告され討議された。最初に、野島ら(大阪大)は転移増強に働くコネキシン26(Cx26)遺伝子を明らかにし、Cx26はギャップ結合を構成する分子であることから、その阻害薬の開発を試みている。加藤ら(九州大)は活性化型K-rasにて造腫瘍能が高まったK12V細胞はEstrogen receptor α (ER)発現と共に機能亢進を確認し、ERのAF-1, AF-2の両方を抑制すると癌細胞増殖抑制のあることを示した。豊田ら(札幌医科大)は消化器癌細胞株を用いてDNAメチル化とヒストン脱アセチル化は新しい分子標的として注目すべきであると強調した。西岡ら(徳島大)はトランスレーショナルリサーチのテーマとしてペプチドパルス樹状細胞を用いた癌ワクチン療法の第一相試験の取り組みについて病院における先端医療プロジェクトとして支援体制も含めて紹介した。佐々木ら(信州大)は腫瘍内嫌氣的微小環境に着目し、嫌気性菌をバクターとした遺伝子治療法について動物モデルにて示した。最後に、金ら(広島大)は固形癌に対するHER-2を分子標的として抗癌剤の作用増強法について示唆した。これらの研究はpatient-oriented researchとしての取り組みであるが、どのように実験的な医療へと展開していくにはいくつかの問題を解決していく必要がある。各スピーカーの今後の取り組みに期待したい。



シグナル伝達系

モデレーター 秋山 伸一 (鹿児島大・医)
内藤 幹彦 (東大・分生研)

イントロダクション

癌細胞は細胞生存シグナルの恒常的活性化、アポトーシス抑制、血管新生誘導など様々な機序により細胞増殖能を維持している。多くの正常細胞では認められないこれらの変化は癌治療のよい分子標的となる可能性がある。本年度の研究会では、NF κ B, ERK, PI3K-AKTなどの細胞生存シグナルや血管新生シグナルと、これらのシグナル伝達系を標的とした癌治療などについての新しい研究成果が発表された。

発表内容サマリー

堀江らは、ATL細胞ではNF- κ Bが恒常的に活性化していることに着目しNF- κ Bを標的とした分子標的療法について検討した。ATL細胞にアデノウイルスが効率よく感染することを利用して、アデノウイルスベクターを使って変異型I κ BをATL細胞に導入した。その結果、変異型I κ Bを導入したATL細胞ではNF- κ Bシグナルが遮断され、細胞増殖抑制とアポトーシス誘導が著明に観察された。またNF- κ B阻害剤であるDHMEQはNF- κ Bのp65サブユニットの核内移行を阻害し、アポトーシスを誘導した。これらの結果から、ATL治療にNF- κ Bシグナルの遮断が有望であることを示した。

高橋らは、転写因子であるING1の発現低下が乳癌で高頻度に観察されることから、ING1により発現制御を受ける遺伝子の探索をcDNAマイクロアレイを利用して行った。その結果、ING1によりp21waf1, TPT1が正に、cyclinB1, TIS1, DEK, Osteopontinが負に制御を受けることが明らかになった。ING1はp53と協調してこれらの遺伝子発現を

制御する癌抑制遺伝子である可能性が示唆された。

中尾らは、可溶性VCAM1による血管新生のシグナル伝達について解析し、p38, FAKが活性化することを見いだした。sVCAM1による内皮細胞の遊走がp38阻害剤であるSB203855やdominant negative FAKの遺伝子導入で阻害されることから、p38, FAK両方の活性化がsVCAM1のシグナリングに必要であることを示した。SB203855はマウス角膜法でもTNFとsVCAM1による血管新生を阻害し、p38が血管新生阻害の分子標的となる可能性が示された。

渡邊らは、ERK-MAPキナーゼ系が恒常的に活性化している癌細胞にMEK阻害剤PD0184352とチューブリン重合阻害剤TZT-1027を併用処理するとアポトーシス誘導効果が顕著に増強され、これはマウスに移植したヒト大腸癌HT-29の癌組織内でも観察されることを報告した。

藤田らは、HSP90によるPI3K-AKT経路の細胞生存シグナル制御について報告した。HSP90はAKTに結合しその活性を制御するだけでなく、AKTの上流キナーゼであるPDK1とも結合しその安定化に寄与していることを明らかにした。ゲルダナマイシンやラディシコールなどのHSP90阻害剤は、HSP90とPDK1の結合を阻害することによりPDK1を不安定化する事を示した。また佐藤らは、UCN-01がPDK1を特異的に阻害し、そのIC50値は*in vitro*, *in vivo*ともに約33nMであることを報告した。これらの結果から、PI3K-AKT経路の細胞生存シグナルが癌治療の分子標的として有望であることが示唆された。

大森らは、非小細胞肺癌PC9からZD1839耐性

株及びその復帰変異株を樹立し、ZD1839に対する耐性機構について解析した。その結果、耐性株、復帰変異株ではEGFRに変異は認められないが、その発現量がPC9の約半分に低下していることを見いだした。またPC9と復帰変異株ではZD1839処理によりERKのリン酸化が阻害されるのに対し、耐性株ではリン酸化が阻害されないことから耐性株ではERKをリン酸化するバイパス経路が存在する可能性を示した。

平田らは、ZD1839による血管新生阻害作用について検討した。A431, KB3-1細胞ではEGF刺激により血管新生促進因子であるVEGF, IL-8が産生されるが、ZD1839処理によりこれが抑制され内皮細胞の遊走能も阻害されることを明らかにした。ZD1839はマウス角膜法でもEGFによる血管新生を阻害し、癌細胞に対する直接作用に加えて血管新生阻害作用により癌の増殖を抑制することが示唆された。

まとめ

Bcr-Ablのチロシンキナーゼ活性阻害剤であるSTI571がCMLに著効を奏し、EGF受容体のチロシンキナーゼ活性を阻害するZD1839が肺癌に有効であることがわかり、分子標的薬剤の開発がいよいよ本格化しようとしている。様々なシグナル伝達経路やそれらの阻害因子の研究が進めば、個々の癌で、どのシグナル伝達経路を遮断すべきか、シグナル伝達経路のどの分子を阻害する薬剤を用いるのが最も効果的かなどがわかり、個々の症例に最適な分子標的薬剤(単剤または併用)を用いた治療が可能になる日が来るものと思われる。その意味でこのセッションのシグナル伝達系を標的とした研究は重要である。さらに分子標的薬剤を用いた時の耐性癌細胞の出現の問題も提示された。分子標的薬剤は、それ自身は正常細胞に細胞毒性が少ないので耐性の機構が解明されれば、耐性克服薬剤との併用による治療効果の改善がこれまで以上に期待できる。このような研究も並行して進められるべきであろう。



増殖因子・ホルモン・受容体・転写因子

モデレーター 小俣 政男(東大・医)
杉本 芳一(癌研・化学療セ)

イントロダクション

「増殖因子・ホルモン・受容体・転写因子」のセッションでは、合計8題の発表があった。このセッションでは、細胞外からの種々の刺激(増殖因子 IGF、増殖因子アンタゴニスト NK4、低酸素、抗ホルモン剤 tamoxifen、炎症性サイトカインなど)に対する細胞側の応答としての転写・増殖・アポトーシスなどの解析に重点を置いた演題が多く見られた。また、選択性の高い抗腫瘍活性を目指した新しい低分子化合物2種類が紹介された。分子標的の解析から抗癌物質の開発に至るエッセンスが凝縮されていたセッションだと感じた。

サマリー

早川(東京大学・分子細胞生物学研究所)らは、IGF 依存的に増殖する癌細胞の増殖を選択的に抑制する新規化合物 Byssochlamysol を単離した。

Byssochlamysol は IGF-1 依存的に増殖するヒト乳癌細胞 MCF-7 およびヒト結腸癌細胞 Colo320DM の増殖を抑制し、アポトーシスを誘導したが、IGF-1 非依存的な増殖を示すヒト胃癌細胞 MKN-45 やラット線維芽細胞 3Y1 の増殖は阻害しなかった。Byssochlamysol は IGF-1 依存性の癌に選択的な抗腫瘍剤となる可能性があり、*in vivo* の毒性試験や抗腫瘍活性の試験の結果が待たれる。

田代(慶應義塾大学・理工学部・応用化学科)らは、正常線維芽細胞に cyclinD1 を過剰発現させると pRB/E2F-1 経路の異常な活性化が起こり、E2F-1 が FGFR-1 のプロモーターの転写開始点近傍(+28/+35)に結合して転写を活性化し、FGFR-1 の過剰発現が起こることを示した。cyclinD1 を過剰発現した NIH3T3 細胞は bFGF 存在下で足場依存性増殖能および浸潤能を示し、この経路が癌の悪性化に関わっていると結論した。

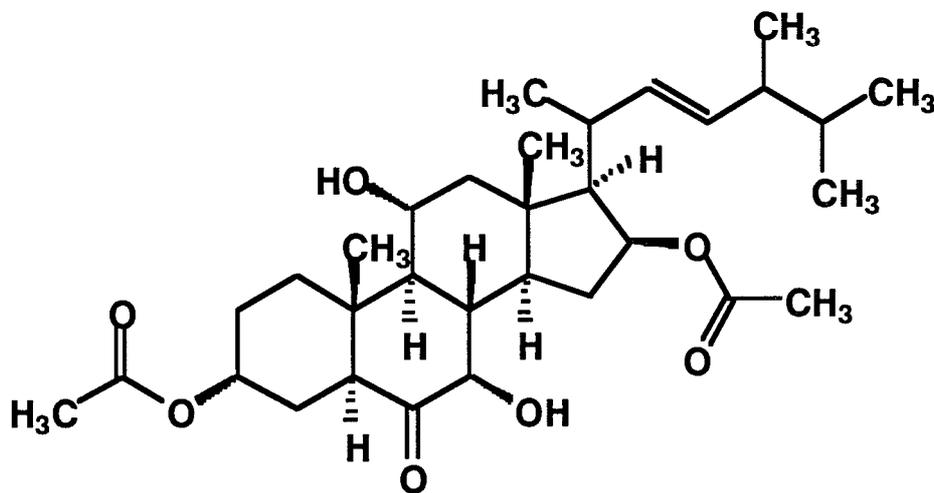


図1 IGF 依存的に増殖する癌細胞の増殖を選択的に抑制する新規化合物 Byssochlamysol

松本(大阪大学医学系研究科分子組織再生分野)らは、HGFの分子内断片であるNK4が、培養血管内皮細胞のbFGF刺激によるpRBのリン酸化を抑制して、血管内皮細胞のS期への移行を阻害することを示した。また、この血管内皮細胞の増殖阻害はNK4と血管内皮細胞表面のレセプターとの4個のクリングドメインを介しての相互作用によるものであり、HGFとは無関係であると報告した。NK4による新しい血管新生阻害のメカニズムとして興味深い。

谷本(広島大・原医研・分子情報)らは、口腔癌患者および健常者のHIF-1 α 遺伝子のexon12のPro582SerおよびAla588Thrの2種の遺伝子多型を調べ、Ala588Thrは患者群にやや多い傾向(p=0.15)を認めた。また、変異型HIF-1 α が野生型より高い転写活性化能を持つことを示し、腫瘍増殖との関連性を示唆した。

横山(理化学研究所・バイオリソースセンター)らはGC-リッチプロモーターをもつハウスキーピング遺伝子群の転写制御機構に注目し、GC-リッチプロモーターに結合する代表的な因子であるSp1とMazの解析を行い、Sp1とMazがbinding siteを共有すること、両者のzinc finger domainはinter-

changeableであることなどを示した。

佐治(東京都立駒込病院・乳腺外科)らは、エストロゲンレセプターER β の変異体であるER β cxについて報告した。ER β cxはエストロゲン結合能を欠き、エストロゲンレセプターER α の阻害作用を持つ。ER β cxの抗体を用いて、乳癌におけるER β cxの発現とER α により誘導されるプロゲステロンレセプターの発現の減少が相関することが示された。また、ER β cxを発現する乳癌にはtamoxifenが効きにくいことから、ER β cxのホルモン療法の効果を予測する因子としての有用性が示された。

杉山(東京医科歯科大学・生体材料工学研究所)らは、アルキル化剤duocarmycinのアルキル化部位に核酸塩基を認識するピロールイミダゾールポリアミドを結合させた種々の化合物を作成し、これらが塩基配列特異的にDNAをアルキル化することと培養癌細胞に強い効果を示すことを示した。現在は7塩基を認識するもので研究を行っているが、塩基配列認識部位を延ばすことにより特定の遺伝子を認識させる化合物の合成も可能であるということであり、遺伝子選択的抗癌剤への期待が高まっている。

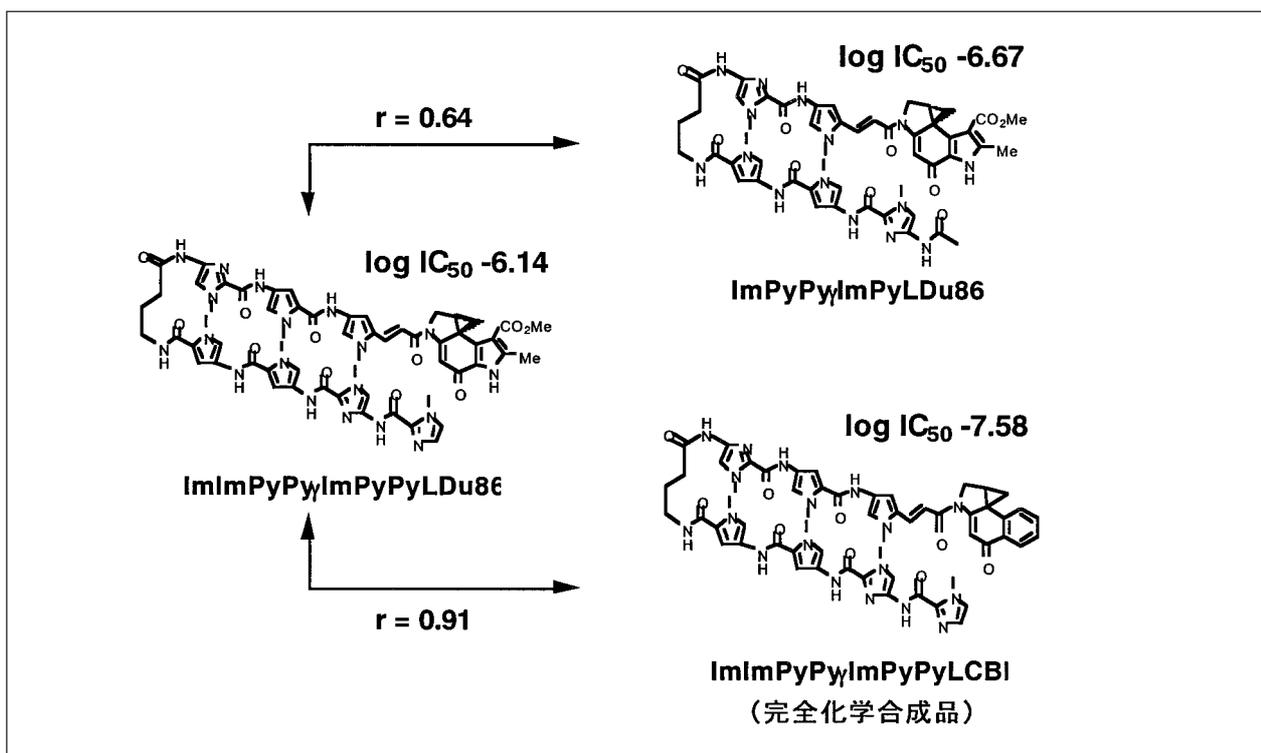


図2 塩基配列特異的にDNAをアルキル化するピロールイミダゾールポリアミド

桑野(九州大学・医学部・大学院・医化学)らは、TNF- α や IL-1 β などの炎症性サイトカインによる培養血管内皮細胞の遊走や菅腔形成、およびマウス角膜法による *in vivo* の血管新生が DFU などの COX-2 阻害剤で阻害されることを報告した。COX-2 阻害剤が大腸癌の化学予防に有効であるとする報告があるが、その機序のひとつとして腫瘍血管新生の阻害があるのかもしれないという議論があった。

まとめ

今回紹介された演題は増殖因子・受容体から低分子抗癌物質まで多岐にわたった。その中から、IGF 依存的に増殖する癌細胞の増殖を選択的に抑制する新規化合物 Byssochlamysol と塩基配列特異的に DNA をアルキル化するピロール-イミダゾールポリアミドを、両演者のご厚意により図にて紹介する。これらの化合物はともに選択的な抗腫瘍効果をめざすものであり、分子標的の研究から治療につながりうるものとして注目したい。



テロメア・テロメラーゼ・細胞周期・DNA複製

モデレーター

門田 守人 (阪大・院・医)

長田 裕之 (理研)

イントロダクション

正常細胞では分裂を繰り返すにつれ、クロマチン末端に存在するテロメアDNAが次第に短縮し、やがて増殖を停止し老化状態を経て緩やかに死滅する。一方、腫瘍細胞のテロメア長は分裂増殖によって短縮することがない。これは逆転写酵素の一種であるテロメラーゼによって、テロメアDNA長が維持されるからと考えられている。テロメラーゼはポリメラーゼ活性を担う蛋白質サブユニット TERT (telomerase reverse transcriptase) と RNA コンポーネント (TR:telomerase RNA) からなる。テロメラーゼを阻害することで癌細胞の老化・死滅を誘導する分子標的治療が提唱されている。

また、癌領域での細胞周期の研究は、過去10年の間に大きく進歩し、ある種の細胞周期制御分子の異常が癌の発生や、進展に関係していることが

多数報告されている。現在では多くの癌で、Rb (retinoblastoma) 経路か、p53 経路に異常があることが示され、細胞周期制御因子の異常はヒトの癌における極めて基本的な変化と考えられている。他方、細胞周期の G1/S, G2/M チェックポイントは、抗癌剤や放射線治療に対する癌細胞の感受性に重要な役割を担っている。例えば CDC25B は、G2/M 移行期の gate keeper としても重要な働きをしているが、食道癌で CDC25B を高発現するものは放射線感受性が高いこと、CDC25B を強制発現させた食道癌細胞株は放射線によるアポトーシスが起きやすいことが報告されている。また G1/S 移行期の gate keeper である p21^{waf1} も、癌細胞アポトーシス誘導や治療も抵抗性と関連するという報告が多く見られる。DNA 複製は S 期に行われ、5FU や CPT11 などの抗癌剤の作用点として重要である。

分子標的	機能	薬剤など	薬剤の効果	演者
hTERT	テロメラーゼ活性化	MAP kinase阻害剤	hTERTの発現低下	京ら
hTERT	テロメラーゼ活性化	Vitamin D3 & 9-cis Retinoic acid	hTERTの発現低下	池田ら
p27	CDK inhibitor	p27発現アデノウイルス	アポトーシス誘導	松延ら
Nek 9	DNA structure checkpoint			野口ら
Cdc25B, Cdk1	Bleomycin感受性関与			田村ら
cyclin Hなど		E7070		大和ら
GANP	DNAプライマーゼ			藤村ら
Thymidylate synthase	5-FU代謝	5-FU		久富ら

発表内容サマリー

このセッションでは、テロメアと細胞周期に関する演題が8題発表された。

テロメアと増殖シグナル系とのcross-talkとして癌遺伝子c-mycが直接TERTの転写を活性化するという事は知られているが、その他の詳細については不明である。京ら(金沢大)は、EGFシグナル伝達系に注目し、MAP kinase cascadeを介した直接的なTERT mRNAの誘導のメカニズムを明らかにし、MAP kinase系の阻害剤が、テロメラーゼ阻害剤となる可能性を示した。

池田ら(神奈川県立がんセ)はTERT promoter内にビタミンDレセプター応答配列を見出し、ビタミンD3と9-cis Retinoic acid投与が、実際に前立腺癌細胞株でテロメラーゼ活性を抑制し、抗腫瘍効果をもたらすことを示した。

CDK 蛋白阻害剤 p27kip1 は、主として CDK2/Cyclin E を阻害することで G1/S 移行を遅延させる。p27 の低発現は乳癌、大腸癌などの各種の癌の予後不良と関連するといわれているが、松延ら(九州大)の検討でも Ewing 肉腫で同様の相関がみられた。p27 を強制発現させると増殖抑制の他、p53 依存性のアポトーシスが誘導され治療への可能性が示唆された。

野口ら(国立感染研)が単離した新規プロテインキナーゼ Nek 9 (NIMA-related kinase 9) は late S/G2/M 期に発現が上昇し、DNA ダメージや複製阻害によって活性化されることを見出した。

田村ら(近畿大)は、細胞周期 (G2/M) の制御に関わるホスファターゼ Cdc25B に着目し、そのノックアウトマウス由来の胚線維芽細胞(null cell)を作成した。wild type との比較から、null cell では、Cdk1 の mRNA 量、蛋白量が増加することを見出した。しかし、この Cdk1 蛋白質は高リン酸化型であり kinase 活性は低いことを明らかにした。null cell は、bleomycin に対して高い感受性を示すことを報告した。

大和ら(エーザイ)は、oligonucleotide マイクロアレーを用いて、スルホンアミド系の抗がん剤 E7070 の薬剤評価マーカーの探索を行った。サイクリン H、DNA ポリメラーゼ α など 9 遺伝子の

発現抑制が認められたと報告した。藤村ら(熊本大)は、マウスの核内因子として見出された GANP が DNA プライマーゼ活性を有することを明らかにした。GANP のセリン 502 がリン酸化されることで活性型となる。このリン酸化部位を認識するモノクローナル抗体を作成し、種々の B リンパ腫瘍細胞株でリン酸化型 GANP の発現上昇を認めたことを発表した。

久富ら(SRL)は、5FUの代謝に関与する thymidylate synthase の mRNA 解析を行い、新たに見出された2種類のスプライシングバリエーションに関する報告を行った。

まとめ

以上の通り、本セッションは、様々な分子標的に関する報告が混在しているため、まとめることは困難であるが、ここで発表された分子あるいは細胞レベルの研究が、将来癌の診断および治療に結びつくことを期待したい。



転移・浸潤

モデレーター

矢守 隆夫 (癌研)

梅澤 一夫 (慶応大・院・理)

イントロダクション

がん転移は、がん細胞が原発巣からの離脱し2次転移巣を確立するまでさまざまな細胞生物学的事象が時間を追って現れ、そのメカニズムに関わる分子は実に多様である。したがって、転移抑制の仮想分子標的は多様であるが、近年抗転移の分子標的治療薬としてもっとも期待されてきたものは、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤と血管新生阻害剤である。しかしながら、これらはいくつか臨床開発まで進んだものの、残念なことにもいずれも現時点では有効性が確認されず臨床薬となるに至っていない。このセッションでは、転移浸潤のターゲット局面としてマトリックス成分のヘパラン硫酸やコンドロイチン硫酸を見直す試みや新たな血管新生阻害剤の開発が見られた一方、新しいターゲットとして転写因子NF- κ B、破骨細胞、インテグリンを介したシグナル伝達、がん-間質相互作用、アクチン関連蛋白、乳酸トランスポーターなどが取り上げられた。

サマリー

慶應義塾大学の島らは、VCAM-I、E-selectin、ICAM-Iなど転移に関与しうる接着分子の発現がNF- κ Bにより活性化することに着目し、抗生物質epoxyquinomicin Cの構造をもとにNF- κ B阻害剤DHMEQをデザイン、合成した。DHMEQは、HUVEC(ヒト臍帯静脈内皮細胞)においてNF- κ Bの抑制を介して、ICAM-I、VCAM-I、E-selectinの発現を抑制し、その結果、HUVECへの白血球やHL-60白血球細胞の接着を抑えることが示された。*in vivo*での抗転移効果の検証が今後の課題といえる。

兵庫医科大学の岩崎らは、骨粗鬆症治療薬ipriflavone(IPR、チロシンキナーゼ阻害剤genisteinの構造類似体)の骨転移に対する抑制効果を報告した。ヒト乳がん株MDA-231をヌードマウス左心室内に注入する骨転移モデルにおいて、IPRは溶骨性骨転移を有意に抑制した。岩崎らは、そのメカニズムとしてIPRがMDA-231細胞の増殖を阻害し、かつ破骨細胞数を減少させるというデュアル作用を提示した。ただし、破骨細胞数減少効果については実験的根拠の甘さが指摘され、証拠を固める必要があると思われる。

鹿児島大学の中島らは、チミジンホスホリラーゼ(TP)による血管新生をdeoxy-D-ribose(dRib)が阻害することをすでに明らかにしたが、今回彼らは、dRibが*in vivo*で転移抑制効果をもつことを証明した。TP高発現型ヒト咽頭がんKB細胞をヌードマウス脾臓内に注入する肝転移モデルにおいて、dRibは肝転移を抑制し、その際腫瘍内血管密度の低下も確認された。

理化学研究所の石田らは、がん細胞の基底膜浸潤を抑えるターゲットとして基底膜の主成分であるヘパラン硫酸プロテオグリカンを分解するヘパラーゼに注目した。ヘパラーゼを安定に高発現するHepG2-HP細胞を樹立し、そこから活性のあるヘパラーゼを得る工夫をした。ヘパラーゼ活性阻害の微量アッセイ系を確立しヘパラーゼ阻害剤を探索した。その結果、nitrobenzoic acid誘導体にヘパラーゼ阻害作用のあることを見出した。この化合物はHepG2-HP細胞のマトリゲルへの浸潤を阻害し、対照化合物のsuraminにくらべ、ヘパラーゼ阻害活性の有効濃度では劣るが

特異性は高いことが示された。in vivoでの抗転移効果が今後検討すべき課題である。マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤との併用効果を見るのも一案である。

微生物化学研究所の川田らは、in vivoでのがん細胞増殖におそらく間質細胞が関わっていることに注目し、がん細胞-間質相互作用の起こる環境下でがん細胞増殖を阻害する物質を探索するべく、ヒト前立腺がん細胞LNCaPをヒト線維芽細胞WI-38と共培養する系を樹立した。この系において、WI-38には影響を与えずLNCaPの増殖を選択的に抑えるphthoxazolin Aを見出した。この物質は、LNCaP単独培養では増殖阻害効果が低下する点が興味深い。このphthoxazolin Aの増殖阻害効果には、LNCaPへの直接効果のほかにWI-38細胞からLNCaP増殖阻害因子を分泌促進させることが示唆された。このがん細胞-間質相互作用モデルはたいへんおもしろいが、今後WI-38がLNCaP増殖を促進あるいは阻害する際の分子基盤を明らかにする必要がある。

九州大学の花田らは腫瘍細胞の浸潤、運動、接着に關与するfoccal adhesion kinase(FAK)の臨床サンプルにおける活性に注目した。FAKの397番チロシン残基のリン酸化(pY397-FAK)が細胞運動能の亢進をもたらすことが示唆されている。悪性線維組織球腫(MFH)の臨床サンプルにおいてFAK、およびpY397-FAKの発現量についてWestern blottingにて検討したところ、全例でFAK及びpY397-FAKの発現を認めた。また、広範囲切除後再発例においては、初発時と比較してpY397-FAKの亢進が見られた。HT1080細胞は正常線維芽細胞と比較して、非刺激の培養状態でもpY-FAKの発現亢進を認めた。ドミナントネガティブのFRNKをアデノウイルスを用いてHT1080細胞に強制発現させることにより細胞は進展を阻害され球形化した。また、同時に運動能、浸潤能も低下した。このようにMFHにおけるpY-FAKの発現と浸潤性、関連性が示唆されたが、がん細胞の中でFAKのY397リン酸化がどのように調節されているのか興味深い。

東京大学の塚らは大腸がんの進展に關わる遺伝子発現をマイクロアレイにより検索し、発現が増強されているL-plastinに注目した。様々なstageの大腸がん組織を50種以上のせた組織arrayを用いた免疫染色を行い、癌の進行度と蛋白発現の程度を検討した。その結果、種々のがんでの発現が亢進しているものの、がんの進行度との関係は不明であったアクチン関連蛋白であるL-plastinは免疫染色により、癌のstageが進むに伴いその蛋白発現も増強する傾向があることが示された。plastinがどのような機構でがんの進展に關与するのか興味深い。

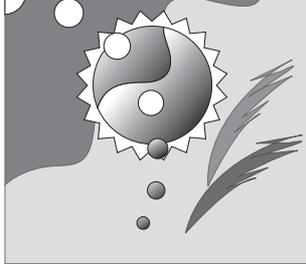
産業医科大学の和泉らはモデル系での肺がん細胞の浸潤能と乳酸トランスポーターの発現に注目した。in vitroでのがん細胞の浸潤能は乳酸トランスポーターの発現と相関していたがCD147、サブユニットE、メタロプロテアーゼとは相関を認めなかった。乳酸トランスポーターの発現と細胞内pHおよびMMP発現との相関は認められなかった。乳酸トランスポーターは今まであまり注目されなかったが、がんの浸潤・転移制御の分子標的として考えられるかもしれない。

大阪大学の李らはコンドロイチン硫酸(CS)結合性を示すシスプラチン封入りリポソームの肝転移抑制効果を調べた。肝転移モデルとして腫瘍細胞LM8G5をマウスに接種し、3日後に、シスプラチン、又はシスプラチン入りCS親和性リポソームを投与、14日目に肝転移結節数を計測した。その結果、CS親和性リポソーム入りはシスプラチン単独、又はCSに親和性のないリポソームを使ったものより明らかに強く転移結節数を低下させた。直接、転移の機構に關連する研究ではないが、CSは、膀胱癌、悪性黒色腫、前立腺癌などで発現が増加することが知られており、腫瘍特異的な医療標的となる可能性が考えられる。

まとめ

今までどの転移、浸潤のセッションでもMMPや血管新生が主役であったが、今回のセッションでは影をひそめ、取り上げられているテーマに新し

さが感じられた。医療に用いられるのはどの標的
が可能性が高いか、常に注意している必要がある。
methodologyでは転移抑制にもっと遺伝子治療モデ
ルや細胞移植の参加が望まれる。



薬剤耐性・感受性1

モデレーター

有吉 寛 (県立愛知病院)

鎌滝 哲也 (北大・院・薬理)

腫瘍細胞では様々な蛋白質が過剰発現していたり、低発現している。抗癌剤の効果や耐性を左右する蛋白質もある。これらの異常発現の意味が理解されているものもあれば、理解されていないものもある。抗癌剤開発の分子標的を考えると、ある蛋白質が低発現している場合には人工的に過剰発現したのと同じ状況を作り出せば腫瘍細胞の増殖を抑制できることが期待される。逆に高発現している場合には人工的に発現を抑制すれば、腫瘍が抑制できることが期待される。これら腫瘍細胞において高発現していたり、低発現している遺伝子の発見、高発現と低発現のメカニズム、そして人工的な高発現・低発現の腫瘍細胞増殖抑制効果の検証が盛んに行われている。がんの分子標的の重要な側面と言える。このセッションではこのような観点から7つの演題があった。演題の内容を以下の3つに分けて紹介する。

1) 腫瘍細胞内に高発現または低発現している蛋白質などを標的にした研究

AB, トランスポーターの一つ Breast, an, er resistant, e protein, B, RP)は腫瘍細胞に進入した抗がん薬(SN-38, mitoxantrone など)を細胞外にくみ出し、抗腫瘍効果を減弱させると考えられている。そこで、今井ら(癌研、東大分生研)はB, RPをヒト白血球 K562 細胞に B, RP を発現させ、この細胞が mitoxantrone に高度に耐性になったことを確認した。さらに胎盤などに B, RP が高発現していることから estrone や estradiol が B, RP に結合し mitoxantrone の結合とくみ出しが阻害され、本薬に対する耐性の減弱を招くことを期待した。結果は予測された

とおりであった。B, RPを人工的に作成し、これを用いた新規阻害薬の検索が可能になれば、耐性克服の新しい手段になることが期待される。腫瘍細胞内にはπ型のグルタチオンS-転移酵素が高発現し、グルタチオン濃度も高いことが知られている。腫瘍細胞内のグルタチオン濃度を減弱させれば抗腫瘍活性が期待できる。この過程で同時に抗がん薬を遊離させることが出来れば相乗的な抗がん効果が期待できる。そこで市川ら(東大・薬と日本化薬の共同研究)はグルタチオンを消費させ、アドリアマイシンを同時に遊離できる化合物(ACDC)を合成しL1210アドリアマイシン耐性株に対する感受性を評価した結果、予期した感受性の増大が認められた。一方、鬼頭(滋賀県立小児保健医療セ)はアスパラギン合成酵素はある種の腫瘍細胞で低発現しており、このような症例ではL-アスパラギナーゼ(L-ASP)が有効であると報告している。L-ASPが著効する悪性リンパ腫や白血病を予知できる方法の開発を目指し、アスパラギン酸合成酵素の免疫染色法を開発した。この方法で診断された患者についてL-ASPの治療効果を検討し、開発された方法が治療に有効なものであることを結論している。

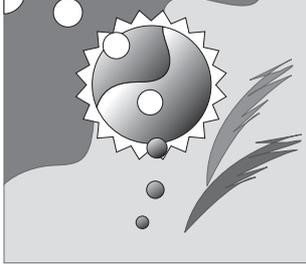
2) 腫瘍細胞に発現する蛋白質の発現調節と発現プロファイル

YB-1の細胞内局在や量的な変化は抗癌剤投与後の。NA修復、細胞増殖に影響し、癌の予後や悪性度の分子標的になる。内海ら(九大)は本蛋白質の発現調節機構を調べた結果、YB-1はYB-1遺伝子の上流に結合し、しかもYB-1の、末端が結合することが明らかにした。NAアレイ法を用いた遺伝

子発現プロファイルは癌の悪性度の診断や治療法に対する感受性、予後の推測に活用できることが期待されている。山中ら(新潟大と国立がん研の共同研究)は脳腫瘍の治療感受性を規定する遺伝子をカスタムアレイ法を用いて検討した。脳腫瘍試料のRNAを約900種類の遺伝子から作成したカスタムアレイ法に適用し、遺伝子発現プロファイルを解析したところ、各種腫瘍組織型に特徴的に発現し、治療感受性に関わる遺伝子群が推測できる可能性が示された。

3) 抗癌剤の薬効や耐性の分子機構

細胞を、PTで処理すると、NA-トポイソメラーゼI(Topo1)はSUMO-1と結合する。堀江ら(東大分生研、東大産婦人科、それに癌研の共同研究)はこの意義やメカニズムを解明する目的でTopo1に変異を導入して解析した。その結果、Topo1のSUMO-1修飾は、PTによる、leavage, complexの形成と細胞死の過程を制御する因子であることが分かった。MRPなどのAB, トランスポーターはATP依存的に抗癌剤を細胞外に排出して耐性の獲得に役割を演ずる。このメカニズムを解明するために植田ら(京大農学研究科と九大医学研究科の共同研究)は、MRP2の変異体を用い詳細に検討した結果、Q1382のアミノ酸が機能に重要な部位であり、QループのグルタミンがAB, トランスポーターのATP加水分解を支配していることを明らかにした。



薬剤耐性・感受性2

モデレーター 石塚 雅章(微化研)
松田 彰(北大・院・薬)

薬剤耐性・感受性2で発表された報告には、このセッションのテーマに沿って第1は物質の排出ポンプを生成するいわゆる耐性遺伝子あるいはその産物の解析、第2は感受性調節因子ともいえるトランスポーターによる感受性増強や耐性細胞に対するアポトーシス誘導の試みなどに分類されよう。この観点からそれぞれの報告を以下に抄録した。

1) 耐性遺伝子およびその産物

この分野ではMDR1, MRP1 それにBCRPについての報告があった。九州大学の谷口、和田、桑野らは先に急性骨髄性白血病や膀胱がんでMDR1の発現がそのプロモーター領域のメチル化によって制御されていることを発見したが、その発現レベルとの相関については明らかにされていないので、大腸正常組織のMDR1プロモーター領域のメチル化について調べた。その結果、プロモーターが高メチル化の場合はMDR1は低発現であったが、低メチル化ではMDR1は高発現と低発現の双方がみられたという。鹿児島大学の任、秋山ならびに大阪大学大学院の青木、小林らは制癌剤に多剤耐性遺伝子として知られるヒトMRP1の薬剤結合部位の同定をMRP1の輸送機能阻害物質、azido Agosterol (AG-A)を用いて検討し、その結合部位がMRP1の1222番目アミノ酸から1295番目アミノ酸までの領域で1249番目のアルギニンが薬剤結合に必須であることを明らかにした。癌研の三輪、杉本らは耐性因子BCRPの膜貫通領域にあるE446, R482, H630の荷電変異体を作製しマウスPA317細胞に導入し、各種制癌剤耐性に対する影響を調べ

た。その結果、導入細胞は制癌剤 mitoxantrone や adriamycin に対して多様な耐性変化を示し、特にBCRPの膜貫通領域のR482荷電アミノ酸はこれらの制癌剤認識に重要であることを明らかにした。

2) 感受性調節因子

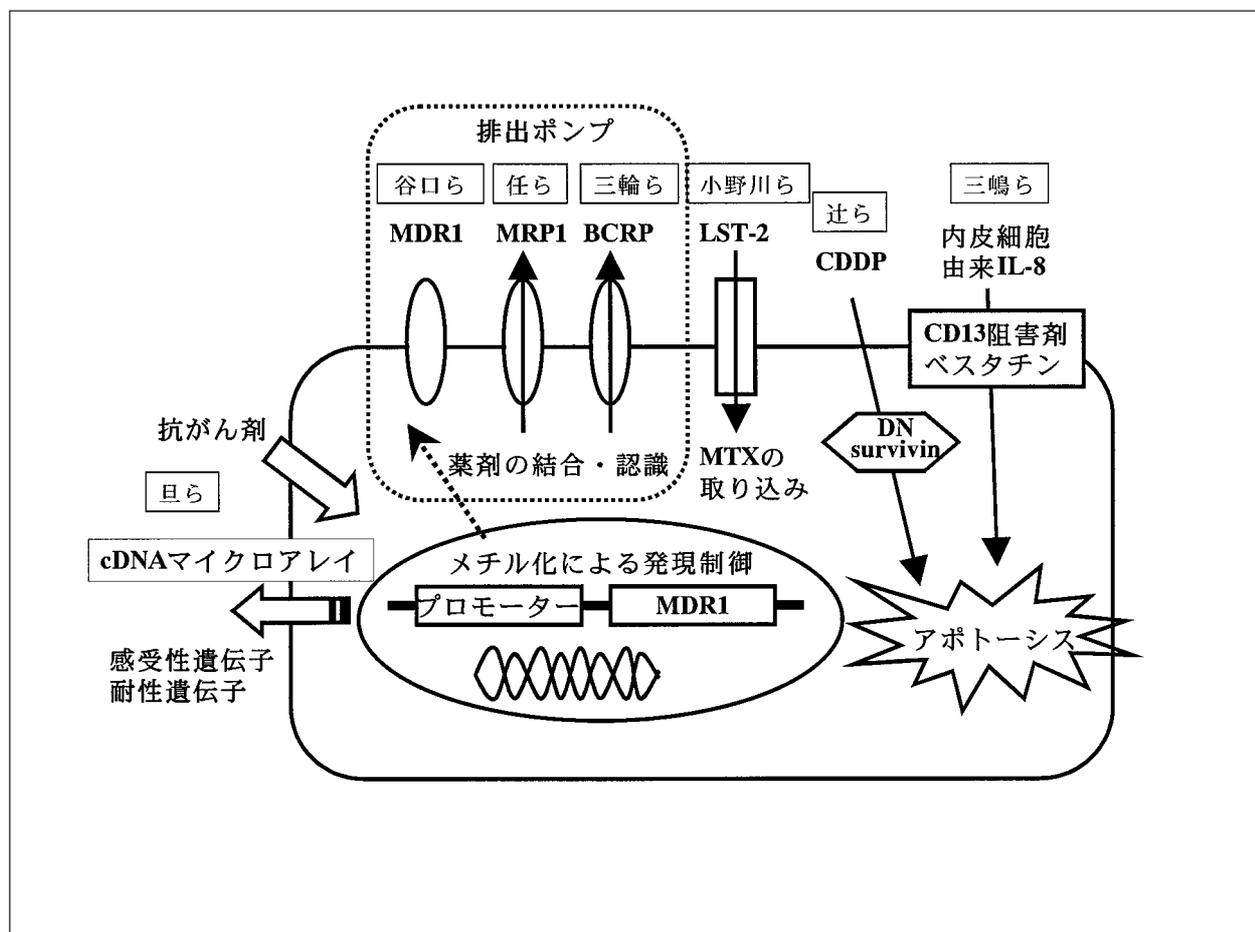
この分野では感受性に関与する各種の因子が報告された。中でも癌研、癌化療センターの旦、山崎、吉田、矢守および東大、中村らによる「ヒト培養がん細胞株を用いた抗がん剤感受性規定遺伝子群の抽出とその実験的検証」という壮大な研究の端緒が報告された。発表時間の5分ではその内容を詳細に述べることは困難であったと推察する。感受性の明らかな39系ヒト細胞株の10,000種の遺伝子発現を解析し、抗がん剤感受性と統計的な相関が認められた55種の遺伝子群を抽出した。さらに、新たな18系の胃がん細胞株の感受性と遺伝子発現を調べ、複数の抗がん剤に強い相関を認めた遺伝子群との相関解析を行ったところ、39系の細胞株と同様に複数の抗がん剤と強い相関を示す遺伝子が存在した。これらの遺伝子は診断のマーカーとして、感受性ならびに耐性標的分子となる可能性があるかもしれない。抗アポトーシス因子 survivin は胎生時の組織を除くと癌組織に高発現しているとされている。札幌医大の辻、渡辺は患者の癌組織では survivin mRNA の発現は非癌組織に比して有意に高値を示し、術後にシスプラチン化学療法を行った症例を低値群と高値群に分けて生存率を検討した結果、高値群では生存率の低下を示したという。wild type survivin を導入した胃がん細胞はシスプラチンに耐性を獲得したが、dom-

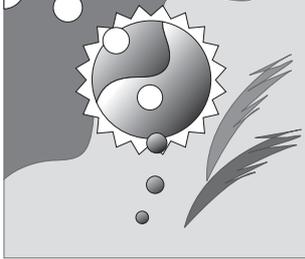
inant negative 遺伝子を導入するとその耐性を解除できることを示した。東北大学の小野川、海野、安部らは既知のLST-1に相同性を有する新規肝特異的アニオントランスポーターLST-2を発見した。LST-2は正常ヒト肝臓の中心静脈周囲の肝細胞類洞側膜に局限して発現しているが、そのmRNAは各種がん細胞に認められるが、非がん部分には認められないという。LST-2を導入した細胞では有機アニオン抗がん剤メトトレキサートの取り込みが増強した。内皮細胞由来IL-8(他のIL-8とアミノ酸残基が異なる)の白血病細胞へのアポトーシス誘導能は膜酵素CD13(アミノペプチダーゼN)によって活性を失う。森永乳業の三嶋および癌研化療センターの畠らはCD13を強制発現させ、IL-8によるアポトーシスに抵抗性を示すK562細胞がアミ

ノペプチダーゼN阻害剤ベスタチンの添加によって感受性を回復することを示した。

3) まとめ

全体にそれぞれの研究はよく進展していると感じられた。各遺伝子ならびにその産物の機構解析が詳らかになると共に、耐性遺伝子とその産物の研究は以前の耐性克服という考え方から診断と個々の患者に対する薬剤の適合を調べる方向に向かっていているようである。これは感受性においても同様で、現在、遺伝子治療は別として、これらの分野で耐性克服剤や感受性増強剤などの分子標的を定めて創薬を考えるのは困難ではなかろうか。それを考えるためにも癌研の旦らの研究の成果がまたれる。





アポトーシス

モデレーター 時野 隆至 (札幌医大・医)
井本 正哉 (慶応大・院・理工)

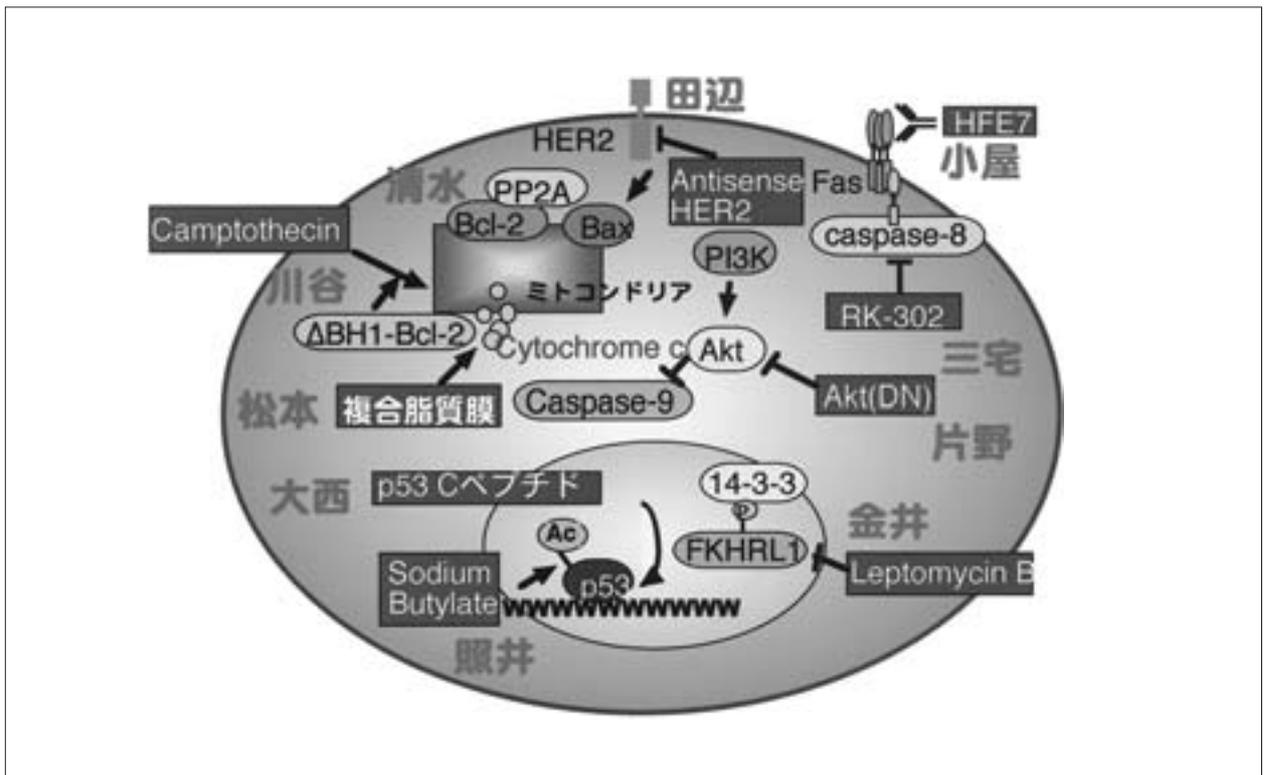
イントロダクション

アポトーシスの分子機構がかなり解明され、アポトーシス誘導および抑制に関与する多くの分子の存在が明らかになってきた。これらのアポトーシス関連分子を標的として、副作用がなく、がん細胞特異的にアポトーシスを誘導できるようながん治療への応用を目指した基礎的研究が発表され、活発な討論がなされた。

発表内容サマリー

札幌医大の照井らは、ヒト胃癌細胞株KATO-IIIに正常型 p53 遺伝子の導入あるいは酪酸ナトリウム(SB)処理では、細胞周期停止のみであるが、両者の併用はアポトーシスを誘導することを示した。

アポトーシス誘導には、この系では少なくとも2カ所のリジン残基 320 と 374 のアセチル化が重要であり、アセチル化に伴い p53 標的遺伝子 PIG3、Noxa が特異的に発現誘導されることを報告した。奈良県立医大の大西らは、変異型 p53 癌細胞に合成 p53C 末端ペプチドを導入によって、X線および熱温誘導アポトーシスが增強されることを報告した。この研究から、変異型 p53 をもつ腫瘍細胞に対する合成シャペロン分子を用いた療法への応用が期待できる。理化学研究所の清水らは、Bcl-2 のリン酸化が抗アポトーシス活性を低下させることに着目し、このリン酸化には ERK と PP2A が関与していることを報告した。Bcl-2 は脱リン酸化により活性化されることから、PP2A が新たながん治療

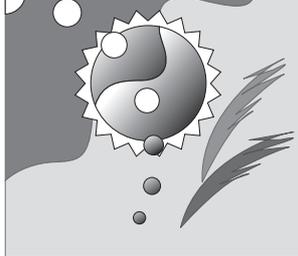


の分子標的になりうる可能性が示唆される。慶應大学の川谷らは、BH1ドメイン欠損Bcl-2(Bcl-2 Δ BH1)による抗癌剤誘導性アポトーシスに対する抑制効果が、薬剤によって異なることを見いだした。カンプトテシン誘導性アポトーシスに対しては促進効果が観察され、ドミナントネガティブ効果を介する経路とそれは別の分子機構があることを明らかにしている。Bcl-2のBH1ドメインに作用する薬剤はカンプトテシンなどの制癌剤の増強活性を示す可能性がある。東京大学の金井らは、アポトーシスを誘導するForkhead転写因子(FKHRL1)が増殖因子刺激による核内でのThr32のリン酸化により14-3-3と結合し、NES依存的に核外輸送されることを報告した。FKHRL1/14-3-3の核移行を調節することで、アポトーシスを制御できる可能性がある。創価大学の安藤らは、Cre-lox系による誘導発現Aktドミナントネガティブ(AktDN)コンストラクトをヒト大腸癌細胞株HT116に導入した。この細胞は、AktDNが発現するとアポトーシスが誘導され、その際、いくつかの既知及び未知遺伝子の発現上昇が観察されることが報告された。これらの遺伝子の機能の解明が待たれる。京都大学の小屋らは肝障害を起こさないヒト化抗Fas抗体HFE7AのATL由来43Tb細胞株に対する抗腫瘍効果の検討を行い、*in vitro*での著しい生存率の低下と、43Tb細胞をマウスに皮下接種すると同時にヒト化HFE7Aを投与することによる腫瘍形成の顕著な抑制効果を報告し、HFE7AのATL治療への応用が期待される。理化学研究所の三宅らはデスレセプター依存的アポトーシス抑制物質RK-302の作用点がDISC内におけるcaspase-8の活性化阻害であることを報告した。RK-302は新しい作用機構を有する低分子阻害剤であり、アポトーシス機構の解析に有用な化合物となると考えられる。広島大学の田辺らは、乳ガンの抗癌剤抵抗性の原因とも考えられているHER-2のアンチセンスをヒト乳ガン細胞株BT474に処理するとHER-2、Bcl-2およびAktなどの生存シグナル分子の発現量が減少し、抗癌剤感受性が上昇したこと、また、*in vivo*においては、HER-2とTXLの腹腔内併用投与によ

り相乗的な腫瘍増殖抑制効果が観察され、HER-2と抗癌剤の併用によりアポトーシス誘導経路の修飾に伴う抗癌剤感受性増強の可能性が報告された。崇城大学の松本らは胆がんモデル動物および再発悪性リンパ腫の患者に治療効果を示す複合脂質膜が、がん細胞膜への融合、蓄積後デスレセプター非依存的なcytochrome cの放出に伴うcaspase-9の活性化を介してアポトーシスを誘導することを報告し、さらに、正常マウスに投与した複合脂質膜は肝臓で代謝され、他の臓器への集積がなかったことを報告し、今後臨床応用が期待される。

まとめ

がん細胞はアポトーシス刺激に対して抵抗性を示すことが知られており、がん治療においてはアポトーシス誘導分子とともに生存シグナル分子ががん治療の分子標的となりうる。本セッションの演題でも、アポトーシス誘導分子としてはp53、Forkhead転写因子、Fas、PP2A、Caspase-8およびCaspase-9が、生存シグナル分子ではAkt、Bcl-2およびHER-2が取り上げられた。また、FasやHER-2を分子標的とした抗Fas抗体やアンチセンスHER-2が動物実験においても有効性を示すことが報告され、注目される。その一方で、p53の下流遺伝子やドミナントネガティブAktにより発現上昇する遺伝子、Bcl-2BH1ドメインとインターラクトする分子などアポトーシスを修飾する新しいがん治療の標的分子の探索に着手する演題も見られ、今後の展開が大いに期待される。



遺伝子治療・分化誘導

モデレーター 平岡 眞寛 (京大・院・医)
濱田 洋文 (札幌医科大・医)

イントロダクション本セクションでは、細胞特異的な遺伝子発現をねらったプロモーターの利用、細胞特異的な遺伝子導入法の開発、新しい分化誘導剤の開発など、種々のアプローチが紹介された。

発表内容サマリー

S8-1 京都大学の曲ら「腫瘍低酸素を標的とした遺伝子治療用ベクターの開発」では、VEGF遺伝子の制御領域から単離したエンハンサーを組み込んだ種々のコンストラクトを作成し、低酸素刺激によって大きく発現増強を示すベクターを開発した。イントロン配列を挿入することで発現がさらに増強することも示された。S8-2 さらに同グループの柴田らは、低酸素応答性発現ベクターを用いて腫瘍内低酸素分画の動体解析を行っている。腫瘍内投与に限らず、全身投与のできるベクターの開発が望まれる。

S8-3 国立がんセンターの上田らはリポソーム化したアデノウイルス DNA-TPC 投与により、腫瘍特異的遺伝子導入を行い、遺伝子発現による腫瘍内の遺伝子発現プロファイリング解析をおこなった。S8-4 都立臨床研の清水らは、Fas を高発現させた腫瘍の Fas で誘導されるアポトーシスの耐性機構をしらべた。Fas 耐性は比較的容易に見つかり、Fas 発現の低下によるものが主であった。

S8-5 大阪府立成人病センターの高橋らは、アクチン結合タンパク質のカルポニン遺伝子のプロモーターに依存性の HSV-1 複製ベクターを用い、がん新生血管を標的とした治療法を開発を行っている。S8-7で信州大学の橋本らは、同じくカルポニン遺伝子に着目した腹膜播種治療の可能性を検

討した。カルポニンを高発現するメラノーマ細胞は腹膜中皮細胞層への浸潤が抑制され、また、同時に増殖も阻害された。

S8-6 癌研の杉本らは、乳がん患者に対してドセタキセルによる化学療法に、MDR1 遺伝子導入自家骨髄細胞移植による骨髄保護を併用し、2001年4月から10月にかけて治療の行われた1症例に関してよい結果が得られたことを報告した。

S8-8 九州大学の有山らはヒト未分化腺癌浮遊細胞株 TAKA-1 を樹立した。この細胞は 5AzadC による脱メチル化処理により、浮遊細胞が付着細胞になった。この細胞株は腺癌の接着や運動に遺伝子のメチル化による制御が関与していることを示し興味深い。

S8-9 埼玉県立がんセンターの石井らは植物再分化ホルモンのサイトカイニンをもちいて、HL60細胞の分化誘導をおこなった。また、サイトカイニンリポシドは強力なアポトーシス誘導剤であった。サイトカイニンによる増殖抑制と分化誘導効果はアデノシンにより相乗的に促進される。アデノシンはサイトカイニンの細胞内への取り込みを促進する。また、サイトカイニンが機能するためにはアデノシンカイネースによりリン酸化され、ヌクレオチドへと代謝される必要がある。

S8-10 住田らは、ジスルフィド結合を有する環状テトラペプチドのヒストンデアセチラーゼ阻害作用を検討した。ホモダイマー、ハイブリッドジスルフィド体は、生体内ではトリコスタチンAに匹敵する強い活性を示した。

まとめ

遺伝子治療の開発に当たっては、腫瘍細胞だけに遺伝子を発現させる遺伝子導入と発現の標的化、さらに腫瘍細胞だけで細胞傷害活性を発揮する特異的な分子標的をねらうこと、この2種類の標的化を組み合わせて、特異性と安全性を高めていく治療法が開発されている。また、がん細胞を強力に傷害しようとする正常細胞への傷害も避けられないため、がん細胞の分化を促進したり、浸潤転移を抑制したりして、がんの悪性度を抑制するアプローチも盛んである。当セクションはそのような様々のアプローチが、萌芽的なものからすでに臨床研究の途上にあるものまで、各段階の報告があって、示唆に富むものであった。このように多方面からの種々の試みが近い将来、実際のがん患者の治療に有益な効果の高い治療法につながってゆくことを期待している。



腫瘍免疫・細胞骨格・その他

モデレーター 珠玖 洋 (三重大・医)
佐藤 昇志 (札幌医科大・医)

当セッションは癌に対する免疫学的治療開発の基礎的、臨床的研究とその他の Biological なアプローチで構成されていた。免疫的アプローチとしては、キラーT細胞エピトープによるペプチドワクチンを目指して、川口らは滑膜肉腫特異的な SYT-SSX 遺伝子産物由来の HLA-A24 拘束性ペプチドを同定した。又廣橋らは幅広い腫瘍での有用性を目指して Survivin 由来の HLA-A24 拘束性ペプチドを報告。又鈴木らは HLA-A24 又は A2 を所有した膵癌患者を対象に複数ペプチドを用いた第一相臨床試験の安全性を報告した。一方、抗体を用いたアプローチとして、丹羽らは抗GD3キメラ抗体/ヒト IL-2 融合体によるマウスメラノーマに対する *in vivo* 効果がNK細胞を含む各種のエフェクター細胞の関与によることを報告した。又 CD26 を標的とした抗体療法の開発を目指して大沼らは、CD26/dipeptidyl peptidase N分子の機能解析を報告した。

一方、これら免疫学的治療へのアプローチとは別に、真野らは、IAP の機能を抑制する細胞膜透過性ペプチドをデザインし、複数の培養細胞株に対する細胞死への影響を報告した。山田らは血管新生阻害薬を創出することを目指し、放線菌および真菌由来の物質が bFGF によるストレスファイバー形成の増強を阻害することを報告。アクチン機能の修飾による血管新生阻害薬への応用を示唆した。多田らは、膀胱腫瘍においてメチル化が再発を伴う症例では50%程度に比して、再発を伴わない症例では10%以下になることを報告。DAP-kinase 遺伝子のメチル化が診断的価値および治療標的になり得る可能性を示した。

セッション全体は、幅広い内容の演題を含んでいたが、討論は活発であり、免疫を含む生物学的アプローチに対する関心の強さを示していた。臨床研究に直結する研究内容も多く、本研究会が昨年熱心にとりあげているトランスレーショナルスタディにすぐ移行するであろうと思われる発表も少なくなかった。今後は、実際そのような臨床研究の進捗状況を提示できる演題が多くなると期待される。そのような本研究会は数多くある癌研究の様々な研究会のなかでも最も充実した、かつ白熱した研究会になることと思われる。

(敬称略)



ポスターセッション 1

転写因子

モデレーター

今井 浩三 (札幌医科大・医・内科学第1)

本セッションでは、主として癌に関連するシスエレメントに直接・間接に結合する蛋白を標的にした治療戦略の試みが発表された。岸川(理化学研究所)らは、近年、細胞癌化との関連が注目されるDNAメチル化酵素のひとつであるDnmt1に着目しその転写調節領域の解析を行った。プロモーター領域の構造からSp1およびSp3が重要であることが推察されていたが、本発表ではそれぞれDnmt1発現に重要であること、また、コアクチベーターとしてp300が関連することを報告した。癌化そのものにDnmt1の重要性がまだ十分あきらかにされていない点が主とした議論であった。田邊(産業医科大学)らはシスプラチン感受性を決める新しい分子標的の同定を目指しdifferential display法を用い、シスプラチンによって誘導される遺伝子群を解析しているが、本発表では転写因子であるATF4がシスプラチン耐性株で発現亢進が認められることを明らかにした。議論はATF4が耐性獲得に直接的な関連があるかどうかを中心に行われた。佐々木(神戸大学)らは低酸素下でのVEGFの発現にHIF1の転写亢進および分解抑制の両者が関連することよりその抑制により血管新生を抑えることを目指しHIFデコイを用いた試みを発表した。リポソーム包埋HIF1デコイは低酸素下のVEGF発現を細胞レベルおよび動物モデルにおいて抑制することを明らかにした。臨床に近い検討であったためデリバリーの問題など実際の臨床応用への問題点が主として議論された。辻江(大阪大学)らは膵癌の増殖抑制を目指し、レチノイドレセプターであるRXR α およびRXR α と二量体を形成するPPAR γ の両者を分子標的とした。RXR α には9cis-RA、またPPAR γ にはTroglitazoneというリガンド

刺激で膵癌細胞株の増殖抑制を検討し、協調的に増殖抑制作用を示すことを報告した。この際、いずれか一方では効果が十分に出ないか、なぜ両者を同時に抑制しなければならないかという点が議論された。金(理化学研究所)らは胚細胞腫であるF9細胞をレチノイン酸で刺激し分化誘導を行う際の機構についてきわめて詳細な検討を行って報告した。すでにc-junの転写活性化にはATF2およびp300が協調的に作用することが明らかになっていたが、本研究ではAP1のリプレッサーであるJDP2およびp300が強調し、かつHDAC3をリクルートすることによってレチノイン酸による分化誘導を抑制することを示した。さらに、JDP2/HDAC3複合体はp300複合体に代わって、レチノイン酸処理後24時間からc-junプロモーターのDRE (differentiation response element) に結合しヒストン脱アセチル化によりクロマチン構造を変化させることを示した。すなわち、c-junプロモーターはHDACおよびHATによりコントロールされていることが明らかにされた。JDP2の分子標的になる可能性はしめされたが、腫瘍における発現が明らかでなく、分子標的への可能性について主として議論された。最後に星野(東京大学)らは、新しいtranscription labeling法について報告した。対象にしたのはHDAC4とBTBドメインを持つ転写抑制因子であるBach2で。これらの過剰発現系の細胞を用いている。この細胞においてはLMB刺激あるいはSMARTを共発現させることにより核に集積されること、同一のfociに認められることが示された。比較的新しい手法を用いた検討であるので、結果の妥当性が主な議論であった。全体的には転写因子を標的とした治療法はいろいろな分子が対象となることは明らかになっているものの、ほとんどは*in vitro*の検討段階であり、動物実験まで行われているものはごく一部である。治療標的としては十分に期待されるだけに、今後も治療に向けた取り組みをすべきと思われた。



ポスターセッション2

シグナル伝達・ホルモン・テロメラーゼ

モデレーター

渡辺 直樹 (札幌医科大・臨床検査)

P2-1: 澤藤(慶應大学)らは、アミノペプチダーゼ阻害剤が、STI571耐性のCML細胞株K562に対しても、アポトーシスの誘導を介して細胞増殖抑制効果を発揮することを見出し、補助療法としての有用性を示唆した。しかし、K562およびSTI571耐性K562細胞に対する反応性が、アミノペプチダーゼ間で異なることから、その作用機序を中心に議論が行われた。

P2-2: 秋元(群馬大学)らは、HSP90シャペロンコンプレックスを阻害するRadicicolが、放射線増感作用を発揮することを、p53のstatusが異なる5つの細胞株を用いて報告した。ただし、変異型p53を導入したSAS/mp53細胞に関しては、放射線単独では認められないアポトーシスがRadicicolの併用で誘導されており、その機序に質問が集中した。

P2-3: 古田(名古屋大学)らは、シスプラチンおよび6種類のプラチナ錯体(compound A～E)について、テロメラーゼ活性に対する阻害効果をTRAP assayで解析し、compound Eが最もその作用が強かったことを報告した。さらに、compound E含有培地で肝癌細胞Hep G2を培養すると、テロメア長が短縮することも確認した。Compound Eがテロメラーゼ活性を阻害する機序の解明が、今後の課題である。

P2-4: 上村(横浜市大)らは、植物エストロゲンであるゲニステインが、テロメラーゼ活性を規定しているhTERT遺伝子の発現を低下させ、結果的に前立腺癌細胞の増殖を抑制することを示した。さらに、ゲニステインがc-myc mRNAの発現も抑制することを明らかにした。しかし、hTERT遺伝子のプロモーター領域にはエストロゲンレセプターのbinding motifがあり、そのup-regulationに関わっ

ていることが知られている。そのため、ゲニステインがhTERT遺伝子の発現を低下させる機序に関し、より詳細な解明が待たれる。

P2-5: 鶴谷(長崎大学)らは、histone diacetylase (HDAC)阻害剤(FK228)が肺小細胞癌(SCLC)におけるhTERT mRNAの発現を低下させ、増殖抑制効果を発揮することを明らかにした。しかし、正常細胞をHDAC阻害剤で処理すると、Sp-1の活性化が起こり、hTERT mRNAの発現が増強することが報告されている。この細胞間差に関する機序の解明が、今後の課題である。



ポスターセッション3

耐性因子・感受性因子

モデレーター

植田 和光 (京大・院・農)

サマリー

ポスターセッション3「耐性因子、感受性因子」では、7題の発表があった。まず最初の4題はABCタンパク質に関する発表であった。吉川(明治薬科大学)らは、14種の新規CPT誘導体のBCRP(ABCG2)過剰発現細胞株に対する有効性の検討と、膜小胞を用いた輸送実験を行った。その結果、極性の低い基をもったCPT誘導体はSN-38よりもBCRPの基質になりやすく、BCRP過剰発現細胞株に対して有効であることが明らかになった。新規トポI阻害剤開発に役立つものと期待される。鈴木(明治薬科大学)らは、ATPase活性を指標としたGS-Xポンプの探索を試み、肺癌細胞の一部にGS-Ptによって活性が増強されるATPaseが存在する可能性を示唆した。今野(九大院・医・医化学)は、MRP1/MRP2キメラ蛋白質を作成し局在および抗癌剤認識の特異性を担うドメインの特定を試みた。その結果、MRP1およびMRP2のC末端領域が細胞膜局在に重要であることが明らかになった。また、ビンクリスチン感受性を検討した結果、MRP2の第2膜貫通領域が抗癌剤認識に重要と考えられた。横溝ら(九大院・医・医化学)は、45人の膀胱癌患者を対象に、臨床経過とともにMDR1、MRP1、MRP2、MRP3のmRNAレベルがどのように変化するかを調べた。その結果、これらABCタンパク質遺伝子の発現レベルが、膀胱注入療法後再発腫瘍および全身化学療法残存腫瘍において初発未治療腫瘍に比べて増加傾向を示すことが明らかになった。耐性克服剤の効果の検討など今後の展開が期待される。

続いて矢守(癌研・癌化療セ)の研究グループからcDNAマイクロアレイ法を用いた遺伝子発現プ

ロファイルと抗がん剤感受性の相関解析に関して3題の発表があった(中津ら、中村ら、吉田ら)。抗がん剤感受性を予測あるいは規定する遺伝子を解析するためのモデルとして臓器別ヒトがん細胞パネル(乳がん10系、胃がん20系、および肝がん12系;計42系)が樹立され、63種の抗がん剤に対する感受性と遺伝子発現が調べられた。その結果、1)がん細胞42系は各々異なる薬剤感受性を示し個性のあることが判った。2)調べた3537遺伝子のうち少なくとも一つの細胞株で発現していた遺伝子数は、乳がん2011、肝がん2374および胃がん1770であった。遺伝子発現データによるクラスター分析の結果、がん細胞株は由来臓器別にクラスター化した。3)5-FU、MMC、CDDP、Taxol等の抗がん剤と有意な相関を示す遺伝子、一方、同一がん種内においてのみ抗がん剤感受性と相関する遺伝子が見られた。今後の検証作業が必要だが、これらの知見は抗がん剤感受性の予測に有用と期待される。本セッションでは、今後の展開が期待できる発表が多く、熱心な質疑応答が予定時間いっぱい続けられた。



ポスターセッション4

転移・浸潤・遺伝子治療

モデレーター

吉松 賢太郎 (エーザイ (株))

本セッションでは、転移および浸潤に関わる分子の制御、肝細胞癌化に伴う cadherin superfamily の発現変化、子宮内膜癌化に伴う cyclin D の発現変化を基にした治療への応用の基礎検討、人為的な遺伝子発現調節を目指した3本鎖DNA形成能を有する人工分子の開発、短期間に目的とするヒト型抗体を取得出来る一本鎖抗体ライブラリーの構築、と多岐に渡る内容の発表が行われた。

河野ら(長崎大)は植物ポリフェノール化合物群の MMP-2/9 阻害活性の構造活性相関の解析を行い、エピガロカテニンより強力なMMP-2/9阻害活性を有し、HT1080のMatrigel浸潤を抑制する新規化合物の報告を、連ら(産医大)はアデノウイルスベクターを用いて可溶性CD44および可溶性TGF β 受容体を *in vivo* で過剰発現させることにより、原発巣の増殖抑制効果、肺および肝転移抑制効果が得られること、そしてその効果は浸潤抑制作用、血管新生抑制作用に基づくことを報告した。

太田ら(大阪大)はcadherin superfamilyのprotocadherinLKCがE-cadherinと同様に肝細胞癌の分化度やstageによりその発現が変化するが、E-cadherinとはその発現部位が異なることより肝細胞癌の進展に異なる役割を有する可能性を示唆する結果を、加藤ら(九州大)は子宮内膜癌化に伴う cyclin D1、D2、D3 の発現パターンの検討から、癌化に伴い cyclin D1特異的な発現がみられることを見出すとともに、cyclin D1発現抑制により子宮内膜癌細胞の細胞死が誘導されることを報告した。

谷口ら(九州大)は中性条件下でも安定で塩基配列選択的に3本鎖DNAを形成できる新規人工分子の開発を行い、人為的な遺伝子発現制御への展開が期待される結果を報告した。

高柳ら(慶応大)は安定でレパートリー数の多いファージ提示型ヒト型一本鎖抗体ライブラリーの作製システムを開発し、高い確率で特定の抗原に対するヒト型抗体の短期間での作製を可能とし、癌の診断、治療薬開発への応用が期待される。

こうした新しい知見が、がん分子標的治療に向けての基礎研究および応用研究へさらに展開されることを期待する。



ポスターセッション5

アポトーシス、分化誘導

モデレーター

秋永 士朗 (協和発酵)

大阪大の青木らは海洋生物成分から慢性骨髄性白血病細胞株 K562 細胞を赤芽球系に分化誘導する化合物を探索し、数種のセスタテルペン化合物を単離した(P5-1)。中でも最強の活性を示すPHC-3は100 ng/mlの濃度で赤芽球系マーカー Glycophorin Aの発現上昇およびG1期停止作用を示す。今後、この分野で注目されている新薬 Gleevec(Bcr-abl チロシンキナーゼ阻害剤)との差別化研究が重要である。

東北大の藤原らは真菌よりマウス白血病 L1210 細胞にアポトーシスを誘導する化合物を探索し、デプシペプチド性化合物 IC101 を見出し、そのメカニズムを検討した(P5-3)。IC101はL1210細胞において AKT の脱リン酸化と JNK のリン酸化を誘導したが、興味深いことにIC101はAKTとHSP90との会合を阻止し、その作用にはHSP90のチロシンリン酸化の低下が関与していた。以上より、IC101はゲルダナマイシン等の既存のHSP90阻害剤とは異なる新規なHSP90機能阻害剤である可能性が考えられ、今後の検討が期待される。

北大の森田らは植物由来のチューブリン重合阻害物質のスクリーニングを実施し、ヒユ科ノゲイトウの種子から既存のチューブリン重合阻害剤 Vincristine と同等の活性を有する二環性環状ペプチド Moridin および Celogentin A-C を単離した。今後の抗癌活性評価、チューブリン上の結合部位解析などの評価が期待される。

九大の児玉らは海綿由来の新規ステロールアルデヒド化合物 Orostanal が種々の癌細胞でアポトーシスを誘導し、その作用にはアポトーシス実行に重要な分子 Apaf-1 が関与しないことを見出した(P5-4)。臨床的にも Apaf-1 欠損癌細胞が報告され

ており、Translational researchが重要であろう。創価大の勝木からは既存の TOPO1 阻害剤カンプトテシンと異なり、Cleavable complex を安定化しないタイプの新規TOPO1阻害剤を報告し、今後の詳細な作用点解析に期待が持たれる(P5-2)。札幌医大の森本らはオステオポンチン遺伝子がp53の標的遺伝子であることを新たに見出し、オステオポンチンによる細胞性免疫応答と p53 の関連に注目している(P5-5)。

以上のようにこのセッションでは若手の研究者による新たな研究の芽が多数報告されており、これらの若い芽が将来、がんの新規分子標的治療薬剤へと結びつくことを切望するものである。



ポスターセッション6

腫瘍免疫・血管新生

モデレーター

小野 真弓 (九大・院・医)

南らは樹状細胞(DCs)が抗腫瘍免疫に重要な役割をしていること、および肺癌組織において VEGF 産生細胞数と DCs 数が逆相関していることに注目して、DCs に VEGF 受容体の Flt-1 の細胞外ドメインをアデノウイルスに挿入したものを感染させ VEGF による MHC の発現や T 細胞増殖能の抑制を中和した。このことより Flt-1 導入 DCs の肺癌組織内における抗腫瘍免疫をひき起こす可能性が示唆された。

青塚らは血管内皮細胞表面に発現しているアミノペプチダーゼ N/CD13 の阻害剤であるベスタチンが *in vitro* の HUVEC やマウス肝類同壁内皮細胞の管腔形成を抑制し、*in vivo* のマウス背部皮下法を用いた血管新生の抑制やマウスモデルでの腫瘍体積増加の抑制を示した。アミノペプチダーゼ N/CD13 の血管新生の関与と標的薬剤による抗腫瘍および抗転移効果が報告された。

後東らは細胞骨格を構成する tubulin を標的にした抗血管新生効果を示す低分子薬剤の ZD6126 の抗転移効果の検討をおこなった。ZD6126 の投与はマウス肺転移モデル系での肺転移結節数には差がなく肺重量の減少を認め、腫瘍血管内皮細胞のより選択的な増殖阻害を示すことにより腫瘍細胞のアポトーシスを誘導すると考えられる。増殖阻害の選択性に関する詳細なメカニズムは不明であるが肺転移形成抑制のみならず既存の転移巣に対する有効性が示された。

遠藤らはオゾニド構造を有する一連の環状過酸化化合物が u-PA 産生阻害作用、血管新生阻害作用、転移抑制作用を示すことを報告した。特にアセナフチレン系オゾニド化合物のひとつの ANO-2 は uPA 産生阻害作用とカテプシン B 活性阻害作用

の2つを有し、CAM法における血管新生阻害活性とマウス肺転移モデル系での転移抑制作用を示した。今後このことより新規オゾニド化合物の抗腫瘍効果の検討が期待される。

理研のグループにより HUVEC の増殖および遊走阻害を示す血管新生阻害剤のスクリーニングの結果が報告された。掛谷らは糸状菌より増殖阻害を示す RK-805 を単離し、これが fumagillin の構造類似性をもつことから MetAP-2 (methionine aminopeptidase-2) を選択的に抑制するを明らかにした。また VEGF による遊走阻害を示す化合物として azaspirene, asperamide AC, epoxyquinol A を見出した。小野瀬らは放線菌 *Nocardia* sp. RY97-56 の産生する物質としてアグリコン部分に 16 員環マクロライド構造をもつ PC766 類を VEGF 誘導の遊走阻害物質として単離した。PC766 類は bafilomycin A1 と同様に V-ATPase (vacuolar ATPase) が標的のひとつとして考えられ、血管内皮細胞の遊走における V-ATPase の関与が示唆される。ただ遊走実験条件における増殖抑制との比較検討が望まれる。

がん分子標的治療研究会設立趣意書

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

文部省がん重点領域研究では、「癌化学療法の分子標的」と題したワークショップを過去3回開催し、各方面の研究者に理解を求めると共にこの新しい分野への参加を呼びかけてまいりました。その結果、多くの反響と賛同が得られ、過去3回の会を成功裡に行えましたことはご存知の通りであります。今回この会を独立した研究会とし、さらに発展させよう構想が生まれました。

「がん分子標的治療研究会」設立の趣旨は、分子標的治療によるがんの治療をめざし、有望な分子標的として何を選択し、いかに治療へ応用するかについて、基礎および臨床の第一線の研究者が情報交換と討論をする場を提供すること、そして胎動期にある分子標的治療を大きく発展させることであります。分子標的研究の対象は、がん遺伝子産物・シグナル伝達系・増殖因子/サイトカイン・転写因子・DNA複製/修復・細胞周期・細胞形態形成・薬剤感受性/耐性因子・膜酵素・転移・免疫・分化・アポトーシスなど多岐にわたり、さらに遺伝子治療も分子標的研究の延長上にあるといえます。分子標的治療を志向する上で、広範な基礎研究の活性化、先端的研究成果の確認と整理、臨床応用上の問題点の検討などが必須であり、それには基礎および臨床研究者、さらには企業において直接研究開発に携わっている研究者の緊密な連携が不可欠であります。種々の領域の研究者が「がんの分子標的治療を発展させる」というコンセンサスのもとに、一つの土俵上で率直に議論を重ね、国際的に評価されるような研究成果をまとめる努力をすることは、がん化学療法に新しい道を開くことになりその将来にとって極めて意義深いことと存じます。

以上、がん分子標的治療研究会設立の趣旨にご賛同いただき、各方面のご理解とご協力をお願い申し上げます。

平成8年7月吉日

「がん分子標的治療研究会」設立発起人

石 塚 雅 章	杉 本 芳 一
今 井 浩 三	曾 根 三 郎
上 田 龍 三	鶴 尾 隆
上 原 至 雅	内 藤 幹 彦
梅 沢 一 夫	松 田 彰
桑 野 信 彦	矢 守 隆 夫
西 條 長 宏	吉 田 輝 彦

がん分子標的治療研究会 役員

顧問

加藤 隆一 (慶応大医)	高久 史磨 (自治医大)	豊島 聰 (医薬品審査センター)
北川 知行 (癌研)	高橋 利忠 (愛知がんセンター)	橋本 嘉幸 (共立薬大)
菅野 晴夫 (癌研)	竹内 富雄 (微化研)	浜岡 利之 (阪大医)
杉村 隆 (国立がんセンター)	寺田 雅昭 (国立がんセンター)	村松 正実 (埼玉医大)

幹事

秋永 士朗 (協和発酵工業)	桑野 信彦 (九大院医)	新津洋司郎 (札幌医大)
秋山 伸一 (鹿児島大医)	西條 長宏 (国立がんセンター)	畠 清彦 (癌研)
石塚 雅章 (微化研)	島田 安博 (国立がんセンター)	平岡 真寛 (京大院医)
今井 浩三 (札幌医大)	杉本 芳一 (癌研)	藤原 康弘 (国立がんセンター)
上田 龍三 (名市大医)	杉本 芳一 (大鵬薬品)	松田 彰 (北大院薬)
上原 至雅 (国立感染症研)	曾根 三郎 (徳島大医)	矢守 隆夫 (癌研)
梅澤 一夫 (慶応大理工)	鶴尾 隆 (東大分生研)	吉田 輝彦 (国立がんセンター)
長田 裕之 (理研)	内藤 幹彦 (東大分生研)	吉松賢太郎 (エーザイ)
金丸龍之介 (東北大加齢研)	中村 祐輔 (東大医科研)	

世話人

秋山 徹 (東大分生研)	佐々木琢磨 (金沢大がん研)	橋本 祐一 (東大分生研)
浅野 茂隆 (東大医科研)	佐藤 昇志 (札幌医大)	花岡 文雄 (阪大細生工セ)
安藤 俊夫 (創価大)	佐藤 靖史 (東北大加齢研)	浜田 洋文 (札幌医大)
石川 冬木 (東工大生命理工)	珠玖 洋 (三重大医)	早川 洋一 (東大分生研)
井出 利憲 (広島大医)	渋谷 正史 (東大医科研)	平井 久丸 (東大医)
井本 正哉 (慶応大理工)	島田 隆 (日本医大)	伏谷 伸宏 (東大院農)
入村 達郎 (東大院薬)	清水 信義 (慶応大医)	本間 良夫 (埼玉がんセンター)
植田 和光 (京大院農)	首藤 紘一 (国立衛研)	前田 浩 (熊本大医)
及川 勉 (都臨床研)	杉山 雄一 (東大薬)	前原 喜彦 (九大院医)
大泉 康 (東北大院薬)	清木 元治 (東大医科研)	松島 綱治 (東大医)
大野 典也 (慈恵医大)	瀬戸 治男 (東京農大)	宮坂 昌之 (阪大医)
岡田 全司 (近畿中央病院)	瀬戸 加大 (愛知がんセンター)	宮崎 香 (横浜市大木原研)
小沢 敬也 (自治医大)	高井 義美 (阪大院医)	宮島 篤 (東大分生研)
小俣 政男 (東大医)	田中 啓二 (都臨床研)	宮園 浩平 (東大院医)
河野 公俊 (産業医大)	谷口 維紹 (東大院医)	八木田秀雄 (順天堂大医)
河野 通明 (長崎大薬)	谷口 克 (千葉大院医)	山添 康 (東北大院薬)
小林 淳一 (北大薬)	田沼 靖一 (東京理科大薬)	山本 雅 (東大医科研)
小宮山寛機 (北里研)	辻本 賀英 (阪大医)	吉田 純 (名大院医)
済木 育夫 (富山医薬大)	戸井 雅和 (都立駒込病院)	吉田 稔 (東大院農)
斎藤 泉 (東大医科研)	中村 敏一 (阪大医)	米原 伸 (京大ウイルス研)
酒井 敏行 (京都府立医大)	永沼 章 (東北大院薬)	綿矢 有佑 (岡山大薬)
阪口 薫雄 (熊本大医)	西山 正彦 (広島大原医研)	
崎山 樹 (千葉がんセンター)	野田 哲生 (東北大医)	

がん分子標的治療研究会会則

第1条 (名称)

本会は、「がん分子標的治療研究会」と称する。
英文名は、"The Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer" とする。

第2条 (事務局)

本会の事務局は、東京都豊島区上池袋 1-37-1 財団法人癌研究会癌化学療法センター
(TEL: 03-3918-0111 内線4311, FAX: 03-3917-7564) 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、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、学術研究会を年に1回をめぐりに開催する。学術研究会では、がん分子標的治療に関する研究内容の発表および討議、臨床応用への可能性の検討を行なう。そのほか、本会の目的達成に必要な事業を行なう。

第5条 (会員構成)

本会の会員は本会の目的、事業に賛同し、所定の手続きを行った個人（学生を含む）または法人（法人格のない団体を含む）をもって構成し、その名を会員名簿に記載する。

第6条 (法人会員)

1. 法人会員は、代表者1名を決め事務局に届け出なければならない。
2. 法人会員である法人に所属する者は、代表者を含め20人まで本会の事業に参加できる。この場合の個人は年会費を納めなくて良い。

第7条 (役員)

1. 本会には、次の役員を置く。
会 長 1名
次期会長 1名
顧 問 数名
幹 事 若干名
世 話 人 100名前後
2. 会長は、本会を総括し、幹事会ならびに総会では議長となる。次期会長は、会長不在の場合等その必要のある場合には、会長の職務を代行する。
3. 顧問は、本会の基本的な運営方針に意見を述べ、もしくは助言を行なう。
4. 幹事は、幹事会を構成し、学術研究会をはじめとする本会の事業の運営方針を立案し、これを推進する。会の効率よい運営のため、総務幹事1名および本部幹事1～2名を置くこととする。
5. 世話人は、幹事会の活動を補佐する。
6. 上記役員のほか、本会の事業推進に必要な役職分担者若干名を置く。

第8条 (役員を選任および任期)

会長および次期会長は、幹事の互選により選出されるものとし、その任期は1年とする。顧問、幹事および世話人は、幹事会の推薦により選任されるものとし、その任期は3年とするが、再任は妨げない。

第9条 (会費)

会員は細則に定める会費(年会費、学術研究会参加費等)を納める。会費は、主として本会の運営に充当されるものとする。なお、会費は、幹事会で議決し、総会の承認により決定する。

第10条 (総会)

本会の総会は学術研究会の期間中に開催し、事業、会計、会則の改正等を定例議事とし、その他、会務の立案、執行に関する重要事項を審議する。

第11条 (会計年度)

本会の会計年度は1月1日より12月31日までの1カ年とする。

第12条 (会則の改正)

1. 本会の会則の改正は、幹事会の議決とその後開催される総会の承認に基づいて行われる。
2. 細則は幹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 (会の存続)

本会の存続は、幹事会が3年ごとに討議する。幹事会が、必要と認めれば本会は存続するものとする。本会の終了は、幹事会がこれを議決し、その後開催される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、幹事会が行なう。

第3条 会則第9条に定める年会費、学術研究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。
2. 学術集会参加費 会員 5,000円、ただし、学生会員は3,000円とする。
非会員 10,000円とする。
3. 学生会員資格は1年限りとし、継続はできない。ただし、再入会は妨げない。
4. 年会費を継続して2年滞納した会員(学生会員を除く)は、自動的に退会とする。

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、個人会員は当研究役員(顧問、幹事、世話人)1名の推薦、学生会員は指導教官の推薦を必要とする。最終的な入会は幹事会の承認により決定する。

がん分子標的治療研究会研究奨励賞募集要項

規定（抜粋）

I. 総則

1. がん分子標的治療研究会に研究奨励賞をもうける。
2. 本賞は優れた研究業績を発表した本研究会会員若干名に対して、選考の上、本研究会総会において授与する。
3. 本賞は賞状ならびに賞金（奨励研究費）をもってこれにあて、一度限りの受賞とする。

II. 選考

4. 受賞候補業績の範囲は、原則として本会会員が日本国内で行った研究を、本研究会において発表したものとする。
5. 受賞候補業績は、将来の発展が期待される若手研究者（応募年度の4月1日現在40歳を超えないこと）によるものとする。
6. 受賞候補業績の推薦者は、本研究会の幹事、または、世話人とする。
推薦者は候補者を1名だけ推薦できる。
7. 受賞者は、がん分子標的治療研究会研究奨励賞選考委員会（以下単に選考委員会という）において選考され、幹事会において受賞者が決定される。
8. 選考委員会は、会長、次期会長、総務幹事、および幹事の互選により選任される委員3名、総計6名をもって構成され、委員長は会長があたる。
9. 研究奨励賞受賞者は単年度2名程度を原則とする。
10. 研究奨励賞の賞金（奨励研究費）は1件20万円とする。
11. 選考委員が直接管轄するもの（例えば、大学にあっては同一の講座を意味する）が受賞候補者となった場合は、当該選考委員はその受賞候補者の選考には参加できない。

III. 付則

12. 本申し合わせは1999年6月4日より実施する。本申し合わせの改訂には幹事会の議を経るものとする。

応募概要

1. 応募締切：2003年2月28日（当日消印有効）
2. 研究会総会において受賞者を発表、授賞式を行います。
3. 問合せ先：

〒170-8455 東京都豊島区上池袋1-37-1
（財）癌研究会癌化学療法センター内
がん分子標的治療研究会事務局

がん分子標的治療研究会

個人会員・学生会員 入会申込書

申込年月日： 年 月 日

入会申込み要領

1. この申込書に必要事項をご記入及び該当する事項に○を付け、下記あて郵便もしくはFAXにてお送り下さい。
2. 個人会員は当研究会役員(顧問、幹事、世話人)1名の、学生会員は指導教官の推薦文、署名、捺印が必要です。
3. 入会申込書受領後2週間前後で会費請求書を発行しますので、最寄りの郵便局または銀行よりお振込下さい。
4. 会費は個人会員5,000円、学生会員2,000円です。
(本会の会計年度は1月～12月です。)

(入会申込書送付先) 〒113-8622 東京都文京区本駒込5-16-9

財団法人 日本学会事務センター・会員業務部

TEL:03-5814-5810 FAX:03-5814-5825

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

	姓	名	学位
氏名			
	Family Name	First Name	専門分野
英文			
所属機関			TEL
			FAX
所属機関住所	〒		E-mail
推薦人	自署		
推薦文			

がん分子標的治療研究会

法人会員 入会申込書

申込年月日： 年 月 日

入会申込み要領

1. この申込書に必要事項をご記入いただき、下記あて郵便もしくはFAXにてお送り下さい。
2. 入会申込書受領後2週間前後で会費請求書を発行しますので、最寄りの郵便局または銀行よりお振込下さい。
3. 会費は200,000円です。（本会の会計年度は1月～12月です。）

（入会申込書送付先）〒113-8622 東京都文京区本駒込5-16-9
財団法人 日本学会事務センター・会員業務部
TEL:03-5814-5810 FAX:03-5814-5825

当社は、「がん分子標的治療研究会」に法人会員として参加致します。

貴社名			
部 課 名			
住 所 〒			TEL
			FAX
			E-mail
代表者氏名	姓	名	学位
	Family Name	First Name	専門分野
英文表記			

代表者を含めて20名の方のお名前をお届けください。（別紙）

住所、電話などが代表者と異なる場合には、別紙にリストを作成してください。

	姓 Family Name	名 First Name	学位 E-mail Address	専門分野
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				

代表者以外の方のお名前は後日お届けいただいても結構です。

目次

がん分子標的治療研究会Information	1
第7回がん分子標的治療研究会総会 開催のお知らせ	3
2002年度分子標的研究奨励賞授与される	4
第6回がん分子標的治療研究会総会を終えて	7
第6回総会報告	
発表演題名一覧	9
サマリー	
会長講演「大腸がんの化学予防」	15
特別講演「Edward A. Sausille博士 (Development Therapeutics Prigram, National Cancer Unstitute, USA) の特別講演についてのまとめ」	18
Symposium 1 ゲノム医学の分子標的治療への応用	20
Panel Discussion Translational Researchの現状と今後の方向性	22
Session 1 シグナル伝達系	25
Session 2 増殖因子・ホルモン・受容体・転写因子	27
Session 3 テロメア・テロメラーゼ・細胞周期・DNA複製	30
Session 4 転移・浸潤	32
Session 5 薬剤耐性・感受性1	35
Session 6 薬剤耐性・感受性2	37
Session 7 アポトーシス	39
Session 8 遺伝子治療・分化誘導	41
Session 9 腫瘍免疫・細胞骨格・その他	43
ポスターセッション	44
がん分子標的治療研究会設立趣意書	50
がん分子標的治療研究会 役員	51
がん分子標的治療研究会 会則	52
研究奨励賞募集要項	54
入会申込書 (個人会員・学生会員)	55
入会申込書 (法人会員)	56