

JAMTTC News Letter

No.18-2 Sept. 2014

トピックス (P3参照)

1. 第19回学術集会は松山市で
2. 平成26年度研究奨励賞を募集します

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

日本がん分子標的治療学会

Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer

がん分子標的治療の新たな展開に向けて（宮園 浩平）	1
日本がん分子標的治療学会Information	2
第19回日本がん分子標的治療学会学術集会開催のお知らせ（今村 健志）	3
ニュース：承認された分子標的抗がん剤一覧 2014（水上 民夫）	4
平成25年度 鶴尾 隆賞を受賞して（矢野 聖二）	6
平成24年度研究奨励賞授与される	7
第18回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて（石岡 千加史）	12
第17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	13
サマリー	
基調講演 1 がん幹細胞を標的とした治療戦略	26
基調講演 2 東北メディカル・メガバンク事業の目標と進捗状況	28
Year in Review 1 PI3K 経路阻害薬	30
Year in Review 2 軟部肉腫、消化管間質腫瘍（GIST）、神経内分泌腫瘍（NET）に対する分子標的薬	31
Year in Review 3 エピジェネティクスを標的にする治療法	32
Year in Review 4 次世代チロシンキナーゼ阻害剤による耐性克服戦略	34
Year in Review 5 分子標的薬だけの慢性骨髄性白血病の完治の可能性	35
Year in Review 6 PARP阻害剤をめぐる最近の話題	36
シンポジウム 1 がんゲノム解析研究の成果と臨床応用	37
シンポジウム 2 代謝異常と微小環境を標的とした分子治療薬	40
シンポジウム 3 分子標的薬の耐性機序解明とその克服	42
シンポジウム 4 がん免疫療法の臨床開発	44
特別シンポジウム キャンサーバイオバンク	48
ワークショップ 1 微小環境	50
ワークショップ 2 ケミカルバイオロジー1	52
ワークショップ 3 新規分子標的治療薬1	54
ワークショップ 4 新規分子標的治療薬2	56
ワークショップ 5 バイオマーカー1	58
ワークショップ 6 細胞死～アポトーシス・オートファジー～	60
ワークショップ 7 がんエピゲノム	62
ワークショップ 8 新規分子標的治療薬3	64
ワークショップ 9 血管新生・低酸素	66
ワークショップ10 がん幹細胞	68
ワークショップ11 バイオマーカー2	69
ワークショップ12 転移・浸潤1	70
ワークショップ13 転移・浸潤2	72
ワークショップ14 ケミカルバイオロジー2	74
ワークショップ15 耐性メカニズム	76
優秀演題賞	78
若手優秀演題賞	85
設立趣意書（がん分子標的治療研究会）	92
日本がん分子標的治療学会 役員	93
日本がん分子標的治療学会 会則	96

会員状況

（2014年6月25日現在）

名誉会員：	16名	
個人会員：	834名	
学生会員：	146名	
法人会員：	21社	（登録会員 310名）
合計	1,306名	

がん分子標的治療の新たな展開に向けて

理事長 宮園 浩平

東京大学大学院医学系研究科 分子病理学分野

平成24年7月より理事長を拝命し2年が経ちました。幸い、毎年6月に行われる学術集会、1月に開催されるTRワークショップともに多くの参加者を集めて順調に開催されており、皆様のご協力に心より感謝いたします。日本がん分子標的治療学会はがん分子標的治療研究会として平成9年に第1回総会を開催し、平成20年に日本がん分子標的治療学会となりました。初代理事長の鶴尾 隆博士はがん分子標的治療研究会の設立当初から卓越したリーダーシップを発揮され、日本がん分子標的治療学会となった後も陣頭に立って学会の発展に尽力されたことは皆様ご存知の通りです。鶴尾先生が平成20年12月16日にご逝去されてすでに5年以上がたちましたが、第2代理事長の曾根三郎博士ほか皆様のご尽力によって、本学会は順調に発展し、現在に至っています。

平成26年6月25日～27日に仙台市情報産業プラザおよびホテルメトロポリタンで石岡千加史会長のもとで開催された第18回学術集会は、180以上の演題、650名を超える参加者を集め盛会のうちに終了しました。今年の学術集会は石岡会長のリーダーシップのもと、最近明らかになってきたがんの多様性に対する治療法の開発などを中心にテーマが企画されました。学術集会では最近の重要なトピックについて情報交換を行いつつ、今後の我が国のがん治療の在り方についても深い議論をしていただきました。6月28日には市民公開講座を開催し180名の参加者を集め、成功裡に終了しました。この場を借りて石岡会長はじめ皆様に、あらためてお礼を申し上げます。

がん分子標的治療はこれまではその多くがタンパクキナーゼの阻害剤でしたが、分子標的治療薬も次第に多様化し、平成26年1月のTRワークショップで取り上げた核酸医薬、平成27年1月のワークショップのテーマであるがん免疫療法など、新たな分子標的治療薬が次々と開発されています。平成27年は今村健志会長のもとで、松山で第19回学術集会が開催される予定です。今後も本学会のもつ特徴を生かしつつ、我が国のがん分子標的治療がさらに大きく飛躍するように引き続き努力していきたいと考えております。

日本がん分子標的治療学会の基本方針は、産官学の連携、トランスレーショナルリサーチの推進、国際的なグローバル化の推進であり、今後もこの3つの方針を継承し、発展させていく所存です。我が国の生命科学研究はがん分野に限らずほとんどすべての分野で基礎研究の水準は極めて高い一方で、技術開発水準や産業技術力は多くの部分で欧米諸国に劣っているとされてきました。米国ではNIH/NCIが中心となって技術開発、基礎研究支援、倫理の整備などを含めた種々のプロジェクトを有機的に連動して進めていることが、米国が世界をリードし続けている大きな要因と考えられています。日本版NIHは「日本医療研究開発機構」という名称で間もなくスタートしますが、がん分子標的治療学会としてもこうした我が国の動きに協力しつつ、産学連携とTRの発展に尽力して行きたいと考えております。今後も皆様のご協力をお願いいたします。

(平成26年7月)

日本がん分子標的治療学会 information

1. 第19回日本がん分子標的治療学会学術集会は松山市で

第19回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2015年6月10日（水）～12日（金）に今村健志先生のご尽力によって、松山全日空ホテル（愛媛県松山市）を会場として開催されます（3頁参照）。

2. 第10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10回TRワークショップ「変貌するがん免疫療法の理解と臨床効果の時代に向けて」を2015年1月20日（火）都市センターホテル（東京）にて開催いたします。

3. 平成26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をご参照下さい。応募書類は11月に発送いたします。

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/>

5. 次回の発送は11月予定です

第19回日本がん分子標的治療学会学術集会演題募集要項、研究奨励賞募集要項などをお送りいたします。

● 入会申込と年会費送付のお問い合わせ

日本がん分子標的治療学会事務局

（公財）がん研究会がん化学療法センター内

〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31

TEL:03-3520-0111（内線：5418）FAX:03-3570-0484

E-mail:jamttc@jfc.or.jp ホームページ：<http://jamttc.umin.jp>

* 入会申込書は学会ホームページからもダウンロードできます。

第19回日本がん分子標的治療学会学術集会のお知らせ

第19回日本がん分子標的治療学会学術集会

会長 今村 健志

愛媛大学 大学院医学系研究科

第19回日本がん分子標的治療学会学術集会を担当させていただく愛媛大学の今村健志でございます。この度は、このような機会を与えて頂き、宮園浩平理事長、役員、評議員、会員の皆さまに、心より御礼申し上げます。

第19回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2015年6月10日（水）～12日（金）、松山全日空ホテルでの開催を予定しております。ご多忙のことと存じますが、多数の方のご参加の程、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

さて、分子標的治療はまだまだ発展途上にありますが、ATLに対する抗CCR4抗体療法、EML4-ALK肺がん診断・治療法、PD-1抗体によるがん免疫治療法など、最近の我が国発の治療ターゲットや治療コンセプトのトランスレーショナルリサーチの成功には目を見張るものがあります。一方で、治療の個別化、再発や耐性の克服については、まだまだ課題が多く、今後、異分野との連携による取り組みや新しいテクノロジーの導入の成果に期待が寄せられています。

このような現状を鑑み、第19回学術集会では、新規治療標的探索の現状と問題点、新たな作用機作の薬物とその応用、新しい治療コンセプトなどの最先端をレビューし、さらに、「学際的がん分子標的治療研究戦略～異分野とのコラボレーション～」をテーマに掲げ、異分野との連携・融合、特に革新的技術の進歩とその応用の可能性や将来性について考えたいと思っております。そのために、魅力的なテーマを設定し、ワークショップ、シンポジウムを企画していきたいと考えております。特に、テクノロジーについては、展示を充実させ、テクニカルセミナー等も計画しております。

愛媛県は、正岡子規や夏目漱石、坂の上の雲の偉人を輩出した歴史ある土地で、しまなみ海道や西日本最高峰石鎚山など風光明媚な場所が多く、さらに松山市には道後温泉もあり、皆さまが楽しめる街です。会場の松山全日空ホテルは、松山の中心に位置し、空港から車で20分、道後温泉まで車で10分の非常に便利な場所にあります。多くの方々にご参集を頂けることを願っております。どうぞ宜しくお願い申し上げます。

第19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： 学際的がん分子標的治療研究戦略～異分野とのコラボレーション～
会 期： 2015年6月10日（水）～12日（金）
会 場： 松山全日空ホテル（愛媛県松山市）
事 務 局： 愛媛大学 大学院医学系研究科
〒791-0295 愛媛県東温市志津川 TEL; 089-960-5045
演題募集等： 後日演題募集要項を発送します。締切は2015年2月末日（予定）

承認された分子標的抗がん剤一覧 2014

1980年代のヒトがん遺伝子やがん抑制遺伝子の発見により、がんが遺伝子疾患であることが証明され、これらの遺伝子の産物を標的とした抗がん剤の創薬が活発に進められてきました。1997年以降、その成果として、がん遺伝子産物などをターゲットとする分子標的抗がん剤が多数登場し、現在世界で50を超えるの薬剤が承認されています。今や分子標的薬剤のファミリーは、抗がん剤の世界において、DNA作用薬、チューブリン作用薬、代謝拮抗剤などのクラシカルな化学療法剤ファミリーを凌ぐまでに成長しました。

次ページの表には、これまでに世界で承認されている主要な分子標的抗がん剤をまとめました（2014年8月31日時点）。本表にある55剤を化学的特性で分類すると、35剤が低分子医薬品、20剤が抗体医薬品（1剤の血管内皮細胞増殖因子（VEGF）受容体/IgG抗体Fc融合タンパク質を含む）となります。なお本表には、抗体以外のタンパク質医薬品、核酸医薬品、内分泌療法剤、全トランス型レチノイン酸（ATRA）などのビタミンA誘導体、サリドマイド系薬剤は含まれていません。

標的別に見ると、全55剤の60%に相当する33剤がキナーゼを標的とします。33剤のうち、6剤はモノクローナル抗体医薬品であり、Trastuzumab、Trastuzumab emtansineとPertuzumabはHer2を、CetuximabとPanitumumabは上皮成長因子受容体（EGFR）、RamucirumabはVEGF受容体2を抗原とします。残りの27剤は低分子性のキナーゼ酵素阻害剤です。27剤のうち、7剤（Sorafenib、Sunitinib、Pazopanib、Vandetanib、Axitinib、Regorafenib、Cabozantinib）は複数のキナーゼに対して阻害作用をもつ“マルチターゲット”型阻害剤です。残りの20剤のうち、14剤（Imatinib、Dasatinib、Nilotinib、Bosutinib、Ponatinib、Gefitinib、Erlotinib、Lapatinib、Afatinib、Crizotinib、Ceritinib、Alectinib、Ruxolitinib、Ibrutinib）はBcr-Abl、Kit、EGFR、Her2、ALK、JAK、Btkなどのチロシンキナーゼ活性を持つがん遺伝子産物を主標的とするチロシンキナーゼ阻害剤です。残る6剤のうち、5剤はセリン・スレオニンキナーゼ阻害剤であり、2剤（Temsirrolimus、Everolimus）はmTORを、2剤（Vemurafenib、Dabrafenib）はBRAF（V600E変異）を、1剤（Trametinib）はMEKを主標的とします。残る1剤（Idelalisib）は、リン脂質キナーゼであるPhosphoinositide 3-kinase（PI3K）を標的とします。

全55剤の承認薬のうちキナーゼ標的薬以外の残り40%に相当する22剤の内、13剤はモノクローナル抗体医薬品です。それらの抗原を見てみると、Rituximab、Ibritumomab tiuxetan、Tositumomab、Ofatumumab、Obinutuzumabの5剤はCD20を、Brentuximab vedotinはCD30を、Gemtuzumab ozogamicinはCD33を、AlemtuzumabはCD52を、BevacizumabはVEGFを、DenosumabはRANKLを、IpilimumabはCTLA-4を、MogamulizumabはCCR4を、NivolumabはPD-1を抗原とします。また22剤のうち1剤はVEGF受容体/IgG抗体Fc融合タンパク質医薬品であるZiv-afliberceptであり、残りの8剤は低分子医薬品です。8剤のうち、5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、Decitabineとヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤のVorinostat、Romidepsin、Belinostatです。その他の3剤は、プロテアソーム阻害剤であるBortezomibとCarfilzomib、Hedgehogシグナル伝達経路の阻害剤であるVismodegibです。

なお前回のNews Letter（No.18-1）のご報告以降、Ramucirumab、Ceritinib、Belinostat、Nivolumab、Alectinib、Idelalisibの6剤が新たに承認されています。

報告者：長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部
水上 民夫（本学会評議員）

これまでに承認された主要な分子標的抗がん剤（2014年8月31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
Rituximab/Rituxan *1	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫, MCL	1997	2001
Trastuzumab/Herceptin *1	Her2 **	乳がん, 胃がん	1998	2001
Gemtuzumab ozogamicin/Mylotarg *2	CD33	再発・難治性 AML	2000	2005
Alemtuzumab/Campath *1	CD52	CLL	2001	Phase 1
Imatinib/Gleevec	Bcr-Abl/Kit **	CML, GIST, Ph+ALL	2001	2001
Ibritumomab tiuxetan/Zevalin *3	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫, MCL	2002	2008
Tositumomab/Bexxar *3	CD20	再発・難治性非ホジキンリンパ腫	2003	状況不明
Gefitinib/Iressa	EGFR **	非小細胞肺癌 (EGFR 遺伝子変異陽性)	2003	2002
Bortezomib/Velcade	Proteasome	多発性骨髄腫, MCL	2003	2006
Bevacizumab/Avastin *1	VEGF	大腸がん, 非小細胞肺癌, 乳がん, グリオブラストーマ, 腎細胞がん, 卵巣がん, 悪性神経膠腫, 子宮頸がん	2004	2007
Cetuximab/Erbitux *1	EGFR **	大腸がん, 頭頸部がん	2004	2008
Erlotinib/Tarceva	EGFR **	非小細胞肺癌 (EGFR/exon19del, L858R), 膵がん	2004	2007
Azacitidine/Vidaza	DNMT	骨髄異形成症候群	2004	2011
Sorafenib/Nexavar	Multi-kinases **	腎細胞がん, 肝細胞がん, 甲状腺がん	2005	2008
Sunitinib/Sutent	Multi-kinases **	GIST, 腎細胞がん, NET	2006	2008
Dasatinib/Sprycel	Bcr-Abl/Src **	CML, Ph+ALL	2006	2009
Panitumumab/Vectibix *1	EGFR **	大腸がん	2006	2010
Vorinostat/Zolinza	HDAC	CTCL	2006	2011
Decitabine/Dacogen	DNMT	骨髄異形成症候群	2006	Phase 1/2
Lapatinib/Tykerb	EGFR/Her2 **	乳がん	2007	2009
Temsirolimus/Torisel	mTOR **	腎細胞がん	2007	2010
Nilotinib/Tasigna	Bcr-Abl **	CML	2007	2009
Everolimus/Afinitor	mTOR **	腎細胞がん, SEGA, NET, 乳がん, 腎血管筋脂肪腫	2009	2010
Pazopanib/Votrient	Multi-kinases **	腎細胞がん, 悪性軟部腫瘍	2009	2012
Ofatumumab/Arzerra *1	CD20	CLL	2009	2013
Romidepsin/Istodax	HDAC	CTCL, PTCL	2009	Phase 1/2
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, 骨関連事象予防, 骨巨細胞腫	2010	2012
Ipilimumab/Yervoy *1	CTLA-4	メラノーマ	2011	Phase 3
Vandetanib/Caprelsa	Multi-kinases **	甲状腺髄様がん	2011	Phase 3
Vemurafenib/Zelboraf	BRAF(V600E) **	メラノーマ (BRAF/V600E)	2011	申請中
Brentuximab vedotin/Adcetris *2	CD30	再発・難治性ホジキンリンパ腫, 未分化大細胞リンパ腫	2011	2014
Crizotinib/Xalkori	ALK **	非小細胞肺癌 (ALK fusion gene)	2011	2012
Ruxolitinib/Jakafi	JAK **	骨髄線維症	2011	2014
Axitinib/Inlyta	Multi-kinases **	腎細胞がん	2012	2012
Vismodegib/Erivedge	Hh signaling	基底細胞がん	2012	未開発
Mogamulizumab/Poteligeo *1	CCR4	ATL, PTCL, CTCL	Phase 3	2012
Pertuzumab/Perjeta *1	Her2 **	乳がん	2012	2013
Carfilzomib/Kyprolis	Proteasome	多発性骨髄腫	2012	Phase 1/2
Ziv-aflibercept/Zaltrap *4	VEGF	大腸がん	2012	Phase 3
Bosutinib/Bosulif	Bcr-Abl/Src **	CML	2012	申請中
Regorafenib/Stivarga	Multi-kinases **	大腸がん, GIST	2012	2013
Cabozantinib/Cometriq	Multi-kinases **	甲状腺髄様がん	2012	Phase 1
Ponatinib/Iclusig	Bcr-Abl(T315I)**	CML, Ph+ALL	2012	Phase 1/2
Trastuzumab emtansine/ Kadcyla *2	Her2 **	乳がん	2013	2013
Dabrafenib/Tafinlar	BRAF(V600E) **	メラノーマ (BRAF/V600E)	2013	Phase 2
Trametinib/Mekinist	MEK **	メラノーマ (BRAF/V600E/K)	2013	Phase 3
Afatinib/Gilotrif	EGFR/Her2 **	非小細胞肺癌 (EGFR /exon19del, L858R)	2013	2014
Obinutuzumab/Gazyva *1	CD20	CLL	2013	Phase 3
Ibrutinib/Imbruvica	Btk **	MCL, CLL	2013	Phase 3
Ramucirumab/Cyramza *1	VEGFR2 **	胃がん及び胃食道接合部腺がん	2014	Phase 3
Ceritinib/Zykadia	ALK **	非小細胞肺癌 (ALK fusion gene)	2014	Phase 3
Belinostat/Beleodaq	HDAC	PTCL	2014	状況不明
Nivolumab/Opdivo*1	PD-1	メラノーマ	Phase 3	2014
Alectinib/Alecensa	ALK **	非小細胞肺癌 (ALK fusion gene)	Phase 1/2	2014
Idelalisib/Zydelig	PI3K **	CLL, FL, SLL	2014	状況不明

*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、** キナーゼ標的
太字：日本発の分子標的抗がん剤を示す

平成25年度 鶴尾 隆賞

平成25年度 鶴尾 隆賞を受賞して

金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科
矢野 聖二

この度、名誉ある鶴尾隆賞をいただき、身に余る光栄に存じます。選考委員の先生方、これまで一貫してご指導をいただきました曾根三郎先生（徳島大学名誉教授）、継続的にご支援をいただいている金沢大学がん進展制御研究所のかたがた、共同研究者の皆さま、および教室員に心よりお礼申し上げます。

受賞講演でも述べましたが、鶴尾隆先生は、私の恩師の曾根三郎先生の無二のご親友でいらっしゃる、私が大学院時代には鶴尾先生の教室で作成された抗P糖蛋白質抗体（MRK-16, MRK-17）などをいただいて「抗がん剤耐性になったがん細胞をいかに効率よく殺すか」について研究させていただきました。まさに、私の薬剤耐性研究のルーツになったプロジェクトでした。

その後も、曾根先生との関係で鶴尾先生には文部科学省のミレニアムプロジェクトや日本がん転移学会等でアカデミックなご指導をいただきましたし、プライベートではゴルフを何度もご一緒させていただきました。本当に公私ともにお世話になりました。私が金沢に赴任した2007年にも、教授就任祝賀会のためにご多忙の中わざわざ金沢にお越しいただき、激励のお言葉をいただきました。しかし、その1年半後に鶴尾先生は、私の専門である「肺がん」で亡くなられてしまいます。何度もお見舞いに行かせていただきましたが、最後にお会いした時に「肺がんって、本当に大変な病気ですね。僕は矢野さんの将来を見届けることはできないけれど、いい治療を開発してください。」とおっしゃり、手を握ってくれました。

その鶴尾先生のお言葉に未だ応えられておりませんが、鶴尾先生の名を冠した賞をいただきましたので、肺がんの分子標的治療薬耐性に対し良い治療を開発できるよう、今後も精進してまいりたいと存じます。

平成25年度研究奨励賞授与される

研究奨励賞を選考して

平成25年度 研究奨励賞選考審査委員会

石岡 千加史

東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野

本学会では1999年から40才未満の本学会会員の若手研究者に対して、その優れた研究成果を称え更なる研究発展を期待して毎年研究奨励賞を授与しています。昨年までに27名の方が受賞されて、多くの方はその後も受賞された研究分野で活躍されています。この賞の選考は本学会の研究奨励賞選考審査委員会が担当し、5名の委員による厳正な審査が行われました。本委員会の委員長はその年の学術集会長が役職指定で指名されるため、今年は私がその任にあたりました。

今回の研究奨励賞には全国から7名の推薦がありました。選考審査委員会では各委員が応募者7名の研究内容やこれまでの業績等を書類選考により5段階評価による点数で総合的に評価し、その平均点数を纏めました。その結果、今回の受賞者（下記）を上位2名と決定し、その結果を理事会に報告、メール理事会において全会一致で承認され、最終的にこの2名の方を今年の受賞者と決定しました。

記

日本がん分子標的治療学会 平成25年度研究奨励賞受賞者（あいうえお順）

受賞者	有馬 好美先生
所属	慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 遺伝子制御研究部門
研究テーマ	上皮間葉転換（EMT）転写因子ZEBを標的とした治療法の開発
受賞者	高阪 真路先生
所属	北海道大学医学部 腫瘍病理学
研究テーマ	グリオーマにおける抗がん剤耐性克服を目指した治療法の確立と新しい分子標的治療法の探索

受賞された2名の先生方には、誠におめでとうございました。御研究の益々の御発展をお祈りいたします。なお、授与式は第18回学術集学会期中の総会時に執り行われ、宮園浩平理事長から2名の受賞者に賞状と副賞が贈呈されました。

以上、御報告いたします。



日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

平成25年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 遺伝子制御研究部門
有馬 好美

この度は、「日本がん分子標的治療学会研究奨励賞」をいただき誠にありがとうございます。理事長の宮園浩平先生、学術集会会長の石岡千加史先生、選考委員会の先生方に心より御礼申し上げます。佐谷秀行先生をはじめ、ご指導いただいた先生方、お世話になった同僚に心から感謝しますとともに、このような栄誉ある賞に恥じぬようこれからも精進いたします。

私は北里大学衛生学部を卒業後、部活動の顧問をしておられた大槻健蔵教授のご推薦で、助手として久留米大学医学部細菌学講座に就職し、荒井澄夫教授のもと、マイコプラズマやエイズウイルスの研究をさせていただきました。医学部という環境もあり、漠然とはありましたが、医療に貢献できる研究をしたいと思うようになり、私は、アメリカから帰国され熊本大学にラボを立ち上げて間もない佐谷秀行教授の研究室を訪ねました。そして、がん研究に力を注ごうと心に決め、久留米大学を退職して熊本大学医学部大学院博士課程に進学し、佐谷先生のご指導のもと、p53タンパク質について研究を行いました。もう少し臨床に近いところで学ぶため、5年間お世話になった熊本を離れ、久留米大学先端癌治療研究センター・伊東恭悟先生のもとでがんワクチンについて研究をさせていただきました。その後、千葉大学薬学部で助手として働いていた私は、p53研究をきっかけに田矢洋一先生にお声掛けいただき、国立がんセンター研究所放射線研究部で研究させていただくことになりました。田矢先生がシンガポール国立大学へ移られたため、私は慶應義塾大学に移り、再び佐谷先生のもとで研究を続けさせていただいておりますが、がんセンター時代に、乳がん細胞株においてRbタンパク質の発現を低下するとEMTが誘導されることを見出し、後に、それがZEBを介したシグナルであることを見出しました。これらの研究は、今回の受賞の対象となりました、「上皮間葉転換（EMT）転写因子ZEBを標的とした治療法の開発」につながっています。ZEB1は、上皮性のがんだけでなく間葉系がんにおいても悪性化に関わるものがわかってきています。また、近年、ZEB1が腫瘍形成能や治療抵抗性に関わることが報告され、がん幹細胞性と密接に関係することが示唆されています。つまり、ZEB1を標的とすることはがん治療の重要な戦略と考えられます。私たちはこれまでに、CDK4/6インヒビターがZEB1タンパク質の発現を抑制することを見出しましたが、現在、さらなる薬剤の探索および治療法開発に向けてプロジェクトを進めているところです。博士号を取得して10年が経ち、私はより明確な目標を持つことができた気がしています。この研究を基礎研究だけにとどめることなく、臨床応用できるように、精一杯力を注ぎたいと思います。

最後になりましたが、日本がん分子標的治療学会のますますのご発展と学会会員の皆様方のますますのご健勝を心よりお祈り申し上げます。

今後ともご指導のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

有馬 好美 (ありま よしみ)

慶應義塾大学 医学部 先端医科学研究所 遺伝子制御研究部門

平成9年3月 北里大学衛生学部（現・理学部）生物科学科 卒業

平成9年4月 久留米大学医学部細菌学講座 助手

平成11年4月 熊本大学大学院医学研究科 入学

平成15年3月 熊本大学大学院医学研究科 修了（医学博士）

平成15年4月 熊本大学大学院医学薬学研究部腫瘍医学分野 研究員

平成16年4月 久留米大学先端癌治療研究センターがんワクチン分子部門 博士研究員

平成17年4月 千葉大学大学院薬学研究院分子細胞生物学研究室 助手

平成18年4月 国立がんセンター研究所放射線研究部 SORST博士研究員

平成19年10月 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所遺伝子制御研究部門 助教



日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

平成25年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

北海道大学医学部 腫瘍病理学
高阪 真路

この度、栄誉ある日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を授与して頂き、理事長の宮園浩平先生、会長の石岡千加史先生をはじめ学会の諸先生方に心より御礼申し上げます。

私は平成19年に信州大学医学部を卒業し、その後北海道大学大学院に進学し田中伸也教授のご指導の下、脳腫瘍の研究に従事してまいりました。学生時代からとにかく早く海外に行きたい、そして将来は病理医と研究がしたいと考えておりました私は初期研修をせずに大学院の博士課程に進学いたしました。近年こそ各大学でMD-PhDコースが設置され積極的に医学研究者へのキャリアパスが支援されて始めておりますが、私が学生の際にはまだそのような制度はなく、初期研修か大学院進学か悩んでいた私が早い段階で研究の道に進めたのも北大腫瘍病理の先生方に導いていただいたお蔭でございました。

そして病理の教室で研究させていただいたことは非常に良い経験になりました。がんの手術摘出検体を切り出し、実際に浸潤の度をマッピングし脈管侵襲を判定する中で、がんはどうやって発生するのか、どうやって浸潤・転移するのかといったことを常々考えるきっかけを与えていただきました。また100例近くの病理解剖に従事し多くのがん症例を担当させていただき臨床病理検討会で臨床医の先生方とディスカッションしていく中で、次第にがんの全体像と治療上の問題点がみえてきて、何とかがんを治療するような研究をしたいという気持ちが強まってまいりました。

今回の受賞対象になった研究はグリオブラストーマに対する有効な化学療法として経口アルキル化剤であるTemozolomide (TMZ) が使用されており、DNA修復蛋白質であるO6-methylguanine-DNA methyl transferase (MGMT) の発現上昇により薬剤抵抗性が獲得されることが知られておりましたが、MGMTはSTAT3に制御されておりSTAT3阻害薬がMGMT発現を抑制することでTMZの効果を増強することを示したものであります。この研究の発端は田中教授とグリオブラストーマを鏡検していただいた際に北大腫瘍病理では免疫染色でMGMT発現を評価することを世界に先駆けて行っておりMGMT染色を評価することが患者さんの予後を予測する因子になることを教わる中で、どうにかこの分子の発現を抑える方法はないのだろうか、そしてTMZの効果を増強して患者さんの予後を改善できないだろうかという思いが湧いてきたのがきっかけでした。北大腫瘍病理の先生方は病理診断を通じ正しい診断方法を教えてくださいただでなく、形態学的変化の背景にある病態そして病態を把握した上で何が患者さんの治療につながる研究なのかということをおたくさん教授してくださいました。

海外に出たいという念願も叶い、2012年9月よりニューヨークにあるMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerの Marc Ladanyi博士の研究室（Molecular pathology）に留学させていただいておりますが、北大時代にまとめた仕事が評価されて、本奨励賞を受賞したお知らせをニューヨークで伺い非常に嬉しく、また身の引き締まる思いでした。

最後に、本奨励賞受賞となる研究は北海道大学腫瘍病理学分野において田中伸也教授のご指導の下に行われたものであり、田中教授をはじめ腫瘍病理学分野の諸先生方に厚く御礼申し上げます。また、この賞を励みに医学の進歩に寄与できる研究成果をあげるべく努力してまいりたいと思いますので、日本がん分子標的治療学会会員の先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻のほど何卒宜しく願い申し上げます。

高阪 真路 (こうさか しんじ)

北海道大学医学部 腫瘍病理学

平成19年3月 信州大学医学部医学科 卒業

平成23年3月 北海道大学大学院医学研究科 博士課程修了

平成23年4月 北海道大学大学院医学研究科 腫瘍病理学分野博士研究員

平成24年9月 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Department of Pathology ポスドク研究員

第18回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて

第18回日本がん分子標的治療学会学術集会

会長 石岡 千加史

東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野

この度、第18回日本がん分子標的治療学会学術集会（JAMTTC 2014）を平成26年6月25日（水）から27日（金）の3日間、仙台にて開催させていただきました。3日間で会員、非会員合わせて652名の方にご参加いただき、御蔭で盛会の内に会を閉じることができました。まずは皆様に厚く御礼申し上げます。

第18回学術集会（JAMTTC 2014）では、『多様ながんの分子機構に立脚した新しい分子標的治療戦略～Novel strategies of molecular target therapies based on diverse molecular networks in cancer～』のテーマのもとに、最新のがん分子標的治療の話題を、「ゲノム解析とバイオマーカー探索」、「新しい標的分子としての代謝異常と微小環境」、「分子標的薬の耐性機序とその克服」、「がん免疫療法」などのトピックスについて基礎、臨床領域から演題を公募し、最終的にはポスター発表91演題、ワークショップ60演題、シンポジウム19演題、特別シンポジウム4演題、Year in Review6演題、基調講演2演題、鶴尾隆賞受賞講演1演題（金沢大学 矢野聖二先生）、企業共催セミナー9演題、の総演題数192演題の最新の研究成果を発表いただくとともに、活発な討論を展開していただきました。また、ご応募いただいた演題の中から5演題を第18回学術集会優秀演題賞に、7演題を第18回学術集会若手優秀演題賞に選考し、閉会式で授賞式を行いました。多くの演題をご登録いただいた会員ならびに招請演者の皆様のご協力に深謝いたします。

第18回学術集会の開催にあたり、役員、プログラム委員、評議員、学会本部の皆様にはプログラムの企画から運営まで大変お世話になりました。また、共催セミナー、企業展示、広告、寄付等では企業の皆様にも多大なるご支援を賜りました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。当初の予想より多くの演題を発表いただき、また、参加者も多かったことから、会場間の移動に一部支障を来してしまいました。ご容赦いただければ幸いに存じます。

本学会の学術集会は医学、薬学の領域を越えた幅広い討論の場として大変貴重な学術集会であるとあらためて感じました。2日目の夕方には参加者の情報交換の場として、恒例の全員懇親会を開催しました。約140名の方にご参加いただき、東北地方の地酒と余興として仙台が誇る津軽三味線 柴田三兄妹の演奏をお楽しみいただきながら、大変賑やかな懇親会となりました。主催者として円滑な運営に気を配りながらの懇親会でしたが、学術集会と併せて多くの先生方と情報交換ができました。貴重な機会を与えていただいた会員の皆様に感謝いたします。

なお、来年の第19回学術集会は今村健志先生（愛媛大学院医研究科分子病態医学講座）が平成27年6月10日（水）～12日（金）に松山市で開催される予定です。皆様と来年再会できることを楽しみにしております。

末筆ながら、本学会の益々の発展と皆様の益々の御活躍をお祈りいたします。

第18回日本がん分子標的治療学会学術集会報告 発表演題一覧

基調講演1

がん幹細胞を標的とした治療戦略

モデレーター 上田 龍三 (愛知医科大学医学部
腫瘍免疫寄附講座)
演者 佐谷 秀行 (慶應義塾大学医学部
先端医科学研究所)

基調講演2

東北メディカル・メガバンク事業の目標 と進捗状況

モデレーター 曾根 三郎 (徳島大学/徳島市民病
院)
演者 山本 雅之 (東北大学医学系研究科)

Year in Review 1

PI3K経路阻害薬

モデレーター 杉本 芳一 (慶應義塾大学薬学部
化学療法学講座)
演者 且 慎吾 ((公財)がん研究会
がん化学療法センター)

Year in Review 2

軟部肉腫、消化管間質腫瘍 (GIST)、 神経内分泌腫瘍 (NET) に対する分子標 的薬

モデレーター 田原 栄俊 (広島大学大学院 医歯
薬保健学研究院)
演者 加藤 俊介 (順天堂大学大学院 医
学研究科臨床腫瘍学)

Year in Review 3

エピジェネティクスを標的にする治療法

モデレーター 吉田 稔 ((独)理化学研究所 吉
田化学遺伝学研究室)
演者 曾和 義広 (京都府立医科大学
分子標的癌予防医学)

Year in Review 4

次世代チロシンキナーゼ阻害剤による耐 性克服戦略

モデレーター 平井 洋 (大鵬薬品工業 (株) つく
ば研究センター)
演者 岡本 勇 (九州大学病院 呼吸器
科・ARO次世代医療センター)

Year in Review 5

分子標的薬だけの慢性骨髄性白血病の 完治の可能性

モデレーター 畠 清彦 ((公財)がん研究会有明
病院 血液腫瘍科)
演者 木村 晋也 (佐賀大学医学部 血
液・呼吸器・腫瘍内科東工大 生
命理工 生体分子機能工学)

Year in Review 6

PARP阻害剤をめぐる最近の話題

モデレーター 戸井 雅和 (京都大学医学部附属病
院 乳腺外科)
演者 清宮 啓之 ((公財)がん研究会
がん化学療法センター分子生物治
療研究部)

シンポジウム1

がんゲノム解析研究の成果と臨床応用

モデレーター
間野 博行 (東京大学大学院医学系研究科)
直江 知樹 (国立病院機構名古屋医療センター)

胆道がんにおける新規FGFR融合遺伝子の同定

○柴田 龍弘、新井 康仁
(独) 国立がん研究センター研究所

化学療法がもたらすがんゲノム不安定性の加速

○武笠 晃丈
東京大学医学部脳神経外科

同種造血幹細胞移植後ドナー由来白血病の発症機構

○安田 貴彦^{1,2}、直江 知樹^{2,3}、間野 博行¹
¹ 東京大学大学院医学系研究科 細胞情報学
² 名古屋大学大学院医学系研究科 血液内科
³ 国立病院機構名古屋医療センター

ゲノム情報と創薬

○岡部 尚文
中外製薬 研究本部

FFPE検体を使用した全エクソン解析

○大内 康太¹、高橋 信^{1,3}、辰野 健二²、林 玲匡⁴、
山本 尚吾²、上田 宏生²、井上 正広¹、仲野 弘美¹、
油谷 浩幸²、石岡 千加史^{1,3}
¹ 東北大学加齢医学研究所臨床腫瘍学分野
² 東京大学先端研ゲノムサイエンス分野
³ 東北大学病院腫瘍内科
⁴ 東京大学医学部人体病理学・病理診断学

シンポジウム2

代謝異常と微小環境を標的とした分子治療薬

モデレーター

- 佐藤 靖史 (東北大学加齢医学研究所)
- 平岡 真寛 (京都大学大学院医学研究科)

IDH3によるがんの代謝リプログラミング機構の解明と新たな治療法確立への展開

- 原田 浩^{1,2}、平岡 真寛¹
 - ¹ 京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学
 - ² オックスフォード大学グレイ研究所

新たな治療標的としてのNrf2によるストレス応答と代謝制御

- 本橋 ほづみ
 - 東北大学加齢医学研究所

新しいがん分子標的としてのVasohibinファミリー分子

- 佐藤 靖史
 - 東北大学加齢医学研究所

低酸素によるがんの休眠状態の理解と新たな治療法確立への展望

- 井上 正宏
 - 大阪府立成人病センター

シンポジウム3

分子標的薬の耐性機序解明とその克服

モデレーター

- 中川 和彦 (近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門)
- 清宮 啓之 ((公財)がん研究会がん化学療法センター)

EGFR-TKI耐性とその克服

- 竹内 伸司^{1,2} 矢野 聖二^{1,2}
 - ¹ 金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科
 - ² 金沢大学附属病院がん高度先進治療センター

ROS1融合遺伝子陽性肺がんにおけるCrizotinib耐性とその克服法

- 片山 量平
 - (公財)がん研究会がん化学療法センター

肺癌、大腸癌におけるHER2/3バイパス経路によるEGFR阻害剤への耐性とその克服

- 米阪 仁雄
 - 近畿大学医学部腫瘍内科

乳癌における抗HER2抗体治療への耐性機序とその克服

- 佐治 重衡¹、祝迫 恵子¹、佐藤 史顕²、鈴木 栄治²、戸井 雅和²
 - ¹ 京都大学大学院医学系研究科 標的治療腫瘍学講座
 - ² 京都大学大学院医学研究科 外科学講座 乳腺外科学

6月25日(水)

	ホテルメトロポリタン仙台 (4F 千代)	ホテルメトロポリタン仙台 (3F 曙)
13		
14		14:00~15:30 理事会
15	15:45~16:45 評議員会	
16		
17	17:00~17:40 基調講演1 がん幹細胞を標的とした治療戦略 【モデレーター】上田 龍三 (愛知医科大学) 【演 者】佐谷 秀行 (慶應義塾大学)	D54
18	17:40~18:20 基調講演2 東北メディカル・メガバンク事業の目標と進捗状況 【モデレーター】菅根 三郎 (徳島大学/徳島市民病院) 【演 者】山本 雅之 (東北大学)	D55
19		

多様ながんの分子機構に立脚した新しい分子標的治療戦略

Novel strategies of molecular target therapies based on diverse molecular networks in cancer

最新のがん分子標的治療の話題を、創薬、バイオマーカー探索、標的分子探索、薬剤感受性と耐性克服、合成致死などのテーマを基礎、臨床領域から多くの演題を基盤として、医学、薬学の領域を越えて幅広い討論の場とし、がん患者の治療成績の向上に少しでも役立つような学術集會を目指しています。

第18回 日本がん分子標的治療学会 学術集会

The 18th Annual Meeting of Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer

会期：2014年(平成26年)6月25日(水)~27日(金)

会場：仙台市情報・産業プラザ(AER) 総合受付
ホテルメトロポリタン仙台
TKPガーデンシティ仙台

会長：石岡 千加史 (東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学 教授)

学術集會事務局：東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学 分室内
〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星加4-1
TEL:022-717-8343 FAX:022-717-8348

学術集會事務局 庶務課：株式会社コングレ
〒980-0811 宮城県仙台市青葉区一番町4-6-1 仙台第一生命タワービルディング19F
TEL:022-723-3211 FAX:022-723-3210
jamttc2014@congreso.jp

〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星加4-1
東北大学加齢医学研究所内(星加分室) <http://www.jamttc18.jp/>

ベパシズマブに対する獲得耐性メカニズムとしての線維細胞 (fibrocytes) の役割

- 後東 久嗣¹、三橋 惇志¹、西條 敦郎¹、倉本 卓哉¹、田畑 祥¹、埴淵 昌毅¹、柿内 聡司¹、青野 純典¹、上原 久典²、西岡 安彦¹
- ¹ 徳島大学大学院呼吸器・膠原病内科
- ² 徳島大学大学院環境病理学

シンポジウム4
がん免疫療法の臨床開発

- モデレーター
- 山口 俊晴 (がん研有明病院 消化器センター)
 - 矢守 隆夫 ((独) 医薬品医療機器総合機構)

制御性T細胞を標的としたがん免疫療法

- 西川 博嘉
- 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学

基調講演 「がん免疫療法の現状と将来展望」

- 上田 龍三
- 愛知医科大学医学部 腫瘍免疫寄附講座

がん関連分子パターンの認識による自然免疫受容体活性化を介したがん免疫監視機構

- 生島 弘彬、谷口 維紹
- 東京大学生産技術研究所

難治性乳がんをターゲットとする新規Bispecific抗体 (EphA10/CD3) の創製

- 瀧 慎太郎^{1,2}、鎌田 春彦^{2,3}、長野 一也²、向 洋平²、角田 慎一^{1,2,3}
- ¹ 大阪大学 大学院薬学研究所
- ² 医薬基盤研究所
- ³ 大阪大学MEI センター

がん免疫療法の承認審査の考え方

- 佐藤 大作
- 医薬品医療機器総合機構

6月26日 (木)

	第1会場 仙台市情報・産業プラザ (SF多目的ホール)	第2会場 TKPガーデンシティ仙台 (21FホールA)	第3会場 TKPガーデンシティ仙台 (21FホールB)	ポスター会場 仙台市情報・産業プラザ (6Fセミナールーム1,2)
9	9:00~9:30 Year in Review 1 【発表者】杉本 芳一 (慶徳義塾大学) 【発表者】杉本 芳一 (慶徳義塾大学) 9:30~10:00 Year in Review 2 【発表者】田原 崇徳 (広島大学) 【発表者】加藤 俊介 (順天堂大学)	p56 PI3K経路阻害薬 p56 軟部肉腫、消化管間質腫瘍(GIST)、神経内分泌腫瘍(NET)に対する分子標的薬		9:00~11:00 ポスター掲示
10	10:10~12:00 シンポジウム1 がんゲノム解析研究の成果と臨床応用 【発表者】 熊野 博行 (東京大学) 藤田 龍弘 (名古屋医産センター) 【発表者】 藤田 龍弘 (名古屋医産センター) 武笠 真史 (東京大学) 安田 貴彦 (東京大学) 岡部 尚文 (中外製薬) 大内 康夫 (東北大学)	p61 10:20~11:00 ワークショップ1 微小環境 【発表者】今村 健志 (愛媛大学) 前田 章弘 (がん研究会) p61 11:05~11:45 ワークショップ3 新規分子標的治療薬1 【発表者】小野 謙吉 (九州大学) 橋本 顕 (広島大学)	p62 10:25~11:05 ワークショップ2 ケミカルバイオロジー1 【発表者】長田 裕之 (理化学研究所) 清水 史郎 (慶徳義塾大学)	p61 11:15~11:55 ワークショップ4 新規分子標的治療薬2 【発表者】山口 晋也 (愛知がんセンター) 高橋 一彦 (慶徳義塾大学)
11	12:15~13:00 ランチョンセミナー1 ER陽性・HER2陰性乳癌の今後の展望 ～ASCO2014を踏まえて～ 【司会】平井 隆樹 (信州大学) 【発表者】三好 康雄 (兵庫医科大学) 【共催】ノバルティスファーマ株式会社	p67 12:15~13:00 ランチョンセミナー2 大腸がん治療の今後の展望 ～ASCO2014を踏まえて～ 【司会】新井 淳一郎 (札幌医科大学) 【発表者】室 圭 (愛知がんセンター)	p67 12:15~13:00 ランチョンセミナー3 非小細胞肺癌に関する最新知見 ～EGFR変異検査を中心にして～ 【司会】福岡 正博 (福岡市立病院) 【発表者】大平 達夫 (東京医科大学)	p61 11 【1】ケミカルバイオロジー1 【発表者】高澤 豊二 (山梨大学) 【2】新規分子標的治療薬1 【発表者】尾崎 勇一 (長崎大学) 【3】新規分子標的治療薬2 【発表者】井上 正哉 (京都大学) 【4】バイオマーカー 【発表者】田中 文智 (慶徳義塾大学) 【5】転移・浸潤 【発表者】川田 学 (微生物化学研究所) 【6】耐性メカニズム 【発表者】野口 耕司 (慶徳義塾大学) 【7】がん遺伝子産物・遺伝子治療 【発表者】藤原 裕介 (理研大学) 【8】細胞周期・DNA複製・細胞死 【発表者】吉川 龍彦 (鹿児島大学) 【9】増殖因子・サイトカイン 【発表者】櫻井 宏明 (富山大学) 【10】マイクロRNA 【発表者】鳥島 哲夫 (がん研究会) 【11】細胞死 【発表者】内藤 幹也 (医薬品医療機器総合機構) 【12】ドラッグデリバリーシステム・分子ターゲット 【発表者】近藤 科江 (東京工業大学) 【13】がん転移・転移 【発表者】伊藤 研一 (信州大学) 【14】ケミカルバイオロジー2・他 【発表者】井本 正哉 (慶徳義塾大学) 【15】血管新生・微小環境 【発表者】中村 浩二 (東京工業大学)
12	13:15~13:35 総会・鶴尾 隆賞授与・研究奨励賞授与 13:35~14:05 鶴尾 隆賞授与講演 【発表者】富田 浩吉 (慶徳義塾大学) 【発表者】矢野 聖二 (金沢大学)	p67 13:35~14:05 エピソードを標的にする治療法 【発表者】高井 敏行 (京都府立医科大学) 森 隆弘 (東北大学)	p67 14:05~15:25 ワークショップ5 バイオマーカー1 【発表者】前田 太郎 (高知大学) 向田 直史 (金沢大学)	p61 14:50~15:30 ワークショップ6 細胞死～アポトーシス・オートファジー～ 【発表者】船津 康治 (東京医科大学) 青木 裕子 (中外製薬株式会社)
13	14:15~14:45 Year in Review 3 【発表者】宮田 経 (理化学研究所) 【発表者】菅和 義広 (京都府立医科大学)	p68 15:30~16:10 ワークショップ7 がんエピゲノム 【発表者】高井 敏行 (京都府立医科大学) 森 隆弘 (東北大学)	p68 15:35~16:15 ワークショップ8 新規分子標的治療薬3 【発表者】前田 秀昭 (京都大学)	p61 16 16:25~17:25 ポスターディスカッション
14	14:45~16:15 シンポジウム2 代謝異常と微小環境を標的とした分子治療薬 【発表者】 佐藤 靖史 (東北大学) 平岡 真貴 (京都大学) 【発表者】 原田 浩 (京都大学) 本橋 征之介 (東北大学) 佐藤 靖史 (東北大学) 井上 正哉 (大阪府立成人病センター)			
15	17:35~18:20 イブニングセミナー1 大腸癌化学療法の現状と未来 ～分子標的治療薬の位置づけ～ 【司会】石岡 千加史 (東北大学) 【発表者】市川 康和 (大阪大学) 【共催】中外製薬株式会社			
16	17:35~18:20 イブニングセミナー2 マルチキナーゼ阻害剤の臨床導入 【司会】豊根 三郎 (徳島大学) 【発表者】土井 俊彦 (国立がん研究センター) 【共催】ノバルティスファーマ株式会社			
17	17:35~18:20 イブニングセミナー3 がん免疫療法の臨床開発 【発表者】 山口 俊晴 (がん研有明病院) 矢守 隆夫 (医薬品医療機器総合機構) 【発表者】 西川 博嘉 (大阪大学) 上田 龍三 (愛知医科大学) 生島 弘彬 (東京大学) 瀧 慎太郎 (大阪大学) 佐藤 大作 (医薬品医療機器総合機構)			
18	ホテルメトロポリタン仙台 (4F千代)	18:30~20:30 懇談会		

6月27日 (金)

	第1会場 仙台市情報・産業プラザ (SF多目的ホール)	第2会場 TKPガーデンシティ仙台 (21FホールA)	第3会場 TKPガーデンシティ仙台 (21FホールB)	ホテルメトロポリタン仙台 (4F千代西)
8				8:00~8:40 モーニングセミナー 最新の分子イメージング研究 【司会】吉岡 孝志 (山形大学) 【発表者】今村 健志 (愛媛大学) 【共催】NPO法人東北臨床腫瘍学研究所
9	9:00~9:30 Year in Review 4 【発表者】平井 洋 (大阪薬工専門学校) 【発表者】岡本 勇 (九州大学) 9:30~10:00 Year in Review 5 【発表者】鳥 清彦 (がん研究会) 【発表者】木村 晋也 (佐賀大学)	p62 次世代チロシンキナーゼ阻害剤による耐性克服戦略 p62 分子標的薬だけの慢性骨髄性白血病の完治の可能性		
10	10:10~12:00 シンポジウム3 分子標的薬の耐性機序解明とその克服 【発表者】 中川 和彦 (近畿大学) 清宮 啓之 (がん研究会) 【発表者】 竹内 祥司 (金沢大学) 片山 里平 (がん研究会) 米坂 仁雄 (近畿大学) 佐佐 豊樹 (京都大学) 梅原 久樹 (徳島大学)	p62 10:20~11:00 ワークショップ9 血管新生・低酸素 【発表者】大塚 基嗣 (慶徳義塾大学) 西谷 謙之 (岩手医科大学) p62 11:10~11:50 ワークショップ11 バイオマーカー2 【発表者】西尾 和人 (近畿大学) 西岡 安彦 (徳島大学)	p62 10:30~11:10 ワークショップ10 がん幹細胞 【発表者】後藤 典子 (金沢大学) 伊藤 崇樹 (岩手医科大学)	
11	12:15~13:00 ランチョンセミナー4 5-FU不応性の腫瘍に対する治療戦略 【司会】三浦 康 (宮城立がんセンター) 【発表者】西原 哲 (岩手医科大学) 【共催】大塚薬品工業株式会社	p62 12:15~13:00 ランチョンセミナー5 大腸癌薬物療法における分子標的薬の役割 【司会】西條 敦郎 (日本臨床腫瘍学会) 【発表者】山口 研成 (玉立立がんセンター) 【共催】武田薬品工業株式会社	p62 12:15~13:00 ランチョンセミナー6 甲状腺癌治療の進歩：現状と展望 【司会】高野 博 (伊藤病院/東京大学) 【発表者】田原 信 (国立がん研究センター) 【共催】エービー株式会社	p62 11:20~12:00 ワークショップ12 転移・浸潤1 【発表者】吉岡 孝志 (山形大学) 上原 望雄 (岩手医科大学)
12	13:15~13:45 Year in Review 6 【発表者】河井 健樹 (京都大学) 【発表者】清宮 啓之 (がん研)	p62 13:15~13:45 PARP阻害剤をめぐる最近の話題 【発表者】河井 健樹 (京都大学)		
13	14:00~15:45 特別シンポジウム がん免疫療法の臨床開発 【発表者】 山口 俊晴 (がん研有明病院) 矢守 隆夫 (医薬品医療機器総合機構) 【発表者】 西川 博嘉 (大阪大学) 上田 龍三 (愛知医科大学) 生島 弘彬 (東京大学) 瀧 慎太郎 (大阪大学) 佐藤 大作 (医薬品医療機器総合機構)			
14	15:55~17:25 シンポジウム4 がん免疫療法の臨床開発 【発表者】 山口 俊晴 (がん研有明病院) 矢守 隆夫 (医薬品医療機器総合機構) 【発表者】 西川 博嘉 (大阪大学) 上田 龍三 (愛知医科大学) 生島 弘彬 (東京大学) 瀧 慎太郎 (大阪大学) 佐藤 大作 (医薬品医療機器総合機構)			
15	17:25~17:35 ポスター・閉会式			17:00~18:00 ポスター撤去

特別シンポジウム

キャンサーバイオバンク

モデレーター

- 大内 憲明 (東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座)
石岡 千加史 (東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野)

京大がんセンターにおけるBIC (Biobank & Informatics for Cancer) project について

- 武藤 学¹、金井 雅史¹、古川 恵子²、松本 繁巳¹
¹ 京都大学医学部附属病院 がん薬物治療科
² 京都大学医学部附属病院 がんセンター

JCOG バイオバンクの取組み

- 松村 保広¹、金戸 啓介²、高島 淳生²、中村 健一²、
福田 治彦²
¹ 国立がん研究センター東病院新薬開発分野
² 国立がん研究センターJCOG-DC

福島医薬品関連産業支援拠点化事業の現状と課題

- 大竹 徹^{1,2}
¹ 福島県立医科大学医学部器官制御外科学講座
² 福島県立医科大学医療-産業TR センター

キャンサーバイオバンク

—Clinical Genomics への活用—

- 大平 美紀、鶴岡 成一、滝口 伸浩、伊丹真紀子、
永瀬 浩喜、山口 武人、横井 左奈
千葉県がんセンター臨床研究総合センター バイオバンク

ワークショップ1

微小環境

モデレーター

- 今村 健志 (愛媛大学大学院医学研究科)
富田 章弘 ((公財) がん研究会)

前立腺癌における新規血管新生関連マーカーの発現の検討

- 小坂 威雄¹、宮崎 保匡¹、安水 洋太¹、宮嶋 哲¹、
菊地 栄次¹、佐藤 靖史²、大家 基嗣¹
¹ 慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室
² 東北大学加齢医学研究所 腫瘍循環研究分野

ゆらぎ抑制型ペプチドライブラリーを用いた標的結合ペプチドの高効率スクリーニング法の開発

- 門之園 哲哉、椿 卓也、口丸 高弘、近藤 科江
東京工業大学大学院生命理工学研究科

慢性骨髄性白血病のチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) 療法におけるケモカインCCL3の関与

- 向田 直史¹、小松 則夫²
¹ 金沢大学がん進展制御研究所
² 順天堂大学医学部

テネイシンC由来ペプチドによる細胞老化誘導およびその腫瘍形成・悪性化への関与

- 奥山 慎¹、伊豫田 拓也^{1,2}、深井 文雄^{1,2}
¹ 東理大大学院薬学研究科分子病態学研究室
² 東理大トランスレーショナルリサーチ部門

ワークショップ2

ケミカルバイオロジー1

モデレーター

- 長田 裕之 ((独) 理化学研究所)
清水 史郎 (慶應義塾大学理工学部応用化学科)

ポリフェノール標的タンパク質同定法の開発と作用機序解明

- 飯泉 陽介、酒井 敏行
京都府立医科大学 分子標的癌予防医学

トリプルネガティブ乳癌におけるプロテアソーム構成因子のプロテアソーム活性非依存的な役割

- 小松 正人、吉丸 哲郎、松尾 泰佑、片桐 豊雅
徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター

プロテオーム解析を用いた薬剤標的解析システム ChemProteoBaseの拡張

- 室井 誠^{1,2}、近藤 久恵²、川谷 誠¹、長田 裕之^{1,2}
¹ 理研・抗生物質
² 理研CSRS・ケミカルバイオロジー

スプライシング阻害が細胞周期停止を引き起こす分子メカニズムの解析

- 甲斐田 大輔
富山大学先端ライフサイエンス

ワークショップ3

新規分子標的治療薬1

モデレーター

- 小野 眞弓 (九州大学大学院薬学研究院 創薬腫瘍科学講座)
嶋本 顕 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院)

PRPF19の発現抑制による細胞老化及び老化誘導型抗がん核酸医薬の可能性

- 塩谷 文章、嶋本 顕、田原 栄俊
広島大学大学院医歯薬保健学研究院

放線菌由来新規がん細胞遊走阻害物質migracinの単離と卵巣がん細胞浸潤の抑制

- 宇梶 珠未、梅澤 一夫
愛知医科大学分子標的医薬探索寄附講座

エストロゲン受容体制御分子BIG3を標的とした新規ER陽性乳がん治療法の創製

- 吉丸 哲郎、小松 正人、松尾 泰佑、片桐 豊雅
徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター

微小管を標的とした新規ジケトピペラジン型有糸分裂阻害剤の創製

- 林 良樹¹、薬師寺 文華¹、臼井 健郎²、林 良雄¹
¹ 東京薬科大学薬学部薬品化学教室
² 筑波大学大学院生命環境科学研究科

ワークショップ4

新規分子標的治療薬2

モデレーター

- 藤田 直也 ((公財)がん研究会)
- 桑原 一彦 (愛知県がんセンター研究所)

p14ARF機能性ペプチドによる悪性腫瘍細胞の増殖抑制

- 近藤 英作、齋藤 憲
愛知県がんセンター研究所 腫瘍病理学部

新規抗CXADR抗体による制がん作用の検討

- 川田 学¹、梶川 益紀²、増田 徹¹
¹微生物化学研究所 沼津支所
²株式会社医学生物学研究所

がん特異的抗ポドプラニン抗体の開発とその臨床応用

- 加藤 幸成
東北大学大学院医学系研究科 地域イノベーション分野

KRASコドン12変異を標的とした分子標的アルキル化剤

- 永瀬 浩喜、平岡 桐子、井上 隆博、渡部 隆義、越川 信子
千葉県がんセンター研究所

ワークショップ5

バイオマーカー1

モデレーター

- 執印 太郎 (高知大学医学部泌尿器科学)
- 向田 直史 (金沢大学がん進展制御研究所)

骨肉腫における変異型イソクエン酸デヒドロゲナーゼの発現解析

- 劉 興、加藤 幸成
東北大学大学院医学系研究科 地域イノベーション分野

肝癌発生における主要な細胞内シグナル経路の遺伝子変異解析

- 弘津 陽介¹、兩宮 健司²、小俣 政男¹
¹山梨県立中央病院ゲノム解析センター
²山梨県立中央病院 検査部

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤感受性の規定因子としてのp21

- 尾崎 恵一、田渕 祐輔、谷村 進、武田 弘資
長崎大学大学院医歯薬学総合・細胞制御

非小細胞肺癌におけるnab-パクリタキセルの効果予測因子の検討

- 小宮 一利、荒金 尚子、中村 朝美、梅口 仁美、小林 直美、佐藤 明美、林 真一郎、木村 晋也
佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科

ワークショップ6

細胞死～アポトーシス・オートファジー～

モデレーター

- 稲澤 譲治 (東京医科歯科大学難治疾患研究所)
- 青木 裕子 (中外製薬株式会社)

T細胞白血病細胞に対するクルクビタシンD及びの抗腫瘍効果の検討

- 森田 健太郎、中西 司、宋 媛、吉田 安宏
産業医科大学 医学部 免疫学・寄生虫学

p53-Mdm2結合阻害剤geraniinの*in vivo*抗腫瘍効果と転移抑制の解析

- 立田 大輔、大庭 俊一、飯島 正富、百瀬 功
微化研・沼津

T細胞性リンパ腫においてautophagyを誘導するZ36に対し異なる感受性を有する

- 中西 司、宋 媛、森田 健太郎、吉田 安宏
産業医科大学 免疫学・寄生虫学

マンツル細胞リンパ腫における、XPO1阻害によるp53依存性転写の誘導と細胞死

- 小島 研介
佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科

ワークショップ7

がんエピゲノム

モデレーター

- 酒井 敏行 (京都府立医科大学大学院医学研究科)
- 森 隆弘 (東北大学大学院医学系研究科)

EZH2阻害薬とヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬の併用療法の非小細胞肺癌 (NSCLC) 細胞に対する抗腫瘍効果

- 木下一郎¹、高階 太一²、菊地 順子²、榊原 純²、大泉 聡史²、西村 正治²、秋田 弘俊¹
¹北海道大学大学院腫瘍内科学分野
²北海道大学大学院呼吸器内科学分野

乳がん細胞におけるメチル化リジン結合タンパク質CBX2の機能解析

- 伊藤 昭博^{1,2}、吉田 稔^{1,2,3}
¹理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室
²理研 環境資源科学 ケミカルゲノミクス
³科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業

ゲフィチニブ耐性の肺癌細胞のPTEN lossに同遺伝子プロモーターのCpG高メチル化が関与する

- 村上 雄一^{1,2}、渡 公佑²、和泉 弘人³、桑野 信彦⁴、小野 真弓²
¹聖マリア健康科学研究所 開設準備室
²九州大学大学院薬学研究院創薬腫瘍科学
³産業医科大学産業生態科学研究所呼吸病態学
⁴九州大学大学院薬学研究院がん分子生物学

ヒストンH3アセチル化蛍光プローブとBRD4プロモドメイン阻害剤評価系の開発

- 佐々木 和樹^{1,2}、伊藤 昭博^{1,3,4}、吉田 稔^{1,3,4}
¹理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室
²科学技術振興機構 さきがけ
³理研 環境資源科学 ケミカルゲノミクス
⁴科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業

ワークショップ8

新規分子標的治療薬3

モデレーター

- 新家 一男 (産業技術総合研究所)
- 掛谷 秀昭 (京都大学大学院薬学研究科)

新規FGFR1/2/3選択的経口阻害剤 CH5183284/Debio 1347

- 秋山 貫則、中西 義人、石井 暢也、青木 裕子
中外製薬株式会社 研究本部

Tankyraseを標的とした強活性なWnt/ β -catenin経路阻害薬K-476

- 岡田 良子、中井 龍一郎
協和発酵キリン 研究開発本部

不可逆的FGFR阻害剤TAS-120の創製と その特徴について

- 五月女 裕、中鶴 陽子、藤田 英憲、平井 洋、
宇津木 照洋
大鵬薬品工業株式会社つくば研究センター

シスプラチン抵抗性関連因子ERCC1を分解誘導する 新規低分子化合物の同定

- 松永 司¹、斎藤 臣雄²、長田 裕之²、遠藤 良夫³
¹ 金沢大学医薬保健研究域薬学系
² 理化学研究所基幹研ケミカルバイオロジー
³ 金沢大学がん進展制御研究所

ワークショップ9

血管新生・低酸素

モデレーター

- 大家 基嗣 (慶應義塾大学医学部)
- 西谷 直之 (岩手医科大学薬学部)

UCHL1はHIF-1 α の脱ユビキチン化を介して がんの遠隔転移を亢進する

- 後藤 容子、平岡 眞寛、原田 浩
京大院医 放射線腫瘍学・画像応用治療学

VEGFを標的とする血管新生阻害剤の価値最大化： チロシンキナーゼ阻害剤によるマルチターゲットイン グ戦略

- 中澤 侑也
エーザイ筑波研究所

ハイブリッドリポソームの血管新生抑制活性による 乳がん治療効果

- 市原 英明、日野 元貴、松本 陽子、上岡 龍一
崇城大学大学院応用生命科学専攻

膜透過性ペプチドは、VEGF-A/NRP1シグナルを NRP1と下流のシグナル分子との結合を阻害すること で抑制する

- 吉田 亜佑美¹、清水 昭男^{2,3}、門之園 哲哉⁴、
近藤 科江⁴、瀬尾 美鈴^{1,2}
¹ 京産大院 工学 生物学
² 京産大 総合生命科学部 生命システム
³ ハーバード大 医 Boston小児病院
⁴ 東京工業大学 生命理工学研究科

ワークショップ10

がん幹細胞

モデレーター

- 後藤 典子 (金沢大学がん進展制御研究所)
- 伊藤 薫樹 (岩手医科大学)

ヘッジホッグ阻害剤PF-913によるAML幹細胞に 対する効果とバイオマーカー

- 南 陽介¹、福島 庸晃²、垣内 誠司¹、南 博信¹、
直江 知樹³
¹ 神戸大学医学部附属病院
² 名古屋大学大学院医学系研究科
³ 国立病院機構名古屋医療センター

TRIB1による前立腺がんの腫瘍増殖および腫瘍源細胞 の生存維持

- 馬島 哲夫、清宮 啓之
(公財) がん研 がん化療セ 分子生物治療

テロメスタチン誘導体の神経膠腫幹細胞選択的な 抗腫瘍効果

- 中村 貴大^{1,2}、岡部 幸子¹、飯田 圭介^{1,2}、矢守 隆夫^{3,4}、
新家 一男⁵、長澤 和夫²、清宮 啓之¹
¹ がん研・化療セ・分子生物治療
² 東京農工大 院・工・生命工学
³ がん研・化療セ・分子薬理
⁴ (独) 医薬品医療機器総合機構
⁵ 産総研

TRAIL耐性メカニズムの解明と Xanthone誘導体 による耐性解除

- 熊崎 実南¹、篠原 悠¹、三木 高平¹、杉戸 信彦²、
山田 名美¹、赤尾 幸博¹
¹ 岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科
² 岐阜大学大学院 工学研究科

ワークショップ11

バイオマーカー2

モデレーター

- 西尾 和人 (近畿大学医学部)
- 西岡 安彦 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエ
ンス研究部)

BRCA2安定化因子DSS1の発現上昇は非遺伝性 散発性乳癌における予後不良因子である

- 桑原 一彦¹、阪口 薫雄²
¹ 愛知県がんセンター研究所腫瘍免疫学部
² 熊本大学大学院生命科学部免疫学分野

細胞株の統合データベースを活用した薬剤候補物質の バイオマーカー探索

- 相田 智志¹、坂本 洋¹、中西 義人¹、青木 裕子²、
石井 暢也¹
¹ 中外製薬研究本部
² 中外製薬臨床開発本部

BD療法 (Bor+DEX) の感受性に関する小胞体 ストレス関連遺伝子の発現解析

- 成田 朋子、李 政樹
名古屋市立大学

小細胞肺がんにおけるTGF- β シグナルの機能解析

○村井 文彦、江幡 正悟、宮園 浩平
東京大学大学院医学系研究科分子病理学分野

ワークショップ12

転移・浸潤1

モデレーター

吉岡 孝志 (山形大学医学部)
上原 至雅 (岩手医科大学薬学部)

アクアポリン3の過酸化水素透過を介した乳癌細胞遊走・転移のメカニズム

○里岡 大樹、竹馬 真理子
京都大学大医学研究科

N型糖鎖修飾がHYAL1機能に与える影響

○後藤 祐貴¹、丹羽 祐貴¹、堂前 直²、清水 史郎¹
¹ 慶應義塾大学理工学部応用化学科
² (独) 理化学研究所グローバル研究クラスター

StatinsによるRho経路阻害を介した腫瘍増殖・転移抑制及び延命効果

○坂本 洸太郎¹、椿 正寛¹、武田 朋也¹、畠岡 弘高¹、
藤田 亜梨沙¹、眞下 恵次^{1,2}、藤原 大一郎^{1,2}、
阪口 勝彦²、西田 升三¹
¹ 近畿大学薬学部薬物治療学研究室
² 日本赤十字和歌山医療センター薬剤部

ヒト肺がん転移モデルマウスを用いた腫瘍由来血漿DNA遊離機序の解析

○佐藤 明美¹、荒金 尚子¹、長野 佑美¹、小林 直美¹、
横尾 眞子¹、末岡 榮三朗²、岡田 誠治³、木村 晋也¹
¹ 佐賀大学医学部血液・呼吸器・腫瘍内科
² 佐賀大学附属病院検査部
³ 熊本大学エイズ学研究中心

ワークショップ13

転移・浸潤2

モデレーター

梅澤 一夫 (愛知医科大学医学部分子標的医薬探索講座)
濟木 育夫 (富山大学 和漢医薬学総合研究所病態生化学分野)

RANKL/RANKによるNF- κ B活性化を介したEMT誘導効果

○西田 升三¹、椿 正寛¹、武田 朋也¹、畠岡 弘高¹、
坂本 洸太郎¹、藤田 亜梨沙¹、小川 直希^{1,2}、
山添 譲³、向井 淳治⁴
¹ 近畿大学薬学部薬物治療学研究室
² 市立堺病院薬剤部
³ 近畿大学医学部附属病院薬剤部
⁴ 和泉市立病院薬剤部

TGF- β 受容体の糖鎖修飾は大腸癌の上皮間葉移行を促進する

○平川 昌宏、瀧本 理修、小野 道洋、大須賀 崇大、
岡川 泰、吉田 真誠、田村 文人、佐藤 康史、
加藤 淳二
札幌医科大学医学部腫瘍・血液内科学講座

新規NF- κ B阻害剤Exo-ene EQによる卵巣がん細胞の浸潤抑制

○Kulrawee Sidthipong、梅澤 一夫
愛知医科大学 分子標的医薬探索寄附講座

口腔扁平上皮癌初代培養細胞を用いた転移関連分子の網羅的探索

○田中 宏史、中城 公一、日野 聡史、浜川 裕之
愛媛大学口腔顎顔面外科学講座

ワークショップ14

ケミカルバイオロジー2

モデレーター

水上 民夫 (長浜バイオ大学バイオサイエンス学部)
木村 賢一 (岩手大学農学部応用生物化学課程)

ベラクトシンA誘導体の作用機序解析

○海野 雄加¹、周東 智²、浅井 章良¹
¹ 静岡県立大学薬学研究院 創薬探索センター
² 北海道大学薬学研究院 創薬有機化学研究室

Warburg効果を制御する化合物の探索

○小林 大貴、伊藤 昭博、吉田 稔
理化学研究所

海洋天然物furospinosulin-1を利用する新規がん細胞低酸素適応因子の創出

○河内 崇志、荒井 雅吉、古徳 直之、小林 資正
大阪大学大学院薬学研究科

Survivin阻害剤YM155による多発性骨髄腫細胞の増殖抑制効果

○伊藤 薫樹、小宅 達郎、石田 陽治
岩手医科大学血液・腫瘍内科

ワークショップ15

耐性メカニズム

モデレーター

秋永 士郎 (協和発酵キリン株式会社)
矢野 聖二 (金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科)

新規EGFR阻害剤TAS-121によるEGFR T790Mを起因とした耐性の克服

○宮寺 和孝、青柳 芳美、加藤 正憲、伊藤 公裕、
岩沢 善一、米倉 和比古、宇津木 照洋
大鵬薬品工業株式会社 つくば研究センター

Src阻害に基づく抗がん剤耐性多発性骨髄腫での耐性克服効果

○藤田 亜梨沙¹、椿 正寛¹、武田 朋也¹、畠岡 弘高¹、
坂本 洸太郎¹、小川 直希^{1,2}、山添 譲³、向井 淳治⁴、
西田 升三¹
¹ 近畿大学薬学部薬物治療学研究室
² 市立堺病院薬剤部
³ 近畿大学医学部附属病院薬剤部
⁴ 和泉市立病院薬剤部

PI3K阻害剤自然耐性におけるIGF1Rの機能解析とそれを標的としたがん治療法の開発

- 磯山 翔^{1,2}、吉見 直^{1,2}、矢守 隆夫¹、且 慎吾¹
¹がん研究会 化学療法センター 分子薬理部
²全薬工業株式会社 中央研究所

RANK/RANKLによるシグナル伝達因子活性化を介した多発性骨髄腫での抗がん剤耐性獲得機序

- 椿 正寛¹、武田 朋也¹、坂本 洸太郎¹、畠岡 弘高¹、
藤田 亜梨沙¹、眞下 恵次^{1,2}、藤原 大一郎^{1,2}、
阪口 勝彦²、西田 升三¹
¹近畿大学薬学部薬物治療学研究室
²日本赤十字和歌山医療センター薬剤部

ポスターセッション1 ケミカルバイオロジー1

モデレーター

宮澤 恵二（山梨大学医学部大学院医学工学総合研究部）

ChemProteoBaseを用いたcollismycin Aの作用標的の同定

- 川谷 誠¹、室井 誠^{1,2}、二村 友史¹、青野 晴美¹、
長田 裕之^{1,2}
¹理研・抗生物質
²理研CSRS・ケミカルバイオロジー

HDAC阻害剤SAHAによるMET誘導

- 田代 悦、井本 正哉
慶應義塾大学理工学部生命情報学科

プロテオーム解析と細胞形態変化を利用したpyrrocidine Aとallantopyrone Aの作用機序解析

- 上杉 祥太¹、二村 友史²、室井 誠²、長田 裕之²、
木村 賢一¹
¹岩手大学大学院 連合農学研究科
²理化学研究所 長田抗生物質研究室

初代培養がんスフェロイドを用いた休眠がん細胞標的薬剤スクリーニング法の開発

- 新堀 瑞穂¹、門之園 哲哉¹、口丸 高弘¹、井上 正宏²、
近藤 科江¹
¹東京工業大学大学院 生命理工学研究科
²大阪府立成人病センター研究所生化学部

アゾール系抗真菌薬によるWnt/ β -catenin経路への阻害効果

- 西谷 直之、奥 裕介、上原 至雅
岩手医科大学薬学部

高速細胞スキャナーを用いた3次元培養による抗がん剤スクリーニング法の開発

- 水上 民夫、長谷川 慎、佐々木 隆造
長浜バイオ大学

ポスターセッション2 新規分子標的治療薬1

モデレーター

尾崎 恵一（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科細胞制御学研究室）

新規p63安定化分子による癌悪性化機構の解明と癌分子標的薬の探索

- 六代 範^{1,2}、Angela Christiano³、Carol Prives²、
西山 正彦¹
¹群馬大学大学院医学系研究科
²コロンビア大学, NY, USA
³コロンビア大学メディカルセンター

肝細胞癌に対するAurora kinase B阻害剤とCisplatin併用療法に関する検討

- 竹崎 由佳、花崎 和弘
高知大学医学部外科1

マウス膀胱癌同所性モデルを用いたPI3K及びmTORC1/2阻害剤（NVP-BEZ235）膀胱内注入療法の抗腫瘍効果の検討

- 松島 将史
慶應義塾大学医学部泌尿器科、荻窪病院

高感度抗ポドプラニン抗体の開発とその臨床応用

- 大木 弘治、加藤 幸成
東北大学大学院医学系研究科 地域イノベーション分野

肝癌細胞における非環式レチノイド及びビタミンK2の標的分子同定と新規誘導体開発

- 秦 咸陽¹、影近 弘之²、森脇 久隆³、小嶋 聡一¹
¹理研ライフサイエンス技術基盤研究センター
²東京医科歯科大学・生体材料工学研究所
³岐阜大学・消化器病態学

レチノイドによる細胞老化誘導療法

- 前田 裕弘、山本 健太、福井 彩乃、江口 剛、
山口 晃史
国立病院機構大阪南医療センター 血液内科

ポスターセッション3 新規分子標的治療薬2

モデレーター

井上 正宏（大阪府立成人病センター）

新規AKT選択的阻害剤TAS-117は化学療法剤及び分子標的薬との併用により抗腫瘍効果を示す

- 阿部 徹也、下村 俊泰、岩沢 善一、米倉 和比古、
宇津木 照洋
大鵬薬品工業株式会社 つくば研究センター

胸膜中皮腫同所移植モデルにおける抗ポドプラニン抗体の抗腫瘍効果

- 大塚 憲司¹、阿部 真治²、埴淵 昌毅¹、木宿 昌俊²、
川添 和義²、加藤 幸成³、西岡 安彦¹
¹徳島大学大学院呼吸器・膠原病内科学分野
²徳島大学病院薬剤部
³東北大学大学院地域イノベーション分野

In vitroおよびin vivoにおけるPI3K/HDAC 2重阻害剤としてのFK228類縁体の抗腫瘍効果の評価

- 李 仁¹、西條 憲¹、下平 秀樹¹、成田 紘一²、
加藤 正²、石岡 千加史¹
¹ 東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野
² 東北薬科大学 医薬合成化学教室

コレステロールを標的とする抗がん剤としてのヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン

- 横尾 眞子¹、久保田 寧^{1,2}、佐藤 明美¹、荒金 尚子¹、
末岡 榮三朗^{2,3}、木村 晋也¹
¹ 佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科
² 佐賀大学医学部附属病院 輸血部
³ 佐賀大学医学部 臨床検査医学講座

βカテニン阻害による新規胃癌予防/治療剤の開発

- 井上 正広¹、上原 芳彦²、大塚 和令¹、福田 耕二¹、
大島 正伸³、岩淵 好治⁴、柴田 浩行¹
¹ 秋田大学大学院医学系研究科
² 東北大学大学院医学系研究科
³ 金沢大学がん進展制御研究所
⁴ 東北大学大学院薬学研究科

胃癌治療におけるプロスタグランジンD合成酵素の有用性

- 福岡 達成、八代 正和、増田 剛、笠島 裕明、
呉 幸枝、木下 春人、徳本 真央、大北 仁裕、
森崎 珠実、櫻井 克宣、豊川 貴弘、久保 尚士、
田中 浩明、六車 一哉、大平 雅一、平川 弘聖
大阪市立大学大学院腫瘍外科

ポスターセッション4 バイオマーカー

モデレーター

田中 文啓 (産業医科大学第2外科学)

株化ATL細胞群の遺伝子発現プロファイルと抗腫瘍薬投与後の動的変動

- 池辺 詠美¹、堀 光雄²、長谷川 寛雄³、伊波 英克¹
¹ 大分大学医学部微生物学講座
² 茨城県立中央病院・地域がんセンター
³ 長崎大学医学部・病態解析診断学講座

高感度KRAS (codon 12) 遺伝子変異検出系の確立

- 長野 佑美¹、荒金 尚子¹、佐藤 明美¹、小林 直美¹、
細矢 和久²、末岡 榮三朗³、木村 晋也¹
¹ 佐賀大学医学部血液・呼吸器・腫瘍内科
² 佐賀大学医学部附属病院・薬剤部
³ 佐賀大学医学部附属病院・検査部

変異型IDH1/2に対するmulti-specific抗体の開発とその臨床応用

- 辻本 雄太、加藤 幸成
東北大学大学院 医学系研究科 地域イノベーション

マイクロアレイをもちいた原発不明がんの診断バイオマーカーの探索

- 藤田 至彦¹、倉田 宝保²、坂井 和子¹、中川 和彦³、
西尾 和人¹
¹ 近畿大学医学部ゲノム生物学教室
² 関西医科大学附属枚方病院
³ 近畿大学医学部腫瘍内科学教室

遊離 DNAを用いた膀胱癌の診断・三種同定法の比較

- 坂本 育子、弘津 陽介、小俣 政男
山梨県立中央病院 ゲノム解析センター

腸管腫瘍形成における、Abcb1膜輸送タンパク質作用点の同定

- 和田 守正
長崎国際大学薬学部

ポスターセッション5 転移・浸潤

モデレーター

川田 学 (微生物化学研究所 沼津支所)

新規抗CXCR4中和抗体CF172による横紋筋肉腫細胞への転移抑制効果

- 加島 健史、渡部 美穂、石井 暢也、青木 裕子
中外製薬株式会社 研究本部

Eribulinによる乳がんの上皮間葉移行の制御と抗転移作用の解明

- 吉田 卓
エーザイ (株) オンコロジー創薬ユニット

メラノーマに対する抗EphA2アゴニスト抗体の抗腫瘍効果の解析

- 坂本 淳¹、小嶋 太郎²、加藤 和則²
¹ 順天堂大学医学部皮膚科
² 東洋大学 理工学部 生体医工学科

ESRP1は腫瘍特異的Rac1bを抑制し、がん細胞の運動能を制御する

- 石井 裕貴、齋藤 正夫、宮澤 恵二
山梨大学医学部生化学講座第2教室

ASK1は血小板機能の制御を介して肺転移に関与する

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

がん細胞の悪性形質発現におけるオートファジーの役割

- 伊豫田 拓也^{1,2}、深井 文雄^{1,2}
¹ 東京理科大学薬学部分子病態学教室
² 東京理科大学総合研究機構TR部門

ポスターセッション6 耐性メカニズム

モデレーター

野口 耕司 (慶應義塾大学薬学部化学療法学講座)

MEK 阻害によるP-糖タンパク質/ ABCB1 の発現低下におけるプロテアソーム分解の関与

- 片山 和浩、野口 耕司、杉本 芳一
慶應義塾大学・薬学部・化学療法学講座

BAF57は卵巣がん細胞株においてBCRPの発現を介して抗がん剤抵抗性に関与する

- 山口 享宏¹、北村 典章¹、河野 公俊²、和泉 弘人³
¹ 産業医科大学化学療法センター・血液科
² 産業医科大学学長
³ 産業医科大学産業生態科学研究所呼吸病態学

ゲフィチニブ耐性細胞における miR-205の調節機構の解析

- 鈴木 俊宏¹、永澤 生久子²、山岡 利光³、大森 亨³、西尾 和人⁴、小山 清隆²、小笠原 裕樹¹
¹ 明治薬科大学分析化学教室
² 明治薬科大学生薬学教室
³ 昭和大学分子腫瘍研究所
⁴ 近畿大学医学部ゲノム生物学教室

Polo-like kinase阻害剤に対する薬剤感受性規定因子の探索

- 野口 耕司、田中 伯享、片山 和浩、杉本 芳一
慶應義塾大学 薬学部化学療法学講座

YB-1とDNAトポイソメラーゼ1の分子会合とカンプトテシン感受性

- 王 克鏞¹、和泉 弘人²、河野 公俊³
¹ 産業医科大学 共同利用研究センター
² 産業医科大学 生態科学研究所 呼吸病態学
³ 産業医科大学 学長研究室

化学療法中に組織型、EGFR遺伝子のStatusが変化した進行非小細胞肺癌の一部検例

- 兼松 貴則
松山赤十字病院 呼吸器内科

ポスターセッション7

がん遺伝子産物・遺伝子治療

モデレーター

南 陽介 (神戸大学医学部附属病院 輸血部/腫瘍・血液内科)

難治性白血病関連遺伝子BAALCはMEK-ERK経路の活性化とKLF4の阻害を介して白血病細胞の未分化性を保持している

- 森田 剣、黒川 峰夫
東京大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科

肺腺癌におけるTGF-β 標的遺伝子RBM47の発現と作用機構の解析

- 櫻井 翼、鯉沼 代造、江幡 正悟、宮園 浩平
東京大学大学院医学系研究科分子病理学分野

3-デセン酸誘導体によるbcr-ablキメラ遺伝子/Warburg効果の脱制御を介したオートファジー細胞死の誘導

- 篠原 悠¹、熊崎 実南¹、三木 高平¹、杉戸 信彦²、山田 名美¹、直江 知樹³、赤尾 幸博¹
¹ 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科
² 岐阜大学大学院工学研究科 生命工学専攻
³ 国立病院機構名古屋医療センター

プリン受容体ファミリー遺伝子P2Y6のERBB2に依存した細胞癌化能の同定及び解析

- 藤元 次郎^{1,2}、松井 貴香¹、仙波 憲太郎^{1,3}
¹ 早稲田大学生命医科学科
² バイオ産業情報化コンソーシアム
³ 福島医科大学 遺伝子機能解析分野

FFPEを用いたレーザーマイクロダイセクション(LMD)法による微量サンプルからのNGS解析

- 雨宮 健司¹、弘津 陽介²、小俣 政男^{2,3}
¹ 山梨県立中央病院検査部
² 山梨県立中央病院ゲノム解析センター
³ 山梨県立中央病院検査部消化器内科

SOCS1を用いた胃癌腹膜播種に対する遺伝子治療の検討

- 高橋 剛、中塚 梨絵、宮崎 安弘、黒川 幸典、山崎 誠、宮田 博志、中島 清一、瀧口 修司、森 正樹、土岐 祐一郎
大阪大学大学院外科学講座消化器外科学

ポスターセッション8

細胞周期・DNA修復・細胞死

モデレーター

古川 龍彦 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 分子腫瘍学分野)

核小体ストレス応答の新規制御機構の解明とこれを利用した抗癌治療薬探索系の構築

- 堀口 史人^{1,2}、河原 康一¹、上條 陽平^{1,2}、新里 能成¹、南 謙太郎¹、有馬 一成³、古川 龍彦¹
¹ 鹿児島大院・医歯学総合・分子腫瘍分野
² 鹿児島大院・理工学・システム情報科学専攻
³ 鹿児島大院・理工学・生命化学専攻

Apollonは細胞分裂初期においてスピンドルチェックポイント非依存的なcyclin Aの分解を促進する

- 大岡 伸通、内藤 幹彦
国立医薬品食品衛生研究所

Tankyraseを標的とした新規Wnt/β-catenin経路阻害薬の発見と解析

- 中井 龍一郎、岡田 良子
協和発酵キリン研究開発本部がん研究所

MSI陽性の転移再発大腸癌の臨床的特徴の検討

- 高橋 秀和¹、高橋 雅信²、高橋 信¹、下平 秀樹^{1,2}、石岡 千加史^{1,2}
¹ 東北大学加齢医学研究所
² 東北大学病院

オートファジーを標的とした胃癌分子標的治療の可能性についての臨床病理学的検討

- 増田 剛、八代 正和、笠島 裕明、木下 春人、平川 弘聖
大阪市立大学大学院医学研究科腫瘍外科学

AKTは前立腺癌細胞株において、クルビタシンDが誘導する細胞死において重要な働きをする

- 宋 媛、森田 健太郎、中西 司、吉田 安宏
産業医科大学 免疫学・寄生虫学

ポスターセッション9 増殖因子・サイトカイン

モデレーター

櫻井 宏明 (富山大学薬学部)

メチルトランスフェラーゼSET8のTGF- β 応答性転写調節における作用機構

○井上 靖道

名古屋市立大学大学院薬学研究科

大腸癌細胞はBMP-4を自己分泌し、アポトーシスを抑制する

○横山 雄一郎、江幡 正悟、宮園 浩平

東京大学大学院医学系研究科分子病理学

リガンドシグナルによるリガンド非結合型EGFRのフィードバック制御

○櫻井 宏明、田中 智大

富山大学大学院医学薬学研究部 (薬学)

テネイシン C 由来のペプチドはインテグリン活性化に基づいて神経膠芽腫細胞の増殖、移動能を過剰に増強する

○日向野 篤¹、深井 文雄^{1,2}、伊豫田 拓也^{1,2}、

山本 哲哉³

¹ 東京理科大学薬学部分子病態学研究室

² 東京理科大学 総合研究機構 TR 部門

³ 筑波大学大学院 脳神経機能制御医学

TRAIL/DR5を介した炎症性シグナルのがん病態における役割

○高橋 恵生^{1,2}、済木 育夫³、入村 達郎⁴、早川 芳弘^{1,3}

¹ 東京大学薬学部生体異物学

² 東京大学医学部分子病理学

³ 富山大学和漢医薬学総合研究所病態生化学

⁴ 聖路加国際メディカルセンター

EGF受容体チロシンキナーゼ鍵分子MTHFD2は肺がん細胞の増殖を制御する

○西村 建徳¹、中田 飛鳥²、後藤 典子²

¹ 東京大学医科学研究所

² 金沢大学がん進展制御研究所

ポスターセッション10 マイクロRNA

モデレーター

馬島 哲夫 ((公財) がん研究会がん化学療法センター 分子生物治療研究部)

大腸癌におけるWarburg 効果制御マイクロRNA-124

○三木 高平^{1,2}、杉戸 信彦³、熊崎 実南¹、篠原 悠¹、山田 名美¹、内山 和久²、赤尾 幸博¹

¹ 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

² 大阪医科大学付属病院 一般・消化器外科

³ 岐阜大学大学院工学研究科生命工学専攻

RNAヘリカーゼDDX6 (rck / p54) のWarburg effect への関与

○杉戸 信彦¹、三木 高平^{2,4}、杉山 太郎³、吉田 和弘³、内山 和久⁴、赤尾 幸博²

¹ 岐阜大学大学院工学研究科生命工学専攻

² 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

³ 岐阜大学病院

⁴ 大阪医科大学付属病院 一般消化器外科

microRNA-203はメラノーマにおける中心的がん抑制microRNAである

○野口 俊助¹、赤尾 幸博²

¹ 山口大学共同獣医学部獣医学科

² 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

MicroRNAによるSrcの発現制御とがん形質発現

○小根山 千歳

大阪大学微生物病研究所

マイクロRNAを基盤としたNRF2活性化癌に対する診断・治療法の確立

○井上 純¹、稲澤 譲治^{1,2}

¹ 東京医歯大・難研・分子細胞遺伝

² 東京医歯大・硬組織疾患ゲノムセンター

がん細胞増殖抑制効果を有するヒトmicroRNA阻害剤の探索

○岡本 有加、国政 和宏、富田 章弘

(公財) がん研究会 がん化学療法センター

ポスターセッション11 細胞死

モデレーター

内藤 幹彦 (国立医薬品食品衛生研究所機能生化学部)

プロテアソーム阻害薬によるシガトキシン誘導性アポトーシスの抑制

○服部 隆行、大岡 伸通、内藤 幹彦

国立医薬品食品衛生研究所

新規HDAC阻害剤OBP-801とPI3K阻害剤LY294002の併用による相乗的アポトーシスの誘導とその分子機構の解明

○堀中 真野、酒井 敏行

京都府立医科大学大学院分子標的癌予防医学

大腸癌でのRas阻害薬によるoxaliplatin殺細胞作用増強効果

○寫岡 弘高¹、椿 正寛¹、武田 朋也¹、坂本 洸太郎¹、藤田 亜梨沙¹、眞下 恵次^{1,2}、藤原 大一郎^{1,2}、阪口 勝彦²、西田 升三¹

¹ 近畿大学薬学部薬物治療学研究室

² 日本赤十字和歌山医療センター薬剤部

in silicoおよび天然物スクリーニングによる新規アンドロゲン受容体アンタゴニストの探索

○齋藤 駿、藤巻 貴宏、田代 悦、井本 正哉

慶應義塾大学理工学部生命情報学科

ヒト完全長cDNAクローンをを用いた*in vivo*スクリーニングシステムの確立とそれをを用いたがん遺伝子の同定

○伊原 辰哉¹、仙波 憲太郎^{1,2}

¹ 早稲田大学大学院・先進理工学研究科

² 福島医科大学・遺伝子機能解析分野

ヒト乳癌においてER α はY-box binding protein (YB-1) 誘導のHER2発現を制御し、分子標的治療の適正化に貢献する

○柴田 智博¹、和泉 弘人²、河原 明彦³、村上 雄一^{1,4}、

渡 公佑¹、鹿毛 政義³、桑野 信彦⁵、小野 真弓¹

¹ 九州大学 薬学研究院 創薬腫瘍科学

² 産業医科大学産業生態科学研究所呼吸病態学

³ 久留米大学病院 病院病理部

⁴ 聖マリア病院健康科学研究所

⁵ 九州大学 薬学研究院 がん分子生物学

ポスターセッション12

ドラッグデリバリーシステム・分子イメージング他

モデレーター

近藤 科江 (東京工業大学大学院生命理工学研究科生体分子機能工学)

抗がん性蛋白質分泌型ビフィズス菌による固形がん標的と治療

○谷口 俊一郎^{1,3}、藤森 実^{2,3}、嶋谷 裕子³

¹ 信州大学大学院医学系研究科分子腫瘍学講座

² 東京医科大学茨城医療センター乳腺科

³ (株) アネロファーマ・サイエンス

胆道がん透過性ペプチドの探索

○齋藤 憲、近藤 英作

愛知県がんセンター研究所

新規分泌型発光プローブをもちいたマウス腫瘍の増殖モニタリング

○森田 直樹¹、尾崎 倫孝²

¹ 産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門

² 北海道大学 大学院保健科学研究院

ペバシズマブによるFDG腫瘍集積性に関する検討

○吉岡 孝志

山形大学医学部臨床腫瘍学講座

悪性胸膜中皮腫 (MPM) における血液検査

○米田 和恵、田中 文啓

産業医科大学 第2 外科学

BRCA1及びBRCA2のVariants of Uncertain Significance (VUS) のIn Silico解析

○望月 仁¹、弘津 陽介¹、中込 博²、坂本 育子³、小俣 政男¹

¹ 山梨県立中央病院・ゲノム解析センター

² 山梨県立中央病院・外科

³ 山梨県立中央病院・婦人科

NSCLC患者におけるErlotinibの体内動態に関する研究

○佐野 和美、井上 裕貴、池上 洋二

明治薬科大学薬物体内動態学

ポスターセッション13

発がん・転移

モデレーター

伊藤 研一 (信州大学医学部外科学第2)

マウス初代培養細胞での遺伝子異常再構成による多段階発がん過程の再現

○筆宝 義隆

国立がん研究センター研究所

マウス初代培養細胞による膵管がん発がん過程の再現

○松浦 哲也^{1,2}、筆宝 義隆¹

¹ 国立がん研究センター研究所

² 横浜市大大学院医学研究科分子消化管内科学

悪性中皮腫におけるHippoシグナル伝達系異常

○関戸 好孝、田中 一大、藤井 万紀子、長田 啓隆

愛知県がんセンター研究所分子腫瘍学部

がん転移関連遺伝子NM23-H1に結合し機能を調節するペプチドアプタマーの開発

○角 純子、粕壁 隆

埼玉県立がんセンター臨床腫瘍研究所

NF- κ B経路をターゲットした天然物由来乳がん転移抑制化合物の探索

○早川 芳弘¹、高橋 恵生²、入村 達郎³、済木 育夫¹

¹ 富山大学和漢医薬学総合研究所病態生化学

² 東京大学大学院薬学系研究科

³ 聖路加国際メディカルセンター

浸潤性大腸がん自然発症マウスモデルに対するmTOR阻害薬の効果

○青木 正博¹、武藤 誠²、藤下 晃章¹

¹ 愛知県がんセンター研究所

² 京都大学国際高等教育院

ポスターセッション14

ケミカルバイオロジー2 他

モデレーター

井本 正哉 (慶應義塾大学理工学部)

前立腺癌に対する5-アミノレブリン酸を用いた光線力学療法の増幅効果

○福原 秀雄、井上 啓史、執印 太郎

高知大学医学部泌尿器科学教室

海洋シアノバクテリア由来新規小胞体ストレス誘導剤 kurahyneの単離と機能解析

○大野 修¹、岩崎 有紘¹、且 慎吾²、矢守 隆夫²、末永 聖武¹

¹ 慶應義塾大学 理工学部 化学科

² (公財) がん研究会 がん化学療法センター

ガガイモ科植物由来天然物カロトロピンのウイントシグナル阻害作用

○石橋 正己

千葉大学大学院薬学研究院

β 1インテグリン活性化ペプチドTNIIIA2による 神経芽腫細胞の分化促進

- 野原 佑介¹、大塚 一樹¹、伊豫田 拓也^{1,2}、
深井 文雄^{1,2}
¹ 東京理科大学大学院分子病態学研究室
² 東京理科大学TR部門

NFkB DSE-FRET assay を用いたNFkBのDNA結合 阻害剤の探索

- 山本 拓弥¹、宮城 徹^{1,2}、塩谷 文章¹、梅澤 一夫³、
田原 栄俊¹
¹ 広島大学 細胞分子生物学研究室
² 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センタ
³ 愛知医科大学 分子標的医薬探索寄附講座

フルバスタチンによるYAPがん遺伝子産物の不活性化 と、その乳がん治療薬としての応用の可能性

- 奥 裕介、西谷 直之、上原 至雅
岩手医科大学薬学部微生物薬品創薬学講座

悪性脳腫瘍の光線力学診断をめざしたABCG2阻害剤 のデザイン

- 井上 裕貴¹、池上 洋二¹、佐野 和美¹、梶本 宜永²、
黒岩 敏彦²、石川 智久³
¹ 明治薬科大学薬物体内動態学教室
² 大阪医科大学脳神経外科
³ 理研ライフサイエンス技術基盤研究センター

ポスターセッション15 血管新生・微小環境

モデレーター

中村 浩之（東京工業大学資源化学研究所）

オートファジー阻害剤spautin-1はグルコース飢餓 誘導性の小胞体ストレス応答を抑制する

- 国政 和宏、富田 章弘
（公財）がん研 がん化療セ ゲノム研

脱SUMO化酵素SENP1阻害剤ベンジルオキシアニリ ド誘導体の開発

- 中村 浩之¹、峯岸 秀充^{1,2}、佐藤 伸一¹
¹ 東京工業大学資源化学研究所
² 学習院大学大学院自然科学研究科

がん微小環境における低酸素・低栄養ストレス応答を 標的とする創薬化学研究 -新規ピグアニド誘導体GPU- 539の開発-

- 境 崇行、成瀬 康介、奥田 健介、永澤 秀子
岐阜薬科大学創薬化学大講座薬化学研究室

SDH変異消化管間質腫瘍における癌化過程と 新規治療薬候補

- 三上 貴浩
東京大学大学院医学系研究科

新規化合物intervenolinは間質細胞に作用することで がん細胞の増殖を阻害する

- 吉田 潤次郎、大庭 俊一、雨宮 昌秀、増田 徹、
川田 学
微生物化学研究所 沼津支所

癌周囲低酸素環境に着目したスキルス胃癌細胞に 対する分子標的治療

- 木下 春人、八代 正和、笠島 裕明、増田 剛、
森崎 珠実、福岡 達成、櫻井 克宣、豊川 貴弘、
久保 尚士、田中 浩明、六車 一哉、太平 雅一、
平川 弘聖
大阪市立大学大学院 腫瘍外科



基調講演 1 がん幹細胞を標的とした治療戦略

モデレーター 上田 龍三 (愛知医科大学医学部 腫瘍免疫寄附講座)
 演者 佐谷 秀行 (慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所)

日本分子標的治療学会学術集会では、初日の夕方に基調講演が行われることが恒例となっている。本年は、慶應義塾大学 佐谷秀行教授による基調講演「がん幹細胞を標的とした治療戦略」で学会の幕があげられた。

佐谷教授は、現在がん生物学において話題の中心である“がん幹細胞”に関する生物学的特性を話され、腫瘍組織の様々な細胞は「がん幹細胞」から作られており、これまでの白血病だけでなく、固形癌においても、2003年の乳癌幹細胞の発見を皮切りに、脳腫瘍、前立腺癌、大腸癌、膵臓癌、肝細胞癌、頭頸部癌などで相次いで報告されていることを紹介された。基礎研究の立場から現行のがん治療ではがん幹細胞を撲滅することが困難であり、今後はがん幹細胞を標的としたがん治療の重要性を説かれた(図1)。

次いで、佐谷教授のグループが長年研究をしてこられたCD44分子についてがん幹細胞との関係を解説された。CD44分子は、ヒアルロン酸をリガンドとする接着分子としてリンパ球で見出され、その後、白血球全般、線維芽細胞、上皮細胞及び、各種がん細胞にも幅広く発現していること。機能としては上皮細胞と細胞外マトリックスとの間の接着装置としてのみならず、様々なシグナル伝達にかかわること。CD44はスプライス変化によって作られる様々なバリエーションアイソフォーム(CD44v)が存在し、特に胃がん、大腸がん、非小細胞肺癌、乳がんなど各種上皮系腫瘍においては、特定のバリエーションアイソフォームが発現しており、腫瘍マーカーとしての有用性があることも紹介された。

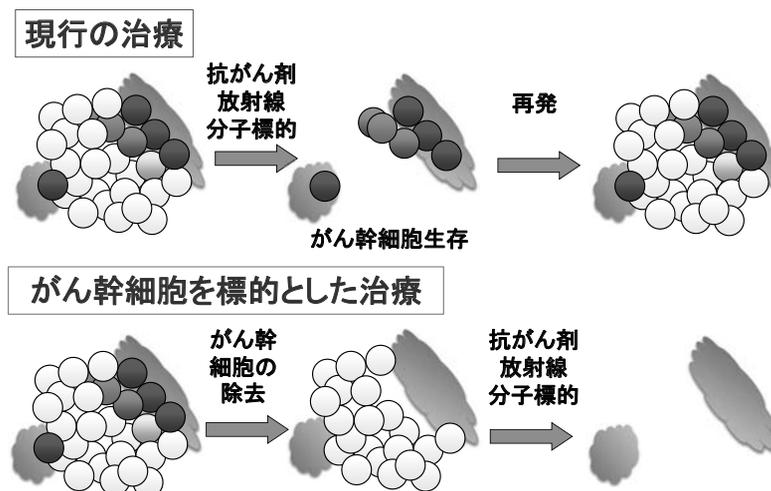


図1 がん幹細胞理論に基づくがん治療の変化

また、乳がんや大腸がんでは、CD44陽性のがん細胞は陰性のがん細胞に比べて、腫瘍形成能が格段に高く、また、それらの腫瘍は二次移植が可能であることから、自己複製能をもったがん幹細胞を多く含む分画であることを証明し、CD44は固形がんのがん幹細胞マーカーとしての位置づけを明らかにされた。

更に、CD44が単にがん幹細胞のマーカーだけではなく、がん幹細胞の機能に関与する分子であることを証明された。CD44のバリエーションフォーム (CD44v) の一つであるCD44v8-10は、細胞膜のシスチントランスポーターであるxCTと結合し、その発現を安定化させることで、細胞外のシスチンが細胞内に多く取りこまれる。このシスチンは細胞内でシステインに転換され、還元型グルタチオンを合成するための原料である。還元型グルタチオンは抗酸化分子であるため、CD44v8-10を発現する細胞内では活性酸素の蓄積が抑制され、治療に対して抵抗性を発揮することを明らかにされた (図2)。

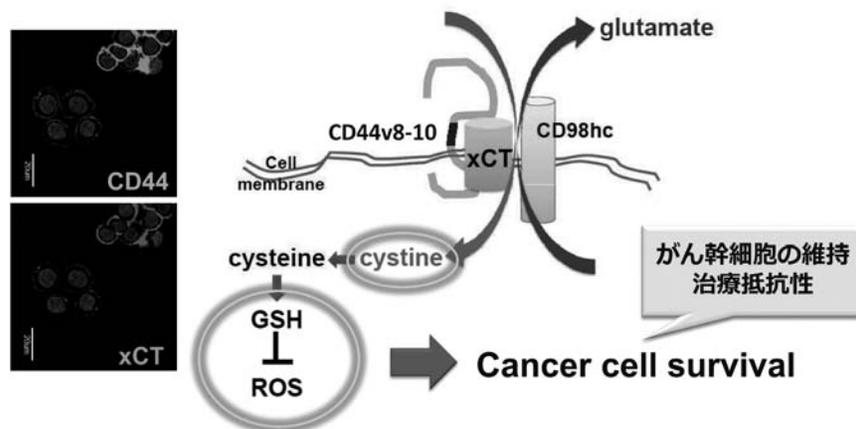
がん治療の観点からは、これらの一連の研究成果に基づけば、CD44v-xCT間の相互作用の阻害、あるいはxCTトランスポーターの機能を抑制すれば、細胞内の活性酸素を上昇させ、がん幹細胞を駆逐できる可能性があることになる。既

に、関節リウマチあるいは潰瘍性大腸炎の薬剤として長く使用されてきたスルファサラジンは、xCTトランスポーターを阻害する作用があることが知られているので、胃がんモデルマウス及びCD44v高発現がん細胞を移植したマウスモデルにスルファサラジンの投与実験で、有意な腫瘍形成抑制作用を観察され、更にシスプラチンとの併用効果も得られた。また、スルファサラジンはCD44vを高発現する転移性マウス乳がん細胞の肺転移を著明に抑制できた。

以上の所見から、進行性胃がんを対象としたスルファサラジンをを用いた第一相臨床試験により、単剤投与の安全性が確認され、更に11例中4例においてCD44v8-10陽性細胞数の減少がみられたので、今後更に、抗がん剤との併用治療や、スルファサラジンよりも有効な薬剤開発研究を精力的に進めて行きたいと講演を締めくくられた。

本基調講演は、石岡千加史会長が本学術集会で掲げた「多様ながんの分子機構に立脚した新しい分子標的治療戦略」のテーマに相応しい具体的なモデル系として会場埋め尽くした会員に大きな感銘を与えた。

最後に、がん幹細胞の概念に基づく、本創薬モデル研究が進展し、患者さんに福音をもたらすことを期待したい。



Ishimoto et al. *Cancer Cell* 2011

図2 CD44vによる酸化ストレス抵抗性促進機構



基調講演 2

東北メディカル・メガバンク事業の目標と進捗状況

モデレーター 曾根 三郎 (徳島大学/徳島市民病院)

演者 山本 雅之 (東北大学医学系研究科)

東北メディカル・メガバンク計画

私たちは、東日本大震災からの復興・再生に向けて、東北メディカル・メガバンク計画を提案した。今回の大震災では、地震の直後に起きた巨大津波により多くの人命が失われただけでなく、その後の生活環境の悪化により、被災地住民の方々の長期的な健康被害が懸念されている。そこで、被災した方々を長期に見守りながら、最先端の研究拠点を築くプロジェクトを模索し、その検討の中から本計画を提案するに至った。私たちはこのプロジェクトにおいて、被災地の医療人確保体制の確立、医療情報ICT化と次世代医療体制の確立、個別化医療を実現する最先端研究拠点の確立、などに取り組むことを目標にしている (図1)。

個別化予防とゲノムコホート研究

近年の遺伝子解析技術の進歩により、私たち

は多くの人々が罹患する多因子遺伝子病の病因解明に挑める時代を迎えている。高血圧や糖尿病のような生活習慣に関わる重要疾患に対する遺伝子解析が、今後の医学研究の重要課題となっている (図2)。これらの疾病に対して、個人の遺伝的背景を考慮した上で、環境因子側の改善で疾患予防を行おうという考え方が個別化予防である。これは次世代医療の中核をなすものと考えられ、その基盤を構築するためにゲノムコホート研究とバイオバンク構築は必須である。

そこで、東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) では、岩手医科大学と協力して、2つの前向きコホート、すなわち、地域住民コホートと三世代コホートの構築に取り組んでいる。前向きコホート研究は、今は健康な住民に参加を呼びかけ、参加時に疾患関連要因の有無を調査し、その後、住民の方々を追跡して疾患発症

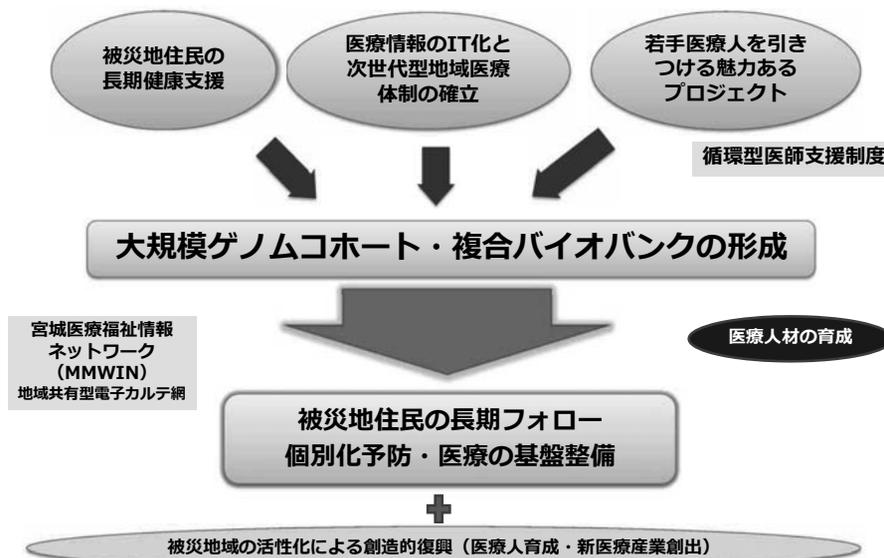


図1 東日本大震災からの創造的復興に向けて

を調べる研究である。このアプローチの長所は、参加時に要因を確認するために把握された要因の信頼性が高いことである。罹患率が分かり、相対危険度が算出される。手間と時間がかかること、また、希な疾患の場合にはコホート内で観察される症例が少なすぎて解析不可能となることが短所である。

東北メディカル・メガバンクプロジェクトの進捗状況

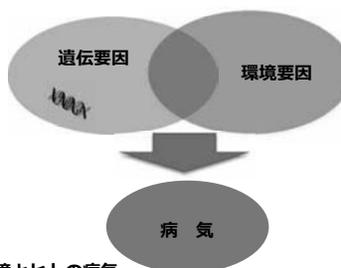
本プロジェクトでは、2012年度に既に2万人ほどの地域住民コホートのリクルートを達成しており、また、妊婦の方々のリクルートも進んでいる。また、東北メディカル・メガバンクにお

ける遺伝子解析の結果は、我が国の次世代医療を推進する上で重要な基盤となる。すでに、千人を超える参加者の全ゲノムを解読して「ToMMo全ゲノムリファレンスパネル」の構築を進めており、日本人にどのような頻度でどのような遺伝子多型が存在するかを明らかにしつつある（図3）。私たちは、遠からず、遺伝情報と環境要因等を活用した東北発の次世代医療モデルが実現できるものと確信している。東北地方の皆様をはじめ、全国の医療・学術関係者の方々のご協力を仰ぎつつ、本事業を推進して、未曾有の大震災からの創造的復興を成し遂げたい。

- 複数の遺伝要因と環境要因が複合的に影響して引き起こされる生活習慣病の病因解明や予防法・治療法の確立のためには、ゲノムコホート調査とバイオバンク構築が必須である
- コホートとは健康追跡調査の対象のことを意味する
- 前向きコホート研究とは、現在は元気な多くの方々に協力頂き、長く見守ることで疾患発症と環境要因の関連を解き明かす研究である
- 遺伝子解析を前向きコホート調査に組み合わせることで大きな成果が期待される
- ゲノムシーケンス解析を取り入れた前向きゲノムコホート研究が世界中で進行している

前向きゲノムコホート研究の成果は、個人の体質（遺伝要因）に合わせた個別化予防の確立に繋がる

大規模なゲノムコホート調査とバイオバンクの構築で個別化予防・医療の促進へ



遺伝子と環境とヒトの病気

今後の課題は、複数の遺伝要因と環境要因が複合的に影響して生じる疾病の病因解明や予防法・治療法の確立である

図2 ゲノムコホート研究の重要性

地域医療支援

ToMMoクリニカル・フェロー制度の創設（累計50名以上）
循環型医師支援制度（常時9つのポストを支援）
200件以上の至急回付を実現

コホート事業

県内7か所に地域支援センターを開設
地域住民コホート調査を特定健診型を県内19市町村で実施
三世代コホート調査を県内約40の産科医院で実施

バイオバンク構築とゲノム解析

世界有数規模のバイオバンクを構築中
1070人分の全ゲノム解析完了を発表
ToMMo標準ゲノムリファレンスパネルの構築へ

人材育成・雇用

200人以上のToMMo GMRCを養成
県内各地で100名を超える現地雇用
遺伝カウンセラーコースを大学院修士課程に開講



図3 東北メディカル・メガバンク事業の進捗状況



Year in Review 1 PI3K 経路阻害薬

モデレーター 杉本 芳一 (慶應義塾大学薬学部 化学療法学講座)
演者 且 慎吾 ((公財) がん研究会 がん化学療法センター)

本年度のYear in Review 1では、がん研の且副部長がPI3K 経路阻害薬のレビューを行った。演者の所属する分子薬理部ではPI3K阻害薬ZSTK474に関する研究を精力的に行っている。このZSTK474は、米国において臨床第1相研究に入っている。

ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (PI3K) は、ホスファチジルイノシトール (PI) をリン酸化する酵素である。PI3Kは細胞増殖に関与する種々のチロシンキナーゼにより活性化され、その結果生じたホスファチジルイノシトール3リン酸 (PIP3) がAkt、mTORなどの下流因子の活性化を促す。種々のがんにおいて、PI3Kの遺伝子 (*PIK3CA*) の活性化変異と増幅、PI3K経路を負に制御するPTENやINPP4Bの不活性化などが報告されていることから、この経路はがんの成立・生存・増殖に重要な働きをされている。

がん治療の直接の標的となるのは、PIの2リン酸化体 (PIP2) を3リン酸化体 (PIP3) に変換するクラスIのPI3Kである。クラスIのPI3Kには α 、 β 、 δ 、 γ の4つのアイソフォームが知られているが、現在では、4つのアイソフォームのすべてを阻害するPan-PI3K阻害薬とアイソフォーム選択的なPI3K阻害薬の両方の開発が進められている。また、PI3K/mTOR阻害薬やAkt阻害薬の開発も進んでいる。

これまでに行われた臨床研究では、多くのPI3K阻害薬が高い忍容性を示した。当初はPI3K阻害薬が*PIK3CA*変異がんに著効を示すことが期待されたが、臨床研究の結果は否定的であった。

このため、PI3K阻害薬の対象疾患やバイオマーカーの探索、併用療法の開発などが行われていった。

そうした研究の中で、PI3K阻害薬が乳がん細胞のBRCA1の発現を低下させてPARP阻害薬の効果を増強することが見出された。この結果を受けて、トリプルネガティブ乳がんを対象にPan-PI3K阻害薬のbuparlisibとPARP阻害薬のolaparibを併用する臨床研究が開始されている。

また2014年になって、 δ -アイソフォーム選択的なPI3K阻害薬idelalisibとリツキシマブの併用が、再発慢性リンパ性白血病患者の無増悪生存期間をリツキシマブ単剤に比して有意に延長させたという臨床第3相研究の結果が発表された。また別の報告では、idelalisibの単剤の第1相試験において、既治療の低悪性度非ホジキンリンパ腫に対する有効性が示された。

このように、PI3K阻害薬の臨床的有用性が相次いで示されたことにより、今後はPI3K阻害薬の効果のバイオマーカーの探索、阻害薬のアイソフォーム選択性と有効性の関係などに関する研究がより精力的に行われることが予想される。この分野の研究のいっそうの進展が望まれる。



Year in Review 2

軟部肉腫、消化管間質腫瘍 (GIST)、 神経内分泌腫瘍 (NET) に対する分子標的薬

モデレーター 田原 栄俊 (広島大学大学院 医歯薬保健学研究院)

演者 加藤 俊介 (順天堂大学大学院 医学研究科 臨床腫瘍学)

本講演では、軟部肉腫、消化管間質腫瘍 (GIST)、神経内分泌腫瘍 (NET) などの希少癌に関する基礎知識とそれらに対する分子標的薬の現状に関する year in review であった。軟部肉腫は、発生頻度が10万人に約2人 (全悪性腫瘍に占める割合、小児：5%、成人：1%) で、悪性線維性組織球肉腫 (MFH)、脂肪肉腫、滑膜肉腫、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、血管肉腫、線維肉腫、悪性神経鞘腫、PNET (primary primitive neuroectodermal tumor) などがある。そのなかでも脂肪肉腫、悪性線維性組織球肉腫 (MFH) が多い。軟部肉腫については、軟部肉腫の分子プロファイル、Bevacizumab (血管肉腫) rP2、CSF1-R阻害 (色素性絨毛性滑膜炎) P1、P2に関する最新的话题を御紹介頂いた。RG7155などの

RGCSF1-R阻害 (色素性絨毛性滑膜炎) は、有望な結果が得られており今後が期待される。GISTに関しては、GIST遺伝子の一次変異、耐性変異プロファイル、耐性変異に対するTKI感受性プロファイル、Ponatinib (c-kit 823D)、Linsitinib (IGF-1R阻害剤、c-kit WT) などについて概説頂いた。Ponatinib (c-kit 823D) およびLinsitinib (c-kit WT) については何れも有望である結果が紹介された。NETについては、NETの分子プロファイルおよびNETに対する主な臨床試験について最新的话题を御紹介頂いた。NETに関しては、IGF1、c-kit、VEGFなどを標的とした分子薬がPhase2に進むなど今後が期待される。本講演で、紹介されました分子標的薬について表1にまとめたので参考にされたい。

表1 消化管間質腫瘍を含む肉腫、神経内分泌腫瘍に対する現在開発中の主な分子標的薬剤と標的

	相	薬剤	主な標的	対象	備考
肉腫	P2	tivozanib	VEGFR1,2,3	前治療歴あり、再発転移性軟部肉腫	NCT01782313
	rP2	regorafenib	VEGFR2, 3, RET, KIT, PDGFR, Raf	アンスラサイクリン前治療歴あり、再発転移性軟部肉腫	NCT01900743
	P2	cabozantinib	VEGF and c-MET	標準治療抵抗性、再発転移性軟部肉腫	NCT01755195
	P2	trebananib	Ang1 and Ang2	切除不能血管肉腫	NCT01623869
	P2	ENMD-2076	Aurora kinase	再発転移性軟部肉腫 (二次治療)	NCT01719744
	P2	alisertib	Aurora kinase	前治療歴あり、再発転移性軟部肉腫	NCT01653028
	P2	Selumetinib +/- temsirolimus	MEK1/2, mTOR	未治療~三次治療、再発転移性軟部肉腫	NCT01206140
	P1/2	ganetespib + sirolimus	HSP90, mTOR	再発転移性軟部肉腫、P2 は悪性末梢神経鞘腫	NCT02008877
	P2	cixutumumab (+temsirolimus)	IGF-1R, mTOR	前治療歴あり、再発転移性骨軟部肉腫	NCT01016015
P2	PD0332991	CDK4	前治療歴あり、再発転移脂肪肉腫	NCT01209598	
GIST	P2	AT13387 (+imatinib)	Hsp90 inhibitor	3種類のTKIに耐性	NCT01294202
	P2	AUY922	HSP90 Inhibitor	Imatinib と sunitinib 耐性対象	NCT01389583
	P1/2	MEK162 (+imatinib)	MEK inhibitor	未治療	NCT01991379
	P2	Ponatinib	FLT3, RET, KIT, VEGFRs, and PDGFR	前治療あり、exon 11 変異あり、なし	NCT01874665
	P2	Pazopanib	KIT, VEGFRs, and PDGFR (-α and-β)	前治療あり	NCT01323400
	P2	Vandetanib	VEGFR2, EGFR, and RET	WT GIST	NCT02015065
	P2	linsitinib	IGF-1R	WT GIST	NCT01560260
	P3	Masitinib (vs sunitinib)	KIT	Imatinib 抵抗性、Sunitinib との無作為化比較試験	NCT01694277
NET	P3	Masitinib (vs imatinib)	KIT	未治療、Imatinib との無作為化比較試験	NCT00812240
	P2	ganitumab	IGF1	カルチノイド、PNET 対象	NCT01024387
	P2	panobinostat (LBH-589)	HDAC 阻害剤	low grade NET	NCT00985946
	P2	famitinib	c-Kit, VEGFR2, PDGFR, VEGFR3, Flt1 and Flt3	消化管 NET 対象, G1, G2	NCT01994213
	P3	everolimus	mTOR	NET G1, G2	NCT01524783



Year in Review 3 エピジェネティクスを標的にする治療法

モデレーター 吉田 稔 ((独) 理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室)
演者 曾和 義広 (京都府立医科大学 分子標的癌予防医学)

今回の2014年第18回学術集会終了後の7月3日、米国FDAはpan-HDAC阻害剤であるBelinosat (PXD101) を末梢性T細胞リンパ腫 (PTCL) への治療薬として承認した。これでBelinosatは、SAHA (Vorinostat)、FK228 (Romidepsin) に続いて医薬承認された3例目のHDAC阻害剤となった。HDACをはじめとするエピジェネティクス調節は、現在最も注目される分子標的の一つである。演者の曾和義広博士には、平成14年から米国スローンケタリング記念がん研究センターのPaul A. Marks教授の研究室の一員としてHDAC阻害剤SAHAの基礎・開発研究に関わった経験を踏まえて、エピジェネティクス調節薬の開発の歴史と将来展望について幅広い解説と考察をいただいた。きわめて有意義なレビューであった。

前半では第一世代のHDAC阻害剤の発見、開発の流れが様々なエピソードを交えながら解説された。まず、基礎研究ツールとして世界的に広く利用されているHDAC阻害剤であるtrichostatin A (TSA) の抗生物質としての発見、白血病分化誘導物質としての再発見、さらにその分子標的としてのHDACの同定について、モデレーターの吉田の貢献を踏まえての紹介があった。さらに1996年に白血病分化誘導物質として合成、発表されたSAHAのその後の開発のサクセスストーリーとして、Paul A. Marksがその著書 (On the Cancer Frontier) の中で、TSAの構造と活性をヒントにSAHAの作用機構が解明されたと述べていることが紹介された。併せてSAHAの開発に重要な役割を担ったRichon博士の努力や当初製薬企業に相手にされなかったSAHA開発のための起業、

その後のメガファーマによる買収など、開発のエピソードが多数紹介された。また、SAHAに続いて承認されたFK228については、日本のオリジナルであったことから、従来の古典的抗生物質・抗がん剤探索の流れから発展してきた阻害剤研究が偶然にもエピジェネティクス作用薬に当たった歴史を総括した。すなわち、第一世代HDAC阻害剤は、分子標的としてのHDACに注目したのではなく、フォワードケミカルゲノミクスの一つの成果として位置づけられた。また、関連して分子標的創薬の中心となっている標的スクリーニングに対して、細胞をベースとした表現型スクリーニング (Cell-based assay) の重要性について、ご自身のRB再活性化スクリーニングを例に挙げて議論された。

後半では、最近のエピジェネティック創薬の現状が解説された。とりわけ、ノバルティス社のHDAC阻害剤LBH589 (Panobinostat) の開発状況は極めて興味深い。2014年のASCOでの発表によると、再発あるいは治療抵抗性の多発性骨髄腫に対して従来のbortezomib, dexamethasoneに対してLBH589の併用で約4ヶ月のprogression-free survival延長が見られ、FDAが優先審査を行うと報告された。もし、認可されれば治療抵抗性の多発性骨髄腫の治療薬としては、ファーストインクラスとなる。また、ヒストンメチル化酵素阻害剤としては、ポリコム複合体の構成因子であるEZH2のがんにおける重要性について、がんでの活性型突然変異に加え、多数のがん腫での過剰発現など最新情報が加えられ、さらに新しい阻害剤開発状況が報告された。また、エピジ

エネティックマークのリーダータンパク質の一つであるプロモドメインタンパク質 (BET) の阻害剤の開発状況についても紹介された。短期間の中に多くの企業で候補化合物が挙がり、開発が進んでいる状況には驚きを禁じ得なかった。

このように、欧米を中心としたエピジェネティクス創薬の隆盛はその勢いを失っておらず、HDAC阻害剤研究で先導的な役割を果たしたわが国としては、この分野での存在感をより強化することが期待される。本レビューでは、エピジェネティクスに関する基礎医学の成果を応用へと結ぶための創薬研究の現状分析とご自身のコンセプトが、曾和氏の持ち味である軽妙な語り口で述べられ、実に説得力があった。これをきっかけに今後のエピジェネティクス創薬の加速が期待される。



Year in Review 4

次世代チロシンキナーゼ阻害剤による耐性克服戦略

モデレーター 平井 洋 (大鵬薬品工業 (株) つくば研究センター)
演者 岡本 勇 (九州大学病院
呼吸器科・ARO次世代医療センター)

イマチニブ、ゲフィチニブ、ベムラフェニブなど近年複数のキナーゼ阻害剤が抗腫瘍薬として承認されている。これら薬剤は主に標的分子の遺伝子変異、転座などの異常を持つ症例に対して顕著な抗腫瘍効果を示すものの、治療を続けると耐性が生じることが報告されている。こうした耐性を克服することが分子標的創薬の大きな課題の1つであり、耐性メカニズムの解析とそれに対応した次世代創薬活動が盛んに進められている。本レビューでは非小細胞性肺癌での試みについて岡本先生よりご紹介いただいた。

ゲフィチニブ、エルロチニブはEGFR遺伝子変異陽性患者を対象として承認されたEGFRチロシンキナーゼ阻害剤である。その獲得耐性メカニズムは様々であるが、およそ60%以上はゲートキーパーと呼ばれる、EGFRのATP結合サイトに位置する790番目スレオニン残基がメチオニンに変異したT790Mによるものであることが分かっている。T790M変異があるとゲフィチニブ、エルロチニブはEGFRのATP結合サイトに結合できず、阻害活性を発揮出来なくなる。こうした耐性克服のためT790M変異を持つEGFRにも強い阻害活性を持つAZD9291、CO-1686が創製された。ゲフィチニブ、エルロチニブがATP競合型阻害剤であるのに対して、AZD9291、CO-1686は非拮抗型阻害剤であり、ATP結合サイト内の797システイン残基に共有結合する。本年ASCO年会議において両化合物の第1相臨床試験結果が発表され、T790Mを持つ患者さんへのresponse rateがそれぞれ64%、58%と顕著な効果を示した。ゲートキーパー変異型キナーゼ阻害剤はそのメカニズムに

よる耐性に対して、臨床的にも有効であることが分かった。

ALK阻害剤クリゾチニブはEML4-ALK転座陽性の非小細胞性肺癌に対して有効であるが、ALK遺伝子の変異(C1156Y、L1196M)により獲得耐性が生じることが報告されている。次世代のALK阻害剤であるセリチニブはクリゾチニブに比べより強く野生型および耐性変異型(C1156Y、L1196M) ALKを阻害する化合物である。臨床試験ではクリゾチニブ耐性の患者に対して効果を示し、本年4月に米国にてクリゾチニブ不応または不耐性のALK遺伝子陽性患者を対象に承認された。アレクチニブは選択性の高いALK阻害剤で、野生型だけでなく耐性変異型ALKにも強い阻害活性を持つ化合物である。臨床試験でも高い奏効率、1年無増悪生存率を示し、学術集会終了直後の本年7月に日本で承認された。

上述のケースは先行品の耐性メカニズムを臨床的、基礎的に検討し、それを解決する新しいプロファイルの化合物をデザインすることにより臨床での耐性克服に成功した例である。耐性のメカニズムは1つではなく、複数ありかつ複雑ではあるが、同様の手法で創薬にチャレンジする研究者にとっては心強い結果である。こうした1つ1つの努力ががんに苦しむ患者さんによりよい治療機会を与えることに繋がることが期待される。



Year in Review 5

分子標的薬だけでの慢性骨髄性白血病の完治の可能性

モデレーター 畠 清彦 ((公財) がん研究会 有明病院 血液腫瘍科)
演者 木村 晋也 (佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科
東工大 生命理工 生体分子機能工学)

本 Year in Review では、佐賀大学の血液・呼吸器・腫瘍内科の木村晋也が「分子標的薬だけでの慢性骨髄性白血病の完治の可能性」というタイトルで講演した。慢性骨髄性白血病 (CML) という血液の「がん」の治療が、内服薬だけで完治も期待できるところまで進歩したという非常にエキサイティングな内容であった。ABL特異的チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) であるメシル酸イマチニブ (IM) が臨床で用いられるようになるまで、CMLは造血幹細胞移植以外では、ほぼ全ての患者が数年以内に死亡していた。CMLは、まさしく「不治の病」であった。IMによってCMLの予後は劇的に改善された。しかしIMはCML幹細胞には効果がなく、一生内服を継続しなければならないと考えられてきた。フランスのグループにより、一定期間のIM投与後に同薬剤を中止しても、一部の患者では長期にわたって再発を認めないことが報告された。この結果は、患者そして我々研究者たちにも大きな希望を与えた、「内服薬だけで治る!」。しかし一方、IMだけでは完治に至らないCML患者も多く存在する。第二世代TKI ダサチニブは、IMと比較して、より早く、そしてより深い寛解が得られることが報告されている。木村らは、IM耐性/不耐容で使用されたダサチニブ服用CML患者において、「1年の完全分子遺伝学的効果を有する慢性期慢性骨髄性白血病に対するダサチニブ治療中断試験: DASatinib Discontinuation (DADI) trial」を国内41施設での多施設共同臨床試験として行っている。その有望な中間解析結果を報告するとともに、CMLに関して国内外で行われて

いるTKI中止試験の現況についても概説を加えた。今、世界内外で「内服薬だけでのCMLの完治」への挑戦が始まっている。CMLで成し得たことは、他の「がん」でも可能であろうと木村は強いメッセージを送った。我々、がん分子標的治療に属する研究者たちが、本講演によって「分子標的薬のみによる、がんの完治」を本気で目指していく時代が来たと感じた。



Year in Review 6 PARP阻害剤をめぐる最近の話題

モデレーター 戸井 雅和 (京都大学医学部附属病院 乳腺外科)
 演者 清宮 啓之 ((公財) がん研究会がん化学療法センター 分子生物治療研究部)

ポリ(ADP-リボシル)化酵素(PARP1, 2)はDNAの損傷修復を担うことから、PARP阻害剤は抗がん剤や放射線の効果増強剤になり得ることが古くから予想されてきた。BRCA変異がんに対する合成致死(synthetic lethality)が2005年に報告されて以来、紆余曲折はあったものの、BRCA遺伝子変異を有するがん、特に乳がん、卵巣がんなどを主対象にPARP阻害薬の臨床開発は進展している。オラパリブ、イニパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、BMN-673などの開発が行われている。薬剤開発、臨床開発における今後注目すべきポイントとしては、(1) コンパニオン診断薬として期待される相同組換え修復不全検査(HRD test)の評価、(2) 新規HRD(“BRCAness”)因子の同定を起点とした適応拡大、(3) 主に非臨床レベルで明らかにされてきたPARP阻害剤耐性機構の臨床的検証、(4) PARP阻害薬の新しい作用機序の分析等が挙げられるが、清宮博士は、現時点でのサマリーとして、以下の点を指摘した。

1. Synthetic lethalityは、oncogene addictionとならび、がん分子標的治療の重要な概念かつ実践アプローチである。強力なドライバー変異が不在もしくは不明のがん種に対する戦術としても有望である。
2. PARP阻害剤のコンパニオン診断法として、HRD(Homologous recombination deficiency)アッセイが開発されつつあるが、その真価は未知数。前治療によるHRの機能復帰変異などは判別できない。
3. DNA-PARP複合体トラップ型のPARP阻害剤が有望視されている。有効症例の分子プロファイルや耐性メカニズムは、従来型PARP阻害剤と比べてどの程度一致し、どの程度異なるのか、注目したい。
4. 適応拡大に向け、乳がん・卵巣がん以外のがん種に対するPARP阻害剤の治験が進行しているが、併用が主流である。chemo-sensitizationとsynthetic lethality(BRCAness)は区別して議論する必要がある。

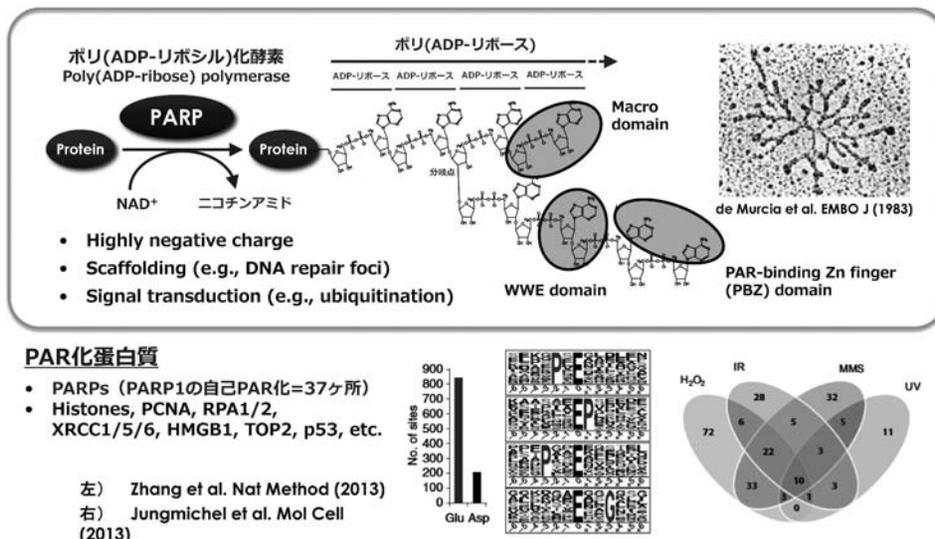
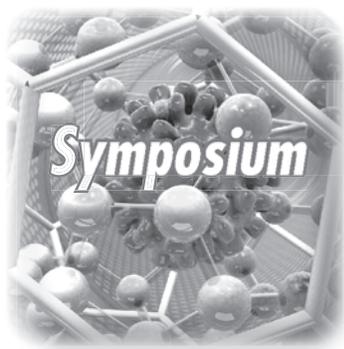


図 ポリ(ADP-リボシル)化(PAR化)



シンポジウム1 がんゲノム解析研究の成果と臨床応用

モデレーター 間野 博行 (東京大学大学院医学系研究科 細胞情報学分野)
直江 知樹 (国立病院機構名古屋医療センター)

がんゲノムの解析は単に新しい治療標的の同定につながるだけでなく、がんの進展機構・多様性の解明など、有効ながん治療法の開発に必要な情報をもたらしている。本シンポジウムでは、最新のゲノム解析が解き明かすがんの多様な側面について第一線の研究者にご発表頂いた。

国立がん研究センター研究所の柴田龍弘博士は、次世代シーケンサーを用いた胆道がんのRNA-seq解析結果を発表した。得られたRNA配列から融合遺伝子を探索したところ、FGFR2受容体型チロシンキナーゼの新規融合が発見された。これらはKRAS/BRAF変異と相互排他的であり、新しいドライバーがん遺伝子と考えられた。現在同遺伝子融合を検出・診断するシステムを確

立し、FGFR2阻害剤による臨床試験を計画しているところであると発表であった(図1)。

また東京大学医学部脳神経外科の武笠晃丈博士は、神経膠腫の経時的な全エクソンシーケンスの結果を発表した。神経膠腫の化学療法にはテモゾロマイドが標準的に用いられるが、同治療によって一部の症例に、極端に多くの変異が蓄積する「hypermutator phenotype」が出現することを明らかにした(図2)。その結果low-grade gliomaが進行する場合もあり、化学療法がかえって腫瘍の悪性化を促進する場合もあることが明らかになった。

東京大学大学院医学系研究科細胞情報学分野の安田貴彦博士は、白血治療として行った同種

胆道癌における新たな治療標的の同定と臨床開発

KRAS/BRAF negative cholangiocarcinoma cases

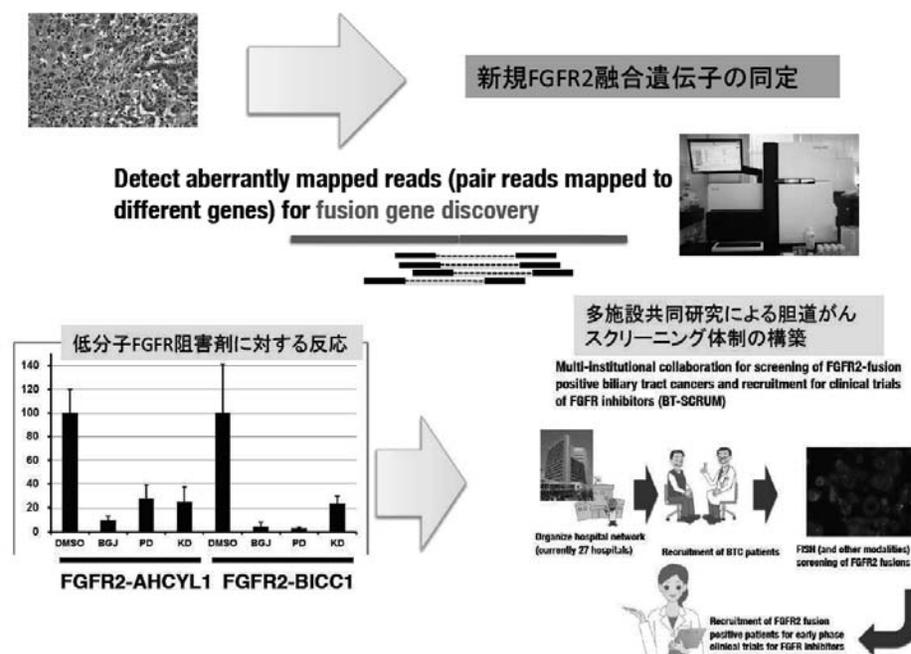


図1

造血幹細胞移植後に再発した白血病の解析結果を発表した。経時的に採取した検体の全エクソンシーケンスから、再発白血病は健常ドナー由来であることがわかった。その白血病が持つIDH2/DNMT3A変異は低頻度ながら健常ドナーの血液中にも見付き、我々健常と思われる体の中に一定の確率で前がん病変が存在していることが示された。またそのIDH2/DNMT3A変異分画に新たにNRAS変異が加わって白血病が発症することが示された(図3)。

中外製薬の岡部尚文博士は、ドライバー変異のgenotypeに基づくがん医療の在り方について講演を行った(図4)。またそれを広い範囲の患者で行うためには、治療対象となるドライバー変異を多く見つけることが重要であり、そのためにもハイスループットな治療標的の同定が必要になることを自験例を示して強調した。

最後に広い範囲のがん検体で次世代シーケンサー解析を可能にするべく、東北大学の内康太博士は、パラフィン包埋検体から全エクソン

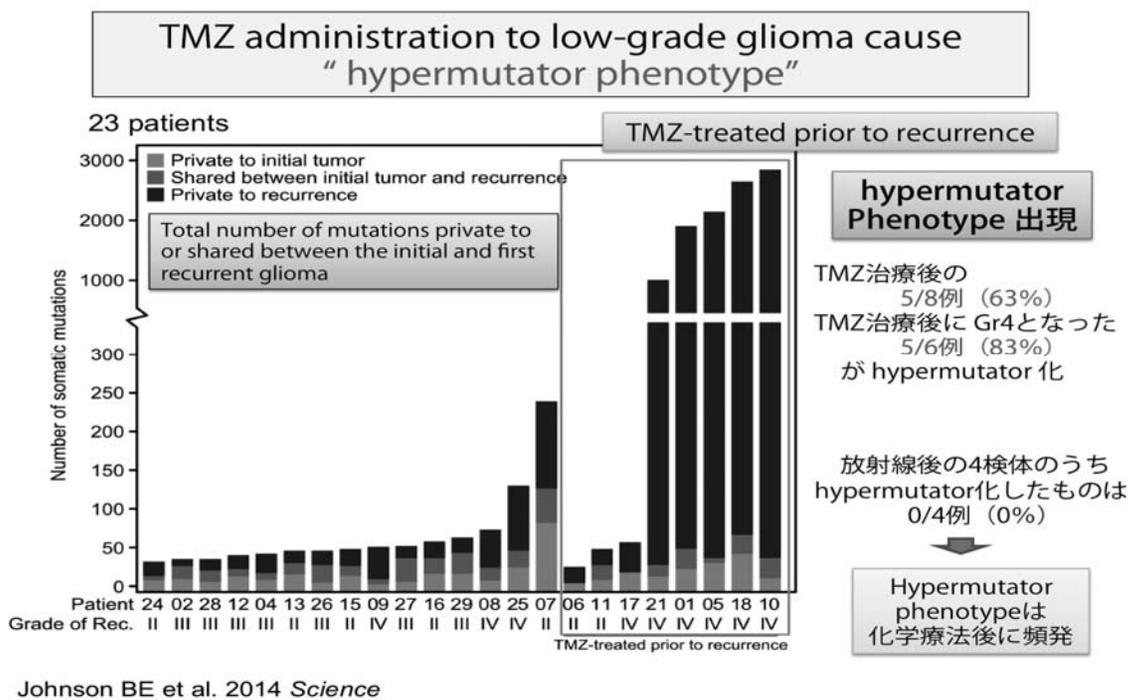


図2

ドナー由来白血病の発症モデル

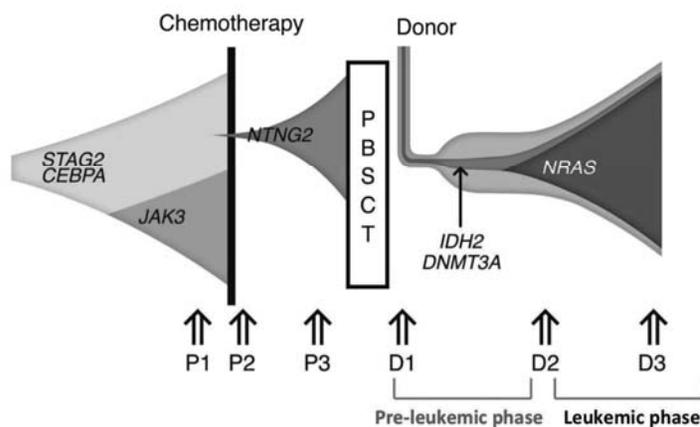


図3

解析を行う試みを紹介した。サンプルの調整法を最適化することで、十分な解析精度でシーケンスができるようになった。

このように本シンポジウムは、次世代シーケンスによって明らかにされる「がんの持つ多様性」とそれを解明・克服するゲノム技術の進

歩の両面についての最新の知見が紹介され、またフロアからも活発な質疑が交わされた。ゲノム解析によって医療に直接フィードバックされた事例はまだ多くないが、今後診断・治療の両面でゲノム技術はますます重要なものになることを示唆する意義深いシンポジウムであった。

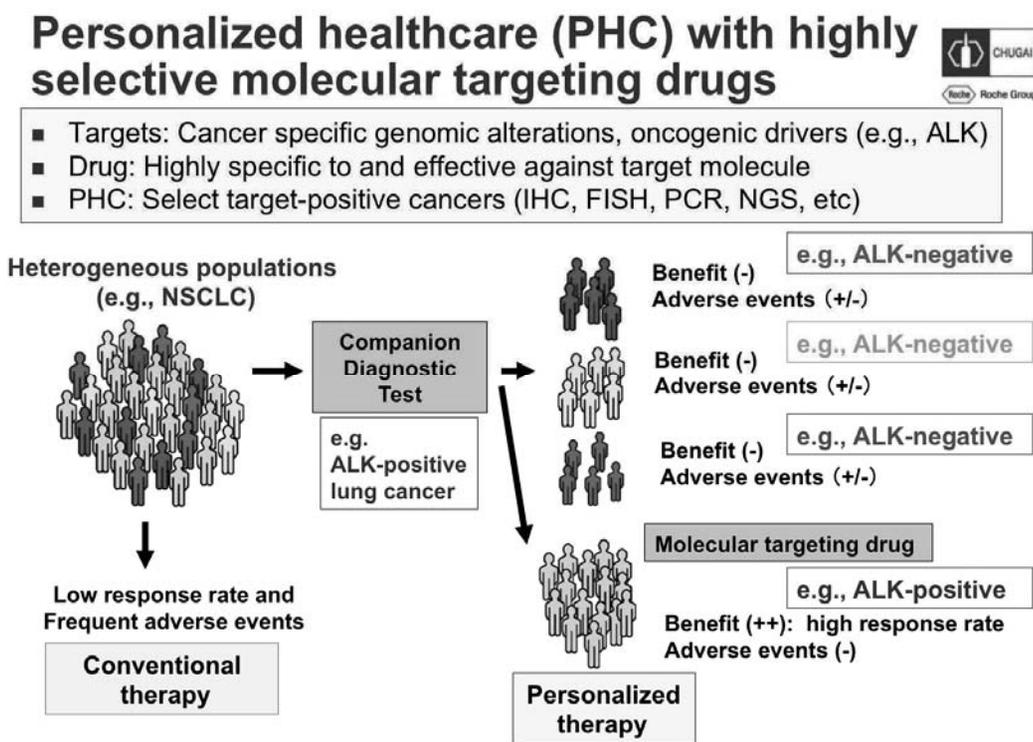
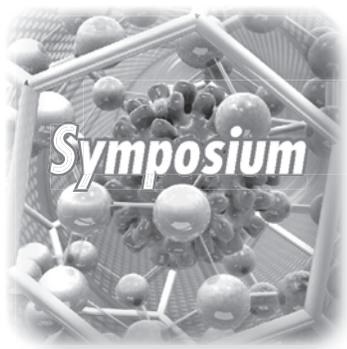


図4



シンポジウム2 代謝異常と微小環境を標的とした分子治療薬

モデレーター 佐藤 靖史 (東北大学加齢医学研究所)
平岡 真寛 (京都大学大学院医学研究科)

シンポジウム2では、「代謝異常と微小環境を標的とした分子治療薬」と題し、4人の演者がそれぞれの立場から最新の取り組みを紹介した。

1番目の演者は、京都大学大学院医学研究科・放射線腫瘍学・准教授の原田浩博士で、講演タイトルは「IDH3によるがんの代謝リプログラミング機構の解明と新たな治療法確立への展開」であった。がん細胞は、いわゆるWarburg効果によって嫌気性解糖系が亢進しており、この代謝リプログラミングの過程でHIF-1が活性化することが知られているが、その機序の詳細は不明であった。原田浩博士は、3量体isocitrate dehydrogenase (IDH) 3の構成成分であるIDH3 α のがん細胞での発現が、 α ケトグルタラートの変動を介してHIF-1 α の安定化とHIF-1の活性化を惹起しており、ヒトの肺がんや乳がんにおいてIDH3 α の発現が術後の予後を規程していること、さらにIDH3 α を分子標的とすることでWarburg効果と腫瘍血管新生を制御できることを提示した。

2番目の演者は、東北大学加齢医学研究所・遺伝子発現制御分野・教授の本橋ほづみ博士で、講演タイトルは「新たな治療標的としてのNrf2によるストレス応答と代謝制御」であった。転写因子Nrf2は生体防御系遺伝子群の統括的な制御因子であるが、多くのヒトのがん細胞においてNrf2が恒常的に活性化して、その悪性化に大きく貢献していることが明らかになった。恒常的に活性化したNrf2は、がん細胞に薬剤・放射線抵抗性を賦与するとともに、グルコースやグルタミンの代謝に関与する酵素遺伝子群を直接活性化することで、がん細胞の増殖にとって有利な代謝

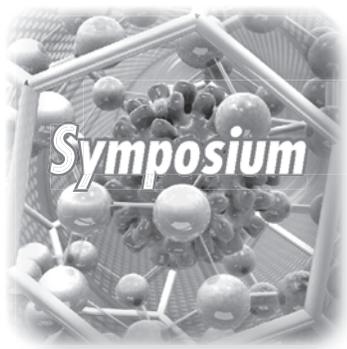
環境を実現していること、このような代謝制御におけるNrf2の貢献はPI3K-Aktシグナルが恒常的に活性化している増殖中の細胞で顕著に認められることを明らかにし、Nrf2の活性化がみられる難治性がんの治療においてはNrf2を分子標的とすることが有用であることを提示した。

3番目の演者は、東北大学加齢医学研究所・腫瘍循環研究分野・教授の佐藤靖史博士で、講演タイトルは「新しいがん分子標的としてのVasohibinファミリー分子」であった。がん微小環境において、腫瘍血管新生はがんの増殖・転移と深く関わっていることから、その効果的な制御法の確立が求められている。佐藤靖史博士は、新規の血管新生調節因子として、血管内皮細胞が産生して自らに作用して血管新生を抑制するvasohibin-1 (VASH1) と、そのホモログで、VASH1とは反対に血管新生を促進するvasohibin-2 (VASH2) を単離・同定しており、特にVASH2は、がん微小環境においては主にがん細胞で産生され、その発現はVEGFとはindependentに、腫瘍のangiogenic switchとその後の発育に寄与することを見出し、VASH2を分子標的とすることで腫瘍血管新生と腫瘍の発育を阻止できることを提示した。

4番目の演者は、大阪府立成人病センター・生化学部門・部長の井上正宏博士で、講演タイトルは「低酸素によるがんの休眠状態の理解と新たな治療法確立への展望」であった。がんの低酸素領域は悪性度や治療抵抗性と関連しているが、慢性期低酸素応答は未だほとんど解明されていない。癌は増殖性疾患であるために、増殖

能にのみ焦点が当てられがちであるが、腫瘍内には細胞周期や代謝の不活発な状態の細胞が存在する。井上正宏博士は膵癌細胞株AsPC-1細胞は慢性期低酸素下で休眠状態になり、長期間細胞死することなく生存することができ、再酸素化によって元の活動状態に速やかに復帰し、さらに休眠状態のAsPC-1細胞ではAKTのリン酸化が抑制されることが重要な役割を果たすことを見出した。さらに、がん細胞初代培養法（CTOS法）を開発し、多くのCTOS大腸がん細胞はAsPC-1と同様の休眠状態に陥り、休眠状態のCTOS大腸がん細胞は活動状態のときと比べて化学療法に抵抗性を示すこと、またCTOS肺がん細胞では低酸素下においてoncogenic addictionから逸脱して休眠状態に陥るメカニズム存在が示唆され、休眠状態のがん細胞を標的とする有用性を提示した。

本邦発の新しいがん治療の開発に資するため、それぞれの演者の今後の研究の益々の進展を期待したい。



シンポジウム3 分子標的薬の耐性機序解明とその克服

モデレーター 中川 和彦 (近畿大学医学部 内科学腫瘍内科部門)
清宮 啓之 ((公財)がん研究会 がん化学療法センター)

本セッションでは、強力なドライバーがん遺伝子である各種チロシンキナーゼ (EGFR, ROS1, HER2) および腫瘍内微小環境を再構築する血管新生因子 (VEGF) を話題の中心に据え、これらを標的とする小分子治療薬および抗体医薬に対する耐性メカニズムとその克服アプローチについて5名の演者から最新の成果を発表いただいた。

竹内伸司博士 (金沢大学) は、BIM遺伝子の多型によるEGFRチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) 耐性とヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤による耐性克服について報告した。BIMはBcl-2ファミリーに属するアポトーシス促進性のタンパク質で、EGFR変異肺がんのEGFR-TKIによるアポトーシス誘導に中心的な役割を果たす。BIM遺伝子の第2イントロンの2,903塩基が欠失する多型は不活性型BIMタンパク質の発現に繋がり、EGFR-TKIによるアポトーシスを起こりにくくする。博士らは、HDAC阻害剤であるポリノスタットが活性型BIMタンパク質の発現を増強し、BIM遺伝子の多型によるEGFR-TKI耐性を克服することを見出した。この成果を踏まえ、博士らはさらに今年度からゲフィチニブとポリノスタットを併用する医師主導治験を開始している。EGFR変異肺がんは東アジア人に多いのに加え、BIM遺伝子多型が東アジア人に特異的 (=頻度は約13%。白人ではほとんど認められない) であることから、本アプローチはEGFR-TKI耐性の実践的な克服法として大いに期待される場所である。

片山量平博士 (がん研究会) は、近年発見されたROS1融合遺伝子陽性肺がんの分子標的薬獲

得耐性機構とその克服法について報告した。ROS1チロシンキナーゼはALKチロシンキナーゼと非常に相同性が高く、現在ALK融合陽性肺がんの治療薬として利用されているCrizotinibがROS1のチロシンキナーゼを効果的に抑制することから、現在臨床試験が行われており、その中間解析からROS1融合遺伝子陽性肺がんにも有効であることが報告されている。2013年にはROS1陽性肺がんに対するCrizotinibの臨床試験の中で、Crizotinib耐性となった患者検体の解析からこれまでにROS1キナーゼ内の変異によるCrizotinib耐性が報告されているが、その耐性を克服できる薬剤は明らかになっていなかった。博士らは、ENU mutagenesis法を用いた解析からROS1の新規Crizotinib耐性変異を複数同定しさらに、化学療法基盤支援班の標準阻害剤キットにいくつかのキナーゼ阻害薬を追加した化合物ライブラリーを用いたスクリーニングにより、新規ROS1阻害薬を複数発見していた。その中には耐性変異を有するROS1にも有効なものが見出されており、今後の展開が大いに期待される。

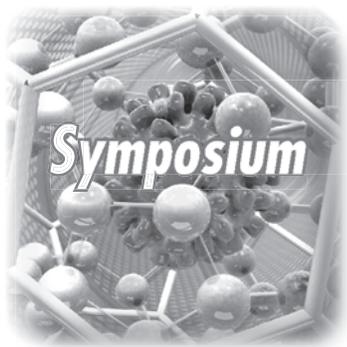
米阪仁雄博士 (近畿大学) は、EGFR阻害剤の新規耐性機序として①HER2遺伝子の増幅と②HER3 Ligandのheregulinの過剰発現を報告した。これらは結腸・直腸癌の抗EGFR抗体への耐性例やEGFR遺伝子変異陽性肺癌のEGFR阻害剤gefitinibへの耐性例の一部でも確認できた。またheregulinによるEGFR阻害剤への耐性は、抗HER3抗体patritumabの併用により克服されることを前臨床試験で確認した。最後に非小細胞肺癌を対象としたEGFR阻害剤erlotinibとpatritumabの併用

治療の臨床試験において、heregulin過剰発現症例で治療成績が有意に良好であった。これらの知見は今後、非小細胞肺癌を対象としたpatritumabの第Ⅲ相臨床試験において検証される。

佐治重衡博士（京都大学）は、乳がんにおける抗HER2抗体療法への耐性メカニズムとその克服について報告した。抗HER2抗体トラスツズマブの抗腫瘍効果はHER2の発現量のみならず、PI3キナーゼ・PTEN・mTORなどの下流のシグナル伝達因子、二量体形成パートナーのHER3、ADCCにおける患者側の免疫要因によっても変化することが知られている。最近ではさらに、マイクロRNAの発現もトラスツズマブの抗腫瘍効果に影響することが判ってきており、博士のグループはこれを治療の効果予測に応用することを試みている。また、これら一連の因子が抗HER2抗体療法の耐性メカニズムにもなっていることを指摘した上で、その克服が抗HER2抗体療法の進歩に繋がることを力説した。博士はさらに、エストロゲンの枯渇がHER2の発現上昇を招く場合があることを紹介した。具体例として、アロマターゼ阻害剤の術前投与がHER2陰性からHER2陽性への転換を引き起こすことがあるという。これと関連して、HER2陰性でもエストロゲン受容体（ER）の発現レベルが低い場合にラパチニブやトラスツズマブの上乗せ効果が得られたことなどが報告された。一方、PD-1などの免疫チェックポイント因子の発現が高い症例では、化学療法単独と比べてトラスツズマブ併用が有益であるとの報告がなされた。本年7月に抗PD-1抗体ニボルマブが日本で世界に先駆けて認可されており、タイムリーでたいへん興味深い知見であった。

後東久嗣博士（徳島大学）は、抗VEGF抗体ベバシズマブに対する獲得耐性のメカニズムとして、線維細胞（fibrocytes）の寄与について報告した。博士らは、ヒト肺がん細胞株および悪性胸膜中皮腫細胞株のゼノグラフトマウスに対し、ベバシズマブを継続的に投与することにより、同薬剤の*in vivo*獲得耐性モデルを構築することに

成功した。このモデル系を利用し、ヒト腫瘍側およびマウス宿主側の遺伝子発現変化をそれぞれ解析した結果、治療群の腫瘍組織では宿主側からのFGF2の発現が上昇していることが明らかとなった。博士らは、このFGF2は、骨髄から肺に遊走して肺の線維化に関わることが知られている、COL1A1/CXCR4陽性のfibrocytesから産生されていることを突き止めた。さらにヒト肺がん切除標本を観察したところ、手術前にベバシズマブを投与した群では術前化学療法のみ群と比べ、FGF2産生細胞の数およびfibrocytesの数が有意に増加していることが確認されたという。FGF2-FGFR1経路の活性化はがん細胞自身がautocrineによってEGFR-TKI耐性を獲得するメカニズムとして知られているが、今回、腫瘍近傍の非がん細胞によるFGF2産生がベバシズマブ耐性をもたらすことを明らかにしており、新たな発見である。バイオマーカーへの応用も含めて今後の進展が期待される。



シンポジウム4 がん免疫療法の臨床開発

モデレーター 山口 俊晴 ((公財)がん研究会 有明病院
消化器センター)

矢守 隆夫 ((独)医薬品医療機器総合機構)

がん免疫療法が、近年あらたな脚光を浴びている。これは、T細胞表面分子のCTLA-4やPD-1などが抑制性の免疫チェックポイントとして機能することが明らかとなり、これらを阻害する抗体が著しい抗がん効果を持つことが示されたからである。本シンポジウムは、最近のがん免疫療法の進歩をオーバービューすると共に、がん免疫療法開発のあらたな可能性や承認審査に関する規制当局の考え方について議論することをねらって企画された。以下、本シンポジウムの概要を紹介する。なお、当日は演者の登壇順に変更があったが、本稿ではプログラム通りの順序で記載する。

上田龍三博士(愛知医科大)により、「がん免疫療法の現状と将来の展望」というタイトルの

基調講演がなされた。上田博士は、従来有効な治療法がなかった成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)に対し、抗ケモカインレセプター4(CCR4)抗体が有効であることを見出し、その医薬品化へ向け基礎研究と臨床研究を推進した。そしてついに、わが国発の画期的抗体医薬品の承認にこぎつけ、医療現場へ提供するという偉業を達成した。上田博士は、がん免疫療法の歴史を振り返り、長年にわたる3方向からの研究進展がその基盤となっていると分析した(図1)。第一に、腫瘍特異抗原の発見・解析に基づく最近のがんワクチン療法や、T-cell receptor 改変T細胞療法などの抗原特異的免疫増強法が進歩したこと、第二に、最近のToll-like receptorの研究により裏付けされた自然免疫の活性化機構研究が進歩した

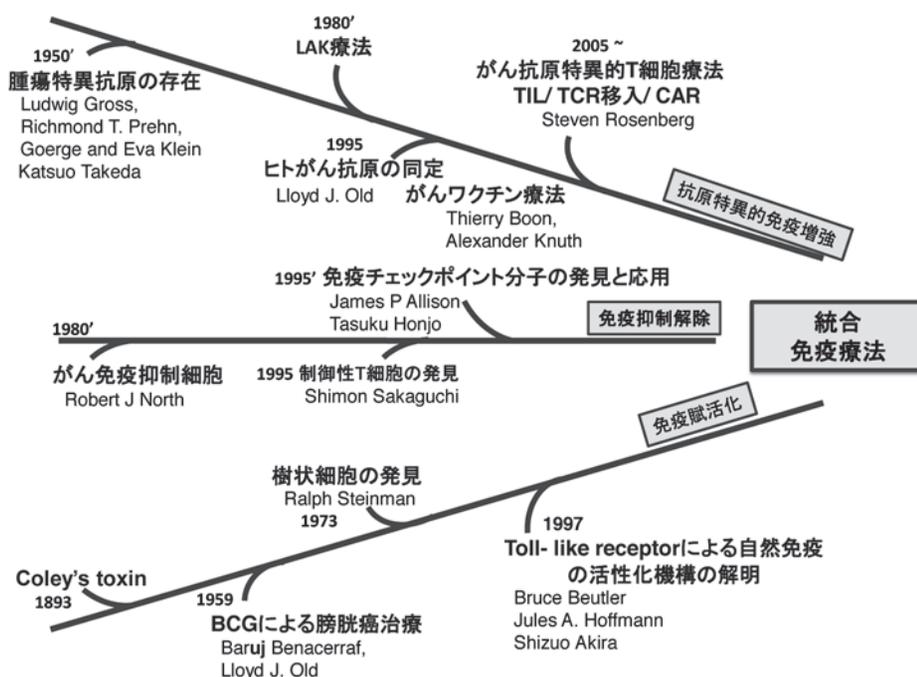


図1

こと、第三に、免疫抑制機序として制御性T細胞および免疫チェックポイントが解明され、それに基づく抗CTLA-4抗体や抗PD-1抗体による抑制性免疫解除が画期的治療効果を発揮し、もって従来の免疫療法の考え方が一変したこと、である。これら三方向からの基盤研究の進展が将来うまく統合・複合化されることにより、新しい夢のある“がん免疫療法”をもたらすことが期待されると述べた(図2)。

西川博嘉博士(大阪大学フロンティア研究セ

ンター)は、がんに対する抑制性免疫を誘導する“制御性T細胞(Tregs)のコントロール”が、新たながん免疫療法として有望であることを解説した。西川博士は、TregsがCD8+T細胞の活性化を抑制し、その結果がんに対する免疫を低下させることを解明した(図3)。ついで、それに基づきTregsのコントロールががん免疫療法のポイントになることを示した。さらに、がん局所に浸潤するTregsがCCR4を強発現することを見出し、CCR4を除去することによって腫瘍抗原特

がん免疫療法に期待される臨床効果

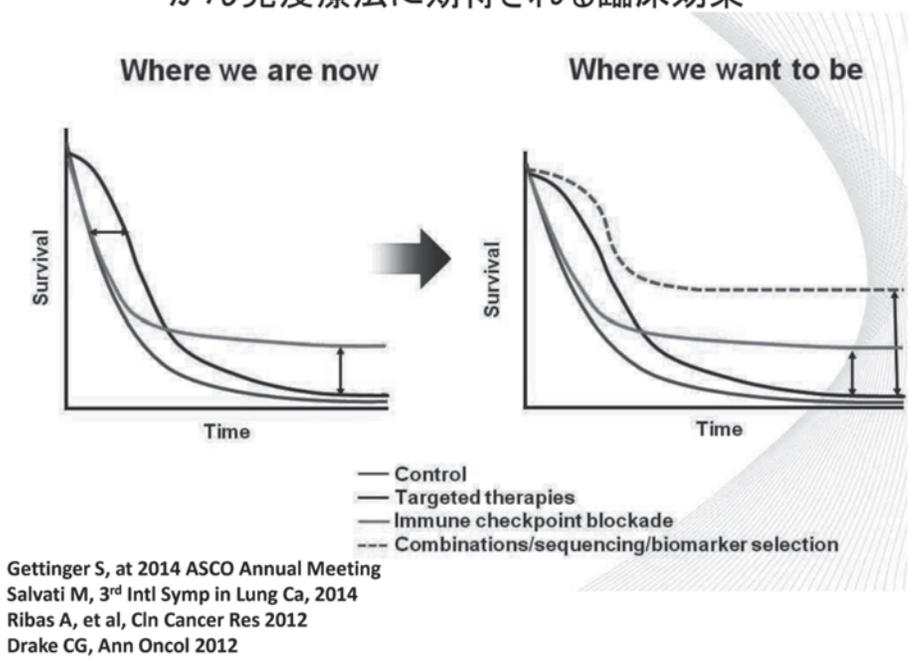


図2

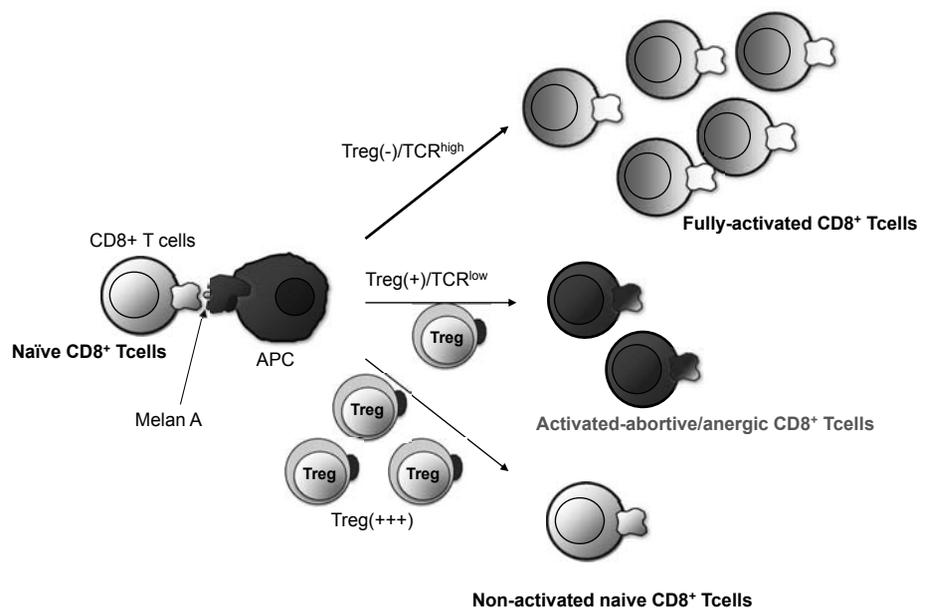


図3 CD8+細胞の活性化のまとめ

異的CD8⁺T細胞を誘導・活性化し、がん免疫を増強できることを示した(図4)。

生島弘彬博士(東京大学生産研)は、自然免疫が、がん免疫監視機構においてどのような働きをしているかを研究した。自然免疫系によるがん認識システムがあることを想定し、この仮説を検証する目的でがん認識自然免疫受容体の同定を試みた。その結果、自然免疫担当細胞上にあるパターン認識受容体のひとつであるDectin-1が自然免疫増強に重要な役割を持つことを明らかにした(図5)。生島博士は、本研究は、がん監視機構を活性化する方策を見出したもので、がんに対する“pre-emptive medicine(先制攻撃医療)”への道を開くものであるとした。

抑制性免疫の制御とは別の観点で、抗がん活性を増強する種々の新規抗体デリバティブの開発が試みられ、殊に1分子の抗体で活性化T細胞抗原とがん抗原を同時に標的とするBispecific抗体(BsAb)が次世代のがん治療用抗体フォーマットとして期待されている(図6)。瀧慎太郎博士(大阪大学・院薬)らは、この点に注目し、乳がん特異的なEphrin Receptor A10(EphA10)とT細胞抗原CD3を標的とする新規BsAb(EphA10/CD3)の創成を試みた。その結果、Thサイトカイン産生を増強し、かつin vivoで強力な抗腫瘍効果を有するEphA10の二量体を得ることに成功し、BsAbによる治療は有望であると述べた(図7)。

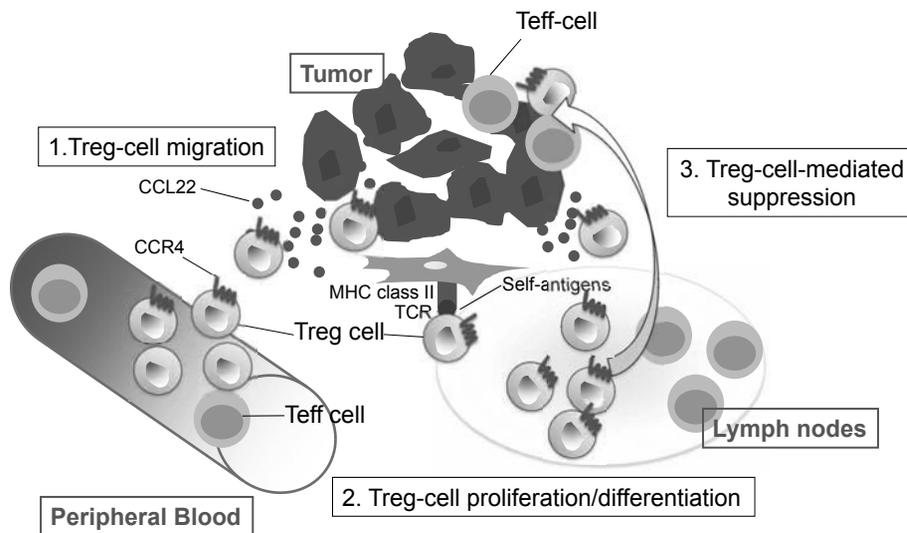
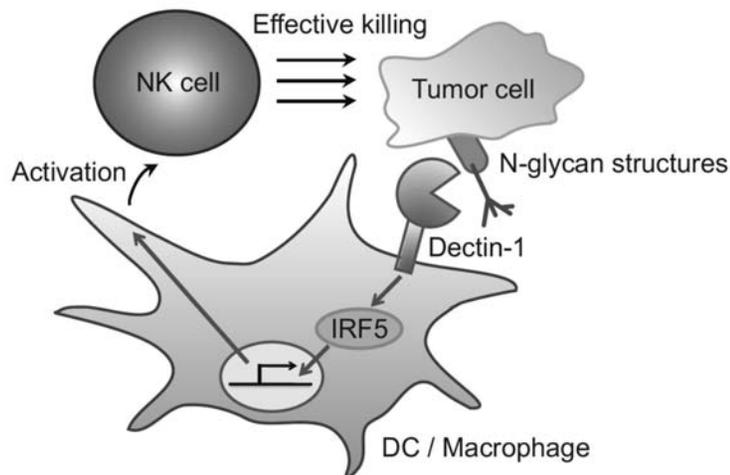


図4



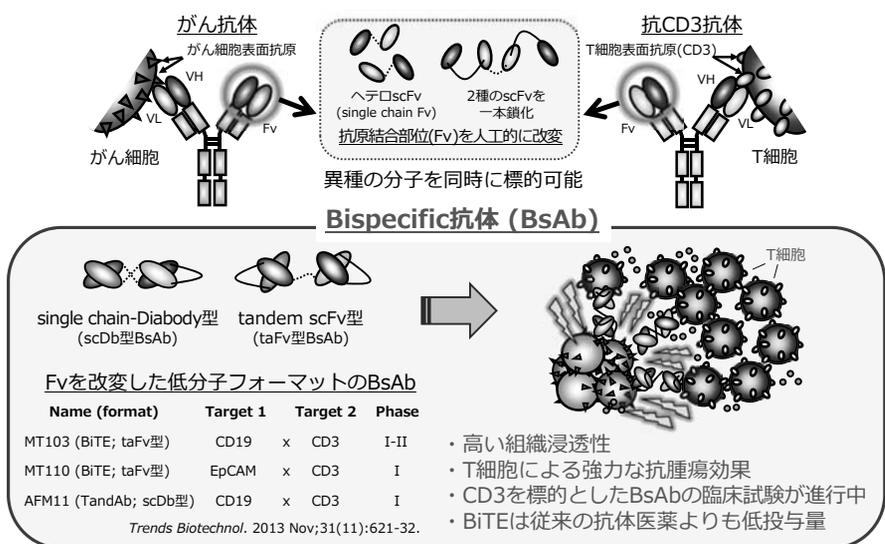
- Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)
- Tumor-associated molecular patterns (TAMPs)

図5

最後に、佐藤大作博士（医薬品医療機器総合機構）が規制当局の立場から「がん免疫療法の承認審査の考え方」について講演した。佐藤博士は、抗体医薬品が上述の通りめざましい抗がん作用を示し、国内外で薬事承認され始めていることに言及した上で、厚生労働省が、平成25年度からがん免疫療法の有効性・安全性に関するガイドライン作成事業を実施していることを紹介した。がん免疫療法の承認においては、その評価にあたり、従来の細胞障害性の化学療法とは異なる作用機序による効果をいかに評価するのかという課題、例えば、ヒト免疫反応を再現

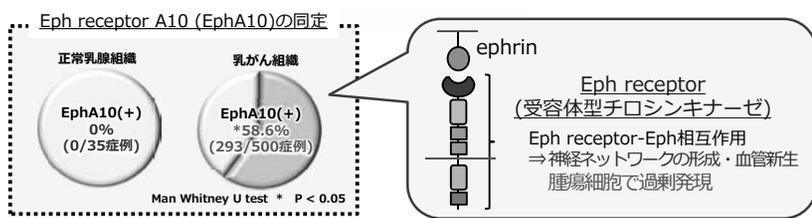
し、仮説を立証できる動物モデルの構築が必ずしも容易ではないことを挙げた。これらの課題に対応して有効で安全ながん免疫療法が円滑に承認審査されるような実用化に資するガイドラインが作成されることを期待すると述べた。

以上が本シンポジウムの概要である。本学会学術集会の最終日の最終プログラムであったにもかかわらず会場はほぼ満席の盛況であった。これは、がん免疫療法のあたらたな展開への期待の大きさを示すものといえよう。本シンポジウムのオーガナイザーとしてこの分野の発展を切に望む次第である。



治療効果の向上が見込める次世代型抗体フォーマットとして期待
生体内での詳細な作用機序・最適な分子設計に関する知見が不十分

図6



難治性乳がんの新規創薬ターゲット分子として期待されるEphA10を同定

本研究

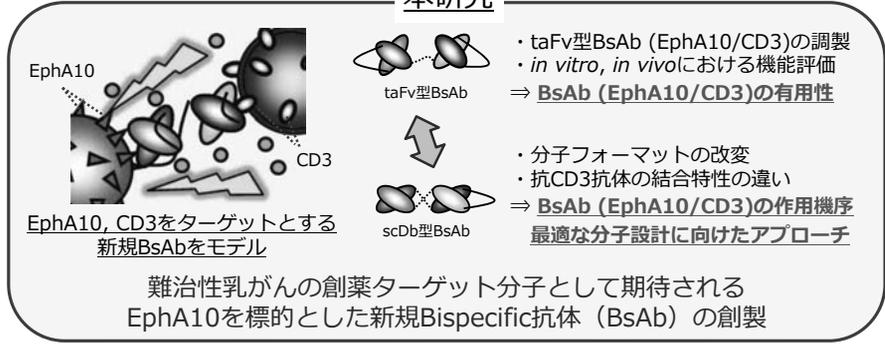
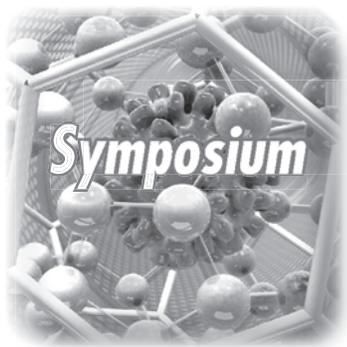


図7



特別シンポジウム キャンサーバイオバンク

モデレーター 大内 憲明 (東北大学大学院医学系研究科
腫瘍外科学分野)

石岡千加史 (東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野)

新しいがん治療のための標的分子を探索し、分子標的薬やバイオマーカーを開発するために、がん患者由来の腫瘍や血液等の生体組織を保存し、臨床データと連結させて研究者間で有機的に活用する体制整備が世界的に行われている。わが国においても、各研究機関や臨床試験グループにおいて、がんを対象にしたバイオバンク(ここではキャンサーバイオバンク)の体制整備と運営がはじまっている。この特別シンポジウムでは、先進的なキャンサーバイオバンクの取り組みを行っている国内の複数の研究施設の研究者が、各施設での取り組み状況や組織体制について発表した。また、講演後に総合討論を行った。

武藤 学博士(京都大学医学部附属病院がん薬物治療科)らは、京都大学病院がんセンターにおけるBiobank & Informatics for Cancer (BIC) Projectについて講演した。同病院ではがん治療を受ける患者を対象に、その診療情報と提供された生体資料に含まれる生物学的情報を収集、解析し創薬や個別化医療の開発をめざしている。BIC Project特徴は、生体試料を治療経過中に経時的に収集する点にある。経時的収集により従来の生体試料の定点採取の欠点が補われ、生物学的情報と臨床情報が高度に連結されて、治療反応性の予測のためのバイオマーカー探索が効率的に行えるようになると予測される。収集する生体試料の種類は、全血、血漿、全血DNA、血漿DNA、生検組織ほか、収集時期は治療前、1、3、5および12ヵ月後または有害事象発生後としている。京大病院がんセンターを受診するがん患者

から取得する包括的同意には全ゲノム情報の解析が含まれる。

松村保広博士(国立がん研究センター東病院新薬開発分野)は、JCOGの多施設臨床試験に付随したバイオバンクを紹介した。がんの臨床試験グループであるJCOGの施設間ネットワーク機構に新たにバイオバンクを立ち上げてJCOG試験の試料解析を行い新たな治療効果予測因子としてのバイオマーカーを探索することが主な目的である。その特徴として、国内最大の全国規模の臨床試験グループであるため多くの試料を収集可能である点、大規模ランダム化比較試験の不随研究として信頼性の高いバイオマーカーの探索が可能である点が上げられる。現時点では血液検体の収集に留まるが病理組織標本の収集も準備中である。この他、収集資料と各種データを連結するWeb Entry Systemが紹介された。

大竹 徹博士(福島県立医科大学医学部器官制御外科学講座)は、福島医薬品関連産業支援拠点化事業の現状と課題について紹介した。この事業は福島県立医科大学等で取得される臨床サンプル及び各種情報等を利用し、医療界と産業界を橋渡しすることにより、がんを中心とした検査・診断薬及び医薬品等の開発を多面的に支援することで、医薬品開発等の新規産業の創出、企業の誘致、及び雇用の創出を促進することを目的としている。さらに、福島県民の健康の維持増進を図ることを目指すとしている。経済産業省を初めとする大型公的資金の支援を受けている点が大きな特徴である。

大平美紀博士(千葉県がんセンター臨床研究

総合センターバイオバンク)らは、がんセンターバイオバンクのClinical Genomicsへの活用について講演した。千葉県がんセンターのバイオバンクの歴史は比較的早く1996年に遡る。対象検体は臓器横断的ながん組織であり非がん部組織を含めると累積検体数は2013年現在で11,000件を超える。センター内の組織の有機的な結合と、包括同意取得、検体採取、保存から研究への利用実績までの流れが系統的に解説された。さらに最近の取り組みとして次世代シーケンサーによる網羅的ゲノム解析や国内の他のバイオバンクとの連携などが紹介された。

総合討論では、がんセンターバイオバンクの課題について、1. 施設内の協力体制、2. 多施設共同研究、3. 倫理的側面、4. 資金、の視点から発表者の施設の現状や展望を討論した。全体をとおして、がんセンターバイオバンク今後のがん分子標的治療薬やそのバイオマーカーを探索し、それを検証する上で非常に重要な役割を果たすものと考えられた。



ワークショップ1 微小環境

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)

富田 章弘 ((公財)がん研究会 がん化学療法センター
ゲノム研究部)

近年の分子標的治療の研究においては、がん細胞自体の特性だけでなく、がん細胞とそれを取り巻く局所環境(微小環境)との相互関係の研究が大変重要な役割を果たすようになってきた。がん微小環境は、がん細胞に加え、線維芽細胞・炎症細胞・免疫細胞・血管やリンパ管を構成する細胞等の正常細胞で構成されるが、がん細胞とこれらの正常細胞群との相互作用を標的とした研究が進んでいる。また、がん微小環境では、血管形成不全のために低酸素や低グルコースといった、正常組織には見られない環境が形成され、こうした環境を利用した診断・治療の研究も進められている。本セッションは、がんの特徴的にみられる微小環境に注目した4つの演題からなり、基礎から臨床まで幅広く重要性の認識されていることとも合致し、技術開発に関する演題から臨床検体での解析に関する演題など、広範囲をカバーする発表がなされた。

小坂ら(慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室)は、前立腺癌(PCa)における血管新生抑制因子Vasohibin-1(VASH1)発現の意義や病態との関連を明らかにするため、限局性PCaと診断され、根治的前立腺全摘術が施行された167例を対象として、VASH1およびCD34の免疫染色を行い、各種臨床的パラメータとの関連を検討した。その結果、VASH1の発現は、high stage、Gleason Score7以上の症例において有意に高い傾向があることや、VASH1の高発現が有意に術後PSA再発に関連することを示した。また、生存解析では、high stageかつVASH1の発現が高い症例は、最も予後が不良であったと報告した。こうした事実

などから、VASH1スコアの高い血管新生を内包するがん微小環境は、前立腺癌の進展に寄与していると考察した。

門之園ら(東京工業大学大学院生命理工学研究科)は、構造のゆらぎを抑制したペプチドライブラリーを作製し、標的特異性の高いペプチドを高効率に同定する技術に関して報告した。標的タンパク質に結合するペプチドは、薬剤に標的特異性を付加する上で有用であるが、ペプチドライブラリーから得られるペプチドは実用化に至らない場合が多い。この原因の一つとして考えられる、構造のゆらぎを抑制するため、蛍光タンパク質の特定の場所に4~12アミノ酸からなる任意のペプチドを組み込む手法を採用した。具体例として、HER2を標的タンパク質としてスクリーニングし、高い結合性を持つペプチドを取得できることを示した。今後、微小環境におけるがん細胞と正常細胞との相互作用因子等へ応用するなど、微小環境を標的とした治療法開発への展開を期待したい。

向田ら(金沢大学がん進展制御研究所)は、正常骨髄幹/前駆細胞にBCR-ABL融合遺伝子を導入して得られたLeukemia initiating cell(LIC)を放射線非照射のマウスの骨髄内に注入して、骨髄機能が保たれたマウスに、白血球増多症・脾腫を伴う慢性骨髄性白血病(CML)様の病態を発症させることに成功し、このモデルを用いた研究成果を報告した。BCR-ABL融合遺伝子発現白血病細胞を骨髄内に投与すると、大量のケモカインCCL3/macrophage inflammatory protein 1-alphaが産生されること、このCCL3の産生が

CML様の病態発症に重要な役割を果たすことが示された。また、同モデルでのイマチニブ投与や、ダサチニブを投与されたCML患者における解析から、骨髄内で産生されるCCL3がTKI治療の有効性に影響する可能性が報告された。

奥山ら（東理大大学院薬学研究科分子病態学研究室）は、接着調節性マトリクス分子テネイシン Cに由来するペプチド TNIII A2 の細胞老化誘導活性について検討し報告した。ヒト正常線維芽細胞株 WI38 細胞に TNIII A2 を作用させると、Ras の強力かつ持続的な活性化と細胞増殖抑制がみられ、細胞老化マーカーの SA-β-ガラクトシダーゼ活性上昇、p21、p16の発現上昇、細胞内活性酸素の生成が確認された。続いて、TNIII A2 誘導性老化細胞の培養上清で、前がん細胞であるヒト不死化角化細胞株 HaCaT 細胞を培養したところ、HaCaT 細胞の増殖促進や移動能の亢進が確認された。こうしたデータをもとに、がん組織に高発現するテネイシン C は TNIII A2 部位のβ1インテグリン活性化を介して細胞老化を促し、前がん細胞のがん化/悪性化進展に関与する可能性が報告された。

以上のように、本セッションでは、がんに特徴的な微小環境を利用した分子標的治療の試みや、微小環境に関連したバイオマーカーの検討など、興味深い研究が報告された。こうした研究が、より有効な分子標的治療薬の開発や、個別化医療の更なる進展につながっていくことを期待したい。



ワークショップ2 ケミカルバイオロジー1

モデレーター 長田 裕之 ((独)理化学研究所)
清水 史郎 (慶應義塾大学理工学部 応用化学科)

ケミカルバイオロジーは化学の力で生物学を理解・制御する学問分野である。がん分子標的治療におけるケミカルバイオロジーの位置づけは、がん悪性化に関与する分子に対する特異的阻害剤を取得してその効果を評価したり(リバースケミカルバイオロジー)、興味深い表現型を誘導する薬剤を取得してその標的分子を同定したり(フォワードケミカルバイオロジー)することで新薬創出を目指すものである。

本学術集会では、2009年の第14回学術集会から「ケミカルバイオロジー」のセッションが設けられ、今回からは、ワークショップで「ケミカルバイオロジー1」および「ケミカルバイオロジー2」が企画され、本研究分野の重要性が増加してきていることを感じた。「ケミカルバイオロジー1」では、様々な化合物の作用機序解析からシステムティックな解析まで、様々な研究成果が紹介された。

飯泉(京都府立医大)らはポリフェノールの抗腫瘍効果に着目し、その標的分子の同定を試みた。ポリフェノールの1つであるアピゲニンを実験に固定し、アフィニティ精製を行った結果、アピゲニン結合タンパク質としてribosomal protein S9 (RPS9)を同定した。また、リコンビナントのRPS9を使用して、アピゲニンとRPS9の直接的な結合も証明した。細胞にアピゲニンを処理すると濃度依存的にG2/M期で細胞周期が停止するが、RPS9のノックダウンでも同様な効果が観察された。また、アピゲニン処理やRPS9のノックダウンによりCDK1のmRNAおよびタンパク質量が低下していたことから、RPS9がCDK1量

を調節する新たな分子標的となりうることが示唆された。

小松(徳島大)らは、乳がんの予後不良であるトリプルネガティブ型(TNBC)に着目し、新規分子標的の探索を行った。Pathway解析により、TNBCにおいてPAG(Proteasome associated genes)群が高発現していることを見出した。PAG1-4の中で、PAG1について詳細な解析を行ったところ、興味深いことにPAG1のノックダウンはプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブ処理とは変動するタンパク質が全く異なっていた。また、TNBCの切除標本を用いた免疫組織学的解析では、PAG1が核内に局在している症例では予後不良であった。以上のことから、PAG1はプロテアソーム活性とは独立した役割で、p21やp27などの発現を調節し、TNBCの悪性化に関与していることが示唆された。

室井(理研)らは、プロテオーム解析による薬剤標的解析システムであるChemProteoBase拡張の報告をした。本法は、HeLa細胞に様々な薬剤を処理すると、標的が同じである化合物同士はタンパク質の変動が一致することを利用して、化合物のターゲットを予測するシステムである。本報告では、これまでの解析法に加え、公開情報を基に、得られた結果を代謝などのpathwayに関連づけることに成功した。例えば、2-DGやツニカマイシンなどの糖代謝に関わる薬剤では、共通して解糖系に関わるタンパク質の発現量が増加していた。本法を応用した鉄キレーターのCollismycin Aに関する同定法も報告された。

甲斐田(富山大)は、mRNAのスプライシン

グ異常が、がんをはじめ様々な疾病の要因として考えられていることから、スプライシング阻害剤であるスプライソスタチンA (SSA) を使用し、細胞周期停止のメカニズム解析を行った。様々な濃度のSSAを細胞に処理した時の細胞周期関連タンパク質の挙動をウエスタンブロット法などで解析した結果、低濃度のSSA処理ではG2/M期の停止のみであったが、より高濃度のSSAを処理するとG1およびG2/M期の双方で細胞周期が停止した。種々検討した結果、SSA処理でスプライシングが阻害されるとDNAダメージチェックポイントが活性化していることが明らかになった。

以上のように、本ワークショップでは化合物の標的同定法や、新規分子標的候補の提示がなされた。今後は紹介された化合物が、がん分子標的治療薬として応用されることで本会におけるケミカルバイオロジー研究の重要性が増していくことが期待される。



ワークショップ3 新規分子標的治療薬1

モデレーター 小野 真弓 (九州大学大学院薬学研究院
創薬腫瘍科学講座)

嶋本 顕 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院)

がん分子標的の開発が、がん細胞の増殖に重要な役割を果たすシグナル伝達系キナーゼに始まり、低分子化合物に加えて抗体医薬ががん治療薬の地位を確立した現在、その標的分子は大多数を占めるキナーゼ分子；受容体型チロシンキナーゼや非受容体型チロシンキナーゼ、セリン/スレオニンキナーゼに加えて、がん細胞の不死化に関わるテロメラゼやエピジェネティクスの調節因子であるHDACや脱メチル化酵素、さらに発生や分化に関わるHedgehogやNotchなど多岐にわたる。さらに、局在や構造の観点から分子標的を選ばない小分子核酸siRNAや、複数の分子標的を同時に一元的に制御可能なマイクロRNAの出現により、新しいがん分子標的の同定・開発の研究は大いなる可能性を秘めている。本ワークショップでは新規がん分子標的として細胞老化を誘導するPRPF19、及びエストロゲン受容体 (ER α) 陽性乳がんに対するBIG3、そしてがん細胞の遊走を標的とした天然物の同定、及び微小管を標的とした化合物の創製についての4題が発表された。

広島大学の塩谷らは、ヒト正常線維芽細胞の細胞老化過程における網羅的遺伝子発現プロファイリングを行い、mRNAプロセッシングに関わる遺伝子の多くが細胞老化にともなって発現抑制を受けることを見出した。本発表はこれらのうち細胞寿命の延長に関わることが報告されているPre-mRNA processing factor 19 (PRPF19) に焦点を当てた成果である。siRNAによりPRPF19をノックダウンすると、ヒト正常線維芽細胞の増殖は著しく阻害され、Senescence-associated

(SA) - β gal陽性やSenescence-associated heterochromatin foci (SAHF) の形成、CDKI p21の誘導とリン酸化Rbの減少など、細胞老化の表現型を呈した。また、細胞老化における発現抑制機構として、PRPF19 mRNAは、細胞老化の過程で発現が上昇するmiR-27a及びmiR-27bによって発現抑制を受けることを明らかにし、さらにmiR-27bの阻害はPRPF19の発現抑制を阻害し、ヒト正常線維芽細胞の分裂寿命を延長させることを示した。そこでJFCR39細胞パネルを用いて、PRPF19阻害のがん細胞に及ぼす効果を評価したところ、ほぼすべてのがん細胞株に対して著しい細胞増殖抑制効果を示すことを明らかにした。本研究の成果から塩谷らは、PRPF19に対するsiRNAを新規抗がん核酸医薬として提唱しており、今後の開発が大いに期待される。

愛知医科大学の宇梶、梅澤らは放線菌培養液より新規がん細胞遊走阻害物質であるmigracin A、およびBを乳がん細胞であるMDA-MB-231の遊走阻害の探索系 (wound healing assay) を用いて発見し報告した。Migracin A およびBは細胞毒性を示さない濃度で乳がん細胞 (MDA-MB-231) のほか肺腺がん細胞 (A549)、線維腫細胞 (HT1080) の遊走阻害を示した。さらにmigracin Aは卵巣がん細胞 (ES-2) において低濃度 (0.3-1.0 μ g/ml) で遊走阻害やMatrigel Chamber法での浸潤抑制も示した。またヒト血管内皮細胞 (HUVEC) における血清誘導の遊走および管腔形成阻害も示した。今後様々な細胞における詳細な抑制機序の解明が期待され、将来がんの転移抑制剤の候補薬となる可能性が示唆された。

徳島大学の吉丸らは、乳がんの分子標的の一つであるER α の新たな活性化制御分子としてBIG3を同定し、BIG3を標的とした乳がん治療法の創製について報告した。BIG3はER α の阻害因子であるProhibitin 2 (PHB2) と結合することにより、ER α をPHB2から開放して恒常的な活性化を誘導する。BIG3は乳がん細胞株で高発現しており、siRNAによるBIG3の抑制は乳がん細胞の増殖を阻害することから、BIG3のアミノ酸配列の一部を模倣しBIG3-PHB2相互作用を標的としたERAPペプチドを開発した。ポリアルギニンを付して細胞膜の透過性を高めると、ERAPペプチドは細胞内に取り込まれてPHB2と結合し、PHB2をBIG3から開放してエストロゲン (E2) 依存的に核内に移行し、E2依存的な遺伝子発現誘導を抑制した。また、乳がんのホルモン療法耐性に関与するとされるE2依存的なIGF-1R β を介したリン酸化経路を、ERAPペプチドが抑制することを明らかにし、さらにE2依存的な乳がん細胞の増殖を抑制するだけでなく、ERAPペプチドはホルモン療法耐性乳がん細胞に対しても増殖抑制効果を示すことを明らかにした。これらの研究成果から明らかになったBIG3-PHB2相互作用という新たな分子標的を創薬に展開するため、発表者らはPHB2に結合する天然化合物を同定した。そしてこの天然化合物がPHB2をBIG3から開放し、E2依存的な乳がん細胞の増殖を *in vitro* ならびに *in vivo* において抑制することを示した。本研究から、ER α 陽性ホルモン療法耐性乳がんの新たな治療戦略の開発が期待される。

東京薬科大学の林らは環状ペプチドジケトピペラジン構造を有する有糸分裂阻害剤の創薬について報告した。治験薬として開発が進んでいるジケトピペラジン構造を有する微小管重合阻害剤Plinabulinは、米国を含む世界4ヶ国で治験が進められている。本研究ではPlinabulinの活性をより高めるため、Plinabulinの構造活性相関による研究を行い、Plinabulin誘導體KPU-300の創製に成功した。KPU-300は、これまでPlinabulinの殺細胞活性に重要と考えられてきたアルキル側鎖を

有さない構造でありながら、その殺細胞活性はPlinabulinと比較して優位に改善され、より低濃度で高い効果を発揮した。この研究成果は、抗がん剤としてのPlinabulinの構造活性相関に検討の余地が残されていることを示しており、より高い効果を示すPlinabulin誘導體の開発に結びつくものとして期待される。



ワークショップ4 新規分子標的治療薬2

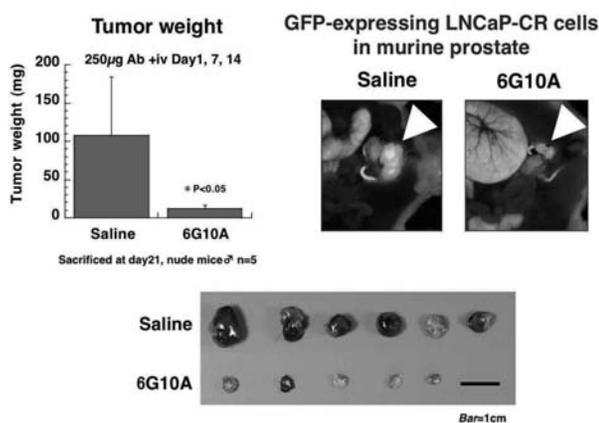
モデレーター 藤田 直也 ((公財)がん研究会 がん化学療法センター)
桑原 一彦 (愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫学部)

近年のキナーゼ阻害剤・抗体などを中心とした分子標的治療薬の開発には目覚ましいものがあり、産官学の連携の成果により年々新しい薬剤が臨床の場に登場している。がん分子標的治療薬は正常細胞には影響を与えずにがんに対して奏功するものが理想的であり、今後も基礎研究の成果に基づく、より強い抗腫瘍活性及び低副作用を特徴とする薬剤の開発が望まれる。本ワークショップでは、がん分子標的治療薬として将来開発される可能性のある、機能性ペプチド、抗体、アルキル化剤に関する4演題の発表があった。

W4-1では、EGFR-TKIの1つであるgefitinibへの感受性に関与する分子として見出された、がん抑制遺伝子産物p14^{ARF}に関する発表がなされ、p14^{ARF}由来の機能性ペプチドを用いたgefitinibへの耐性克服の可能性が示されていた。近藤ら(愛知県がんセンター研究所)は、gefitinibへ耐性を示す細胞株では発現上昇が認められないが、gefitinib感受性の細胞では発現誘導される分子として、p14^{ARF}を過去に同定していた。そこで、p14^{ARF}の再導入による感受性回復を目的に、p14^{ARF}の全長ではなく、p14^{ARF}のペプチド断片を用いてgefitinib耐性の克服可能性を検討した。その結果、細胞内にp14^{ARF}ペプチドを導入することでgefitinibへの耐性が克服できることを見出している。細胞内に導入されたこの機能回復ペプチドは、核内ではなくミトコンドリアに局在することでgefitinib感受性を回復させることが示されていた。p14^{ARF}の機能回復ペプチドへの感受性を規定するバイオマーカー探索の結果、面白いこ

とにp14^{ARF}の発現レベルはバイオマーカーにはならず、ミトコンドリアの膜電位差が抗腫瘍効果を規定するバイオマーカーとなることが報告されていた。今後の更なる解析に期待したい。

W4-2では、コクサッキー/アデノウイルスレセプター(CXADR)を標的にした抗体による各種がんの治療可能性に関する報告がなされた。川田ら(微生物化学研究所)は、造腫瘍性が増した細胞株で発現変化しているタンパク質を同定するために、シグナルシーケンストラップ法(SST-REX法)を施行し、造腫瘍性が亢進した細胞において発現増加している膜タンパク質としてCXADRを同定することに成功していた。そこで、マウスにCXADRを免疫し、CXADRを認識するモノクローナル抗体を樹立し、CXADRを発現しているLNCaP細胞などの担がんヌードマウスモデルで抗腫瘍効果を検討した。その結果、一部のモノクローナル抗体に抗腫瘍効果が認められた。抗asialo-GM1抗体の事前投与によりNK細胞を除去しておくこと、この抗体の抗腫瘍効果

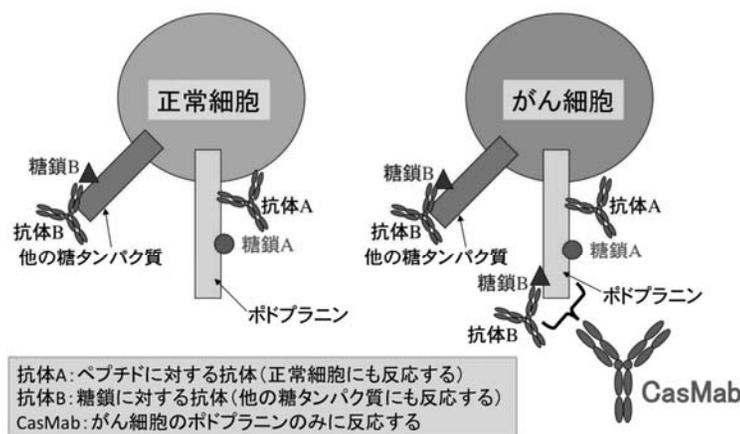


抗CXADR抗体6G10Aの前立腺がんLNCaP-CRに対する増殖阻害効果

が減弱することなどから、ADCC及びCDC活性を介して抗腫瘍効果が発揮されていると報告していた。将来的には、SCIDやNSGマウス等を用いたより詳細な抗腫瘍効果発揮メカニズムの解析へと発展することが期待される。本抗体は正常細胞に対してはほとんど増殖抑制活性を示さないとの結果も示されており、本抗体の有用性は極めて高いと考えられ、将来の創薬展開に期待したい。

W4-3では、がん特異的ポドプラニン抗体の樹立に関する報告があった。ポドプラニン (Aggrus) は血小板上のCLEC-2と結合することで血小板凝集を引き起こし、がんの血行性転移に関わることが知られている。一方、これまでに報告された抗ポドプラニン抗体は扁平上皮がんなどのがん細胞のみならずリンパ管内皮細胞などの正常細胞にも反応する。加藤 (東北大学) は、がん特異的ポドプラニンを認識する抗体をCasMab法と呼ばれる独自の方法により開発した。得られたLpMab-2抗体は 10^{-9} Mの結合親和性を持ち、シアル酸を含むO型糖鎖の付加したポドプラニンを認識することが判明した。今回、正常細胞とがん細胞に発現するポドプラニンの糖鎖に関して、付加されている糖の量自体は変わらないものの、がん細胞において糖が付加される位置の違いがあることも明らかとなった。正常細胞に発現するポドプラニンに反応しないLpMab-2抗体は副作用の懸念が少なく、抗体医薬としての応用が期待される。

W4-4では、難治性がんを高頻度に認めるKRAS遺伝子変異を標的とした新しい試みの発表があった。永瀬ら (千葉県がんセンター研究所) は、KRAS遺伝子のG12DまたはG12V変異を標的としたアルキル化剤 (KR12) を開発した。KR12は変異アレル特異的に結合することでKRASの発現抑制を誘導し、がん細胞をOncogenic addictionから解放できる。実際、KR12をがん細胞に投与すると細胞老化の指標であるSA- β -gal陽性率が増加し、その後アポトーシスに陥ることが観察された。さらにKRASのG12DまたはG12V変異を持つヒト大腸がん細胞株を移植したXenograftモデルにおいてもKR12の静脈投与は強い抗腫瘍効果を示したが、副作用はほとんど見られなかった。未だ変異ドライバーオンコジーンを標的とした薬剤は開発されておらず、今後の研究の進展が大いに期待される。



がん特異的抗ポドプラニン抗体の作製
 CasMab (Cancer-specific mAb)



ワークショップ5 バイオマーカー1

モデレーター 執印 太郎 (高知大学医学部泌尿器科学)
向田 直史 (金沢大学がん進展制御研究所)

がん分子標的治療薬は、標的分子を発現するがんに着効を示す一方で、標的分子が発現していない場合には治療効果が減弱する。したがって、分子標的治療法の開発に当たっては、各々のがんの発がん過程に密接に関与している分子を同定するとともに、その機能を解明することが必要である。さらに、これらの解析を通して、患者の選択や治療結果の予測に有用なバイオマーカーを同定することも求められている。本ワークショップでは、分子標的治療法ならびに各種のがん治療におけるバイオマーカーの開発を目指した4つの研究が紹介された。

変異型イソクエン酸デヒドロゲナーゼ1/2 (IDH1/2) の発現は、グリオーマ・急性骨髄性白血病などの症例で報告されていて、しかも変異型IDH1/2を発現しているグリオーマでは予後が良好であることも報告されている。東北大学の劉らは、骨肉腫症例での変異型イソクエン酸デヒドロゲナーゼ1/2 (IDH1/2) の発現を、標本中の肉腫細胞の染色体DNAのダイレクトシーケンスと、劉らが独自に開発した変異型IDH1/2の複数のエピトープを認識する抗体MsMab-1を用いた免疫染色法にて検討した結果を報告した。ダイレクトシーケンス法では、骨肉腫12例中3例において、IDH2についてR172S変異が認められた。これらの症例では、MsMab-1を用いた免疫染色法で陽性となった。さらに、Ms-Mab-1を用いた免疫染色法が、ダイレクトシーケンス法よりも感度が高い可能性を示唆する結果も報告された。今後、さらに多くの症例を解析することで、変異型IDH1/2の骨肉腫での病態生理学的な

役割が解明されるとともに、バイオマーカーとしての有用性についても明らかになることが期待される。

肝臓がんの分子標的薬としてソラフェニブが用いられている。しかし、その効果は生存期間中央値を2ないし3ヶ月延長する程度であり、限定的である。山梨県立中央病院の弘津らは、新たな分子標的薬の開発を目指して、8例の肝臓がん患者の肝臓内のがん部と非がん部位ならびに末梢血白血球から得られた染色体DNAを用いて、がん細胞でのゲノム異常を包括的に解析した結果を報告した。末梢血白血球では認められない変異が、8症例のがん部の遺伝子の59カ所で認め、そのうち8カ所 (13.6%) は機能異常を伴っていた。一方、非がん部の遺伝子では121カ所の変異を認めるも5カ所 (4.1%) でのみ機能異常を認めた。さらに、がん部の遺伝子では、2例でWnt/ β カテニン経路のCTNB1に、3例でTP53に機能異常を伴う体細胞変異が生じていた。これらの結果から、Wnt/ β カテニン経路・P53経路が、肝がん治療のための新たな分子標的となりうる可能性が示唆された。

ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤は、皮膚T細胞性リンパ腫の治療薬として承認されているが、そのバイオマーカーは不明である。長崎大学の尾崎らは、HDAC阻害剤の今後の固形がんへの適応拡大を視野に入れて行った、固形がん細胞株でのHDAC阻害剤の感受性を規定する因子の検索結果を報告した。p53そのものを抑制しても、HDAC阻害剤の感受性は上昇しなかったが、野生型p53を発現しているがん細胞株では、

HDAC阻害剤処理によって、CDKインヒビターであるp21の発現が顕著に誘導された。これらの細胞株ではp21の発現をRNAi法で抑制すると、アポトーシス・メディエーターであるBimの発現上昇とともに、HDAC阻害剤による細胞死が増加した。これらの結果から、HDAC阻害剤によるBim発現とp53由来のp21発現によるBimの阻害効果とのバランスがHDAC阻害剤の感受性を規定する可能性が示唆された。

パクリタキセルの腫瘍到達性を高めるために、ヒト血清アルブミンにパクリタキセルを結合させたナノ粒子製剤であるnab-パクリタキセルが開発されている。細胞外マトリックスと結合して存在しているsecreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) が、nab-パクリタキセルの腫瘍内取り込みに、重要な役割を果たしていると考えられている。佐賀大学の小宮らは、非小細胞性肺がんの手術症例の病理標本を用いて、nab-パクリタキセルとの治療効果との関係も含めて、SPARC発現について臨床病理学的検討を行った。腫瘍細胞の細胞質が陽性になる例は5/200例と稀であったのに対して、腫瘍間質に免疫染色で10%以上のSPARC陽性であった症例は144/200例と高率であった。さらに、nab-パクリタキセルの効果が認められた症例では、腫瘍間質においてSPARCの高発現が認められた。今後の検討を通して、非小細胞性肺がんにおけるnab-パクリタキセル治療時における、腫瘍内SPARC発現のバイオマーカーとしての有用性が明らかになることが期待される。



ワークショップ6 細胞死 ～アポトーシス・オートファジー～

モデレーター 稲澤 譲治 (東京医科歯科大学難治疾患研究所)
青木 裕子 (中外製薬株式会社)

種々のがん細胞に対してアポトーシスやオートファジーを引き起こす抗がん剤が、抗腫瘍活性などを指標として天然物あるいは合成化合物スクリーニングから数多く見出され、臨床開発が進められている (HALAVENなど承認に至った化合物も複数存在する)。本ワークショップでは非臨床にてその作用機作が検討されている3種類の抗がん剤についてご発表いただいた。それぞれ作用機作解明に加えて個別化医療の観点からも研究がなされており、今後臨床での検証が期待される。

森田・中西ら (産業医科大学) は、Cucurbitaceae/Cruciferaeなどの植物から見出されたtriperpenoidであるCucurbitacin (Cu) のヒトT細胞白血病細胞に対する作用機作について議論した。CuDはCuB同様、ヒトT細胞白血病細胞に対してアポトーシスを引き起こすと共にproteasome活性阻害を介してNF- κ Bシグナル阻害にも関与する。一方でCuI

はSTAT3経路阻害を示す。6つのヒトT細胞白血病細胞を用いて抗腫瘍活性阻害を比較した所、CuIは3細胞 (MT-4/MT-1/Jurkat、CuD/CuBはMT-1/Jurkatのみ) に対して強い効果を示し、STAT3経路阻害の寄与が大きい事が示唆された。HeLa細胞に対してオートファジーを誘導するZ36をCuDと併用した複数の細胞を用いた実験においては、MT-4に対してのみオートファジーが認められず細胞増殖・アポトーシス抵抗性を示した。これらの結果はアポトーシス・オートファジーのクロストークの可能性、また感受性因子 (p-mTOR、p SPAK/JNKなど) が存在する事を示す。

立田ら (微化研) は、天然物スクリーニングから得られたp53-Mdm2結合阻害剤であるgeraniinの*in vivo* 抗腫瘍効果と肺転移抑制効果を報告した。p53はがん細胞においてもその活性が保持されているが、活発な細胞増殖を行うがん細胞ではその機能がMdm2によって抑制されている。

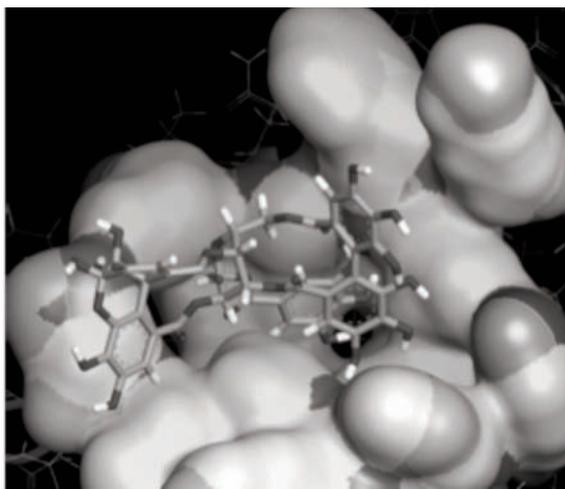


図1 Mdm2(surface) と geraniin(stick)のドッキングモデル

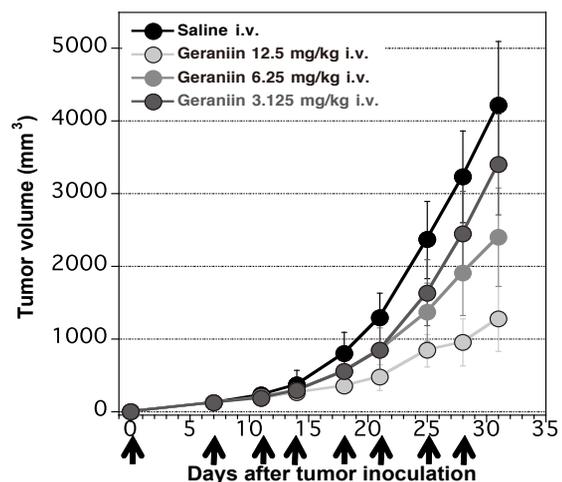


図2 Geraniinの骨肉腫SJS-1細胞に対する *in vivo* 抗腫瘍効果

Geraniinはその選択的な作用機作からp53野生型に強い抗腫瘍活性を示す。Mdm2 遺伝子増幅を持つヒト骨肉腫細胞 (SLSA-1) モデルを用いて、標準療法であるドキソルビシンとの併用効果を調べた所、投与ドーズ依存的な抗腫瘍活性が認められた。またGFPを導入した同細胞株の肺転移モデルに対しても優位な抑制効果が示された。p53-Mdm2阻害剤の固形癌への臨床応用はこれまで必ずしも順調に進んでいる状況ではないものの、mdm2遺伝子変異を有する骨肉腫での臨床効果が期待される。

小島ら (佐賀大学医学部) は、選択的p53-XPO1阻害剤 (KPT-185) が、マンツル細胞リンパ腫 (MCL) においてp53依存性に転写を阻害し

細胞死を引き起こす事を示した。MCLにおいてはBMI遺伝子増幅やCDKN2A欠失などによりしばしばp53が機能的に抑制されており、Mdm2によるp53の再活性化は細胞死を誘導する。XPO1はMdm2とは異なり細胞質に存在するたんぱく質であるがp53の核外輸送に寄与し再活性化にも関与する。XPO1高発現がMCLの予後不良群で認められる事から、選択的XPO1阻害剤の臨床効果が期待される。演者らは、KPT-185を用い、MCL細胞においてp53-Mdm2阻害剤 (Nutlin-3a) よりも強いp53依存性のアポトーシス誘導効果を示した。KPT-185誘導体 (KPT-SINE) の臨床試験も開始されており、XPO1高発現患者に対する臨床効果を期待したい。

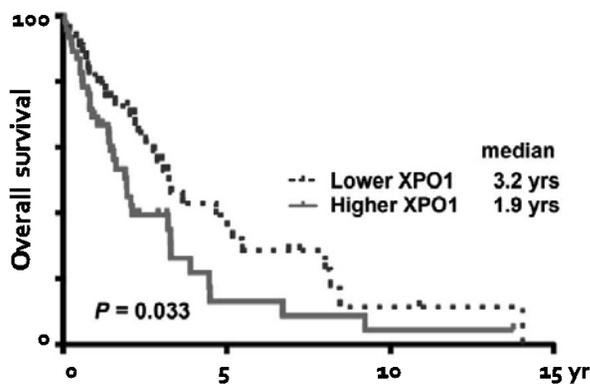


図3 MCLにおけるXPO1と予後との関連

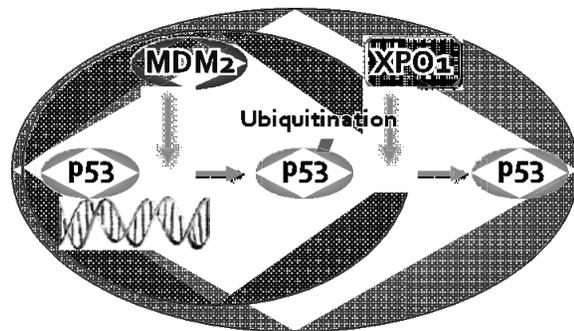


図4 XPO1・Mdm2のp53機能に対する役割

- Mdm2 and XPO1 cooperatively export p53.
- Both MDM2 inhibitors (Nutlins, etc) and XPO1 inhibitors (KPT-185, etc.), which have re-activated p53 function have been identified, and clinically investigated.



ワークショップ がんエピゲノム

モデレーター 酒井 敏行 (京都府立医科大学大学院医学研究科)
森 隆弘 (東北大学大学院医学系研究科)

突然変異に起因する遺伝子異常に対する分子標的治療薬の開発は、予想をはるかに超える成果を得つつあるように思える。しかしながら、エピゲノムの異常による発がんが明らかにされてきたことから、当然の如く、それらの異常を修復しうる薬剤開発が重要であることは論を待たない。今回の演題はその新しい領域を開拓することを目的とした興味深いものであった。

北大の木下らは、最近注目されているEZH2阻害薬とHDAC阻害剤の併用により、非小細胞肺癌（NSCLC）に対する治療効果を検討した。EZH2阻害薬としてDZNepを使用し、HDAC阻害剤としてSAHAを用いて検討したところ、*in vitro*、*in vivo*ともにこの併用により、高い抗腫瘍効果を認めた。その作用機序として、p27の上昇、cyclin Aの低下が認められたことに加え、興味深いことにEGFR変異を有するNSCLCに強い効果を認めた。これらのことより、特にEGFR変異を有するNSCLCに対して、この併用が有用である可能性が示された。

理研の伊藤らは、EZH2はH3K27トリメチル化酵素であることと、CBXによるH3K27トリメチル化の認識が機能発現に影響を与えていることに着目し、CBXの5個のアイソフォームのそれぞれをノックダウンして検討したところ、興味深いことに、CBX2とCBX4をノックダウンした時にのみ、顕著な増殖抑制効果が見られた。CBX2のノックダウン時にはアポトーシス促進因子の誘導が見られたことから、インシリコスクリーニングにより、CBX2との結合によりトリメチル化H3K27との結合を阻害剤する化合物の同定に成

功した。この化合物は新規シード化合物として期待できる。

聖マリア健康科学研の村上らは、PC9細胞からgefitinib耐性株を樹立し、その耐性獲得のメカニズムを検討した。PTENプロモーター領域のメチル化を見だし、azaによりメチル化が解除されるとPTENの発現が回復し、gefitinib感受性が回復した。この機序にEGR-1の関与は見いだされなかった。これらの結果から、肺癌細胞のEGFR耐性の機序のひとつにPTENプロモーターのメチル化が関与しており、治療の標的となる可能性が示唆された。

理研の佐々木らは、これまでもヒストンH4のアセチル化を生細胞で可視化するプローブの開発に成功していた。このアプローチは生細胞での評価が可能となるのでヒストンアセチル化の時間的、空間的な解析を可能とした。今回はBRD4プロモドメインを利用したヒストンH3のアセチル化を検出する蛍光プローブを開発し、生細胞での評価を可能とした。生化学的な解析から、このプローブはK9、K14のアセチル化に反応していた。プロモドメイン阻害剤で細胞を処理するとTSAによる蛍光強度変化がなくなった。発表ではこれらアセチル化が生細胞内で経時的に変化する様子を美しい動画で提示した。この結果から生細胞でのプロモドメイン阻害活性の評価が可能であることを示した。今後、プロモドメイン阻害活性評価の有力なツールとなり得ると思われる。(本研究にたいして若手奨励研究賞が授賞された)

以上、がんエピゲノムの基礎的研究の進展から、将来の新規がん分子標的薬の創製に向けた研究が我が国においても順調に行われていることは、たいへん喜ばしい。今年のYear in Reviewにもあったが、本領域は我が国の研究が草分け的役割を果たしてきた分野である。したがって、実際の患者様に届けられる分子標的薬も我が国から生まれることを強く願っている。



ワークショップ8 新規分子標的治療薬3

モデレーター 新家 一男 (産業技術総合研究所 バイオメディカル
研究部門 次世代ゲノム機能研究グループ)
掛谷 秀昭 (京都大学大学院薬学研究科
システムケモセラピー (制御分子学) 分野)

本ワークショップでは、新規EGFR1/2/3選択的経口阻害剤CH5183284/Debio1347 (W8-1)、tankyraseを標的とした強活性なWnt/ β -catenin経路阻害薬K-476 (W8-2)、不可逆的FGFR阻害剤TAS-120の創製とその特徴について (W8-3)、およびシスプラチン抵抗性関連因子ERCC1を分解誘導する新規低分子化合物の同定 (W8-4) に関する4演題の発表があり、ディスカッションも活発に行われ、会場も立見が出るほど盛況であった。

秋山ら (中外製薬) は、新規骨格の化学構造を有するFGFR1/2/3選択的経口阻害剤CH5183284/Debio1347の開発に関して発表を行った。CH5183284/Debio1347は、約330種類のがん細胞株に対する細胞増殖抑制活性評価や6種類のがん細胞株のゼノグラフトマウスモデルにおける評価の結果、いずれもFGFR1/2/3遺伝子異常を伴うがん細胞に対してのみ薬効を示すことが明らかにされた。したがって、FGFR1/2/3遺伝子異常はCH5183284/Debio1347の効果予測マーカーとなりうる可能性が示唆され、現在、FGFR1/2/3遺伝子異常陽性固形がんを対象とした第一相臨床試験を実施中であることも報告された。

岡田ら (協和発酵キリン) は、テロメラーゼのテロメア伸長機能を促進するタンキラーゼ阻害剤開発に関する発表を行った。APC変異がん細胞株において、タンキラーゼ阻害によりWnt/ β -catenin経路を抑制する化合物K-756を発見した。続いて、論理的薬剤設計・創製研究の結果、より強活性を示すタンキラーゼ阻害剤K-476の開発

を行った。K-476は、タンキラーゼ1/2を強力に阻害するが、他のPARPファミリーに属する関連酵素には高濃度でも阻害活性を示さないこと、培養細胞株においてもWnt/ β -catenin経路を強力に阻害することなどが示され、今後の進展が期待される。

五月女ら (大鵬薬品工業) は、標的キナーゼ阻害剤の主たる耐性に関与するゲートキーパー変異を克服する薬剤であるTAS-120に関する報告を行った。本報告で最も印象的であったのは、このTAS-120が標的酵素に不可逆的に結合する化合物という点である。通常、標的に不可逆的に結合する化合物は、毒性発現などが懸念されるが、本化合物は特に副作用を示すことなくFGFRに作用する。また、ATP競合阻害活性を活性発現機構に持つ主なキナーゼ阻害剤と異なり、獲得耐性が起きにくいことを特徴とする興味深い化合物であり、今後の臨床試験の結果が期待される。

本ワークショップ最後の発表は、松永ら (金沢大学・理研共同発表) によるシスプラチン抵抗性関連因子ERCC1の分解を促進する化合物の報告であった。シスプラチンの作用機序はDNA架橋によるDNA損傷であるが、この損傷修復であるヌクレオチド除去修復 (NER) 機構を担う因子がERCC1である。この因子の阻害剤探索を、理研NPdepoライブラリーを用いて行い、ヒット化合物の100種類以上の構造類縁体について解析した結果、高活性化合物の発見に成功した。しかしながら、本化合物は単独毒性活性を示し、

DNA損傷修復効果との乖離が難しかった。現在、単独毒性の低いERCC1阻害剤の探索が進められている。

最近の関連学会では、企業で開発された化合物に関する発表が少なく、臨床現場で期待されるような新規抗がん剤の報告が少ないのは否めない。今学術集会では、本セッションを含め、ゲートキーパー変異による耐性克服を狙った臨床試験中の開発薬の発表が多く見られ、議論も一際盛んであった。今後も、製薬企業が進んで発表するような学会として続けられていくことを期待する。



ワークショップ9 血管新生・低酸素

モデレーター 大家 基嗣 (慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室)
西谷 直之 (岩手医科大学薬学部
微生物薬品創薬学講座)

がんの増殖において、酸素の供給は必須であり、血管新生を通してがんは増殖・進展する。近年この血管新生を標的とした薬剤が多数臨床で使用されている。腎細胞癌におけるsunitinib、sorafenib、axitinib、pazopanibに代表されるように一定の効果は観察されるが、耐性が生じることが克服すべき課題である。

後藤ら(京大院医)は、低酸素という環境因子が、がんの増殖・進展に関与している可能性について、低酸素応答因子(HIF-1 α)の意義を検討した。HIF-1 α は正常酸素分圧化ではVon Hippel-Lindau (VHL) タンパクによるユビキチン化により、分解されている。VCHL1はこの過程を阻害することによりHIF-1 α の活性を誘導している。マウスを用いた肺転移のモデルにおいてVCHL1の阻害は転移を抑制することを示した。臨床検体を使用した解析でも乳がん、あるいは肺がんにおいてVCHL1の発現は予後不良因子であった。HIF-1 α の活性化は環境因子(低酸素)による影響を受け、状況によって変化するため、恒常的に活性化されている系での検討によってHIF-1 α の意義がより明確になることが予想される。

VEGFのレセプターを標的とした血管新生阻害薬の耐性を克服するための試みとして、VEGF以外の血管新生の系を阻害する治療が注目されている。確かにVEGFに依存した血管新生は腫瘍血管の増生に最も重要と考えられているが、VEGFの系を阻害しても他の血管新生の系である、FGFやangiopoietinによる血管新生が誘導され、がんは生存すると考えられている。中澤ら(エーザ

イ)はlenvatinibとgolitinibの併用療法の有用性を検討した。lenvatinibはVEGFRだけでなく、FGFR、PDGFR等も阻害するマルチキナーゼ阻害薬である。lenvatinibに対する効果は血清angiopoietin-2 (Ang2)と逆相関することが知られている。また、lenvatinibの投与によりAng2の上昇が観察され、一時耐性あるいは二次耐性におけるAng2の関与が示唆された。耐性の機序としてがん細胞自身において標的分子に新規の変異が生じる機序も知られているが、がん微小環境において、構成因子である血管、マクロファージ、線維芽細胞等の関与が注目されている。Ang2のレセプターはTie2であり、血管新生を促すマクロファージ(Tie2-expressing macrophage; TEM)のマーカでもあり、Ang-Tie2シグナルはEphB4-EphrinB2シグナルとともに血管外皮細胞(pericyte)を介した血管の安定化にも関与する。つまり、Ang-Tie2系を阻害することはがんの微小環境における血管新生を阻害することにつながり、より有効な治療方法として期待できる。Ang-Tie2の系の阻害薬であるgolitinibとlenvatinibとの併用は広範なアポトーシスを誘導した。VEGF阻害薬単独での治療効果を凌駕することが期待できる。

市原ら(崇城大院)は、ハイブリッドリポソームによる血管新生抑制活性と抗腫瘍作用について報告した。ハイブリッドリポソームは、リン脂質とミセル界面活性剤から成り、それ自身に種々のがん細胞に対する増殖抑制活性やアポトーシス誘導活性を有する。また、高い安全性を示すデータも得られている。今回、ヒト血管内皮細胞HUVECを用いた検討の結果、ハイブリ

ツドリポソームがHUVECによる管腔形成を抑制することが報告された。また、ヒト乳がん細胞株MDA-MB-453の皮下移植マウスモデルを用いた実験結果をうけて、ハイブリッドリポソーム投与群で腫瘍重量の減少を引き起こすことも発表された。さらに、腫瘍組織への血管内皮前駆細胞様細胞の集積を抑制した結果も報告された。したがって、ハイブリッドリポソームは、血管新生抑制作用と抗腫瘍作用を有することが示唆された。今後、安全性に優れたハイブリッドリポソームの抗悪性腫瘍薬への応用が期待される。

吉田ら（京産大院）は、血管内皮蔵宿因子（VEGF-A）受容体の一つであるNeuropilin-1（NRP1）を介したシグナルを阻害する膜透過性ペプチドの新規抗がん剤シードとしての可能性について報告した。血管内皮細胞の増殖を促進するVEGF-Aが、がん細胞自身の増殖を促進することが知られている。発表者らは、siRNAを用いてNRP1発現を抑制したところ、ヒト皮膚扁平上皮癌由来細胞DJM-1に対する増殖抑制作用を見出した。NRP1は膜貫通型受容体構造を有するが、チロシンキナーゼ領域を持たず、その増殖促進に関わるシグナル経路は不明であった。しかし、発表者らは、VEGF-AがNRP1の細胞質領域とシグナル伝達因子であるGIPC1やSyxとの複合体形成を誘導し、RhoAを活性化することを見出した。さらに、NRP1-GIPC1-Syx複合体の形成を阻害するペプチドに膜透過シグナルを付加し、細胞増殖への影響を検討したところ、DJM-1細胞の増殖が抑制された。したがって、NRP1の下流シグナル経路がある種のがん細胞の増殖に重要であり、このシグナル伝達を阻害するペプチドの新規抗がん剤シードとしての可能性が示された。新たな創薬標的を提供し得る本研究の発展に期待したい。



ワークショップ10 がん幹細胞

モデレーター 後藤 典子 (金沢大学がん進展制御研究所)
伊藤 薫樹 (岩手医科大学)

神戸大学の南らは、急性骨髄性白血病 (AML) 幹細胞の治療標的として、ヘッジホッグシグナルに注目した。ヘッジホッグシグナルは、最初シロウジョウバエの発生学で同定され、近年では様々なヒトの癌や、白血病幹細胞 (leukemic stem cell: LSC) の維持に重要であることが知られている。PF-913は、ヘッジホッグシグナルの膜結合分子であるSmoothened (SMO) を標的とする低分子化合物である。PF-913は安全性高く、AMLの患者に治療効果がある可能性がある。AML患者由来の白血病幹細胞群に、よりヘッジホッグシグナル活性が高いことがわかった。AMLモデルマウスにPF-913を投与すると、静止期の細胞が減少し、白血病幹細胞が減少し、またコロニー形成能も減少した。Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) により、PF-913処理により、Embryonic Stem (ES) 細胞シグネチャーが変化することがわかった。さらに、PF-913とAra-Cの同時投与により、AML幹細胞のAra-Cに対する感受性が増すこともわかった。PF-913を用いることによって、静止期にある白血病幹細胞の抗がん剤感受性をますとともに、骨髄における治療抵抗性を克服できる可能性がある。

がん研の馬場らは、前立腺がんの腫瘍源細胞の増殖をささえる因子を同定するため、包括的RNAiスクリーニングを試みた。その結果、前立腺がんの3次元増殖および腫瘍源細胞を支える因子として、アダプター蛋白質TRIB1を同定した。この分子は、MEK-ERK経路およびC/EBP経路を介して、白血病に寄与することが知られている。前立腺がんにおいては、TRIB1をノックダウンす

ると、腫瘍の3次元増殖ならびにゼノグラフトモデルの腫瘍形成を強く低下させた。また、腫瘍源細胞分画の割合を減少させた。さらに、前立腺がん組織では、TRIB1の発現が上昇していた。一方、TRIB1は、前立腺がんにおいては、MEK-ERKやC/EBP経路には影響を及ぼさず、小胞体ストレス応答に関与することがわかった。

がん研の中村らは、神経膠腫幹細胞に特異的なテロメスタチン誘導体の抗腫瘍効果について発表した。テロメスタチンは大量供給が困難なため大量合成が可能なテロメスタチン誘導体6OTDを合成した。神経膠腫幹細胞モデルにおいて6OTDはテロメスタチンに比べ10倍程度の増殖抑制効果を有すること、DNA損傷によりG1 arrestとアポトーシスを誘導すること、この効果は非幹細胞分化神経膠腫細胞には認められず幹細胞特異的であることを報告した。種々のがん遺伝子の発現抑制も認められており、6OTDが神経膠腫幹細胞を標的とする新たな薬剤候補化合物として期待される報告であった。

岐阜大学の熊崎らは、がん細胞のTRAIL耐性メカニズムとXanthone誘導体による耐性解除について発表した。TRAIL耐性大腸がん細胞株を作製し、その耐性メカニズムを検討したところ、death receptor 5 (DR5) の発現低下と細胞表面へのリクルート不良が原因であることを明らかにした。さらにXanthone誘導体がmiR-133bを介してDR5発現を上昇させTRAIL誘導性アポトーシスを生じさせることを報告した。がん幹細胞株においても同様の結果であり、Xanthone誘導体がTRAIL耐性克服の新たな化合物として期待される報告であった。



ワークショップ11 バイオマーカー2

モデレーター 西尾 和人 (近畿大学医学部)
西岡 安彦 (徳島大学大学院
ヘルスバイオサイエンス研究部)

バイオマーカーは、分子標的治療の開発において個別化医療の実現や、臨床試験の効率化にとって重要である。本セッションでは、4つの演題の口演があった。

予後関連バイオマーカー、効果・感受性予測バイオマーカー、分子標的薬の標的としてのバイオマーカーなど多彩なバイオマーカーに関する興味深い発表がなされた。

桑原 (愛知県がんセンター) および阪口 (熊本大学) らは、mRNA輸送に関わるTREX複合体の因子であるDSS1がBRCA2の安定化に関わる基礎的知見を基に、乳がんにおいて、DSS1遺伝子発現が、非遺伝性散発性乳癌がん289例において、無再発生存率に関連することを報告し、乳がん細胞株を用いた研究から、その生物学意義を報告した。DSS1のノックダウンにより、DNA障害に対するがん細胞の感受性を増強するなどの結果が示された。DSS1が薬剤耐性のバイオマーカーであると共に、DSS1標的治療がDNA障害性の抗がん薬との組みあわせでsynthetic lethal であることも示唆しており、臨床応用が期待される成果であった。

李 (名古屋市立大学) らは多発性骨髄腫に用いられているボルテゾミブの感受性予測マーカーを探索した。骨髄由来臨床サンプルから腫瘍細胞をソーティングし、それらの細胞における遺伝子発現解析を行い、感受性に関わる因子として、ATF3およびATF4を得た。細胞株を用い、その下流シグナルを解析し、同シグナル経路とボルテゾミブ感受性の関連性を示した。併用するデキサメサゾンとの関連性についての質問も

あったが、臨床サンプルを用いた貴重なデータである。

村井 (東京大学) らは、小細胞肺癌においてTGF- β II型受容体が欠損しており、強制発現細胞を用いた、*in vitro*、*in vivo* の検討により、アポトーシスとの関連性及び新規標的分子の同定をすすめていることが報告された。同アプローチは小細胞肺癌に対する新しい分子標的薬の創生が期待される研究成果と考えられた。

以上3演題は、新規バイオマーカーの同定と機能解析の研究成果であり、いずれも、新規性を有する標的分子の発見であり、研究レベルの高さが示されたと同時に、臨床応用が期待される研究成果の発表であった。

相田 (中外製薬) らは、500以上の細胞株パネルの統合的な遺伝子解析データと感受性データとの相関解析を可能とする、データベースと相関解析システムの構築・運用が報告された。同システムを用いて、バイオマーカー候補因子を同定する事例が報告された。ドライバー遺伝子の同定等に有効であるかなどの議論がなされ、興味の高さがうかがわれた。

バイオマーカー研究は感受性との相関解析による予測因子同定に留まらず、同定された分子の機能解析について研究がすすめられており、それらが分子標的薬開発に繋がる重要なアプローチであることを教えてくれた有意義なセッションであった。



ワークショップ12 転移・浸潤1

モデレーター 上原 至雅 (岩手医科大学薬学部)
吉岡 孝志 (山形大学医学部)

がんの転移・浸潤は、がんの治療成績を向上させるために克服しなければならない大きな課題である。本セッションでは、転移・浸潤に関わるメカニズムや薬剤の効果及び診断法等について4題の最新の研究が報告された。

里丘 (京都大学医学研究科) らは、水/グリセロール/過酸化水素チャネルであるアクアポリン3 (AQP3) が、がん細胞の遊走・転移に関与することを前回報告していたが、今回、乳がん細胞株MDA-MB-231をケモカインCXCL12刺激するアッセイ系を用いて、シグナル伝達の詳細を解析した。その結果、細胞外で産生された過酸化水素がAQP3を介して細胞内へ透過され、PTEN/PTPIBの酸化、そしてAktのリン酸化を誘導することを見出すとともに、過酸化水素の細胞内の分布等をライブイメージングで解析した。さらに、AQP3のノックダウン細胞株では、野生型に比べ肺転移が明確に抑制されたことから、乳がん細胞の遊走・転移におけるAQP3の重要性を示した。サブタイプ特異的なアクアポリン阻害剤の開発が今後の課題であろう。

後藤 (慶応義塾大学理工学部) らは、がん悪性化に関与する分泌型タンパク質hyaluronidase I (HYAL1) のN-glycosylationが酵素の分泌と機能に与える影響を解析した。糖鎖修飾はタンパク質の機能維持に重要であり、その異常はがんの進展に関与することが知られている。質量分析によって糖鎖修飾の解析を行った結果、アミノ酸の一次配列から予測された3か所全てがN-glycosylationされていることを見出した。そこで、それぞれのAsnをGlnに変異させた変異株を樹立し、

N-glycosylationがHYAL1分泌能に与える影響を調べた結果、各変異体ではいずれも分泌量が減少し、N99Qでは活性が消失することを見出した。今後、がん治療の新たな標的になる可能性を示したが、修飾部位特異的な阻害剤の開発が課題となる。

坂本 (近畿大学薬学部) らは、脂質異常症治療薬として臨床で汎用されているスタチン (simvastatin, fluvastatin) が、Rho過剰発現のB16BL6悪性黒色腫細胞の増殖及び肺転移を抑制することを示した。腫瘍増殖抑制効果についてはp53、p21、p27の発現増加によること、転移抑制効果は腫瘍におけるMMPs及びVLAsのmRNA・タンパク発現が低下すること、さらに、これらの機序はスタチンがRho経路の活性を減少させることに基づくことを明らかにした。また、高用量のスタチン投与によりマウス生存期間の延長も示したことから、Rhoのプレニル化阻害による、がんの増殖・転移の抑制を実験的に証明したことは興味深く、今後は低用量での効果の検証が課題と思われる。

佐藤 (佐賀大学医学部) らは、開発した高感度遺伝子変異検出系であるMBP-QP法を用いて、肺がん症例より分離された血漿遊離DNAからEGFR活性化変異L858R、exon19欠失、獲得耐性変異T790Mが同定できる事を報告してきた。今回、高度免疫不全マウス (NOD/SCID/Jak3欠損マウス) にT790M、L858R変異を有するヒト肺がん細胞株H1975を皮下移植すると、全身にリンパ行性や血行性転移を認めたので、この系を用いて、マウス血漿遊離DNAの解析を行った。その結果、

T790M、L858Rを検出する事が可能であり、血漿中変異コピー数は、原発巣腫瘍量、転移腫瘍量と相関する事を明らかにした。本検出法は、遺伝子変異の肺がん転移の早期診断と治療計画立案の有用なツールになるとと思われる（図参照）。

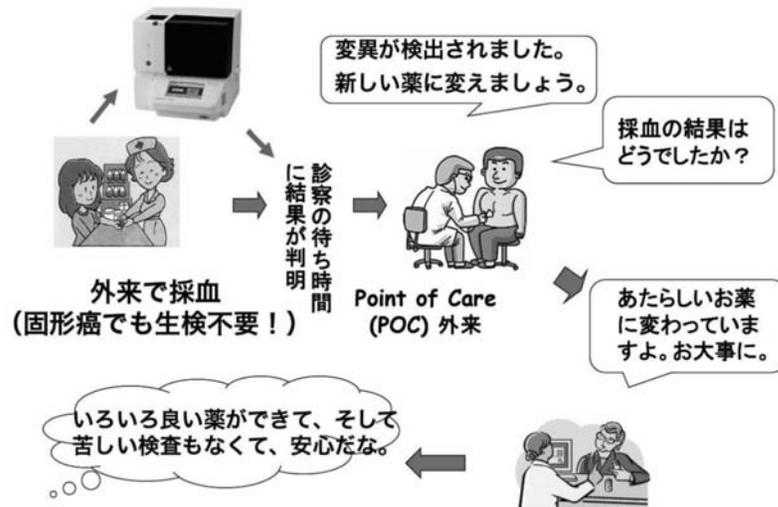


図 分子標的薬とQuenching Probe法でテーラーメイド医療



ワークショップ13 転移・浸潤2

モデレーター 梅澤 一夫 (愛知医科大学医学部分子標的医薬探索講座)
 済木 育夫 (富山大学和漢医薬学総合研究所
 病態生化学分野)

がん細胞の増殖を抑制する、あるいは細胞死を誘導するのではなく、がん細胞特有のシグナル伝達を制御して転移を抑制する方法は、従来の抗がん剤療法より毒性が低いことが期待される。今までにMMP阻害剤などいくつかの方法が報告されているが、まだ臨床で転移・浸潤を抑制する段階に至っていない。このセッションではNF-kappa Bを含む分子標的または阻害剤の提案が2題、EMTが関与する3演題が発表された。

上皮間葉転換 (EMT) によるがん細胞の運動能や浸潤能の活性化はがんの転移促進の重要な要素である。また乳がんにはRANKが発現しており、重症化に伴い、発現が増加する傾向にある。そしてリガンドのRANKLがあればRANK経路でEMTが活性化される可能性がある。西田、椿らは乳がん細胞においてRANKL/RANKがEMTを誘導するかを調べた。その結果、NF-kappa Bの活性化、Snail, Twistの発現上昇、E-cadherinの減少、N-cadherin, vimentinの増加など、EMTへの変化がみられた。さらにRANKL添加により運動能、浸潤能の促進がみられた。そしてRANKL/RANK系は乳がんの予後不良を克服する標的になり得る

とされた (図1)。

TGF-betaはEMTを誘導する最も重要なリガンドのひとつである。一方、CA19-9はフコシルトランスフェラーゼ (FUT) により合成される糖鎖抗原であり、転移性大腸がんを高発現しており、腫瘍マーカーとしても用いられている。平川、瀧本らはTGF-beta誘導EMTにおけるFUTの役割を調べた。si-RNAでFUT3/6の発現を抑制したところ、TGF-beta receptorそのもののフコシル化が低下することが見出され、TGF-betaによるEMT誘導が減弱した。そこでFUT3/6は内皮細胞への接着を亢進するシアリルルイス抗原を合成するだけでなく、TGF-beta receptorの活性亢進にも寄与していることが示唆された (図1)。

田中らは口腔扁平上皮がん患者の原発巣、リンパ節転移巣、およびがん性胸水からそれぞれ分離培養した細胞の網羅的遺伝子発現の解析を行った。まず、原発巣細胞は上皮細胞様形態であるのに対し、転移巣細胞はより線維芽細胞様であった。そして網羅的mRNA, microRNA (miR) 発現解析の結果、転移巣細胞においてmiR200 familyの顕著な発現低下が認められた。さらに転



図1

移巢細胞にmiR200 familyを導入したところ、EMTと逆のMETが誘導された。そこでmiR200 familyの導入ができれば、新しいがん治療につながる可能性がある (図1)。

Sidthipongらは新しいNF-kappa B阻害剤を紹介した。NF-κB阻害剤 (-) -DHMEQは動物実験で多くの抗炎症・抗がん活性を示す一方、分子内にepoxide構造を有している。epoxideはNF-kappa Bの阻害機構であるNF-kappa B構成因子のcysteine SHとの反応に必要であるが一般に反応性が高い。そこでepoxideをexomethylene carbonylに置き換えたExo-ene EQを第二世代 (-) -DHMEQとしてデザイン・合成し、この化合物は (-) -DHMEQと同等にNF-κBのDNAへの結合を阻害することがわかった。卵巣がん細胞ES-2におけるExo-ene EQによる遊走・浸潤の抑制を調べたところ、細胞毒性を全く示さない濃度で遊走・浸潤を抑制した。Exo-ene EQは (-) -DHMEQより合成が容易であり、以上の結果から転移を抑制する新しい分子標的医薬の候補として可能性がある (図2)。

図1、2に示すように、以上の4題はシグナル伝達に共通性があり、NF-kappa BまたはEMTをキーワードとしている。いずれのアプローチも細胞死を目的としていないので、副作用の少ない医療に発展する可能性があり、新しいがんの分子標的治療に十分有用性があると考えられる。



図2



ワークショップ14 ケミカルバイオロジー2

モデレーター 水上 民夫 (長浜バイオ大学バイオサイエンス学部)
木村 賢一 (岩手大学農学部 応用生物化学課程)

ケミカルバイオロジーは、化学（生物活性物質）を基盤として、生命のメカニズムを解析・制御する学問分野であり、抗がんに関わる新たな標的分子や抗がん剤シーズが期待できる。第14回学術集会から新たなセッションとして設けられ、本第18回学術集会では2つのセッションに増加することとなり、その研究の活発さが伺われる。本セッションは、ケミカルバイオロジーの2番目のセッションとして、新たなスクリーニング系、新規天然有機化合物の標的分子と誘導体展開、並びに臨床開発中の薬剤の新たな作用について報告があった。

海野（静岡県立大）らは、放線菌から単離されたbelactosin Aの、20Sプロテアソームキモトリプシン様活性を指標とした立体・位置特異性に関する研究により、belactosin Aは、 $\beta 5$ サブユニットのPrimed substrate-binding siteに結合するが、それ以外のプロテアソーム阻害剤はNon-Primed substrate-binding siteに結合する違いを明らかにし、Primed substrate-binding siteに着目した合成展開を進めている。その結果、これまでの細胞に作用しない問題点を克服した、新規プロテアソーム阻害剤compound3の取得に成功した。Compound3は、プロテアソームのキモトリプシン活性を*in vitro*で強力に阻害（ $IC_{50}=2.7$ nM）すると共に、細胞内においても低濃度でプロテアソーム活性を阻害する結果、ヒト大腸がん由来HCT116細胞にてp53などのユビキチン化タンパク質を蓄積させ、G2/M期細胞群の割合を増加させることで細胞増殖阻害とアポトーシスを誘導した。また、compound3は多発性骨髄腫の抗がん

剤ボルテゾミブとは異なり、一度結合すると非常にゆっくりと遊離するという性質を有すること、並びに免疫プロテアソームに選択的に結合するというユニークな性質を有している。ボルテゾミブがセリンプロテアーゼであるカテプシンAとG、カーフィルゾミブがシステインプロテアーゼであるカテプシンBに対する阻害作用があるのに対して、compound 3は、どのカテプシンに対しても作用せず、プロテアソームへの高い選択性を有していることから、compound3は副作用を軽減させる次世代型プロテアソーム阻害剤に繋がるのが期待される。

小林（理研）らは、がん細胞の特徴であるWarburg効果に着目し、これまでの感度とスルー・プットが低い方法から、低グルコース状態のがん細胞が解糖系からミトコンドリア呼吸優位に移行時に、限られたグルコースを効率よくATPに変換して生存することを利用した新たな系を構築した。その系を用い、17,568化合物のスクリーニングを行った結果、数種のヒット化合物が得られ、その中でCG56618化合物はこれまで生物活性が報告されていない化合物で、今回ヒト子宮頸がん由来HeLa細胞とヒト膵臓がん由来BxPC3細胞の乳酸量を減少させ、酸素消費量を増加させる活性を見出した。CG56618化合物に細胞毒性は無いが、呼吸阻害剤との共処理やmtDNAを欠損したHeLa ρ^0 細胞に対して細胞毒性を示したことから、今後、Warburg効果を解析するプローブや新たな抗がん剤シーズになることが期待される。

河内（大阪大）らは、化学療法や放射線療法に抵抗性を有する、腫瘍内部の低酸素環境に適応したがん細胞に有効な抗がん剤シーズとして、海洋由来のfurospinosulin-1を見出している。Furospinosulin-1は、低酸素環境下でIGF-2の発現阻害を主として介し、低酸素環境選択的がん細胞増殖阻害と*in vivo*での抗腫瘍効果を示す。本研究では、furospinosulin-1の標的分子が、がん細胞の低酸素適応に関わる新規責任分子になり得ると考え、分子生物学的手法とケミカルバイオロジーを組み合わせ、標的分子の同定を試みた。その結果、これまで低酸素適応に関与するという報告が無い、2種の転写因子p54^{nb}とLEDGFを同定し、furospinosulin-1 probeを用いた解析の結果、furospinosulin-1はp54^{nb}およびLEDGFと直接結合することを明らかにした。さらに、p54^{nb}またはLEDGFのいずれをノックダウンした細胞も、低酸素環境選択的な増殖阻害を受けたことから、両転写因子はがん細胞の低酸素適応に関与することが明らかになった。今後、furospinosulin-1は低酸素環境下での解析プローブと新たな抗がん剤シーズとして期待できる。

多発性骨髄腫の治療成績は、プロテアソーム阻害薬や免疫調節薬などの新規薬剤の登場により改善されてきたが、未だ治癒しない形質細胞腫瘍であり、新たな治療薬の開発が期待される。Survivinは、Inhibitor of Apoptosis Protein (IAP) familyに属し、細胞分裂とアポトーシスに重要な役割を果たしている。一方で、種々のがん細胞に過剰発現し、薬剤耐性や予後不良マーカーと考えられており、特に骨髄腫においてsurvivin発現量と疾患の進行度に強い相関が示されている。また、survivinのノックダウンによりアポトーシスが誘導されることが報告されており、survivinが骨髄腫の治療標的となる可能性を示唆する。そこで、伊藤（岩手医科大）らは、固形がん領域を中心に臨床試験が進行中であるsurvivin阻害剤YM155の骨髄腫に対する効果が不明であることに注目し、5種の骨髄腫細胞株に対する増殖抑制効果とその作用メカニズムの報告を行った。

その結果、YM155の標的がsurvivinだけではなく、骨髄腫の病態に重要なc-MycやIRF4の発現を低下させること、特にc-Mycは、転写抑制ではなくプロテアソーム依存性の機序を介して発現抑制へと導くことを明らかにした。今後、YM155のプロテアソーム系への詳細な機序の解明により新たな展開が期待できる。

以上本セッションでは、ケミカルバイオロジーと抗がんとの関わりにおける幅広い内容の研究発表がなされたが、今後それぞれの研究がベッサイドに結びついていくことを期待したい。



ワークショップ15 耐性メカニズム

モデレーター 秋永 士朗 (協和発酵キリン株式会社)
矢野 聖二 (金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科)

抗がん剤の獲得耐性或いは自然耐性メカニズムの研究は古典的な抗がん剤或いは分子標的薬剤の耐性を克服する併用薬の探索を通じてより効果的な併用療法の開発に繋がるだけでなく、特に近年のドライバー変異を標的とする分子標的治療の時代においては新たな第二世代、第三世代の阻害剤の創薬にも直結しており、益々その重要性が高まっている。本学会の創始者である故・鶴尾隆先生は耐性メカニズム研究のパイオニアであり、本領域は言わば日本のお家芸とも言える。

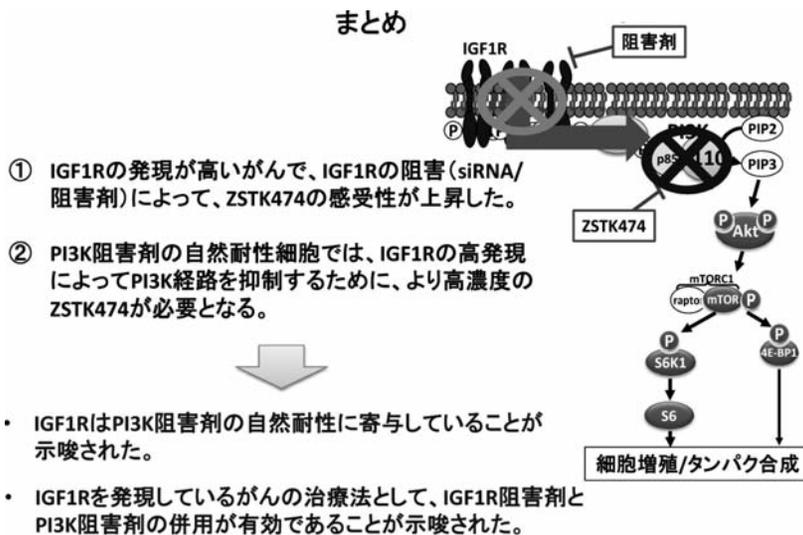
W15-1では第三世代のEGFRチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) TAS-121に関する報告があった。宮寺 (大鵬薬品工業) らはEGFR-TKIの臨床での獲得耐性の60%で見られるEGFRの二次変異T790Mに有効であると同時に、副作用の原因と考えられる野生型EGFR阻害作用を減弱させたEGFR-TKIの創製を目指し、T790M変異を持つ活性化型EGFR (del₁₉, L858R) を野生型よりも約10倍選択的に阻害し、EGFRに高い選択性を有するTAS-121を見出した。TAS-121は*in vitro/in vivo*でEGFR活性化変異を有するNSCLC細胞株HCC827 (del₁₉) およびH1975 (T790M/L858R) に対して強い抗癌活性を示し、良好な動態および毒性プロファイルを有する薬剤であり、今後本邦で臨床試験に進むことが期待される。世界的には既に第三世代EGFR-TKIとしてAZD9291およびCO-1686が後期開発に進んでいるが、その長所および欠点も次第に明らかになって来ており、TAS-121は今後その競争に参入することになるであろう。

W-15-2ではverapamilによる多発性骨髄腫 (MM) での抗がん剤耐性解除メカニズムの新たな方向性に関する報告があった。近大の藤田らは多剤耐性MM細胞でc-srcの恒常的な活性化 (リン酸化) が起こっており、verapamilによるadriamycin、vincristine等の多剤耐性解除作用とc-srcのリン酸化阻害作用、更にはMDR1およびsurvivinの発現低下とBIMの発現増加がリンクすることを見出した。多剤耐性とc-srcのリン酸化の関係を直接検証する目的で、c-src阻害剤としてdasatinibを用いて検討した結果、同様な多剤耐性解除作用およびシグナル分子の増減が確認された。従って、c-src阻害剤がMMでの多剤耐性克服に有用である可能性が示唆された。

W-15-4ではRANK/RANKLによるMMでの耐性誘導に関する報告があった。近大の椿らはRANKを発現するMM細胞株にRANKLを添加すると多剤耐性が誘導され、同作用がRANKのsiRNAでキャンセルされることを見出した。耐性誘導のメカニズムについて検討した結果、RANKLにより種々のABCトランスポーターの発現増加とBIMの発現低下が確認された。RANKLに対する抗体医薬が既に臨床応用されており、本結果は同抗体の臨床応用の可能性を示唆するものと考えられる。

W-15-3ではPI3K阻害剤の自然耐性のメカニズム解析に関する報告があった。がん研化学療法センターの磯山らはPI3K阻害剤ZSTK-474の獲得耐性にIGF-1Rの過剰発現が重要な役割を果たし、同耐性がIGF-1R-TKIで解除されることを既に報告しているが (Cancer Sci. 2012)、今回は同薬剤

の自然耐性にIGF-1Rが関与するか否かについて、JFCR39パネルを用いて検討を行った。その結果、ZSTK-474の感受性とIGF-1Rの発現量とは逆相関する傾向が見出され、中でもIGF-1R発現量が高いMKN-28およびSt-4の2株を用いた検討の結果、IGF-1R siRNAによりZSTK-474の感受性が回復する作用が確認されたが、IGF-1Rの発現が低いSNB-75ではIGF-1R siRNAによるZSTK-474の感受性変化は認められなかった。IGF-1R高発現細胞株では上流から過剰なシグナルがPI3K-AKT経路に流れる為、AKTのリン酸化抑制の為にはより高濃度のZSTK-474が必要であり、自然耐性株においてIGF-R-TKIは*in vitro/in vivo*でZSTK-474の耐性を解除し、併用による強い抗癌作用が確認された（下図）。現在、臨床では多くのPI3K阻害剤および抗体を含むIGF-1R阻害剤が開発されており、本結果の臨床応用に大きな期待が持たれる。





第18回日本がん分子標的治療学会学術集会

新規 EGFR 阻害剤 TAS-121 による EGFR T790M を 起因とした耐性の克服

宮寺 和孝 大鵬薬品工業株式会社 つくば研究センター

この度思いもかけずこのような優秀演題賞を受賞させていただきましたことお礼申し上げますと同時に本大会の会長の石岡先生はじめ、諸先生方には心より感謝申し上げます。

TAS-121は非小細胞がんの治療に臨床現場で用いられているEGFR-TKIの耐性を克服するというコンセプトのもと創製された新規分子標的薬であります。この耐性を克服するコンセプトとしてこれまで第二世代と呼ばれる不可逆的EGFR-TKIが臨床開発されてきましたが、非臨床試験において、ゲートキーパー変異T790Mに対して阻害能は有するものの、同時に野生型EGFRも強く阻害するため、臨床においてはそれを起因とする有害事象（下痢、皮疹など）が生じてしまい、期待された効果が得られないということが臨床試験で明らかにされてきました。そこで、このゲートキーパー変異T790Mをより強く、加えて活性型変異（del19やL858R）も同時に抑え、克つ有害事象の原因である野生型EGFRの阻害はなるべくしないという、欲張り？で理想的なEGFR-TKIが第三世代と呼ばれる薬剤のコンセプトであります。開始当初はNature誌に報告されたWZ4002がありましたが、より選択性が高く、一般的にキナーゼ阻害薬において臨床で問題となる臨床薬物動態のより優れたものを選択するという目標のもと、開発をスタートしました。EGFRの変異に関してはマイナーな変異まで入れると非常に多数報告されております。本テーマのキーデータである化合物の野生型EGFRや複数の変異型EGFRに対する阻害選択性を正当に評価することが必須でありましたが、精製酵素においても供給源、ロット、反応条件等の因子により値が変化致しますので、そのIC50値のみで真

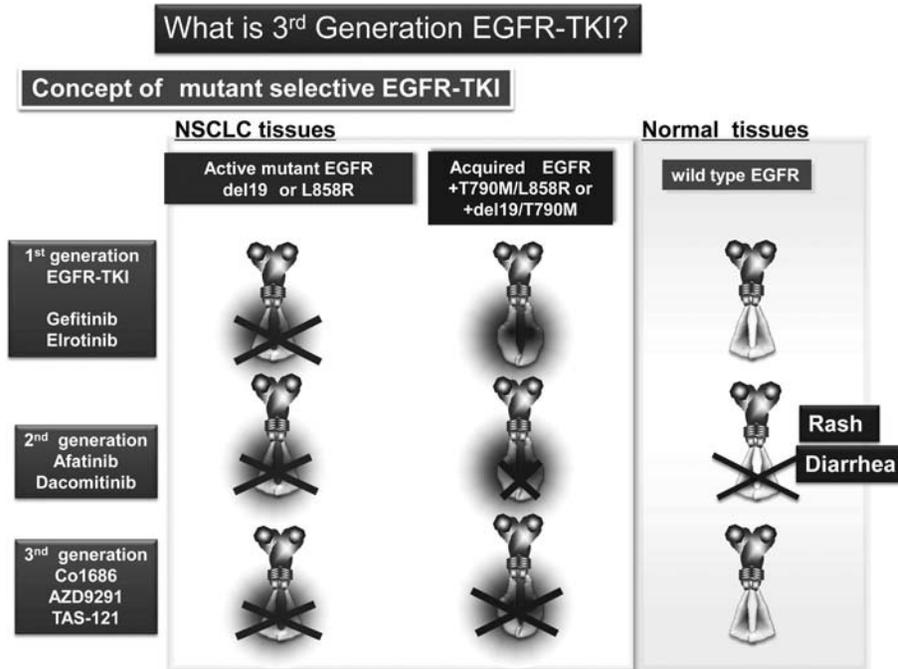
の選択性を評価するという点に関しては非常に難しい側面がありました。細胞株に関しては、PC-9（del19）、HCC827（del19）、NCI-H1975（L858R/T790M）と代表的なドライバー変異を有する株はありますが、マイナーなものを含めると限りがありますし、また細胞内のリン酸化阻害を評価する際にバックグラウンドが異なることから、このテーマの肝である各種EGFRに対する選択性評価として課題は残ります。そこで我々はこの課題を解決するために各変異に対応する全長EGFR cDNAコンストラクトを各々作製し、HEK293細胞に一過的に発現させ、細胞内リン酸化をIN Cell Western法で評価する方法を確立して、選択性を評価するに至りました。この結果は精製酵素を用いたアッセイや細胞フェノタイプでは評価できない変異への効果を予想する非常に価値がある評価系であると信じております。

薬効モデルにおきましては、通常のヌードマウス皮下腫瘍モデルに加え、より臨床に近いモデルとして、NCI-H1975（L858R/T790M）を肺に直接移植する同所移植モデルを構築し、TAS-121を評価した所、長期投与においても延命に寄与するという結果が得られました。また十分な薬効用量においても、皮膚における野生型EGFRを阻害しないことを明らかにし、TAS-121が理想的な第三世代型のEGFR阻害剤であることを示すことができました。

第三世代EGFR-TKIは臨床開発に関して非常に競争が激しい分野であり、開発スピード及び差別化も含めて私達に課された課題は多々ございますが、日本発の分子標的薬剤が臨床の場に届けられることを願い、一歩ずつ確実に開発を進めようと存じます。

最後になりましたが、本成果は大鵬薬品工業
つくば・徳島研究センターの生物系、化学系の
研究者の多数が本開発プロジェクトに参加し、
薬剤開発に必須な各課題（合成、PK、安全性、
薬効）を知恵と努力で解決していただいた賜物

でございます。この場をお借りしてお礼申し上
げます。また研究開発全般に渡り、指導、サポ
ート、叱咤激励していただきました宇津木研究
本部長、岩沢副センター長、米倉副センター長
に感謝申し上げます。





第18回日本がん分子標的治療学会学術集会

ベバシズマブに対する獲得耐性メカニズムとしての線維細胞 (fibrocytes) の役割

後東 久嗣 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
呼吸器・膠原病内科学分野

この度は、「第18回日本がん分子標的治療学会学術集会 優秀演題賞」を賜り大変光栄に存じます。会長の石岡千加史先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会の諸先生方に心から感謝申し上げます。受賞対象研究は「ベバシズマブに対する獲得耐性メカニズムとしての線維細胞 (fibrocytes) の役割」です。

近年の分子生物学の発展により、がんの増殖・進展に深く関わる血管新生のメカニズムが徐々にではありますが明らかにされてきています。血管新生に関わる分子を標的とした創薬も盛んに行われている中で、近年、血管新生因子として最も中心的な役割を果たす vascular endothelial growth factor (VEGF) に対するヒト化モノクローナル抗体であるベバシズマブが日本でも承認され、大腸癌や肺癌など、様々ながん種においてその効果が臨床現場で実感されています。一方で、ベバシズマブにも他の分子標的薬と同様、耐性化を生じることが報告されてきており、そのメカニズムを理解し、克服していくことはより良いがん治療を目指す上で重要な課題の一つです。

これまでに我々の研究室では、ヒト悪性胸膜中皮腫細胞株による同所移植マウスモデルを用いて、ベバシズマブの効果や既存の抗がん剤との併用効果等を報告してきました。これらの研究の中で、ベバシズマブを投与してもその効果が限定的である結果を受け、このモデルを用いてベバシズマブに対する耐性メカニズムが解明できるのではないかと考えたのが本研究を始めたきっかけです。ベバシズマブの継続投与下にある腫瘍を経時的に採取しその血管密度を検討したところ、ベバシズマブの効果は一時的で最終的にはコントロール腫瘍と同程度まで腫瘍

血管数が回復することが判明しました。この獲得耐性機構解明のため、腫瘍側 (ヒト側)、腫瘍微小環境側 (マウス側) における種々の血管新生因子の遺伝子発現変化を検討したところ、治療群の腫瘍組織では宿主側の fibroblast growth factor 2 (FGF2) の発現増加が認められました。また、その産生細胞を免疫染色で検討したところ、FGF2はCOL1A1⁺/CXCR4⁺のfibrocyteから産生されていることが判明しました。さらに、ヒト肺癌切除標本においても、ベバシズマブ投与後に手術した群は術前化学療法のみや手術単独群に比べ、有意に腫瘍内のfibrocyte数が増加していました。これらの結果から、fibrocyteはFGF2産生を介してベバシズマブの耐性化に関与していることが考えられ、腫瘍内のfibrocyte数を評価することが示唆されました。今後、さらに研究を続けることでより良いがん治療の開発に少しでも貢献できれば、と考えております。

最後に、本研究は当教室の西岡安彦教授をはじめ、多数の共同研究者の方々にご指導、ご協力いただきながら行われたものであり、この場を借りて深く御礼を申し上げます。



第18回日本がん分子標的治療学会学術集会

慢性骨髄性白血病のチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) 療法におけるケモカイン CCL3 の関与

向田 直史 金沢大学がん進展制御研究所

このたびは、本学会の優秀演題賞に選出していただき、心から感謝申し上げます。今回の演題のデータの大半は、私の研究室の馬場智久助教によってなされたもので、馬場助教とともに頂いた優秀演題賞であると考えています。

BCR-ABL融合遺伝子が慢性骨髄性白血病 (CML) の原因遺伝子であり、BCR-ABLを標的としたImatinibを始めとするチロシン・キナーゼ阻害剤 (TKI)がCMLに対して奏功を示すことはご存じの通りです。TKI治療後、分子レベルで長期間寛解になった患者の半数弱しか薬剤から離脱できず、これはCMLの白血病幹細胞 (LIC) がTKI治療後も残存するためと考えられています。したがって、CMLの治療の今後の課題としては、LICを根絶する方法とともに休薬の目安となるバイオマーカーの開発が挙げられます。

CMLの発症や再発の初期段階では、少数のLICが多数の正常造血幹/前駆細胞 (HSPC) と骨髄内に存在し、その後に正常HSPCを駆逐しながら、徐々にその数を増やして症状を発症すると考えられます。従来のCMLモデルの多くは致死的な放射線照射したマウスにBCR-ABL発現LICを静脈内投与するために、LICと正常HSPCとの相互作用が解明できないという欠点がありました。今回、放射線非照射で、正常HSPCを保持しているマウスの骨髄内に、BCR-ABL発現LICを直接注入

して、白血球増多症・脾腫を伴うCML様の病態を発症させることに世界で初めて成功しました。

このモデルの解析から、骨髄内で白血病細胞によって産生されるケモカインCCL3が、CCL3に対するレセプターであるCCR1あるいはCCR5を発現している正常HSPCに対して作用することが、CMLの発症に不可欠であることがわかりました。詳細な解析の結果、CCL3が正常HSPCの骨髄外への流出を誘導するとともに、HSPCの増殖を直接的・間接的に抑制して、骨髄内ニッチを解放し、LICが骨髄内に生着するために必要な骨髄内ニッチを確保している可能性を示唆する結果も得られました (図)。

一方で、マウス・モデルにおいて、TKI阻害剤休止後のCML再発が遅延することも明らかになりました。さらに、CML患者ではTKI投与によって骨髄内のCCL3発現が誘導されるうえに、CCL3発現誘導の程度が低い患者ほど、TKIによる治療効果が高い傾向が認められました。以上の結果から、骨髄内で産生されるCCL3が、CMLのTKI治療法の有効性に影響を与える可能性が考えられました。

今回の受賞をはげみに、CCL3を標的とした、新たなCMLなどの治療薬開発のための基盤的な知見を得ることを目標に、CMLのみならず正常造血機構におけるCCL3の役割のさらなる詳細な解明を行いたいと考えています。

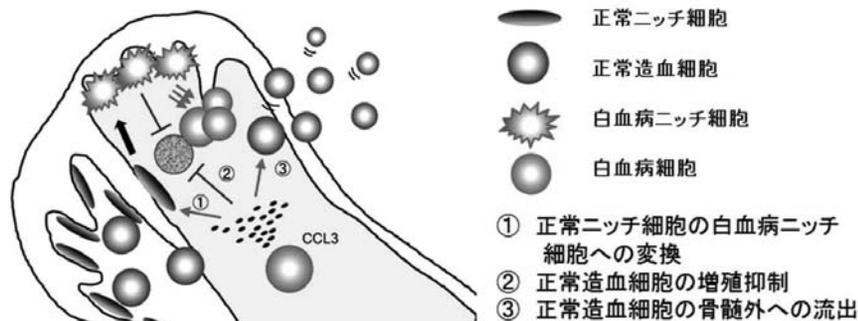


図 CMLにおいて想定されるCCL3の役割



第18回日本がん分子標的治療学会学術集会

エストロゲン受容体制御分子 BIG3 を標的とした
新規 ER 陽性乳がん治療法の創製

吉丸 哲郎 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター
ゲノム制御分野

この度は、「第18回日本がん分子標的治療学会学術集会 優秀演題賞」を賜り、大変光栄に存じます。選考委員の先生方をはじめ、本学会の諸先生方に心より御礼申し上げます。私は乳がん特異的分子の機能解析を通じて、がんの発症・進展の分子機構の解明、および臨床応用可能な創薬の開発をテーマにこれまで研究に没頭して参りました。本研究会にて発表した研究成果を上げるまでの道のりは長いものでしたが、このような荣誉ある賞を受賞できたことは、今後の研究の励みになり、これを機に一層邁進していきたいと思っております。

受賞対象研究は、「エストロゲン受容体制御分子 BIG3 を標的とした新規 ER 陽性乳がん治療法の創製」です。乳癌の多くは女性ホルモンであるエストロゲン (E2) 依存性であり、その受容体 (ER α) の活性化を通じて細胞増殖が促進します。現在、ER α 陽性乳がん症例に対しての内分泌療法として、閉経前症例の第一選択薬にはタモキシフェンが、閉経後症例および進行再発乳癌の第一次内分泌療法にはアロマターゼ阻害剤が臨床応用されていますが、これら治療法は不応な症例や治療初期には奏効するものの経過とともに耐性を獲得して再発する症例が存在し、有効な治療法が確立されていません。故に、耐性機構の解明および新規治療法の開発は喫緊の課題となっています。

われわれは、乳がんで高頻度に発現亢進を認める新規 ER α 制御分子 BIG3 を同定し、ER α 陽性乳がん細胞において BIG3 が PHB2 (Prohibitin 2) と結合し、PHB2 の E2 依存性 ER α 活性抑制機能を封じ込めることで ER α の恒常的な活性化を導くという、乳がん細胞における新たな E2 依存性 ER α 活性化機構を提唱してきました (Cancer Sci, 100, 1468, 2009; Nat Commun, 4, 2443, 2013)。さらに、

PHB2 の ER α 活性化抑制機能に着目して、BIG3-PHB2 相互作用を標的とした結合阻害ドミナントネガティブ・ペプチド (ERAP ペプチド) を開発し、このペプチドにより BIG3 から解放された PHB2 が核内 ER α と結合することで E2 依存性の転写活性化 (ゲノムの活性化) を抑制すること、細胞膜直下に局在する ER α と結合することで膜型受容体 IGF-IR β を介したリン酸化カスケード (非ゲノムの活性化) を抑制することを見出し、ER α 陽性乳がん、特にタモキシフェン耐性乳がんにおける抗腫瘍効果を明らかにしました。

次に、ERAP ペプチドよりも安定的に抗腫瘍効果を導く化合物による治療薬の開発を目的に、PHB2 と結合する天然化合物に着目し、その ER α 陽性乳がんに対する抗腫瘍効果を検討しました。その結果、この化合物は ERAP ペプチドと同様に BIG3 と PHB2 の結合を効率的に阻害して PHB2 の ER α 活性抑制機能を誘導し、E2 依存性乳がん細胞の増殖を *in vitro* と *in vivo* で顕著に抑制しました。以上の成果は、BIG3-PHB2 相互作用を標的とした阻害薬が luminal タイプ乳がん、特に内分泌療法耐性乳がんに対して、既存の内分泌療法とは異なる新たな治療薬になりえる可能性を示しています。今後、さらに研究を進めることで、BIG3-PHB2 相互作用を標的とした薬剤開発を推進できればと考えています。

最後に、本研究は徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター ゲノム制御分野の片桐豊雅教授のご指導と研究室の皆様のご協力のもと、また、とくしまプレストケアクリニックの笹三徳院長、兵庫医科大学 乳腺内分泌外科の三好康雄教授、医薬基盤研究所の水口賢司先生との共同研究下で行われたものであり、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。



第18回日本がん分子標的治療学会学術集会

新規抗CXADR抗体による制がん作用の検討

川田 学 (公財) 微生物化学研究会 微生物化学研究所 沼津支所

この度は、「第18回日本がん分子標的治療学会学術集会 優秀演題賞」を賜り、大変光栄に存じます。会長の石岡先生をはじめ、選考委員の先生方に心よりお礼申し上げます。受賞対象の研究は、「新規抗CXADR抗体による制がん作用の検討」です。

この研究は、SST-REX法と抗体作製技術を有する株式会社ACTGen（現：株式会社医学生物学研究所（MBL））の梶川氏、杉浦氏、浦野氏と、ユニークな細胞を使用した動物実験系を開発した微化研の井上氏、坂本氏、増田氏、そしてご協力いただいた全ての人の創薬への情熱によってなされたものです。

ACTGen（現MBL）は抗体創薬の標的となる分泌タンパクや膜タンパクを効率的にクローニングするSST-REX法（図1）を主力技術の一つとして起業したバイオベンチャーで、SST-REX法を

応用すべきネタを探していました。一方、微化研は造腫瘍性が増したヒト前立腺がん細胞の垂株を樹立し、その悪性化に関わる分子標的を探る手法を探していました。最初は技術説明会のような出会いでしたが、何度か互いの状況を話し合い、酒なども交わすうちに、「とりあえず一緒にやってみよう」ということになりました。今思えば、この無計画というか、行き当たりばったりというか、プレッシャーがあまりない状況が結果的に良かったのかもしれません。

ヒト前立腺がん細胞の垂株についてSST-REX法でクローニングされた遺伝子リストを吟味し、既に分子標的となっている遺伝子やがん細胞との関連が報告されているものを除外し、有力候補遺伝子について抗体を作製しました。抗体治療薬を目指していたので、抗体の選別は*in vivo*での抗がん活性を指標に行いました。その結果、

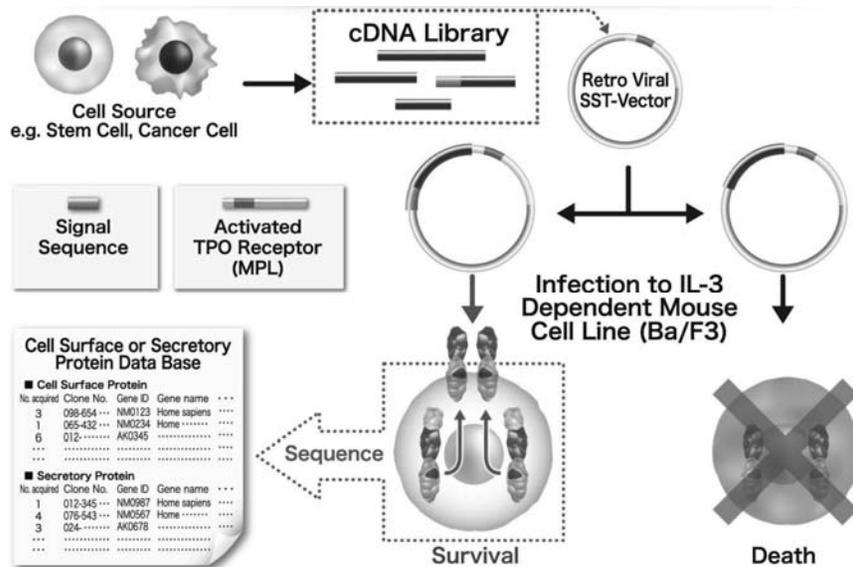


図1 SST-REX法

Coxsackie virus and adenovirus receptor (CXADR) に対する抗体に顕著な抗がん活性があることを見出しました。当時、文献的にはがんとの直接的な関係はほとんど報告されていませんでした（現在は悪性化に関与するという研究報告があります）。その後、CXADRを発現している様々ながん細胞のxenograftに対して開発した抗体が動物実験で有効であることが分かりました。インパクトを出すために前立腺がんの同所移植モデルでも評価しましたが、とても強い抗がん活性を示すことが分かりました（図2）。

CXADRは様々ながん細胞で過剰発現していることから、開発した抗体はがん治療薬の候補になるのではととても期待しています。今後開発

を進める上では、製薬企業のプロフェッショナルとのジョイントが必要不可欠です。その扉を開くためには解決しなければならない問題がまだいくつもあると思います。今回この研究にスポットがあたり、関心を持っていただけるチャンスが少しでも増えればと願っています。

さて、化合物を専門としている微化研が抗体の研究をしているということで一部の先生方から驚きとともに「微化研で抗体研究は許されるの?」とご心配をいただきましたが、全く問題ありません。最後に、本研究の遂行にあたり様々な面でご指導いただきました微化研所長野本明男先生に深く感謝致します。

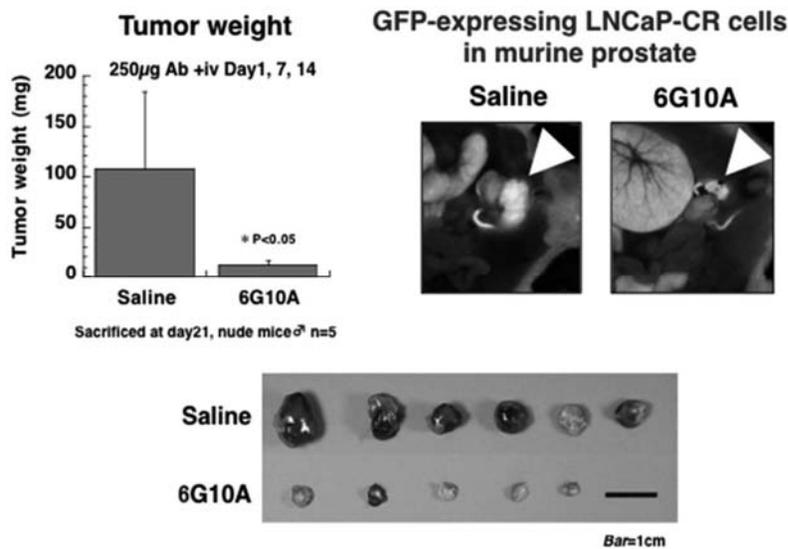


図2 前立腺がん同所移植モデル



若手優秀演題賞

ヒストン H3 アセチル化蛍光プローブと
BRD4 プロモドメイン阻害剤評価系の開発

佐々木 和樹

理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室

この度は、第18回日本がん分子標的治療学会学術集会 若手優秀演題賞に選んでいただき、会長の石岡先生をはじめ選考委員の先生方並びに事務局の方々に感謝しております。

私は、細胞内の蛋白質の修飾状態を“細胞を生かしたまま”検出したいということをもととして研究をはじめました。蛋白質修飾の制御は、修飾酵素による蛋白質への「書き込み」、脱修飾酵素による「消去」に加えて、書き込まれた情報の結合蛋白質による「読み取り」という機能から成り立っているため、細胞内で蛋白質修飾というのはダイナミックに動いています。しかし、従来の蛋白質修飾を検出する方法は、ウェスタンブロッティング法や免疫染色法を代表とする抗体を用いた手法が一般的であり、解析のために細胞を破碎もしくは固定する必要があるものばかりで、蛋白質修飾の変化がいつ起こっているのか、どのように起こっているのかといった詳細な解析は難しく、また、シングルセルレベルでの蛋白質修飾の動態をトレースすることはできませんでした。細胞内の現象を“細胞を生かしたまま”検出するツールとして蛍光が思いつきますが、定量性を考慮して蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) 型の蛍光プローブを作ることに決めました。プローブ作製のためには、検出対象の認識とそれを検出可能なシグナルに変換することが重要なのですが、「書き込み」「消去」される基質部位と情報を「読み取る」結合部位をプローブに組み入れることで検出対象の認識を可能にし、検出対象認識の際の構造変化

をFRET変化として検出できるようにプローブを設計しています(図)。設計しているとはいうものの、蛍光蛋白質の選択、修飾認識ドメインの選択、リンカーの長さなど無限にある組み合わせがあり、これらはやってみなければわからないという世界なため、最適なものが選択できているかが分からず、共同発表者とともに沢山のプローブを作製したのですが、もう少し頑張ればもっといいものが得られるのではないかという思いが今でも残っています。また、今回作ったプローブの中で、応答の最も大きかったプローブに可逆性がなく、「消去」の部分が測定できなかったため、これまでそのプローブを使って集めてきたデータが無駄になってしまったことが分かったときは、さすがに辛かったです。結局、同じ実験を新しいプローブでもう一度やり直した訳ですが、完成した蛍光プローブは、「書き込み」「消去」「読み取り」すべての過程を阻害する薬剤の生細胞内での活性を評価することが可能です。このような紆余曲折を経て出来上がった蛍光プローブなので、創薬開発の一端を担えたらうれしいです。ありがとうございました。

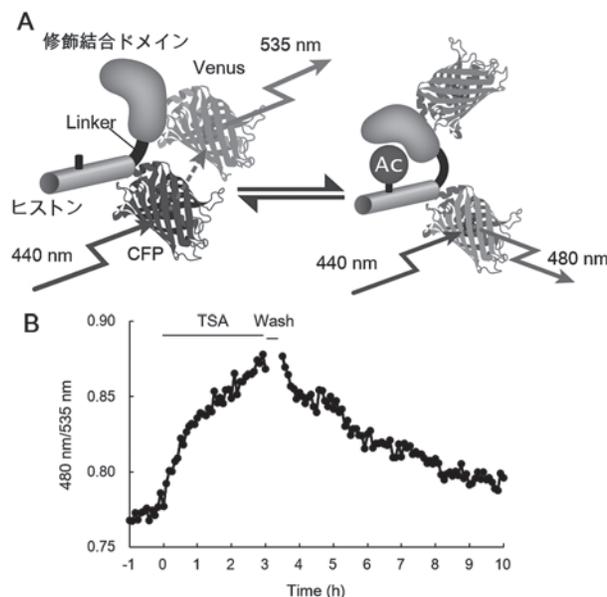


図 ヒストン修飾を検出する蛍光プローブ (A) ヒストンアセチル化依存的にプローブの構造変化し、それに伴って蛍光蛋白質間の距離が変わるため、FRET変化として検出できる。(B) アセチル化依存的な蛍光強度比変化。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤TSAによりアセチル化を誘導すると蛍光強度比が上昇し、培地交換によりTSAを培地から除くと蛍光強度比は減少した。

第18回日本がん分子標的治療学会学術集会



若手優秀演題賞

新規 FGFR1/2/3 選択的経口阻害剤 CH5183284/Debio 1347

秋山 貫則

中外製薬株式会社 研究本部

この度は、「第18回日本がん分子標的治療学会学術集会 若手優秀演題賞」を賜り、大変光栄に存じます。受賞にあたり、選考委員の先生方をはじめ、本学会の諸先生方に感謝を申し上げます。受賞対象研究は「新規FGFR1/2/3選択的経口阻害剤CH5183284/Debio 1347」です。

FGFR（線維芽細胞増殖因子受容体キナーゼ）はがんにおいて、遺伝子増幅、点変異、染色体転座等の遺伝子異常を伴い、恒常的に活性化されている事が知られております。近年、FGFR阻害能を有するマルチチロシンキナーゼ阻害剤のFGFR遺伝子異常陽性がんに対する臨床的治療効果が報告されているものの、それは限定的であることから、よりFGFRに選択的な阻害剤が必要とされておりました。

そこで我々は、FGFR1/2/3に対する選択的経口阻害剤、CH5183284/Debio 1347を新規に創出いたしました。30種以上のキナーゼに対するATP競合阻害アッセイおよび400種以上のキナーゼに対するKinomeScan（DiscoverRx社）の結果、CH5183284/Debio 1347がFGFR1/2/3を特異的に阻害することが確認され（図）、また、300種以上のがん細胞株に対する*in vitro*細胞増殖阻害活性評価および7種のがん細胞株のゼノグラフトマウスモデルにおける*in vivo*薬効試験により、CH5183284/

Debio 1347がFGFR1/2/3遺伝子異常を伴うがん細胞に対してのみ、強い増殖阻害活性および抗腫瘍効果を有することが認められました。これらの研究から、CH5183284/Debio 1347はFGFR1/2/3遺伝子変異を有する患者さんに対して個別化治療を提供できる可能性が期待されます。

また近年、チロシンキナーゼ阻害剤の耐性メカニズムの1つとして標的キナーゼのゲートキーパー変異が注目されており、一部のチロシンキナーゼにおいては第一世代阻害剤に耐性となるゲートキーパー変異に対し活性を有する阻害剤の開発が進められておりますが、CH5183284/Debio 1347は、他のFGFR阻害剤に耐性のFGFR2ゲートキーパー変異V564Fに対しても効果を維持することが示されました。

FGFR1/2/3遺伝子異常はCH5183284/Debio 1347の非常に精度の高い効果予測マーカーであり、この遺伝子異常が様々ながん種で認められることから、現在バスケット方式により、CH5183284/Debio 1347のFGFR1/2/3遺伝子異常陽性固形がんにおける第一相臨床試験が実施されています。

今回、このような形でCH5183284/Debio 1347の化合物プロファイルを認めていただき、プロジェクト関係者一同、非常に光栄に思っております。我々のゴールはCH5183284/Debio 1347を少しでも早く薬として必要としている患者さんのものに届けることです。この賞を励みに、より一層の努力を続けて参ります。

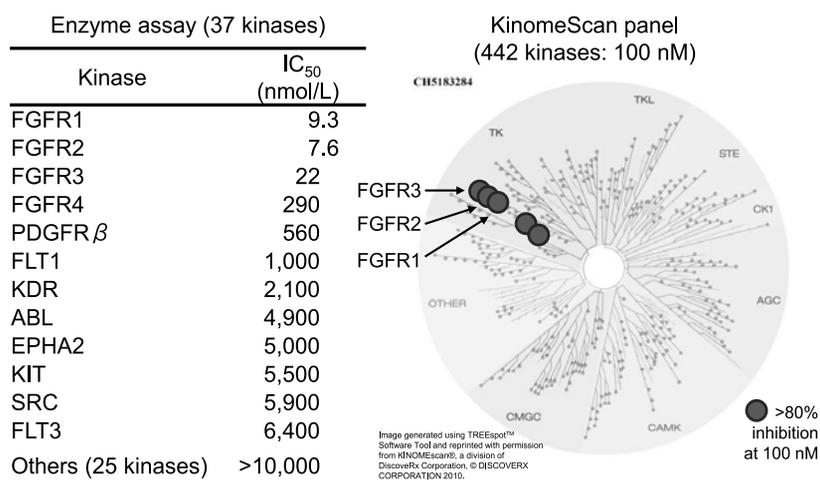


図 CH5183284/Debio 1347のキナーゼ阻害プロファイル

第18回日本がん分子標的治療学会学術集会



若手優秀演題賞

Tankyrase を標的とした強活性な
Wnt/ β -catenin 経路阻害薬 K-476

岡田 良子

協和発酵キリン株式会社 研究開発本部

この度は「第18回日本がん分子標的治療学会学術集会 若手優秀演題賞」を賜り、大変光栄に存じます。会長の石岡千加史先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会の諸先生方に感謝いたします。受賞対象演題は「Tankyraseを標的とした強活性なWnt/ β -catenin経路阻害薬K-476」です。

Wnt/ β -catenin経路が恒常的に活性化する変異は多くのがんで報告されており、代表的な変異として β -cateninの分解複合体であるAPCの変異が挙げられます。Tankyrase (TNKS) 阻害薬は、Wnt経路を負に制御するAxinを安定化することによって、Wnt経路を阻害します。

K-476は、Wnt経路阻害を評価するスクリーニングで発見されたTNKS阻害薬K-756からStructure-based drug designによって創製されました。K-476はAPC変異大腸癌細胞株DLD-1のTCF結合配列レポーター活性をIC₅₀値0.3 nmol/Lで阻害しました。また、K-476はAxinを安定化させ、活性型 β -cateninを減少させました。TNKSはPARPファミリーの一つですが、K-476はTNKS以外のPARPを阻害しませんでした。続いて、K-476ががん細胞の増殖に与える影響を評価しました。 β -catenin siRNAを用いた細胞株スクリーニングで見出されたAPC変異大腸癌細胞株に対して、K-476はWnt経路阻害と細胞増殖阻害を誘導しました。さらにK-476は*in vivo*においても腫瘍内のWnt経路を阻害することが明らかとなりました。以上の結果より、強活性かつ選択的なTNKS阻害薬K-476は、Wnt/ β -catenin経路が恒常的に活性化した

がんに対する有望な治療薬になることが示唆されました。

私は本研究の*in vitro*実験担当者としてスクリーニング系の構築、標的的同定、誘導体評価、感受性株の探索を行いました。初めて強活性化合物を評価したとき、最低濃度においても阻害活性が振りきれており、目を疑いました。100倍低濃度で評価すると、きれいなシグモイドカーブが描け、心が震えたことを覚えています。このような素晴らしい化合物が創製されたからには、次にそれを最大限に活かす薬理活性を見出すことが求められます。K-476が複数の大腸癌細胞株の増殖を阻害することを見出したときは、大切な化合物を薬に仕上げるための道筋が見つかったようで心から安心しました。(もちろん薬にするための道のりは始まったばかりでしたが。)

最後になりますが、本研究は社内関係者の皆様のご指導・ご協力のもと行いました。また私のがん研究の基礎は、学生時代の恩師である慶應義塾大学の井本正哉先生のご指導によって築かれました。この場を借りて、皆様に心からお礼を申し上げます。

第18回日本がん分子標的治療学会学術集会



若手優秀演題賞

UCHL1はHIF-1 α の脱ユビキチン化を介してがんの遠隔転移を亢進する

後藤 容子

京都大学大学院医学研究科
放射線腫瘍学・画像応用治療学

この度は荣誉ある「第18回日本がん分子標的治療学会学術集会 若手優秀演題賞」を賜り、大変光栄に存じます。選考委員の先生方をはじめ、本学会の諸先生方に心より御礼申し上げます。今回、私が受賞させて頂きました発表演題は「UCHL1はHIF-1 α の脱ユビキチン化を介してがんの遠隔転移を亢進する」です。

ヒトの固形腫瘍においては腫瘍血管から離れた範囲に酸素が十分に行き渡らない低酸素領域が生じており、低酸素環境にあるがん細胞は転写因子HIF-1を活性化して環境への適応を図ります。HIF-1は様々な遺伝子の転写を活性化し、血管新生やがんの転移・浸潤、さらには放射線治療抵抗性を亢進して、がん患者の予後不良を導く事が知られています。

これまでにHIF-1の調節機構については多くの研究がなされ明らかになりつつありますが、HIF-1の上流でHIF-1を活性化する因子については十分に解明されていませんでした。新規のHIF-1活性化因子を見出せば有望な治療標的になるのではないかと考え、遺伝学的なスクリーニング実験を行いました。今回の研究では、UCHL1を新規のHIF-1活性化因子として同定することができましたので、その機能解析を行いました。

HIF-1はヘテロ2量体の転写因子であり、酸素存在下ではHIF-1の α サブユニット (HIF-1 α) はprolyl hydroxylases (PHDs) により水酸化され、引き続きvon Hippel-Lindau (VHL) を含むE3 ubiquitin proteasome ligaseによりユビキチン化さ

れて、速やかに分解されます。私は、UCHL1がHIF-1 α を脱ユビキチン化することによりHIF-1 α を安定化し、HIF-1活性を上昇させていることを明らかにしました。また、免疫不全マウスの尾静脈から腫瘍細胞を移植し、その後形成される肺転移を観察する転移モデルにおいて、移植細胞内でUCHL1を過剰発現させることにより肺転移形成が亢進することを確認しました。そしてこれがHIF-1依存的事であることを証明しました。逆にRNA干渉法や阻害剤を用いてUCHL1の発現を阻害したところ、肺転移が劇的に減少することを見出し、治療への足掛かりをつかみました。さらに、ヒトの乳癌組織の免疫染色を行ったところUCHL1とHIF-1 α の発現には相関があり、またUCHL1が高発現している乳癌患者群では発現が低い患者群に比して予後不良でした。以上の結果から、UCHL1がHIF-1 α の脱ユビキチン化を介してHIF-1を活性化し遠隔転移形成を亢進すること、またUCHL1が治療標的および予後マーカーとして有用であることを証明しました。

最後に本研究は京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学 平岡真寛教授、原田浩准教授、研究室の皆様のご指導ご協力のもと行われたものであり、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。また、共同研究の諸先生方にも深く感謝申し上げます。今回の受賞を励みに今後より一層研究に邁進していきたいと考えております。日本がん分子標的治療学会の会員の先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻の程よろしくお願い申し上げます。

第18回日本がん分子標的治療学会学術集会



若手優秀演題賞

細胞株の統合データベースを活用した 薬剤候補物質のバイオマーカー探索

相田 智志

中外製薬株式会社 研究本部

このたび、「第18回 日本がん分子標的治療学会学術集会 若手優秀演題賞」を受賞させていただき、誠にありがとうございます。日本がん分子標的治療学会の先生方に心より御礼申し上げます。「細胞株の統合データベースを活用した薬剤候補物質のバイオマーカー探索」という創薬プラットフォームに関する演題でこのような賞をいただいたことに、大変うれしく思います。

私が中外製薬に入社した2003年は、抗HER2抗体、BCR-ABL阻害剤、EGFR阻害剤のような分子標的薬が注目を集め、その次の分子標的薬の開発が活発に行われていました。そのような状況の中で、mRNA arrayやarray CGHなどの分子標的薬の創薬に必要な網羅的な遺伝子解析を進めてきました。解析を進めてデータが蓄積してくると、それらのデータを各実験者が管理するよりも、共有して研究員が自由にアクセスできるようにした方が研究効率が高まると考えられました。しかし実際に各実験者が取得したデータを統合してみようとすると、細胞株や化合物の名前が細かい部分で異なっているなど、簡単には統合できないことがわかりました。そこで、CACTELプロジェクトとして、細胞株や化合物のマスターリストを作成し、そのリストに各解析データを紐づけることで、各データに容易にアクセスできるようなデータベースを構築しました。このような仕組みを最初に構築したおかげで、他の研究所から公開された網羅的解析データも同時に解析できるようになり、また、新規

の解析技術によるデータにも対応できるようになりました。現在では親会社であるRoche社と共同で、NGSデータの解析なども進めて、さらに多方面からの癌細胞の解析を進めています。このような癌細胞の遺伝子解析データと、薬剤候補物質の感受性評価データを組み合わせることで、非臨床研究段階においてもバイオマーカー探索研究が可能になります。薬剤候補物質は300細胞株に対する薬剤感受性が評価され、そのデータがバイオマーカー探索に用いられています。実際に、選択的ALK阻害剤Alectinibへの感受性を300細胞株で評価してみると、感受性を示す細胞株はわずかしかなく、それらの細胞のALK遺伝子を調べてみると、ALKの遺伝子融合・変異・増幅が見つかり、それらがバイオマーカーになる可能性が示唆されました。分子標的薬開発に貢献していくことを目指し、このデータベースを用いて次の分子標的薬候補物質についても非臨床段階でバイオマーカー候補の同定を進めていきたいと思えます。

発表に際しては、貴重なご意見やアドバイスをいただき、大変勉強になりました。今後の研究活動に活かしていけるように努力していきたいと思えます。最後に本研究の推進にご指導、ご協力くださった共同演者の皆様、中外製薬研究本部の皆様、特に綿密なコミュニケーションをとりながら仕事を進めてくださったバイオインフォマティクス担当の皆様に、この場をお借りして御礼申し上げます。

第18回日本がん分子標的治療学会学術集会



若手優秀演題賞

がん関連分子パターンの認識による自然免疫受容体活性化を介したがん免疫監視機構

生島 弘彬

東京大学生産技術研究所

この度は発表課題「がん関連分子パターンの認識による自然免疫受容体活性化を介したがん免疫監視機構」につきまして、「第18回日本がん分子標的治療学会学術集会 若手優秀演題賞」を賜り、誠に身に余る光栄に存じます。受賞にあたりましては、選考委員の先生方をはじめ、本学会の先生方に心から感謝申し上げます。

がん細胞を認識し、それを排除しようとする免疫システムが生体内に備わっている可能性については、免疫不全マウスに対するがん細胞の移植実験を始めとして、以前から知られていました。さらに最近では、T細胞のがん細胞傷害活性を抑制する分子であるCTLA-4やPD-1/PD-L1を阻害するようにデザインされた抗CTLA-4抗体・抗PD-1抗体・抗PD-L1抗体の登場により、がんの新規治療法としての免疫療法には強い期待が寄せられております。一方で、がんに対する免疫療法はこれまで主に獲得免疫という観点から捉えられてきており、獲得免疫への橋渡しをしている自然免疫が、がん免疫監視機構においてどのような働きをしているのかという点は、未解明な点が多く残されています。そこで我々は自然免疫系によるがん認識・排除システムの存在を想定し、その仮説の検討とがん認識自然免疫受容体の同定を目指して研究を行って参りました。

その中で、NK細胞のがん細胞傷害活性がマクロファージや樹状細胞などの自然免疫担当細胞によって増強されること、および、その増強に

おいて自然免疫担当細胞上のパターン認識受容体 (pattern-recognition receptor ; PRR) の一つであるDectin-1が重要な役割を持つことを明らかにしました。さらなる解析の結果、自然免疫担当細胞上のDectin-1は、がん細胞の特定の分子パターンを認識し、自然免疫系によるがん細胞の排除を惹起していることが明らかとなりました。このような分子パターンすなわち「がん関連分子パターン (tumor-associated molecular pattern; TAMP)」は、自然免疫系が担うがん監視機構の活性化による、がんへのpre-emptive medicineに道を拓くものであると考えております。本研究は、自然免疫受容体によってがん細胞が認識されていることを世界に先駆けて初めて示したものであり、今後、自然免疫系によるがん認識機構の全容の解明を通して、自然免疫系を標的としたがん免疫療法の創出へと一層の研究を進めて参りたいと考えております。

最後に、本研究は東京大学生産技術研究所の谷口維紹先生、並びに谷口研究室の皆様のご指導とご協力の下に行われたものであり、この場をお借りして感謝申し上げます。また、東京理科大学・岩倉洋一郎先生、千葉大学・西城忍先生をはじめとする共同研究者の先生方に御礼申し上げます。今後とも、栄誉ある本賞受賞に恥じぬよう一層の精進をして参る所存でございます。



若手優秀演題賞

核小体ストレス応答の新規制御機構の解明とこれを利用した抗癌治療薬探索系の構築

堀口 史人

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科分子腫瘍分野

この度は、日本がん分子標的治療学会 若手優秀演題賞を賜り、大変光栄に存じます。選考委員の先生方をはじめ、本学会の諸先生方に心より深謝申し上げます。受賞対象研究は「核小体ストレス応答の新規制御機構の解明とこれを利用した抗がん治療薬探索系の構築」です。

近年ゲノム障害（DNAストレス）やがん遺伝子の過剰発現（発がんストレス）に加えて、核小体を起点としてp53を活性化する、核小体ストレス応答機構の存在が明らかになってきています。核小体ストレス応答は、薬剤や血清除去、接触抑制等によるリボソーム構築障害によって作動し、RPL11等のリボソームタンパク質（RP）が核小体から放出され、これらが核小体外の領域にあるMDM2と結合し、MDM2によるp53の分解が抑制され、細胞増殖が停止します。

今回私達はRPL11を核小体に留めることで核小体ストレス応答を抑制する新規分子PICT1を同定し、PICT1遺伝子の欠損や発現低下による核小体ストレスが、p53を増加させ腫瘍細胞の増殖や個体の皮膚腫瘍形成を抑制すること、腫瘍患者の良好な予後と相関すること等を見出しました。このことから、PICT1が制御する核小体ストレス応答は、発がんを抑制する極めて重要なストレス応答機構であり、魅力的な抗がん治療標的であると考えられました。しかしながらこれまでに、核小体ストレス応答には、特異的な抗がん剤はなく、創薬スクリーニング可能なレポーターシステムも存在しません。そこで次に私達は、

核小体ストレス応答に特異的であるRPとMDM2との結合を、蛍光輝点として検出できる蛍光プローブ（Fluoppi）を作製し、レポーターシステムの構築を目指しました。検討の結果、Fluoppiを導入した細胞では複数の核小体ストレス誘導薬剤に共通して、濃度、時間依存性に蛍光輝点の形成を認めました。この細胞にFluoppiタグがないMDM2タンパク質を過剰発現させると、FluoppiタグをもつMDM2とRPの結合が競合阻害され、蛍光輝点の形成が著しく抑制されました。さらに本システムは、定量性の精度や感度を表すZ'-factorが0.7以上、S/B比が5以上、CV値が0.2以下の値を再現性よく示し、ハイスループットスクリーニング可能と考えられました。

このように本研究から、1) 核小体ストレス応答が発がんの抑制に極めて重要であること、2) 核小体ストレス応答の定量的なレポーターシステムを構築できたこと、3) 本レポーターシステムを用いるとストレス応答を誘導する抗がん治療薬が探索可能であること、を示すことができました。今後は化合物ライブラリーを用いて、核小体ストレス応答を特異的に誘導する薬剤を探索することで、新規作用機序を有する抗がん剤の開発につなげ、がん分子標的治療研究領域の発展に貢献できるように一生懸命、研究に取り組みたいと考えます。

最後に、本研究は鹿児島大学大学院医歯学総合研究科分子腫瘍学分野 古川龍彦教授、河原康一講師を始め、共同研究の諸先生方のご指導ご協力のもとに行われたものであり、この場をお借りして深く御礼申し上げます。また、ポスター発表に際し、多くの先生方から貴重なご助言を賜りました。今後の研究に活かすとともに、本賞受賞に恥じぬよう一層研究に邁進していく所存でございます。

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。そこで以下に「がん分子標的治療研究会」の趣意書を提示します。

がん分子標的治療研究会設立趣意書

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

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

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

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

平成8年7月吉日

「がん分子標的治療研究会」設立発起人

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

日本がん分子標的治療学会 役員

理事長

宮園 浩平 (東京大学大学院医学系研究科)

理事

任期3年 (平成28年度学術集会終了日まで)

井本 正哉 (慶應義塾大学理工学部)
杉本 芳一 (慶應義塾大学薬学部)
清宮 啓之 (がん研究会がん化学療法センター)
岡本 勇 (九州大学病院ARO次世代医療センター)
高橋 俊二 (がん研究会有明病院)
三森 功士 (九州大学病院別府病院)
松井 順二 (エーザイ株式会社)

任期2年 (平成27年度学術集会終了日まで)

田原 栄俊 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院)
藤田 直也 (がん研究会がん化学療法センター)
吉田 稔 (理化学研究所)
木村 晋也 (佐賀大学医学部)
戸井 雅和 (京都大学大学院医学研究科)
矢野 聖二 (金沢大学がん進展制御研究所)
平井 洋 (大鵬薬品工業株式会社)

任期1年 (平成26年度学術集会終了日まで)

長田 裕之 (理化学研究所)
間野 博行 (東京大学大学院医学系研究科)
宮園 浩平 (東京大学大学院医学系研究科)
上田 龍三 (愛知医科大学医学部)
西岡 安彦 (徳島大学大学院
ヘルスバイオサイエンス研究部)
山口 俊晴 (がん研究会有明病院)
秋永 士朗 (協和発酵キリン株式会社)

監事

青木 裕子 (中外製薬株式会社)
木村 晋也 (佐賀大学医学部)

評議員

青木 裕子 (中外製薬)
青沼 正志 (第一三共)
赤尾 幸博 (岐阜大院連合創薬医療情報)
秋永 士朗 (協和発酵キリン)
秋山 伸一 (徳島大院ヘルスバイオ)
秋山 徹 (東大分生研)
新井 裕幸 (グラクソ・スミスクライン)
石岡千加史 (東北大加齢研)
石川 冬木 (京大院生命)
和泉 弘人 (産業医大生態科学研)
磯江 敏幸 (北大探索医療教育研究セ)
一條 秀憲 (東大院薬)

伊藤 研一 (信州大医)
伊藤 薫樹 (岩手医大病院)
稲澤 譲治 (東医歯大難治研)
井上 啓史 (高知大医)
井上 正宏 (大阪府立成人病セ)
猪股 雅史 (大分大医)
今村 健志 (愛媛大院医)
井本 逸勢 (徳島大院ヘルスバイオ)
井本 正哉 (慶應大理工)
入村 達郎 (聖路加国際大)
上田 龍三 (愛知医大医)
上原 至雅 (岩手医大薬)
薄井 紀子 (慈恵医大第三病院)
内海 健 (九大院医)
梅澤 一夫 (愛知医大医)
大木恵美子 (ファイザー)
大谷 直子 (東京理科大理工)
大塚 雅巳 (熊本大院薬)
大家 基嗣 (慶應大医)
岡田 全司 (近畿中央胸部疾患セ)
岡本 勇 (九大病院)
尾崎 恵一 (長崎大院医歯薬総合)
尾崎 倫孝 (北大院保健科学)
長田 裕之 (理研)
小野 眞弓 (九大院薬)
小俣 政男 (山梨県立中央病院)
掛谷 秀昭 (京大院薬)
片桐 豊雅 (徳島大疾患プロテオゲノム研)
片山 和浩 (慶応大薬)
加藤 淳二 (札幌医大)
加藤 俊介 (順天堂大院医)
金倉 譲 (阪大院医)
河城 孝史 (日本化薬)
川田 学 (微化研)
川谷 誠 (理研)
木村 賢一 (岩手大農)
木村 晋也 (佐賀大医)
桑原 一彦 (愛知県がんセ研)
高後 裕 (旭川医大)
小路 弘行 (PRISM BioLab)
河野 公俊 (産業医大)
小嶋 聡一 (理研)
小平 浩 (ヤクルト本社)
近藤 英作 (愛知県がんセ研)
近藤 科江 (東工大院生命理工)

近藤 亨 (北大遺伝子病制御研)
 育夫 (富山大和漢研)
 酒井 敏行 (京都府立医大 院医)
 阪口 薫雄 (熊本大院医薬)
 櫻井 宏明 (富山大薬)
 佐々木康綱 (昭和大医)
 佐治 重衡 (福島県立医大)
 佐藤 昇志 (札幌医大)
 佐藤 靖史 (東北大加齢研)
 佐谷 秀行 (慶應大医)
 柴田 浩行 (秋田大医)
 澁谷 正史 (上武大)
 島田 安博 (高知医療セ)
 嶋本 顕 (広島大院医歯薬総合)
 清水 史郎 (慶應大理工)
 執印 太郎 (高知大医)
 周東 智 (北大院薬)
 新家 一男 (産総研)
 末岡栄三朗 (佐賀大医)
 杉本 芳一 (慶應大薬)
 杉山 雄一 (理研)
 清木 元治 (高知大病院)
 清宮 啓之 (がん研化療セ)
 関戸 好孝 (愛知県がんセ研)
 瀬戸 加大 (愛知県がんセ研)
 曾根 三郎 (徳島市民病院)
 曾和 義広 (京都府立医大 院)
 高井 義美 (神戸大院医)
 高橋 俊二 (がん研有明病院)
 竹内 雅博 (アステラス製薬)
 田代 悦 (慶應大理工)
 田中 真二 (東医歯大)
 田中 伸哉 (北大院医)
 田中 文啓 (産業医大)
 田中 裕 (中外製薬)
 谷合 央 (日本イーライリリー)
 谷口俊一郎 (信州大院医)
 谷口 維紹 (東大生産研)
 田沼 靖一 (東京理科大薬)
 田原 栄俊 (広島大院医歯薬保健)
 玉田 満 (日東電工)
 田村 友秀 (国立がん研究セ中央病院)
 旦 慎吾 (がん研化療セ)
 辻 博幸 (バイエル薬品)
 照井 康仁 (がん研化療セ)
 戸井 雅和 (京大院医)
 富田 章弘 (がん研化療セ)
 内藤 幹彦 (国立衛研)
 直江 知樹 (名古屋医療セ)
 中川 和彦 (近畿大医)
 中川 昌之 (鹿児島大院医歯総合)
 中村 浩之 (東工大資源化学研)

中村 祐輔 (シカゴ大)
 中森 正二 (大阪医療セ)
 西尾 和人 (近畿大医)
 西岡 安彦 (徳島大院ヘルスバイオ)
 西谷 直之 (岩手医大薬)
 西山 正彦 (群馬大院医)
 野儀優比子 (アストラゼネカ)
 野口 耕司 (慶應大薬)
 橋本 祐一 (東大分生研)
 畠 清彦 (がん研化療セ)
 花岡 文雄 (学習院大理)
 早川 洋一 (東京理科大薬)
 平井 洋 (大鵬薬品工業)
 平岡 真寛 (京大院医)
 藤田 直也 (がん研化療セ)
 藤本 直浩 (産業医大)
 藤谷 幹浩 (旭川医大)
 藤原 康弘 (国立がん研究セ中央病院)
 伏谷 伸宏 (国際水産海洋都市機構)
 古川 龍彦 (鹿児島大院医歯総合)
 堀江 重郎 (順天堂大院医)
 本間 良夫 (島根大医)
 前川 平 (京大医病院)
 馬島 哲夫 (がん研化療セ)
 松井 順二 (エーザイ)
 松島 綱治 (東大院医)
 松田 彰 (北大院薬)
 松本 陽子 (崇城大院)
 間野 博行 (東大院医)
 水上 民夫 (長浜バイオ大)
 南 陽介 (神戸大医病院)
 三森 功士 (九大別府病院)
 三宅 洋 (武田薬品工業)
 宮澤 恵二 (山梨大院医工総合)
 宮園 浩平 (東大院医)
 向田 直史 (金沢大がん研)
 迎 寛 (産業医大医)
 百瀬 功 (微化研)
 森 正樹 (阪大院医)
 八木田秀雄 (順天堂大医)
 矢口 信一 (全薬工業)
 八代 正和 (大阪市大院)
 安川 正貴 (愛媛大院医)
 矢野 聖二 (金沢大がん研)
 山口 俊晴 (がん研有明病院)
 山田 忠明 (オハイオ州立大)
 山本 雅 (沖縄科学技術大)
 矢守 隆夫 (医薬品医療機器総合機構)
 湯浅 健 (がん研有明病院)
 横溝 晃 (九大院医)
 吉岡 孝志 (山形大医)
 吉田 稔 (理研)

吉田 安宏 (産業医大)
吉野 孝之 (国立がん研究セ東病院)
和田 守正 (長崎国際大薬)

渡邊 俊樹 (東大院新領域)
綿矢 有佑 (岡山大院医歯薬総合)

法人会員

アステラス製薬株式会社
アストラゼネカ株式会社
エーザイ株式会社
小野薬品工業株式会社
協和発酵キリン株式会社
グラクソ・スミスクライン株式会社
サノフィ株式会社
全薬工業株式会社
大鵬薬品工業株式会社
武田薬品工業株式会社

第一三共株式会社
中外製薬株式会社
日東電工株式会社
日本イーライリリー株式会社
日本化薬株式会社
バイエル薬品株式会社
ファイザー株式会社
PRISM BioLab株式会社
株式会社ヤクルト本社
ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

名誉会員

石塚 雅章 (微生物化学研究会微生物化学研究所)
加藤 隆一 (慶應義塾大学)
金丸龍之介 (内科河原町病院)
北川 知行 (がん研究会がん研究所)
桑野 信彦 (九州大学大学院)
西條 長宏 (日本臨床腫瘍学会)
菅野 晴夫 (がん研究会)
杉村 隆 (国立がん研究センター)

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

日本がん分子標的治療学会会則

平成20年11月 1 日制定
平成21年3月25日改正
平成21年10月2日改正
平成22年9月23日改正
平成23年6月22日改正
平成24年6月27日改正
平成25年11月20日改正

第1条（名称）

本会は、「日本がん分子標的治療学会」と称する。

英文名は、「The Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer」（略称 JAMTTC）とする。

第2条（事務局）

本会の事務局は、東京都江東区有明3-8-31 公益財団法人がん研究会がん化学療法センター（TEL: 03-3520-0111, FAX: 03-3570-0484）内に設置する。

第3条（目的）

本会は、がん分子標的治療によるがんの治癒をめざし、国内外において分子標的に関する基礎研究を推進し、その臨床応用を図ることを目的とする。

第4条（事業）

本会は、学術集会を年に1回をめぐりに開催する。学術集会では、がん分子標的治療に関する基礎研究と臨床応用研究の発表と討議を行う。そのほか、本会の目的達成に必要なシンポジウム等の事業を行う。

第5条（会員構成）

本会の会員は本学会の目的、事業に賛同し、所定の手続きを行った個人会員（学生を含む）または法人会員（法人格のない団体を含む）及び、名誉会員をもって構成する。名誉会員は本会の基本的な運営方針に意見を述べ、もしくは助言を行う。

第6条（法人会員）

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

第7条（役員）

1. 本会には、次の役員を置く。

理事長	1名
学術集会会長	1名
学術集会副会長（次期学術集会会長）	1名
理事	21名
評議員	200名前後
監事	2名

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

第8条（役員等の選任および任期）

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

第9条（会費）

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

第10条（会議および委員会）

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

第11条（会計年度）

本会の会計年度は学術集会の最終日の翌日より翌年の学術集会の最終日までの約1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（会の存続）

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

細 則

第1条 本会の運営に必要な事項は、この細則に定める。

第2条 細則の立案および修正は、会則第12条第2項により、理事会が行なう。

第3条 会則第9条に定める年会費、学術集会参加費は次の通りとする。

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

第4条 会則第7条に定める役員は別記の通りとする。

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

第6条 評議員の選任要件

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

事務局

〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31 (公財) がん研究会がん化学療法センター内
TEL: 03-3520-0111 (内線: 5418) FAX: 03-3570-0484 E-mail: jamttc@jfc.or.jp