

# JAMTTC News Letter

No.24-2

November, 2020



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

## トピックス (P2参照)

1. 第25回学術集会は東京で
2. 第16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 (2021年1月19日)
3. 2020年度研究奨励賞を募集します

日本がん分子標的治療学会

Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer

## 目 次

理事長挨拶	1
日本がん分子標的治療学会Information	2
第25回日本がん分子標的治療学会学術集会開催のお知らせ	3
ニュース：承認された分子標的抗がん剤一覧 2020	4
第24回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて	9
2019年度 鶴尾 隆賞を受賞して	10
2019年度 研究奨励賞授与される	11
第24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	14
サマリー	
基調講演 1・	28
プロテアソームー基礎から応用へー	
鶴尾隆賞受賞講演	29
がんの進展に関わるエピジェネティクスの解明と創薬への応用	
基調講演 2	29
新規分子標的薬創製への挑戦	
Year in Review 1	31
がんイメージングの最前線	
Year in Review 2	32
がん幹細胞を標的とした治療戦略	
Year in Review 3	33
がん分子標的治療薬耐性	
Year in Review 4	36
がんにおけるエピゲノム制御と創薬	
シンポジウム 1	38
ケミカルバイオロジーの新展開と創薬	
シンポジウム 2	42
次世代がん免疫療法を耐性・バイオマーカー研究から考える	
シンポジウム 3	44
ビッグデータ時代のAI創薬の未来	
シンポジウム 4	48
がん分子標的創薬の産官学連携：成功への道を探る	
教育講演 1	51
胃癌・大腸癌の分子標的治療の進歩	
教育講演 2	53
多発性骨髄腫に対する治療の進歩と分子標的療法の開発	
教育講演 3	55
分子標的治療と免疫治療が協奏する腎細胞癌治療の現在	
教育講演 4	56
リキッドバイオプシーによるクリニカルシーケンスの現状と未来	
教育講演 5	59
臨床研究法と研究倫理指針の改正	
教育講演 6	61
テロメアから始まるがん創薬	
教育講演 7	63
一細胞解析によるがんの多様性の解明	
教育講演 8	64
iPS細胞技術の生体応用によるがんの理解と制御	
教育講演 9	66
免疫チェックポイント分子の機能解明と新たな創薬の可能性	
ワークショップ 1	68
免疫療法・抗体療法1	
ワークショップ 2	70
免疫療法・抗体療法2	
ワークショップ 3	72
転移・浸潤	
ワークショップ 4	74
ケミカルバイオロジー	
ワークショップ 5	76
ゲノム・エピゲノム	
ワークショップ 6	79
DNA修復・核酸医薬	
ワークショップ 7	81
がん代謝・細胞死・細胞老化・オートファジー	
ワークショップ 8	83
リキッドバイオプシー・CTC・バイオマーカー	
ワークショップ 9	87
微小環境・血管新生・低酸素	
ワークショップ 10	89
耐性因子・感受性因子	
ワークショップ 11	91
新規モデル・新規分子標的	
ワークショップ 12	93
キナーゼ阻害剤	
優秀演題賞	96
優秀ポスター賞	108
設立趣意書（がん分子標的治療研究会）	119
日本がん分子標的治療学会 役員	120
日本がん分子標的治療学会 会則	123

### 会員状況

（2020年8月1日現在）

名誉会員：	21名	
個人会員：	896名	
学生会員：	161名	
法人会員：	19社	（登録会員 303名）
合 計	1,381名	

---

# 巻頭言

理事長 中村 祐輔

(公財) がん研究会 がんプレジジョン医療研究センター

日本がん分子標的治療学会の第24回学術集会在無事?開催されました。1年前には想像さえできなかったCOVID-19感染症の世界的な感染拡大を受けて、学術集会の会期を6月から10月に延期し、かつ、感染症対策として三密回避や徹底した消毒の中、会長を務めていただきました徳島大学の西岡安彦教授と関係者の皆様には感謝の気持ちしかありません。ハイブリッド開催という現地とWebを組み合わせた方式にはいろいろなご苦勞があったと思いますが、無事に開催していただいたことに加え、非常に魅力的なプログラムで、学術的にも刺激の多い集会であったことに会員一同を代表して改めてお礼を申し上げます。

私のような昭和20年代生まれの人間にとっては、学会というのは単に学術的な知識を得るだけでなく、知人・友人、共同研究者、そして、かつての仲間と接する重要で貴重な場という意識が強く、3月以降、会場に集まることができない状況を、気持ちの上でなかなか容易に受け入れることができません。新しい知見に接すると気持ちがりフレッシュされますし、友や仲間と顔を合わせるだけでも刺激を受けます。全世界で急拡大している状況では、コロナ感染症からいつ解放されるのか先が見えませんが、この新しい生活様式が一般的なものになる可能性もありますが、普通にみんなが集う日が来ることを願ってやみません。

そして、コロナ感染症自体に加え、高齢者の受診控えという現象の中で、がんと診断がついた時点で、進行がんである患者さんの割合が増えてきているようです。本学会は、新しい分子標的治療薬の開発を産と学が連携して行っていくことを目的として設立された組織です。日本人のがんの生涯リスクが50%を超え、がんと診断された患者の3人に一人、日本全体では年間40万人弱ががんで亡くなる現状を考えると、その社会的ミッションはますます大きくなってきています。コロナ感染症による国難状況下であっても、われわれが先に進めていかなければならない課題はたくさんあるはずですが、近い日に一同が会して、この困難な時代を懐かしむ時が来ること、そして、その時には、学会を通して日本発の治療薬がたくさん生まれることを願って一緒に頑張りましょう。

# 日本がん分子標的治療学会 *information*

## 1. 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会は東京で

第25回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2021年5月26日（水）～28日（金）に内藤幹彦会長のもと、御茶ノ水ソラシティカンファレンスセンター（千代田区神田駿河台4-6）を会場として開催されます（3頁参照）。

## 2. 第16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16回TRワークショップ「AIが創る医薬品開発のカットイング・エッジ」を、実行委員長の永瀬浩喜先生のもと、2021年1月19日（火）都市センターホテル（東京都千代田区）にて開催いたします。プログラム、参加申込等の詳細は順次ホームページに掲載いたします。

## 3. 2020年度研究奨励賞を募集します

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

## 4. ホームページをご利用下さい

当学会のホームページでは、今後の予定、過去の学術集会での演題一覧、入会申込書などご覧いただけます。ぜひご利用下さい。URL：<http://jamttc.umin.jp/>

### ◆ 入会申込、年会費送付などのお問い合わせ ◆

日本がん分子標的治療学会事務局

〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31

（公財）がん研究会がん化学療法センター内

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

E-mail：[jamttc@jfcr.or.jp](mailto:jamttc@jfcr.or.jp)

ホームページ：<http://jamttc.umin.jp>

\*入会申込書は学会ホームページからもダウンロードできます

# 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会のお知らせ

## 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会

### 会長 内藤 幹彦

東京大学大学院薬学系研究科

タンパク質分解創薬社会連携講座 特任教授

第25回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2021年5月26日（水）～28日（金）の3日間、東京御茶ノ水駅前のソラシティカンファレンスセンターで開催される予定です。本学術集会に皆さまからのご支援とご協力を賜りますよう、どうぞよろしく願いいたします。

今回の学術集会では「Knockdown the Targets」をメインテーマとして、タンパク質の選択的分解（Targeted Protein Degradation）と核酸医薬品のシンポジウム等を企画して準備を進めています。分子標的治療薬の開発ではこれまで小分子阻害剤や治療用抗体等の開発が主流となってきましたが、これらの創薬手法では分子標的薬の開発が難しい標的タンパク質も多数存在します。これら所謂Undruggableな標的分子に対して、タンパク質の発現量を制御する技術が新しい分子標的治療薬開発の手法として有望であると期待されています。シンポジウムで取り上げるタンパク質分解と核酸医薬の技術は、がん分子標的治療薬の開発においても今後その重要性を増していくことと思われまます。

また本学術集会での新しい試みとして、一連のレギュラトリーサイエンス教育講演を企画しています。医薬品開発においてレギュラトリーサイエンスは重要ですが、医薬品の種類によって考え方が異なります。多岐にわたる医薬品それぞれのレギュラトリーサイエンスに精通した講師の先生方からエッセンスをまとめて講演して頂きます。これらの企画を含め魅力ある学術集会となるよう鋭意準備を進めてまいります。

2019年末に発生した新型コロナウイルス感染症COVID-19の影響で、第24回日本がん分子標的治療学会学術集会は10月に延期され、徳島会場とオンラインを併用しての開催となりました。前回の学術集会からあまり時間が経っていないこともあり、新しい研究成果を発表しにくいと感じていらっしゃる皆様も多いことと思います。またCOVID-19の終息が見通せない現在の状況では、第25回学術集会もソラシティ会場とオンラインを併用しての開催が現実的な対応となりそうです。可能であれば懇親会等を開催して皆様との交流の場を盛り上げていきたいところですが、現状では難しいかもしれません。このように大変厳しい状況ではございますが、会員の皆様には学術集会に積極的にご参加頂き、新しい知識の吸収と最新の研究成果発表の機会として頂ければ幸いです。

最後になりましたが、会員の皆様のご健勝と研究の益々のご発展をお祈り申し上げます。

第25回学術集会でお目にかかれまますことを楽しみにしています。

### 第25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 : Knockdown the Targets  
会 期 : 2021年5月26日（水）～28日（金）  
会 場 : 御茶ノ水ソラシティカンファレンスセンター（千代田区神田駿河台4-6）  
事 務 局 : 東京大学大学院薬学系研究科 タンパク質分解創薬社会連携講座 内  
〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1 TEL: 03-5841-4738  
演題募集期間 : 2021年1月中旬～2021年2月下旬

## 承認された分子標的抗がん剤一覧 2020

1980年代のヒトがん遺伝子やがん抑制遺伝子の発見により、がんが遺伝子疾患であることが証明され、これらの遺伝子の産物を標的とした抗がん剤の創薬が活発に進められてきました。1997年以降、その成果として、がん遺伝子産物などをターゲットとする分子標的治療薬が多数登場し、現在世界で127種の薬剤が承認されています。今や分子標的薬剤のファミリーは、抗がん剤の世界において、DNA作用薬、チューブリン作用薬、代謝拮抗剤などのクラシカルな化学療法剤ファミリーをはるかに凌ぐまでに成長しました。

次ページの表には、これまでに世界で承認されているがん分子標的治療薬をまとめました(2020年10月30日時点)。本表にある127剤を化学的特性で分類すると、83剤が低分子医薬品、41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)、3剤がCAR-T細胞療法薬となります。なお本表には、抗体以外のタンパク質・ペプチド医薬品、腫瘍溶解性ウイルス療法、内分泌療法剤、全トランス型レチノイン酸(ATRA)などのビタミンA誘導體、サリドマイド系薬剤は含まれていません。またバイオシミラー、配合剤も含まれていません。

標的別に見ると、全127剤の57%に相当する72剤がキナーゼ活性を持つタンパク質を標的とします。この72剤のうち、10剤はモノクローナル抗体医薬品であり、Trastuzumab(2;表中の抗がん剤の番号を示す。以下同様。)、Pertuzumab(37)、Trastuzumab emtansine(44)、Trastuzumab deruxtecan(110)はHer2を、Cetuximab(11)とPanitumumab(17)、Necitumumab(68)、Cetuximab saratolacan sodium(126)は上皮成長因子受容体(EGFR)を、Ramucirumab(50)はVEGF受容体2を、Olaratumab(73)はPDGF受容体 $\alpha$ を抗原とします。

残りの62剤は低分子性のキナーゼ酵素阻害剤です。62剤のうち、10剤(Sorafenib(14)、Sunitinib(15)、Pazopanib(24)、Vandetanib(29)、Axitinib(34)、Regorafenib(41)、Cabozantinib(42)、Nintedanib(57)、Lenvatinib(61)、Midostaurin(78))は多数のキナーゼに対して阻害作用をもつ“マルチターゲット”型阻害剤です。

残りの52剤のうち、36剤はBcr-Abl、Kit、EGFR、Her2、ALK、JAK、Btk、FLT3、NTRK、FGFR、CSF1R、PDGFRA、MET、RETなどのチロシンキナーゼ活性を持つがん遺伝子産物を標的とするチロシンキナーゼ阻害剤です(Imatinib(5)、Gefitinib(8)、Erlotinib(12)、Dasatinib(16)、Lapatinib(20)、Nilotinib(22)、Crizotinib(32)、Ruxolitinib(33)、Bosutinib(40)、Ponatinib(43)、Afatinib(47)、Ibrutinib(49)、Ceritinib(51)、Alectinib(54)、Osimertinib(66)、Brigatinib(79)、Neratinib(81)、Acalabrutinib(88)、Gilteritinib(93)、Lorlatinib(94)、Dacomitinib(96)、Larotrectinib(100)、Erdafitinib(101)、Quizartinib(102)、Entrectinib(103)、Pexidartinib(107)、Zanubrutinib(108)、Avapritinib(111)、Tirabrutinib(113)、Tepotinib(114)、Tucatinib(117)、Pemigatinib(118)、Capmatinib(120)、Selpercatinib(121)、Ripretinib(122)、Pralsetinib(127))。

残る16剤のうち、12剤はセリン・スレオニンキナーゼ阻害剤であり、Temsilolimus(21)、Everolimus(23)はmTORを、Vemurafenib(30)、Dabrafenib(45)、Encorafenib(89)はBRAF(V600E変異)を、Trametinib(46)、Cobimetinib(65)、Binimetinib(90)、Selumetinib(116)はMEKを、Palbociclib(60)、Ribociclib(75)、Abemaciclib(86)はCDK4/6を標的とします。

残る4剤のIdelalisib(55)、Copanlisib(85)、Duvelisib(95)、Alpelisib(104)はリン脂質キナーゼであるPhosphoinositide 3-kinase (PI3K)を標的とします。

全127剤の承認薬のうちキナーゼ標的薬以外の残り43%に相当する55剤のうち、30剤はモノクローナル抗体医薬品です。それらの抗原を見てみると、Tafasitamab-cxix/Monjuvi(124)はCD19を、Rituximab(1)、Ibritumomab tiuxetan(6)、Tositumomab(7)、Ofatumumab(25)、Obinutuzumab(48)はCD20を、Inotuzumab ozogamicin(83)、Moxetumomab pasudotox-tdfk(92)はCD22を、Brentuximab vedotin(31)はCD30を、Gemtuzumab ozogamicin(3)はCD33を、Daratumumab(67)、Isatuximab(115)はCD38を、Alemtuzumab(4)はCD52を、Polatuzumab vedotin-piiq(105)はCD79bを、Bevacizumab(10)はVEGFを、Denosumab(27)はRANKLを、Ipilimumab(28)はCTLA-4を、Mogamulizumab(36)はCCR4を、Nivolumab(53)、Pembrolizumab(56)、Cemiplimab-rwlc(97)はPD-1を、Atezolizumab(72)、Avelumab(76)、Durvalumab(80)はPD-

L1 を、Dinutuximab(63)は GD2 を、Elotuzumab(69) は SLAMF7 を、Enfortumab vedotin-ejfv (109) は Nectin-4 を、Sacituzumab govitecan-hziy (119)は TROP2 を、Belantamab mafodotin-blmf (125)は BCMA を、Blinatumomab(58)は CD19/CD3 (二重特異性) を抗原とします。

また残りの 25 剤のうち 1 剤は VEGF 受容体/IgG 抗体 Fc 融合タンパク質医薬品である Ziv-aflibercept(39)です。その他の 24 剤のうち 21 剤は低分子医薬品です。そのうち、9 剤はエピゲノム薬であり、DNA メチルトランスフェラーゼ (DNMT)阻害剤の Azacitidine(13)、Decitabine(19)、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC)阻害剤の Vorinostat(18)、Romidepsin(26)、Belinostat(52)、Panobinostat(62)、IDH2 阻害剤の Enasidenib(82)、IDH1 阻害剤の Ivosidenib(91)、EZH2 阻害剤の Tazemetostat (112)です。低分子医薬品のその他の 12 剤は、プロテアソーム阻害剤の Bortezomib(9)、Carfilzomib(38)、Ixazomib(70)、Hedgehog シグナル伝達経路の Smoothed 阻害剤の Vismodegib(35)、Sonidegib(64)、Glasdegib(99)、poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) 阻害剤の Olaparib(59)、Rucaparib(74)、Niraparib (77)、Talazoparib(98)、Bcl-2 阻害剤の Venetoclax(71)、選択的核外輸送タンパク質 (XPO1) 阻害剤の Selinexor(106)です。

抗体医薬品、低分子医薬品以外の残る 3 剤は CAR-T 細胞療法薬の Tisagenlecleucel(84)、Axicabtagene ciloleucel(87)、Brexucabtagene autoleucel (123)であり、いずれも CD19 を抗原とします。

なお前回の News Letter (No.24-1) のご報告 (2020 年 2 月) 以降、Tirabrutinib (113)、Tepotinib (114)、Isatuximab (115)、Selumetinib (116)、Tucatinib (117)、Pemigatinib (118)、Sacituzumab govitecan-hziy (119)、Capmatinib (120)、Selpercatinib (121)、Ripretinib (122)、Brexucabtagene autoleucel (123)、Tafasitamab-cxix/Monjuvi (124)、Belantamab mafodotin-blmf (125)、Cetuximab saratolacan sodium (126)、Pralsetinib (127) の 15 剤が新たに承認されています。

報告者：長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部  
水上民夫 (本学会評議員)

#### これまでに承認された主要ながん分子標的治療薬 (2020 年 10 月 30 日時点)

	一般名 / 商品名	標的分子	適応がん種	米国承認年	日本承認年
1	Rituximab/Rituxan *1	CD20	B 細胞性非ホジキンリンパ腫, MCL, CLL	1997	2001
2	Trastuzumab/Herceptin *1	Her2 **	Her2 陽性乳がん, 胃がん	1998	2001
3	Gemtuzumab ozogamicin/Mylotarg *2	CD33	再発・難治性 AML	2000	2005
4	Alemtuzumab/Campath *1	CD52	CLL	2001	2014
5	Imatinib/Gleevec	Bcr-Abl/Kit **	CML, GIST, Ph+ALL	2001	2001
6	Ibritumomab tiuxetan/Zevalin *3	CD20	B 細胞性非ホジキンリンパ腫, MCL	2002	2008
7	Tositumomab/Bexxar *3	CD20	再発・難治性非ホジキンリンパ腫	2003	未開発
8	Gefitinib/Iressa	EGFR **	非小細胞肺がん (EGFR 遺伝子変異陽性)	2003	2002
9	Bortezomib/Velcade	Proteasome	多発性骨髄腫, MCL	2003	2006
10	Bevacizumab/Avastin *1	VEGF	大腸がん, 非小細胞肺がん, 乳がん, グリオブラストーマ, 腎細胞がん, 卵巣がん, 悪性神経膠腫, 子宮頸がん, 肝細胞がん	2004	2007
11	Cetuximab/Erbix *1	EGFR **	大腸がん, 頭頸部がん	2004	2008
12	Erlotinib/Tarceva	EGFR **	非小細胞肺がん (EGFR/exon19del, L858R), 膵がん	2004	2007
13	Azacitidine/Vidaza	DNMT	骨髄異形成症候群, AML	2004	2011
14	Sorafenib/Nexavar	Multi-kinases **	腎細胞がん, 肝細胞がん, 甲状腺がん	2005	2008
15	Sunitinib/Sutent	Multi-kinases **	GIST, 腎細胞がん, NET	2006	2008
16	Dasatinib/Sprycel	Bcr-Abl/Src **	CML, Ph+ALL	2006	2009
17	Panitumumab/Vectibix *1	EGFR **	大腸がん	2006	2010
18	Vorinostat/Zolinza	HDAC	CTCL	2006	2011
19	Decitabine/Dacogen	DNMT	骨髄異形成症候群	2006	Phase 1
20	Lapatinib/Tykerb	EGFR/Her2 **	Her2 陽性乳がん	2007	2009
21	Temsirolimus/Torisel	mTOR **	腎細胞がん	2007	2010
22	Nilotinib/Tasigna	Bcr-Abl **	CML	2007	2009
23	Everolimus/Afinitor	mTOR **	腎細胞がん, SEGA, NET, 乳がん, 腎血管筋脂肪腫, 結節性硬化症	2009	2010
24	Pazopanib/Votrient	Multi-kinases **	腎細胞がん, 悪性軟部腫瘍	2009	2012
25	Ofatumumab/Arzerra *1	CD20	CLL	2009	2013

	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
26	Romidepsin/Istodax	HDAC	CTCL, PTCL	2009	2017
27	Denosumab/Ranmark *1	RANKL	多発性骨髄腫による骨病変及び固形がん骨転移による骨病変, 骨巨細胞腫	2010	2012
28	Ipilimumab/Yervoy *1	CTLA-4	メラノーマ, 大腸がん (MSI-H/dMMR), 悪性胸膜中皮腫	2011	2015
29	Vandetanib/Caprelsa	Multi-kinases **	甲状腺髄様がん	2011	2015
30	Vemurafenib/Zelboraf	BRAF(V600E) **	メラノーマ (BRAF/V600E), ECD	2011	2014
31	Brentuximab vedotin/Adcetris *2	CD30	再発・難治性ホジキンリンパ腫, 未分化大細胞リンパ腫, PTCL	2011	2014
32	Crizotinib/Xalkori	ALK/ROS1 **	非小細胞肺がん (ALK/ROS1)	2011	2012
33	Ruxolitinib/Jakafi	JAK **	骨髄線維症	2011	2014
34	Axitinib/Inlyta	Multi-kinases **	腎細胞がん	2012	2012
35	Vismodegib/Erivedge	Smoothened	基底細胞がん	2012	未開発
36	Mogamulizumab/Poteligeo *1	CCR4	ATL, PTCL, CTCL	2018	2012
37	Pertuzumab/Perjeta *1	Her2 **	Her2 陽性乳がん	2012	2013
38	Carfilzomib/Kyprolis	Proteasome	多発性骨髄腫	2012	2016
39	Ziv-aflibercept/Zaltrap *4	VEGF	大腸がん	2012	2017
40	Bosutinib/Bosulif	Bcr-Abl/Src **	CML	2012	2014
41	Regorafenib/Stivarga	Multi-kinases **	大腸がん, GIST, 肝細胞がん	2012	2013
42	Cabozantinib/Cometriq	Multi-kinases **	甲状腺髄様がん, 腎細胞がん, 肝細胞がん	2012	2020
43	Ponatinib/Inclusig	Bcr-Abl(T315I) **	CML, Ph+ALL	2012	2016
44	Trastuzumab emtansine/ Kadcyla *2	Her2 **	Her2 陽性乳がん	2013	2013
45	Dabrafenib/Tafinlar	BRAF(V600E) **	メラノーマ (BRAF/V600E), 甲状腺未分化がん (BRAF/V600E)	2013	2016
46	Trametinib/Mekinist	MEK **	メラノーマ (BRAF/V600E/K) 非小細胞肺がん, 甲状腺未分化がん (BRAF/V600E)	2013	2016
47	Afatinib/Gilotrif	EGFR/Her2 **	非小細胞肺がん (EGFR/exon19del, L858R)	2013	2014
48	Obinutuzumab/Gazyva *1	CD20	CLL, FL	2013	2018
49	Ibrutinib/Imbruvica	Btk **	MCL, CLL, WM, SLL	2013	2016
50	Ramucirumab/Cyramza *1	VEGFR2 **	胃腺がん及び胃食道接合部腺がん, 非小細胞肺がん, 大腸がん, 肝細胞がん	2014	2015
51	Ceritinib/Zykadia	ALK **	非小細胞肺がん (ALK fusion gene)	2014	2016
52	Belinostat/Beleodaq	HDAC	PTCL	2014	未開発
53	Nivolumab/Opdivo *1	PD-1	メラノーマ, 非小細胞肺がん, 腎細胞がん, 古典的ホジキンリンパ腫, 頭頸部がん, 尿路上皮がん, 大腸がん (MSI-H/dMMR), 胃がん, 肝細胞がん, 小細胞肺がん, 悪性胸膜中皮腫	2014	2014
54	Alectinib/Alecensa	ALK **	非小細胞肺がん (ALK fusion gene), ALCL	2015	2014
55	Idelalisib/Zydelig	PI3K **	CLL, FL, SLL	2014	Phase 1
56	Pembrolizumab/Keytruda*1	PD-1	メラノーマ, 非小細胞肺がん, 頭頸部がん, 古典的ホジキンリンパ腫, MSI-H/dMMR/TMB H 固形がん, 尿路上皮がん, 胃がん, 子宮頸がん, PMBCL, 肝細胞がん, 腎細胞がん, 食道がん, 子宮内膜がん, 皮膚がん	2014	2016
57	Nintedanib/Vargatef	Multi-kinases **	非小細胞肺がん	2014****	2015
58	Blinatumomab/Blinicyto *5	CD19/CD3	Ph-ALL	2014	2018
59	Olaparib/Lynparza	PARP	卵巣がん・膵臓がん (BRCA 遺伝子変異陽性), 前立腺がん (HRR 遺伝子変異陽性)	2014	2018
60	Palbociclib/Ibrance	CDK4/6 **	HR 陽性 HER2 陰性乳がん	2015	2017
61	Lenvatinib/Lenvima	Multi-kinases **	甲状腺がん, 腎細胞がん, 子宮内膜がん	2015	2015
62	Panobinostat/Farydak	HDAC	多発性骨髄腫	2015	2015
63	Dinutuximab/Unituxin *1	GD2	神経芽腫	2015	Phase 1
64	Sonidegib/Odomzo	Smoothened	基底細胞がん	2015	未開発
65	Cobimetinib/Cotellic	MEK **	メラノーマ (BRAF/V600E/K)	2015	Phase 1
66	Osimertinib/Tagrisso	EGFR **	非小細胞肺がん (EGFR 遺伝子変異陽性)	2015	2016
67	Daratumumab/Darzalex *1	CD38	多発性骨髄腫	2015	2017
68	Necitumumab/Portrazza *1	EGFR **	非小細胞肺がん	2015	2019
69	Elotuzumab/Empliciti *1	SLAMF7	多発性骨髄腫	2015	2016
70	Ixazomib/Ninlaro	Proteasome	多発性骨髄腫	2015	2017

	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
71	Venetoclax/Venclexta	Bcl-2(BH3 mimetic)	CLL, SLL, AML	2016	2019
72	Atezolizumab/Tecentriq *1	PD-L1	尿路上皮がん, 非小細胞肺がん, 乳がん, 小細胞肺がん, 肝細胞がん, メラノーマ	2016	2018
73	Olaratumab/Lartruvo *1	PDGFR- $\alpha$ **	軟部組織肉腫	2016	Phase 3
74	Rucaparib/Rubraca *1	PARP	卵巣がん (BRCA 遺伝子変異陽性), 前立腺がん (BRCA 遺伝子変異陽性)	2016	Phase 3
75	Ribociclib/Kisqali	CDK4/6 **	HR 陽性 HER2 陰性乳がん	2017	開発中止
76	Avelumab/Bavencio *1	PD-L1	メルケル細胞がん, 尿路上皮がん, 腎細胞がん	2017	2017
77	Niraparib/Zejula *1	PARP	卵巣がん, 卵管がん, 腹膜原発がん	2017	2020
78	Midostaurin/Rydapt	FLT3 **	AML, 全身性肥満細胞症 (FLT3 遺伝子変異陽性)	2017	Phase 2
79	Brigatinib/Alunbrig	ALK **	非小細胞肺がん (ALK fusion gene)	2017	申請中
80	Durvalumab/Imfinzi *1	PD-L1	尿路上皮がん, 非小細胞肺がん, 小細胞肺がん	2017	2018
81	Neratinib/Nerlynx	Her2 **	Her2 高発現及び増幅乳がん	2017	Phase 2
82	Enasidenib/Idhifa	IDH2	AML (IDH2 遺伝子変異陽性)	2017	未開発
83	Inotuzumab ozogamicin/Besponsa *2	CD22	再発・難治性 ALL	2017	2018
84	Tisagenlecleucel/Kymriah***	CD19/TCR	ALL, 大細胞型 B 細胞性リンパ腫	2017	2019
85	Copanlisib/Aliqopa	PI3K **	FL	2017	Phase 3
86	Abemaciclib/Verzenio	CDK4/6 **	HR 陽性 HER2 陰性乳がん	2017	2018
87	Axicabtagene ciloleucel/Yescarta ***	CD19/TCR	大細胞型 B 細胞性リンパ腫	2017	申請中
88	Acalabrutinib/Calquence	Btk **	MCL, CLL, SLL	2017	申請中
89	Encorafenib/Braftovi	BRAF(V600E) **	メラノーマ (BRAF/V600E/K), 大腸がん (BRAF/V600E)	2018	2018
90	Binimetinib/Mektovi	MEK **	メラノーマ (BRAF/V600E/K)	2018	2018
91	Ivosidenib/ Tivoso	IDH1	AML (IDH1 遺伝子変異陽性)	2018	未開発
92	Moxetumomab pasudotox-tdfk/ Lumoxiti *2	CD22	再発・難治性有毛細胞白血病	2018	未開発
93	Gilteritinib/Xospata	FLT3 **	AML (FLT3 遺伝子変異陽性)	2018	2018
94	Lorlatinib/Lorbrena	ALK **	非小細胞肺がん (ALK fusion gene)	2018	2018
95	Duvelisib/Copiktra	PI3K $\delta$ /PI3K $\gamma$ **	FL, CLL, SLL	2018	Phase 2
96	Dacomitinib/Vizimpro	EGFR **	非小細胞肺がん (EGFR/exon19del, L858R)	2018	2019
97	Cemiplimab-rwlc /Libtayo *1	PD-1	皮膚がん	2018	Phase 3
98	Talazoparib/Talzenna	PARP	局所進行乳・転移乳がん (BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性)	2018	Phase 3
99	Glasdegib/Daurismo	Smoothened	AML	2018	Phase 3
100	Larotrectinib/Vitrakvi	NTRK **	固形がん (NTRK fusion gene)	2018	申請中
101	Erdafitinib/Balversa	FGFR3/2 **	尿路上皮がん	2019	Phase 3
102	Quizartinib/Vanflyta	FLT3 **	AML (FLT3 遺伝子変異陽性)	申請中	2019
103	Entrectinib/Rozlytrek	NTRK **	固形がん (NTRK fusion gene), 非小細胞肺がん (ROS1 fusion gene)	2019	2019
104	Alpelisib/ Piqray	PI3KCA **	HR 陽性 HER2 陰性乳がん	2019	申請中
105	Polatuzumab vedotin-piiq/Polivy *2	CD79b	DLBCL	2019	申請中
106	Selinexor/Xpovio	XPO1	多発性骨髄腫, DLBCL	2019	Phase 1
107	Pexidartinib/Turalio	CSF1R/Kit/FLT3 **	腱滑膜巨細胞腫	2019	未開発
108	Zanubrutinib/Brukinsa	Btk **	MCL	2019	Phase 1/2
109	Enfortumab vedotin-efv/Padcev *2	Nectin-4	尿路上皮がん	2019	Phase 3
110	Trastuzumab deruxtecan/Enhertu *2	Her2 **	Her2 陽性乳がん, Her2 陽性胃がん	2019	2020
111	Avapritinib/Ayvakit	PDGFRA/Kit **	GIST (PDGFRA 遺伝子変異陽性)	2020	不明
112	Tazemetostat/Tazverik	EZH2	類上皮肉腫, FL	2020	Phase 2
113	Tirabrutinib/Velexbru	Btk **	中枢神経系原発リンパ腫	Phase 1	2020
114	Tepotinib/Tepmetko	MET **	非小細胞肺がん (MET エクソン 14 スキッピング変異陽性)	Phase 2	2020
115	Isatuximab/Sarclisa *1	CD38	多発性骨髄腫	2020	申請中
116	Selumetinib/Koselugo	MEK **	神経線維腫症 I 型	2020	Phase 1
117	Tucatinib/Tukysa	Her2 **	Her2 陽性乳がん	2020	未開発
118	Pemigatinib/Pemazyre	FGFR2 **	胆管がん (FGFR2 融合遺伝子陽性)	2020	申請中

	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
119	Sacituzumab govitecan-hziy/ Trodelvytm *2	TROP2 **	トリプルネガティブ乳がん	2020	未開発
120	Capmatinib/Tabrectatm	MET **	非小細胞肺がん (MET エクソン 14 スキッピング変異陽性)	2020	2020
121	Selpercatinib/Retevmo	RET **	非小細胞肺がん、甲状腺がん (RET 遺伝子変異陽性)	2020	Phase 3
122	Ripretinib/Qinlock	Kit/PDGFRα **	GIST	2020	未開発
123	Brexucabtagene autoleucel/ Tecartus ***	CD19/TCR	MCL	2020	未開発
124	Tafasitamab-cxix/Monjuvi *1	CD19	DLBCL	2020	未開発
125	Belantamab mafodotin-blmf/ Blenrep *2	BCMA	多発性骨髄腫	2020	Phase 3
126	Cetuximab saratolacan sodium/ Akalux *2	EGFR**	頭頸部がん	Phase 3	2020
127	Pralsetinib/Gavreto	RET **	非小細胞肺がん (RET 融合遺伝子陽性)	2020	未開発

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

# 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて

## 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会

会長 西岡 安彦

徳島大学大学院医歯薬学研究部  
呼吸器・膠原病内科学分野

第24回日本がん分子標的治療学会学術集会の会長を担当させていただきました徳島大学大学院医歯薬学研究部 呼吸器・膠原病内科学分野の西岡安彦でございます。新型コロナウイルス感染症の流行が続く中で、学術集会を2020年10月6日（火）～8日（木）の3日間にわたり大過なく開催でき、ご協力いただきました中村祐輔理事長はじめ理事、評議員、会員の皆様に心より御礼申し上げます。

本学術集会は当初2020年6月17日（水）～19日（金）に予定しておりましたが、新型コロナウイルス感染症のパンデミックにより延期対応を余儀なくされ、一時は学会開催も危ぶまれる事態となっておりました。しかしながら中村理事長の英断で学会本部から予算面での強力なバックアップと心温まる励ましのお言葉をいただき、何とか学術集会を終えることができました。コロナ禍の中での学術集会の在り方を考えながら、現地徳島会場とWeb配信とのハイブリッド形式での開催とさせていただきます、Web登録362名、現地70名の参加をいただきました。改めて御礼申し上げます。

第24回の学術集会は「次世代のがん分子標的治療を探る～独創的連携から独創的創薬へ～」をテーマとし、本学会の特徴である産官学連携を見つめ直すこと、今後の学会の発展に向けて「教育講演」を新たに設け若手研究者を意識した学会運営とすることを目標としておりました。また、プログラム委員の先生方の多大なご協力で大変充実したシンポジウムの企画が組んでいたこともあり、会場数は減らして対応するものの、ぜひシンポジウムと教育講演は残したいと考え、2会場での企画となりました。また、コロナ禍により多くの学会が延期あるいは中止となる中で、「学会の良さ」「学会の意義」を見つめ直す時間となり、「ワクワクしながら最先端の研究に触れる醍醐味」や「普段できない仲間との交流」に学会の意義があるのではとの考えに至りました。そのため、本学術集会では最先端のさらに先端の研究成果までご発表いただける環境を選択し、シンポジウムと教育講演ではLive配信にこだわらせていただきました。多くの演者の先生から未発表やongoingのデータをたくさん紹介いただき、主催者として大変うれしく感じました。一方で、会員間の交流は十分にはできませんでしたが、一般演題（ワークショップ、ポスター）をWeb発表とし一定期間の閲覧期間を設け、Web上で質疑応答ができるシステムを（株）キョードープラスに考えていただきました。普段の学会以上の演題の閲覧と質疑応答ができたのではないかと感じています。

初日の基調講演では、田中啓二先生から「プロテアソーム」に関する最先端の研究成果を、宇津木照洋先生からは、創薬研究者のキャリアと創薬における考え方について、それぞれ基礎研究、創薬研究についての刺激的なご講演をいただきました。

2日目、3日目には4つのYear in Review、4つのシンポジウムで、それぞれの領域でのトップリーダーの先生方にLiveで講演をいただきました。いずれも大変内容の濃いハイレベルな熱気あふれるご講演でした。また、会場のモデレーターと質疑応答者がZoom画面に映し出される形でのdiscussion画面に、視聴いただいた方々からは臨場感ある配信画面で、充実した講演内容と合わせてすばらしかったというご意見もたくさんいただくことができました。今回初めて行いました9つの教育講演においても、それぞれの領域を代表する先生方に、基礎から最先端の情報までをわかりやすく、かつ魅力的な内容でご講演をいただき、若手からシニア研究者の方々までご満足いただけたように感じています。

会場数の問題から生じたランチョンセミナーのタンデム配置という奇策にもかかわらず心よくお引き受けいただいた共催企業、現地参加者が少ない中お引き受けいただきました展示企業、広告をいただきました企業の方々、本学会のために感染対策としてアクリル板設置や換気にご協力いただきました徳島グランヴィリオホテルの関係者、学会運営に様々な工夫をいただきました（株）キョードープラスの方々にも厚く御礼申し上げます。

コロナ禍での初めての学術集会であり、運営におきましては様々な問題点があったかと存じます。改めてお詫び申し上げますとともに、今回の経験が今後の学会運営に少しでもお役に立てれば幸いに存じます。次回、内藤幹彦会長による第25回学術集会の盛会と日本がん分子標的治療学会の発展を心よりお祈り申し上げ、御礼のご挨拶とさせていただきます。ありがとうございました。

## 2019年度 鶴尾 隆賞

### 2019年度鶴尾隆賞を受賞して

名古屋大学 大学院医学系研究科 腫瘍生物学

近藤 豊

この度は、荣誉ある2019年度 鶴尾隆賞を「がんの進展に関わるエピジェネティクスの解明と創薬への応用」の研究で賜り、日本がん分子標的治療学会の皆様および本研究をご支援くださいました皆様に心より感謝申し上げます。

私は名古屋市立大学を卒業後、大学院時代を含めて約9年間消化器内科医として主に一般病院で臨床に携わりました。その間多くのがん患者さんの診療を行ってきたのですが、当時の消化器がんに対する薬物療法の有効性は必ずしも高くなく、何度も悔しい思いをしました。2000年に、名古屋で開催された第4回がん分子標的治療研究会総会（当時名称）の会長を、恩師である上田龍三教授が務められた時に初めて本会に参加し、がん分子標的治療の可能性や抗がん剤治療抵抗性に挑む研究の進歩に深く感銘を受けました。その会で初めて鶴尾隆先生にお会いしたことを今も覚えております。

臨床医時代に感じた“がん細胞の変幻自在な振る舞い”は、がん細胞の可塑性にあると考え、がん細胞の遺伝子制御機構としてのエピジェネティクスに焦点を絞りこれまで研究を行ってきました。がんのDNAメチル化異常の基礎を国立がんセンター研究所（当時名称）の廣橋説雄先生、金井弥栄先生に教えていただき、2001年から米国テキサス州 MDアンダーソンがんセンターに留学しました（Jean-Pierre Issa教授）。当時は米国でも疾患エピジェネティクス研究の黎明期でしたが、研究の驚くべき速さと、次々と明らかになる事実によって圧倒される思いでした。ちょうどDNA脱メチル化剤（デシタベン）が臨床応用を目指して研究されていた時期でもあり、その付随研究に携わりエピジェネティクス治療の可能性に期待を膨らませました。帰国前後の2005年頃より、がん細胞でヒストンメチル化酵素EZH2によるH3K27メチル化は、DNAメチル化に代わる可塑性の高い遺伝子発現抑制機構であることに着目しEZH2を中心に研究を進めてきました。特にEZH2は多くのがん種で発現が亢進していることから、最近ではその活性の制御に関わる長鎖非翻訳RNA（lncRNA）に注目しています。

lncRNAはゲノムとエピゲノムの懸け橋的な役割を担っており、エピジェネティクス制御を含む核内の様々な事象を調節しています。私たちはTUG1というlncRNAががん細胞の維持に必須であることを見つけ、TUG1を標的とした核酸医薬によるがん治療法の開発を、AMED次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラムおよび革新的がん医療実用化研究事業に支援をいただき進めています。核酸医薬の開発には、腫瘍細胞に特異的に薬を到達させるドラッグデリバリーシステム（DDS）が重要な鍵となりますが、片岡一則先生（ナノ医療イノベーションセンター）、宮田完二郎先生（東京大学）の開発されたDDSを用いて動物実験で高い抗腫瘍効果を得ています。実際の臨床応用に向けて研究を一步ずつ進め、膠芽腫をはじめとする難治性腫瘍に有効な治療法を届けられるよう、これまで以上に真摯に研究に取り組んでいきたいと思っております。今後ともご指導、ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

## 2019年度研究奨励賞授与される

### 2019年度研究奨励賞の選考について

2019年度 研究奨励賞選考審査委員会

西岡 安彦

徳島大学大学院医歯薬学研究部

呼吸器・膠原病内科学分野

2019（令和元年）年度は7名の応募があり、研究奨励賞選考審査委員会（第24回学術集会会長・委員長西岡安彦、他委員5名）の厳正なる選考の結果、高橋恵生先生（東京大学大学院医学系研究科分子病理学）「がん研究における組織透明化手法の応用」が選考されました。選考委員会ではいずれも本学会の研究奨励賞に相応しく、学術的価値の高い研究成果であると評価されました。

選考経緯は以下のとおりです。6名の委員が、各候補者に対して1～6位までの順位付けを行い、それぞれの順位に応じて点数化し、集計しました。選考にあたっては研究内容、研究業績に加え、学会への貢献度も勘案して評価されました。「受賞者は単年度2名程度」の規定があり、過去には毎回1～3名が選考されています。集計の結果、高橋恵生先生が際立って高い評価を受けられると同時に、2位には複数の候補者の先生がほぼ同じ点数で並ぶ結果を受け、本年度は受賞候補者を高橋恵生先生1名の受賞とすることが選考委員会全員一致で決定されました。



## 日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

### 2019年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

東京大学大学院医学系研究科分子病理学分野  
高橋 恵生

この度は「がん分子標的治療学会研究奨励賞」をいただきまして、誠にありがとうございます。理事長の中村祐輔先生、学術集会会長の西岡安彦先生、選考委員の先生方に心から感謝申し上げます。このような栄誉ある賞をいただきまして、大変光榮に存じますとともに、身が引き締まる思いです。受賞テーマは「がん研究における組織透明化手法の応用」です。本研究ではがん研究における新たなイメージング技術として組織透明化手法の有用性を示してまいりました。

私は幼い頃よりがん研究に興味があり、東京大学薬学部の研究室配属時には入村達郎先生（現・順天堂大学特任教授）の研究室を希望いたしました。そこで、早川芳弘先生（現・富山大学教授）のご指導のもと、マウスモデルと生物発光イメージングを用いてがん微小環境の解析を進めていく中で、生体内で起こっている事象を“見る”イメージング技術に興味を抱くようになりました。大学院の途中より、東京大学大学院医学系研究科の宮園浩平先生の研究室に移ることになりましたが、そこでもさまざまなマウスモデルを用いてがん微小環境の役割の解析を続けさせていただけることになりました。そのような中である時、同研究科システムズ薬理学の上田泰己先生らが開発された組織透明化手法ががん研究に応用できないかというお話があり、急に共同研究を始めることになりました。恥ずかしながら共同研究を始めるまでは、組織透明化手法について私は全く知識がありませんでした。組織透明化は主に神経科学研究で使用されてきており、さまざまな種類の手法が開発されていますが、上田先生らのグループが開発したCUBICは水溶性溶媒を基盤としたもので、蛍光タンパク質を消光させることなくマウスの全身・臓器を高度に透明化することを可能としました。高度に透明化されたマウス臓器ではレーザーが深部まで当たるため、これまで観察することが困難であったマウス臓器深部のがん転移を3次元で且つ1細胞レベルの高解像度で捉えられることがわかってきました。さらに、抗がん剤を投与したマウスでのがん転移の体積、数を臓器レベルで正確に定量化できることや、抗がん剤耐性を示すと考えられる微小のがん転移をはっきりと捉えることが可能となりました。共同研究者らに初めてCUBIC試薬を用いた組織透明化手法を教えていただいた際、その手法が大変簡単で、マウスの肺が綺麗に透明になることに非常に驚いたものです。また、共同研究を始めた頃はうまく行かないことも多かったこともあり、初めてがん転移が見えていそうだというデータをいただいたときは大変嬉しかったことを時々思い出します。組

織透明化手法のがん研究への応用はまだ始まったばかりですが、これまで観察することが難しかったが  
んの新たな特性を捉えることや、治療薬の生体内での評価、抗がん剤耐性のメカニズム解析でますます  
活用されることを期待しています。本研究は少し分野が異なる研究者の先生方との共同研究で、手探り  
の部分も多かったですが、ディスカッションをすることの大切さについて身をもって学ばせていただき  
ました。今後も異なる分野の先生方と一緒に研究をする機会があると思いますが、新しいものを生み出  
すためにも一つずつ積み上げていきたいと思っています。

最後になりましたが、宮園先生、入村先生をはじめとした恩師の先生方、共同研究者のみなさま、ま  
たご助言くださる多くの先生方にこの場をお借りして、改めて感謝申し上げます。本賞に恥じぬよう  
に、また少しでもがん研究に貢献できるように、今後も邁進してまいりたいと思います。

**高橋 恵生** (たかはし けい)

東京大学大学院医学系研究科分子病理学分野

---

2010年3月 東京大学薬学部卒業  
2012年3月 東京大学大学院薬学系研究科修士課程修了  
2016年3月 東京大学大学院薬学系研究科博士後期課程修了  
2016年4月 東京大学大学院医学系研究科分子病理学分野 特任研究員  
2018年7月 東京大学大学院医学系研究科分子病理学分野 助教  
(東京大学医学部 MD 研究者育成プログラム室)

# 第24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

#### プロテアソーム -基礎から医学応用へ

モデレーター 中村 祐輔 ((公財) がん研究会 がん  
プレジジョン医療研究センター)  
演 者 田中 啓二 ((公財) 東京都医学総合  
研究所)

### 基調講演2

#### 新規分子標的薬創製への挑戦

モデレーター 西岡 安彦 (徳島大学大学院医歯薬学  
研究部 呼吸器・膠原病内科学分野)  
演 者 宇津木 照洋 (大鵬薬品工業(株) 研  
究本部・開発本部・MA 本部・知  
財部担当)

### 鶴尾隆賞受賞講演

#### がんの進展に関わるエピジェネティクスの 解明と創薬への応用

モデレーター 中村 祐輔 ((公財) がん研究会 がん  
プレジジョン医療研究センター)  
受賞者 近藤 豊 (名古屋大学 大学院医学系  
研究科 腫瘍生物学)

### Year in Review 1

#### がんイメージングの最前線

モデレーター 矢野 聖二 (金沢大学がん進展制御  
研究所 腫瘍内科研究分野)  
演 者 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)

**第24回**  
**日本がん分子標的治療学会**  
**学術集会**

The 24th Annual Meeting of Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer

次世代のがん分子標的治療を探る  
~独創的連携から独創的創薬へ~

会期 2020年10月6日(火) ~8日(木)  
会場 徳島グランヴィリオホテル  
会長 西岡安彦 徳島大学大学院医歯薬学研究部  
呼吸器・膠原病内科学分野

プログラム・抄録集

JAMTTC  
http://jamttc.umin.jp  
日本がん分子標的治療学会(JAMTTC)  
理事長 中村祐輔

【JAMTTC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

10月6日(火)

第1会場 (グランヴィリオホールAB)	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
開会式	
17:00-17:50	基調講演1 プロテアソーム-基礎から医学応用へ 【モデレーター】中村 祐輔 【演 者】田中 啓二
17:50-18:40	基調講演2 新規分子標的薬創製への挑戦 【モデレーター】西岡 安彦 【演 者】宇津木 照洋
18	
19	
20	

## Year in Review2

### YIR2 がん幹細胞を標的とした治療戦略

モデレーター 高橋 俊二 ((公財) がん研究会 がん研有明病院 総合腫瘍科)

演者 後藤 典子 (金沢大学 がん進展制御研究所)

## Year in Review3

### がん分子標的治療薬耐性

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)

演者 山田 忠明 (京都府立医科大学 大学院 呼吸器内科学)

## Year in Review4

### がんにおけるエピゲノム制御と創薬

モデレーター 長田 裕之 (国立研究法人理化学研究所 環境資源科学研究センター ケミカルバイオロジー研究グループ)

演者 北林 一生 (国立がん研究センター 研究所 造血器腫瘍)

## 教育講演1

### 胃癌・大腸癌の分子標的治療の進歩

モデレーター 高山 哲治 (徳島大学大学院医歯薬学 研究部 消化器内科学分野)

演者 石岡千加史 (東北大学 病院 腫瘍内科)

## 教育講演2

### 多発性骨髄腫に対する治療の進歩と分子標的療法の開発

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

演者 安倍 正博 (徳島大学大学院医歯薬学 研究部 血液・内分泌代謝内科学 分野)

10月7日 (水)

	第1会場 (グランヴィリオホールAB)	第2会場 (グランヴィリオホールDE)
8	8:30-9:00 Year in Review1 がんイメージングの最前線 [モデレーター] 矢野 聖二 [演者] 今村 健志	8:30-9:00 Year in Review2 がん幹細胞を標的とした治療戦略 [モデレーター] 高橋 俊二 [演者] 後藤 典子
9	9:00-11:40 シンポジウム1 ケミカルバイオロジーの新展開と創薬 [モデレーター] 内藤 幹彦 永瀬 浩嘉 [演者] [1] 山下 将大 [2] 菅井 薫 [3] 菅 祐明 [4] 井野 聖雅 [5] 近藤 英作	9:00-9:40 教育講演1 胃癌・大腸癌の分子標的治療の進歩 [モデレーター] 高山 哲治 [演者] 石岡 千加史
10		10:10-10:50 教育講演2 多発性骨髄腫に対する治療の進歩と 分子標的療法の開発 [モデレーター] 木村 晋也 [演者] 安倍 正博
11		10:50-11:30 教育講演3 分子標的治療と免疫治療が協奏する 骨髄腫治療の現状 [モデレーター] 金山 博臣 [演者] 大家 基朝
12	11:50-12:50 ランチョンセミナー1 転移性骨髄腫における新たな治療戦略 ~カボザンチニブの位置づけ~ [座長] 杉元 幹史 [演者] 金山 博臣 [共催] 武田薬品工業株式会社	11:50-12:50 ランチョンセミナー2 耐性克服を見据えたドバイバー遺伝子変異 肺がんの治療戦略 [座長] 西岡 安彦 [演者] 若岡 映二 [共催] アストラゼネカ株式会社
13	13:00-14:00 ランチョンセミナー3 がんゲノムプロファイリング検査を用いた耐性克服 [座長] 畑田 勝幸 [演者] 坂井 和子 [共催] 中外製薬株式会社	13:00-14:00 ランチョンセミナー4 免疫チェックポイント阻害薬最近の話題 [座長] 岡本 勇 [演者] 林 秀敏 [共催] アリストルマイヤーズ スクイブ株式会社/ 小野薬品工業株式会社
14	14:10-16:50 シンポジウム2 次世代がん免疫療法を耐性・バイオマーカー研究から考える [モデレーター] 松井 康二 西岡 安彦 [演者] [1] 小川 正平 [2] 北山 耀平 [3] 松下 博和 [4] 齋藤 庸介 [5] 上羽 信史	14:10-14:50 教育講演4 リキッドバイオプシーによるクリニカルシーケンスの 現状と未来 [モデレーター] 西岡 和人 [演者] 吉野 孝之
15		14:50-15:30 教育講演5 臨床研究法と研究倫理指針の改正 [モデレーター] 矢野 隆夫 [演者] 中村 健一
16	16:50-16:55 研究奨励賞、鶴尾隆賞授与式	15:50-16:30 教育講演6 子ロメアから始まるがん創薬 [モデレーター] 清水 史郎 [演者] 清宮 啓之
17	16:55-17:25 鶴尾隆賞受賞講演 がんの進展に関わるエピジェネティクスの解明と創薬への応用 [モデレーター] 中村 花輔 [演者] 近藤 豊	
	17:25 総会	

10月8日 (木)

	第1会場 (グランヴィリオホールAB)	第2会場 (グランヴィリオホールDE)
8	8:30-9:00 Year in Review3 がん分子標的治療薬耐性 [モデレーター] 藤田 直也 [演者] 山田 忠明	8:30-9:00 Year in Review4 がんにおけるエピゲノム制御と創薬 [モデレーター] 長田 裕之 [演者] 北林 一生
9	9:10-11:10 シンポジウム3 ビッグデータ時代のAI創薬の未来 [モデレーター] 川野 孝之 川田 学 [演者] [1] 岡田 陸彦 [2] 奥野 恭史 [3] 赤本 隆二 [4] 川上 英良	9:40-10:20 教育講演7 一細胞解析によるがんの多様性の解明 [モデレーター] 今村 健志 [演者] 石川 俊平
10		10:20-11:00 教育講演8 iPS細胞技術の生体応用によるがんの理解と制御 [モデレーター] 三森 功士 [演者] 山田 崇広
11	11:20-12:20 ランチョンセミナー5 解明される腫瘍免疫のメカニズム [座長] 矢野 聖二 [演者] 各務 博 [共催] MSD株式会社	11:20-12:20 ランチョンセミナー6 乳癌治療におけるCDK4/6阻害薬の有用性: 基礎から臨床まで [座長] 丹黒 章 [演者] 紅林 芽一 [共催] 日本イーライリライ株式会社
12	12:30-13:10 教育講演9 免疫チェックポイント分子の機能解明と 新たな創薬の可能性 [モデレーター] 高井 哲治 [演者] 岡崎 拓	12:25-13:25 ランチョンセミナー7 EGFR肺癌治療の今までとこれから… [座長] 倉田 宝保 [演者] 野上 尚之 [共催] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
13	13:30-16:10 シンポジウム4 がん分子標的創薬の産官学連携:成功への道を探る [モデレーター] 清宮 啓之 根岸 眞 [演者] [1] 金子 新 [2] 加藤 幸成 [3] 藤井 泰樹 [4] 小泉 隆徳 [5] 浅野 英奈	
16	16:10- 表彰式・閉会式	
17		

### 教育講演3

#### 分子標的治療と免疫治療が協奏する腎細胞癌治療の現在

モデレーター 金山 博臣（徳島大学大学院医歯薬学研究部 泌尿器科学分野）

演者 大家 基嗣、小坂 威雄（慶應義塾大学医学部泌尿器科）

### 教育講演4

#### リキッドバイオプシーによるクリニカルシーケンスの現状と未来

モデレーター 西尾 和人（近畿大学医学部 ゲノム生物学教室）

演者 吉野 孝之（国立がん研究センター 東病院）

### 教育講演5

#### 臨床研究法と研究倫理指針の改正

モデレーター 矢守 隆夫（帝京大学 臨床研究センター）

演者 中村 健一（国立がん研究センター 中央病院）

### 教育講演6

#### テロメアから始まるがん創薬

モデレーター 清水 史郎（慶應義塾大学 理工学部 応用化学科）

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）

### 教育講演7

#### 一細胞解析によるがんの多様性の解明

モデレーター 今村 健志（愛媛大学 大学院医学系研究科 分子病態医学講座）

演者 石川 俊平（東京大学 医学部・大学院医学系研究科 衛生学教室）

### 教育講演8

#### iPS細胞技術の生体応用によるがんの理解と制御

モデレーター 三森 功士（九州大学病院別府病院 外科）

演者 山田 泰広（東京大学 医科学研究所 システム疾患モデル研究分野）

### 教育講演9

#### 免疫チェックポイント分子の機能解明と新たな創薬の可能性

モデレーター 高井 信治（小野薬品工業株式会社 メディカルアフエアーズ部）

演者 岡崎 拓（東京大学 定量生命科学研究所 分子免疫学研究分野）

### ランチョンセミナー1

#### 転移性腎細胞癌における新たな治療戦略～カボザンチニブの位置づけ～

モデレーター 杉元 幹史（香川大学医学部 泌尿器・副腎・腎移植外科）

演者 金山 博臣（徳島大学大学院医歯薬学研究部 泌尿器科学分野）

共催：武田薬品工業株式会社

### ランチョンセミナー2

#### 耐性克服を見据えたドライバー遺伝子変異陽性肺がんの治療戦略

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

演者 岩間 映二（九州大学病院 がんセンター 外来化学療法室・呼吸器科）

共催：アストラゼネカ株式会社

### ランチョンセミナー3

#### がんゲノムプロファイリング検査を用いた耐性克服

モデレーター 堀田 勝幸（岡山大学病院 新医療研究開発センター臨床研究部）

演者 坂井 和子（近畿大学医学部ゲノム生物学教室）

共催：中外製薬株式会社

### ランチョンセミナー4

#### 免疫チェックポイント阻害薬最近の話題

モデレーター 岡本 勇（九州大学病院 呼吸器科 診療准教授）

演者 林 秀敏（近畿大学医学部 内科学腫瘍内科部門）

共催：プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社/小野薬品工業株式会社

## ランチョンセミナー5

### 解明される腫瘍免疫のメカニズム

モデレーター 矢野 聖二 (金沢大学 がん進展制御研究所 腫瘍内科)

演 者 各務 博 (埼玉医科大学国際医療センター 呼吸器内科 / 呼吸器病センター)

共催: MSD株式会社

## ランチョンセミナー6

### 乳癌治療におけるCDK4/6阻害薬の有用性: 基礎から臨床まで

モデレーター 丹黒 章 (徳島大学大学院医歯薬学 研究部 胸部・内分泌・腫瘍外科学 教授)

演 者 紅林 淳一 (川崎医科大学 乳腺甲状腺外科学)

共催: 日本イーライリリー株式会社

## ランチョンセミナー7

### EGFR肺癌治療の今までとこれから...

モデレーター 倉田 宝保 (関西医科大学附属病院 呼吸器腫瘍内科)

演 者 野上 尚之 (愛媛大学大学院医学系 研究科 地域胸部疾患治療学講座)

共催: 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

## シンポジウム1

### ケミカルバイオロジーの新展開と創薬

モデレーター

内藤 幹彦 (国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部)

永瀬 浩喜 (千葉県がんセンター 研究所)

#### 個体を使用した新規がん治療薬の創出基盤

○園下 将大

北大・遺制研・がん制御

#### リン酸化酵素フォールディング中間体を標的とした創薬研究

○喜井 勲

信州大学 農学部

#### 特殊ペプチド創薬からネオバイオロジクス創薬

○菅 裕明

東京大学大学院理学系研究科

#### 乳がん治療耐性克服を目指した抑制因子活性化誘導PPI阻害ペプチドの開発

○片桐 豊雅、吉丸 哲郎、松下 洋輔

徳島大学 先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野

#### 腫瘍ホーミングペプチドを搭載した新規抗腫瘍がん剤(PDC)の創薬研究

○近藤 英作、飯岡 英和、斎藤 憲

新潟大・院医歯学総合・分子細胞病理

## シンポジウム2

### 次世代がん免疫療法を耐性・バイオマーカー研究から考える

モデレーター

松井 順二 (エーザイ株式会社 オンコロジービジネスグループ トランスレーショナル部)

西岡 安彦 (徳島大学大学院医歯薬学 研究部 呼吸器・膠原病内科学分野)

#### がん微小環境から見た免疫療法耐性化機序の解析

○小山 正平

大阪大学大学院医学系 研究科 呼吸器・免疫内科学

国立がん研究センター 先端医療開発センター

#### がん臨床検体を用いた免疫チェックポイント阻害薬耐性機構の探索と分泌型PD-L1バリエーション

○片山 量平<sup>1</sup>、藤田 直也<sup>2</sup>

<sup>1</sup>(公財)がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部

<sup>2</sup>(公財)がん研究会 がん化学療法センター

#### ネオアンチゲンを標的としたがん免疫療法

○松下 博和

愛知県がんセンター 腫瘍免疫制御TR分野

名古屋大学大学院医学系 研究科 がん免疫ゲノム分野

#### 免疫チェックポイント阻害剤と制御性T細胞

○富樫 庸介

千葉県がんセンター 研究所

#### TCRレパトア解析による抗腫瘍免疫モニタリング

○上羽 悟史

東京理科大学 生命医科学研究所 炎症・免疫難病制御部門

## シンポジウム3

### ビッグデータ時代のAI創薬の未来

モデレーター

吉野 孝之 (国立がん研究センター 東病院 消化管内科)

川田 学 ((公財)微生物化学研究会 微生物化学研究所 第1生物活性研究部)

#### 横断的オミクス解析で迫る疾患病態解明とゲノム創薬

○岡田 随象

大阪大学 大学院医学系 研究科 遺伝統計学

#### スーパーコンピュータ・AIが拓くがん分子標的治療戦略

○奥野 恭史

京都大学大学院 医学研究科 ビッグデータ医科学分野

#### Precision Medicine実現に向けたビッグデータ解析時代のがん研究

○浜本 隆二<sup>1,2</sup>

国立がん研究センター 研究所 がん分子修飾制御学 分野

理研 革新知能統合研究センター がん探索医療研究 チーム

#### AIによるがんの層別化と予測

○川上 英良<sup>1,2</sup>、石川 哲朗<sup>1</sup>、古関 恵太<sup>1</sup>

<sup>1</sup>理化学研究所

<sup>2</sup>千葉大学

## シンポジウム4

### がん分子標的創薬の産官学連携： 成功への道を探る

モデレーター

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

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

iPS細胞を用いたT細胞再生治療における産官学連携

○金子 新

京都大学 iPS細胞研究所

産学連携を基軸としたがん特異的抗体の開発

○加藤 幸成

東北大学大学院 医学系研究科 抗体創薬研究分野

新規抗体薬物複合体Trastuzumab deruxtecan  
(T-DXd ; DS-8201) の研究開発

○鎌井 泰樹

第一三共株式会社 研究開発本部 オンコロジー第一研究所

産学官連携の成功に向けて ～企業・大学の両方の立場を経験して～

○小泉 智信

アステラス製薬株式会社

産官学連携を通して医療研究を実用化へ導くための知財戦略

○浅野 美奈

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 実用化推進部

## ワークショップ1

### 免疫療法・抗体療法1

モデレーター

藤原 康策（第一三共株式会社 オンコロジーメディカルサイエンス部）

東 公一（久留米大学医学部 呼吸器内科）

ペンプロリズマブ療法のOSを予測する治療前因子

○湯浅 健

公益財団法人 がん研究会 有明病院 泌尿器科

EGFR遺伝子変異陽性肺がん患者における免疫チェックポイント阻害薬の効果に関する

後方視的検討

○森本 健司、吉村 彰紘、山田 忠明

京都府立医科大学呼吸器内科学部門

EGFR遺伝子変異陽性肺がんにおけるT細胞免疫とEGFR-TKI効果

○毛利 篤人、山口 央、塩野 文子、橋本 康佑、

三浦 雄、小林 国彦、解良 恭一、各務 博

埼玉医科大学国際医療センター呼吸器内科

マルチエピトープカクテル型新規がんペプチドワクチンTAS0313はPD-1抗体と相乗的な抗腫瘍効果を示す

○長田 年弘、後藤 理沙、宮寺 和孝、宇津木 照洋  
大鵬薬品工業株式会社

進行肺癌治療経過中における血漿中傷害関連分子パターン(DAMPs)推移の検討

○堤 央乃、井上 博之、古川 里恵、岡村 晃資、

岩間 映二、岡本 勇

九州大学大学院医学研究院 胸部疾患研究施設

## ワークショップ2

### 免疫療法・抗体療法2

モデレーター

照井 康仁（埼玉医科大学医学部 血液内科）

片山 量平（(公財) がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部）

Interferon-βシグナルにより、腫瘍細胞のPD-L1発現が増強するメカニズムについての解析

○岸田 綱郎<sup>1</sup>、森本 吉恵<sup>2</sup>、高山 浩一<sup>2</sup>、松田 修<sup>1</sup>

<sup>1</sup>京都府立医科大学 免疫学

<sup>2</sup>京都府立医科大学 呼吸器内科学

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

○三橋 惇志<sup>1</sup>、Tania Afroj<sup>1</sup>、萩野 広和<sup>1</sup>、

Nguyen Thi Na<sup>1</sup>、米田 浩人<sup>1</sup>、香西 博之<sup>1</sup>、

大塚 憲司<sup>1</sup>、杉本 正道<sup>2</sup>、根東 攝<sup>2</sup>、軒原 浩<sup>1</sup>、

西岡 安彦<sup>1</sup>

<sup>1</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野

<sup>2</sup>中外製薬株式会社プロダクトリサーチ部

DLL3を標的とした小細胞肺癌に対する近赤外線光免疫療法の開発

○佐藤 和秀

名古屋大学高等研究院

最先端イメージング分析センター／医工連携ユニット

名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座呼吸器内科学

低分子化合物は抗原認識能の向上により腫瘍抗原特異的T細胞輸注療法の効果を増強する

○道津 洋介<sup>1,2</sup>、迎 寛<sup>1</sup>

<sup>1</sup>長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科呼吸器内科

（第二内科）

<sup>2</sup>長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科医療科学専攻腫瘍医学

HSVtk遺伝子導入腫瘍細胞を用いた生体内のアポトーシス細胞に対する免疫応答の解析

○梅垣 翔、城田 英和、石岡 千加史

東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野

## ワークショップ3

### 転移・浸潤

モデレーター

西田 升三 (近畿大学薬学部 薬物治療学)  
早川 芳弘 (富山大学和漢医薬学総合研究所 生体防衛学領域)

ヒストン脱メチル化酵素KDM6Aの機能欠損は乳がんの悪性化と転移を促進する

○古室 暁義、上田 健、天野 恭志、岡田 斉  
近畿大学 医学部 生化学教室

非受容体型脱リン酸化酵素PTPN3はCrumbs3と相互作用し、大腸腺癌の細胞移動を促進する

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

骨肉腫細胞が誘導する血小板活性化はリゾホスファチジン酸分泌を介して浸潤能亢進に寄与する

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

同所性移植を用いた膵臓がん転移に関する新規標的分子の探索

○宮内 建輔、高橋 恵生、江幡 正悟、宮園 浩平  
東京大学大学院 医学系研究科 分子病理学

大腸がん転移抑制因子HNRNPLはp120-cateninをコードするCTNND1の選択的スプライシングを制御する

○青木 正博  
愛知県がんセンター 研究所 がん病態生理学分野

## ワークショップ4

### ケミカルバイオロジー

モデレーター

井本 正哉 (順天堂大学大学院医学研究科 オートファジー調節化合物探索研究講座)  
新家 一男 (産業技術総合研究所 生命工学領域 創薬基盤研究部門)

Hippo経路におけるYAP-TEAD相互作用を標的とした阻害剤探索

○高瀬 翔平<sup>1</sup>、長田 裕之<sup>2,3</sup>、吉田 稔<sup>4,5,6</sup>、伊藤 昭博<sup>1,5</sup>  
<sup>1</sup>東京薬科大・生命科学  
<sup>2</sup>理研CSRS・ケミカルバイオロジー  
<sup>3</sup>理研CSRS・創薬ケミカルバンク  
<sup>4</sup>理研CSRS・創薬シード  
<sup>5</sup>理研CSRS・ケミカルゲノミクス  
<sup>6</sup>東大院農・応生工、微生物連携機構

急性骨髄性白血病に対するFLT3分解誘導キメラ化合物の開発

○大岡 伸通、内藤 幹彦  
国立医薬品食品衛生研究所

神経芽腫の増幅ALK遺伝子を標的としたPIポリアミドDNAアルキル化剤の開発

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

延命草の苦味成分rabdosianone IIはミトコンドリア内膜タンパク質ANT2とPHB2に直接結合し、thymidylate synthaseの発現を抑制する

渡邊 元樹<sup>1</sup>、酒井 敏行<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>京都府立医科大学 院医 分子標的予防医学  
<sup>2</sup>京都府立医科大学 創薬センター

甲状腺未分化癌細胞におけるlenvatinibとIRAK1/4 inhibitor Iの併用効果の検討

○川村 佳史、西條 憲、今井 源、石岡 千加史  
東北大学 加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野

## ワークショップ5

### ゲノム・エピゲノム

モデレーター

吉田 稔 (国立研究開発法人 理化学研究所 ケミカルゲノミクス研究グループ/東京大学大学院農学系研究科)  
近藤 豊 (名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍生物学)

新規LSD1阻害剤TPC-144のAML/SCLCモデルにおける抗腫瘍効果の評価

○畑中 良  
大鵬薬品工業株式会社

慢性骨髄性白血病に対する新規経口DNA脱メチル化剤OR-2100の効果は、p53発現により異なる

○蒲池 和晴<sup>1,2</sup>、嬉野 博志<sup>1,2</sup>、倉橋 祐樹<sup>1,3</sup>、吉田 奈央<sup>1</sup>、山本 雄大<sup>1</sup>、渡邊 達郎<sup>1</sup>、木村 晋也<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>佐賀大学 医学部 創薬科学講座  
<sup>2</sup>佐賀大学 医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科  
<sup>3</sup>大原薬品工業株式会社

二つのmTOR複合体による癌ヒストンメチル化の協調的制御

○増井 憲太  
東京女子医科大学 医学部 病理学・病態神経科学分野

骨髄腫細胞はHDAC1とIRF4を介しSLAMF7を過剰発現する

○原田 武志<sup>1</sup>、天真 寛文<sup>1,2</sup>、谷本 幸多朗<sup>1,2</sup>、清水 宗<sup>1,2</sup>、安倍 正博<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部 血液・内分泌代謝内科学  
<sup>2</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部 口腔顎顔面矯正学分野

モノソミー7を伴う難治性白血病に対する合成致死性を利用した新規治療標的の探索

○松田 健佑、水野 秀明、宮内 将、黒川 峰夫  
東京大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科

## ワークショップ6

### DNA修復・核酸医薬

#### モデレーター

稲澤 譲治 (東京医科歯科大学難治疾患研究所 ゲノム応用医学研究部門 分子細胞遺伝学分野)  
田原 栄俊 (広島大学大学院医系科学研究科 細胞分子生物学研究室)

SMARCA4欠損は内在性DNA複製ストレスの増加と reversed forkの不安定化を誘導し ATR阻害剤感受性を高める

○塩谷 文章  
国立がん研究センター 研究所 細胞情報学分野

胃癌腹膜播種に対するアンチセンス核酸医薬腹腔内投与法の開発

○神田 光郎  
名古屋大学 大学院 医学系研究科 消化器外科学

新規アンチセンス二本鎖DNAオリゴヌクレオチドは、BCR-ABL陽性白血病細胞を抑制する

○星子 亨幹<sup>1</sup>、久保田 寧<sup>2</sup>、渡邊 達郎<sup>3</sup>、木村 晋也<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>佐賀大学医学部血液腫瘍内科学  
<sup>2</sup>佐賀大学病院輸血部  
<sup>3</sup>佐賀大学医学部創薬科学講座

microRNA創薬による難治性固形癌の克服に向けた独自ツールの開発と活用

○谷口 高平<sup>1,2</sup>、内山 和久<sup>1</sup>、赤尾 幸博<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>大阪医科大学 医学部 一般・消化器外科学教室  
<sup>2</sup>大阪医科大学 トランスレーショナルリサーチ部門  
<sup>3</sup>岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

MYC経路を標的とする新規腫瘍抑制型miRNAの同定

○玄 泰行<sup>1</sup>、稲澤 譲治<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子細胞遺伝学分野  
<sup>2</sup>東京医科歯科大学 疾患バイオリソースセンター

## ワークショップ7

### がん代謝・細胞死・細胞老化・オートファジー

#### モデレーター

古川 龍彦 (鹿児島大学 大学院 医歯学総合研究科 分子腫瘍学分野)  
大谷 直子 (大阪市立大学大学院医学研究科 病態生理学(生理学第一))

ミトコンドリア内葉酸代謝酵素を標的としたがん治療

○Jin Lee<sup>1</sup>、西村 建徳<sup>1</sup>、曾我 朋義<sup>2</sup>、後藤 典子<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>金沢大学 がん進展制御研究所 分子病態研究分野  
<sup>2</sup>慶應義塾大学 先端生命科学研究所 メタボローム研究グループ

低栄養環境で高発現するがん特異的代謝遺伝子の機能解明

○小野寺 威文、大庭 俊一、百瀬 功、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

Sirt1-NAD<sup>+</sup>経路による炎症性腸疾患関連大腸がんの抑制機構の解明

○天野 恭志、上田 健、古室 暁義、岡田 斉  
近畿大学 医学部 生化学教室

慢性骨髄性白血病のTKI治療に対するオートファジー阻害剤の併用効果

○馬場 智久、向田 直史  
金沢大学 がん進展制御研究所

メラノーマ細胞における細胞密度依存的なフェロトシス誘導の性状解析

○白濱 仁深<sup>1</sup>、旦 慎吾<sup>2</sup>、富田 章弘<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>(公財)がん研究会 がん化学療法センター ゲノム研究部  
<sup>2</sup>(公財)がん研究会 がん化学療法センター 分子薬理部

## ワークショップ8

### リキッドバイオプシー・CTC・バイオマーカー

#### モデレーター

宮寺 和孝 (大鵬薬品工業株式会社 研究本部)  
軒原 浩 (徳島大学大学院医歯薬学研究所 呼吸器・膠原病内科学分野)

EGFR T790M変異陽性肺癌患者におけるオシメルチニブ治療中の循環腫瘍DNAのモニタリング (WJOG8815L)

○坂井 和子<sup>1</sup>、高濱 隆幸<sup>2</sup>、東 公一<sup>3</sup>、武田 真幸<sup>2</sup>、岡本 勇<sup>4</sup>、小野 哲<sup>5</sup>、中川 和彦<sup>2</sup>、西尾 和人<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>近畿大学医学部ゲノム生物学  
<sup>2</sup>近畿大学医学部腫瘍内科  
<sup>3</sup>久留米大学医学部第一内科  
<sup>4</sup>九州大学病院呼吸器科  
<sup>5</sup>静岡県立静岡がんセンター呼吸器内科

肝がんの診断と予後予測における組織中・血中MYCN発現の臨床的意義

○秦 咸陽、小嶋 聡一  
理研 肝がん予防研究ユニット

高感度DNAメチル化検出法を利用した血液中遊離DNAによる膵臓がん診断

○新城 恵子、近藤 豊  
名古屋大学 大学院医学系研究科 腫瘍生物学

マイクロキャピティアレイ(MCA)システムを用いたAXL発現血中循環腫瘍細胞(CTC)の検出

○佐藤 孝一、洪 泰浩、池田 美央、寺岡 俊輔、小柳 潤、徳留 なほみ、赤松 弘朗、小澤 雄一、上田 弘樹、山本 信之  
和歌山県立医科大学内科学第三講座

イマチニブのTDMのためのSandwich ELISAの開発

○山本 雄大<sup>1</sup>、木村 晋也<sup>1,2</sup>、齋田 哲也<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>佐賀大学 医学部 創薬科学講座  
<sup>2</sup>佐賀大学 医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科  
<sup>3</sup>崇城大学 生物生命学部 応用生命科学科

## ワークショップ9

### 微小環境・血管新生・低酸素

モデレーター

- 秋永 士朗 (ナノキャリア株式会社)  
櫻井 宏明 (富山大学学術研究部薬学 和漢系  
がん細胞生物学)

#### 組織透明化手法を用いたがん微小環境の解析

- 高橋 恵生、江幡 正悟、宮園 浩平  
東京大学大学院 医学系研究科 分子病理学

#### ミトコンドリア機能評価による休眠がん細胞標的薬剤の作用機構解析

- 宮本 康太郎<sup>1</sup>、門之園 哲哉<sup>1</sup>、井上 正宏<sup>2</sup>、  
近藤 科江<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>東京工業大学 生命理工学院  
<sup>2</sup>京都大学 大学院医学研究科

#### IL-32 の悪性胸膜中皮腫の増殖および血管新生因子 IL-8 および VEGF 産生に対する作用

- 沼崎 宗夫  
東北大学病院 加齢・老年病科

#### ミトコンドリアATP 合成酵素の阻害は前立腺間質細胞の インスリン様成長因子の分泌を低下させ前立腺がんの増殖抑制につながる

- 大石 智一<sup>1</sup>、大庭 俊一<sup>1</sup>、川田 学<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>微生物化学研究所 (微化研) 沼津支所  
<sup>2</sup>所属機関名:微生物化学研究所 (微化研) 第1生物活性研究部

#### メカニカルアンローディングは骨破壊と骨髄腫進展を加速させる

- 谷本 幸多朗<sup>1,2</sup>、天真 寛文<sup>1,2</sup>、清水 宗<sup>1,2</sup>、  
原田 武志<sup>2</sup>、安倍 正博<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>徳島大学大学院 医歯薬学研究部 口腔顎顔面矯正学  
分野  
<sup>2</sup>徳島大学大学院 医歯薬学研究部 血液・内分泌代謝  
内科学分野

## ワークショップ10

### 耐性因子・感受性因子

モデレーター

- 片桐 豊雅 (徳島大学先端酵素学研究所 プロテオ  
ゲノム研究領域 ゲノム制御学分野)  
山田 忠明 (京都府立医科大学大学院医学研究科  
呼吸器内科学)

#### BIG3-PHB2標的治療薬によるトラスツマブ耐性 HER2陽性乳がんの克服

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

#### アドリアマイシン及びデキサメタゾン耐性多発性骨髄 腫においてシグナル活性化による

- Bim発現低下が耐性獲得の中心的役割を果たす  
○関しおり、椿 正寛、武田 朋也、山本 裕太、  
西田 升三  
近畿大・薬・薬物治療学

#### EGFR、c-Met、PDGFR各阻害剤耐性膠芽腫細胞に おける血管内皮細胞様分化転換と代謝亢進

- 津田 真寿美<sup>1,2,3</sup>、鈴鹿 淳<sup>1,3</sup>、王 磊<sup>1,3</sup>、田中 伸哉<sup>1,2,3</sup>  
<sup>1</sup>北海道大学大学院医学研究院 腫瘍病理学教室  
<sup>2</sup>北海道大学 化学反応創成研究拠点  
<sup>3</sup>北海道大学 国際連携研究教育局 ソフトマター

#### 肝細胞癌におけるソラフェニブ耐性に関わるmiRNA とその機序の解明

- 平尾 章博、高山 哲治  
徳島大学 消化器内科

#### オシメルチニブ耐性獲得の新しい分子機序：AXLと CDCP1の発現亢進はSFK活性化に緊密に関連する

- 村上 雄一<sup>1,2</sup>、日下部 大樹<sup>2,3</sup>、渡 公佑<sup>2</sup>、  
柴田 智博<sup>2</sup>、河原 明彦<sup>4</sup>、東 公一<sup>5</sup>、桑野 信彦<sup>1</sup>、  
小野 真弓<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>聖マリア健康科学研究所  
<sup>2</sup>九州大学大学院薬学研究院創薬腫瘍科学講座  
<sup>3</sup>九州大学大学院薬学研究院生命物理学分野  
<sup>4</sup>久留米大学病院病理部  
<sup>5</sup>久留米大学医学部呼吸器内科

## ワークショップ11

### 新規モデル・新規分子標的

モデレーター

- 向田 直史 (金沢大学がん進展制御研究所 分子生  
体応答研究分野)  
井上 正宏 (京都大学 大学院医学研究科 クリニカ  
ルバイオリソース研究開発講座)

#### 悪性黒色腫におけるSOX10を介したPD-L1の発現抑 制機構

- 高橋 篤司<sup>1</sup>、早川 芳弘<sup>2</sup>、櫻井 宏明<sup>1</sup>、横山 悟<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>富山大学学術研究部薬学と漢系 がん細胞生物学研  
究室  
<sup>2</sup>富山大学和漢医薬学総合研究所 病態生化学分野

#### トリプルネガティブ乳癌におけるRHBDL2のグルタ ミン代謝制御の役割解明

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

#### ヒト新規膵腺房細胞癌株の樹立と解析

- 星 大輔<sup>1</sup>、喜多 絵美里<sup>1,2</sup>、丸 喜明<sup>1</sup>、筆宝 義隆<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>千葉県がんセンター研究所・発がん制御  
<sup>2</sup>千葉県がんセンター・消内

#### 微小乳頭型尿路上皮癌 (Micropapillary urothelial carcinoma) のPDX modelの樹立と 治療法の開発

- 大豆本 圭、福原 弥生、布川 朋也、高橋 正幸、  
金山 博臣  
徳島大学大学院 医歯薬学研究部 泌尿器科学分野

#### 「細胞の見える化」技術による3次元培養スフェロイド を対象とする抗がん剤探索・評価系の 構築

- 水上 民夫<sup>1,2</sup>、長谷川 慎<sup>1</sup>、佐々木 隆造<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>長浜バイオ大学バイオサイエンス学部  
<sup>2</sup>フロンティアファーマ

## ワークショップ12 キナーゼ阻害剤

### モデレーター

日浅 陽一 (愛媛大学大学院 消化器・内分泌・代謝内科学)

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)

### HER2キナーゼ阻害剤TAS0728によるtrastuzumab/pertuzumab又はT-DM1に対する獲得耐性の克服

○川端 留美

大鵬薬品工業株式会社 研究本部

### Akt阻害剤での大腸癌におけるMEK阻害剤耐性克服効果

○椿 正寛、武田 朋也、立石 敬典、源野 秀次、

西田 升三

近畿大・薬・薬物治療学

### GZD824のGCN2-ATF4ストレス応答経路に対する阻害効果

○高橋 瑞希<sup>1,2</sup>、加藤 優<sup>2</sup>、國政 和弘<sup>1</sup>、杉本 芳一<sup>2</sup>、富田 章弘<sup>1</sup>

<sup>1</sup> (公財) がん研究会 がん化学療法センター ゲノム研究部

<sup>2</sup> 慶應大学大学院 薬学部 化学療法学講座

### 肝細胞癌におけるProtein kinase R (PKR)の役割と、治療標的としての可能性

○渡辺 崇夫<sup>1</sup>、今村 健志<sup>2</sup>、日浅 陽一<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 愛媛大学大学院 医学系研究科 消化器・内分泌・代謝内科学

<sup>2</sup> 愛媛大学大学院 医学系研究科 分子病態医学

### ALK融合遺伝子陽性肺がんの初期治療抵抗性機構の解明とその克服法の開発

○谷村 恵子<sup>1</sup>、山田 忠明<sup>1</sup>、岡田 康太郎<sup>2</sup>、

米田 和恵<sup>3</sup>、堀中 真野<sup>4</sup>、酒井 敏行<sup>4</sup>、

矢野 聖二<sup>5</sup>、片山 量平<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 京都府立医科大学大学院 医学研究科 呼吸器内科学

<sup>2</sup> 公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部

<sup>3</sup> 産業医科大学 医学部 第2外科

<sup>4</sup> 京都府立医科大学大学院 創薬医学

<sup>5</sup> 金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科

## ポスター1

### ゲノム・エピゲノム

#### モデレーター

岡田 斉 (近畿大学医学部 生化学教室)

### 新規経口DNA脱メチル化剤OR-21はAzacitidine耐性を克服する

○嬉野 博志<sup>1,2</sup>、蒲池 和晴<sup>1,2</sup>、吉田 奈央<sup>2</sup>、

倉橋 祐樹<sup>2</sup>、渡邊 達郎<sup>2</sup>、木村 晋也<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 佐賀大学 医学部 血液腫瘍内科

<sup>2</sup> 佐賀大学 医学部 創薬科学講座

### 成人T細胞白血病/リンパ腫に対するDNA脱メチル化剤とEZH2阻害剤の併用療法

○倉橋 祐樹<sup>1,2</sup>、渡邊 達郎<sup>2</sup>、嬉野 博志<sup>2,3</sup>、

蒲池 和晴<sup>2,3</sup>、吉田 奈央<sup>2</sup>、山本 雄大<sup>2</sup>、

木村 晋也<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> 大原薬品工業株式会社

<sup>2</sup> 佐賀大学 創薬科学講座

<sup>3</sup> 佐賀大学 医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科

### DNAメチル化による腎細胞癌細胞のアポトーシス耐性獲得

○宮國 昂介<sup>1</sup>、西田 純<sup>1</sup>、江幡 正悟<sup>1,2</sup>、宮園 浩平<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 東京大学大学院 医学系研究科 分子病理学

<sup>2</sup> 東京大学 環境安全研究センター

### ヒストンメチル化酵素DOT1Lの阻害はIRF4-MYCシグナルを抑制することで多発性骨髄腫細胞の増殖を抑制する

○鈴木 拓、山本 英一郎

札幌医科大学医学部分子生物学講座

### 成人T細胞白血病/リンパ腫におけるDNAメチル化異常によるT細胞受容体シグナル制御の破綻

○渡邊 達郎<sup>1</sup>、嬉野 博志<sup>1,2</sup>、倉橋 祐樹<sup>1,3</sup>、

蒲池 和晴<sup>1,2</sup>、吉田 奈央<sup>1</sup>、山本 雄大<sup>1</sup>、

末岡 榮三朗<sup>4</sup>、木村 晋也<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 佐賀大学 創薬科学講座

<sup>2</sup> 佐賀大学 医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科

<sup>3</sup> 大原薬品工業株式会社

<sup>4</sup> 佐賀大学 医学部 臨床検査医学講座

### エストロゲンによる初期乳癌発生のメカニズムの解明

○伊東 潤二<sup>1</sup>、佐藤 史顕<sup>2</sup>、戸井 雅和<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター 老化機構研究部

<sup>2</sup> 関西電力病院乳腺外科

<sup>3</sup> 京都大学大学院医学研究科乳腺外科学

### 新規隣癌関連遺伝子ASAP2の同定と治療標的としての可能性

○藤井 昌志<sup>1,2</sup>、増田 隆明<sup>1</sup>、三森 功士<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 九州大学病院別府病院 外科

<sup>2</sup> 九州大学大学院 臨床・腫瘍外科

### トリプルネガティブ乳癌細胞のミトコンドリア構造・機能制御におけるBIG3-PHB2複合体の病態生理的役割と創薬開発

○相原 仁、吉丸 哲郎、片桐 豊雅

徳島大学 先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野

## ポスター2

### ケミカルバイオロジー・核酸医薬

#### モデレーター

野口 耕司 (東京理科大学 薬学部 薬学科)

### FOXO3aの細胞内局在解析によるシグナル伝達系阻害物質の探索

○渡辺 信元<sup>1,2</sup>、室井 誠<sup>2</sup>、長田 裕之<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 理研環境資源科学研究センターバイオプローブ応用研究ユニット

<sup>2</sup> 理研環境資源科学研究センターケミカルバイオロジー研究グループ

がん遺伝子YAPタンパク質を分解する抗がん剤開発  
○中野 なおこ<sup>1</sup>、正田 卓司<sup>2</sup>、内藤 幹彦<sup>3</sup>、伊東 進<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>昭和薬科大学 薬学部 生化学研究室  
<sup>2</sup>国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部  
<sup>3</sup>国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部

インダゾール誘導体Lonidamine結合タンパク質の同定と作用機序の解析  
○青山 愛<sup>1</sup>、藤元 次郎<sup>1,2</sup>、仙波 憲太郎<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>早稲田大学 先進理工学研究科 生命医科学専攻  
<sup>2</sup>バイオ産業情報化コンソーシアム  
<sup>3</sup>福島医科大学 医療-産業TRセンター

2DE-CETSAを用いた抗がん活性化化合物CP10801の作用機構解析  
○青野 晴美、川谷 誠、室井 誠、永澤 生久子、二村 友史、長田 裕之  
理研CSRS・ケミカルバイオロジー研究グループ

Formycin Aによる去勢抵抗性前立腺がん細胞選択的細胞死誘導  
○武井 智暉<sup>1</sup>、本郷 周<sup>2</sup>、小坂 威雄<sup>2</sup>、大家 基嗣<sup>2</sup>、井本 正哉<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>慶應義塾大学大学院 理工学研究科  
<sup>2</sup>慶應義塾大学 医学部

多糖を利用した脳腫瘍へのアンチセンス核酸デリバリー  
○隅谷 和樹<sup>1,2</sup>、和泉 弘人<sup>2</sup>、櫻井 和朗<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>北九州市立大学  
<sup>2</sup>産業医科大学

LNPを介したmiR-634の腫瘍への送達による抗腫瘍効果  
○井上 純<sup>1</sup>、稲澤 謙治<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>東京医歯大 難研 分子細胞遺伝  
<sup>2</sup>東京医歯大・疾患バイオリソースセンター

トリプルネガティブ乳がん細胞へのpolyI:Cの効果とその機序の検討  
○田村 佑介、鯉沼 代造、宮園 浩平  
東大・院医・分子病理

### ポスター3 細胞死・オートファジー・がん代謝

モデレーター  
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)

PI3K阻害剤ZSTK474の肉腫細胞に対する細胞死誘導作用の解析  
○磯山 翔、玉城 尚美、且 慎吾  
(公財) がん研究会 がん化療セ 分子薬理部

カチオンリポソームの胆管がんに対する*in vitro*及び*in vivo*での治療効果  
○高木 博充、元村 宗誠、市原 英明、松本 陽子  
崇城大学 大学院 工学研究科 応用生命科学専攻

pan-PI3K阻害剤ZSTK474の滑膜肉腫に対するアポトーシス誘導機構の解析  
○玉城 尚美、磯山 翔、且 慎吾  
(公財) がん研究会 がん化療セ 分子薬理部

ALK融合遺伝子陽性肺癌におけるSTAT3阻害薬の併用によるアポトーシス抵抗性の克服  
○柳村 尚寛、竹内 伸司、福田 康二、新井 祥子、谷本 梓、西山 明宏、矢野 聖二  
金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科学分野

レスベラトロールは子宮肉腫細胞において、wntシグナルを抑制することによりアポトーシスを誘導し、細胞増殖を抑制する  
○峯田 あゆか、西村 正人  
徳島大学

SLUG導入HCT116細胞におけるxCT発現上昇とフェロトーシス抵抗性  
○加藤 優、近藤 慎吾、杉本 芳一  
慶應義塾大学 薬学部 化学療法学講座

BHLHE41による肺腺がん進行の抑制効果  
古川 龍彦、南 健太郎、河原 康一、新里 能成  
鹿児島大院 医歯研 分子腫瘍学

### ポスター4 キナーゼ阻害剤

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

強い抗がん特異性を示しCDKを阻害する新規ラメラリン類縁体Azalam4の同定  
○大橋 愛美<sup>1</sup>、福田 勉<sup>2</sup>、岡村 睦美<sup>1</sup>、西谷 直之<sup>3</sup>、岩尾 正倫<sup>2</sup>、且 慎吾<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>(公財) がん研究会 がん化学療法センター 分子薬理部  
<sup>2</sup>長崎大・工・物質科学・有機生命科学  
<sup>3</sup>岩手医科大・薬・臨床薬学・情報薬科学

急性骨髄性白血病細胞の普遍的な分子標的の探索  
○片山 和浩  
日本大学・薬学部・分子標的治療学研究室

EGFR遺伝子変異陽性肺がんの初期治療抵抗性に対する新規AXL阻害薬ONO-7475の効果

○大倉 直子<sup>1</sup>、西岡 直哉<sup>1</sup>、谷村 恵子<sup>1</sup>、矢野 聖二<sup>2</sup>、小崎 龍平<sup>3</sup>、堀中 真野<sup>4</sup>、酒井 敏行<sup>4</sup>、山田 忠明<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>京都府立医科大学大学院 呼吸器内科学  
<sup>2</sup>金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科研究分野  
<sup>3</sup>小野薬品工業株式会社 オンコロジー研究センター  
<sup>4</sup>京都府立医科大学大学院 創薬医学

EGFR変異陽性肺癌に対するOsimertinibの治療実態  
○木畑 佳代子、小澤 真璃、泉野 弘樹、山中 雄太、金田 俊彦、吉岡 弘鎮、倉田 宝保、野村 昌作  
関西医科大学附属病院 呼吸器腫瘍内科

EGFR阻害薬で治療された腫瘍におけるEGFR T790M変異および活性化変異のシスおよびトランスの頻度  
○平野 邦夫、秋山 真親、前門戸 任  
岩手医科大学 内科学講座 呼吸器・アレルギー・膠原病内科分野

Futibatinib (FGFR 1-4 inhibitor) とTAS-117 (AKT inhibitor) との併用療法のFGFR遺伝子異常を有するがん細胞に対する相乗効果

○倉本 卓哉  
大鵬薬品工業株式会社 トランスレーショナル研究所

進行・再発乳癌に対するパルボシクリブの有効性と安全性の検討

○新関 浩人  
北見赤十字病院 外科

ヒト大腸がん細胞におけるGSK3阻害剤のGLUT3選択的発現抑制と抗腫瘍メカニズムの解析

○佐京 智子、西谷 直之、北川 隆之  
岩手医科大学 薬学部

## ポスター5

### 耐性因子・感受性因子

モデレーター

江幡 正悟 (東京大学大学院医学系研究科 分子病理学)

EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺がんの腫瘍内AXL発現と初回オシメルチニブ効果に関する検討

○吉村 彰紘<sup>1</sup>、矢野 聖二<sup>2</sup>、山田 忠明<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>京都府立医科大学 呼吸器内科  
<sup>2</sup>金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科

PAI-1は上皮間葉転換を介してEGFR遺伝子変異陽性肺がんのOsimertinibに対する耐性獲得に関与する

○徳毛 健太郎、益田 武、山口 覚博、坂本 信二郎、堀益 靖、宮本 真太郎、中島 拓、岩本 博志、藤高 一慶、濱田 泰伸、服部 登  
広島大学大学院分子内科学

Nicotinamide phosphoribosyltransferase 阻害剤FK866に対するがん耐性機構の解析

○荻野 暢子<sup>1,2</sup>、佐藤 聡<sup>2</sup>、田沼 靖一<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>東京理科大学 薬学部 遺伝子制御学研究室  
<sup>2</sup>東京理科大学 薬学部 生化学研究室  
<sup>3</sup>東京理科大学 総合研究院 ゲノム創薬科学研究室

ATLL細胞株におけるDNA脱メチル化剤耐性獲得機序の解明

○吉田 奈央<sup>1</sup>、渡邊 達郎<sup>1</sup>、嬉野 博志<sup>1,2</sup>、倉橋 祐樹<sup>1,3</sup>、蒲池 和晴<sup>1,2</sup>、山本 雄大<sup>1</sup>、末岡 榮三郎<sup>4</sup>、木村 晋也<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>佐賀大学 医学部 創薬科学講座  
<sup>2</sup>佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科  
<sup>3</sup>大原薬品工業株式会社  
<sup>4</sup>佐賀大学 医学部 臨床検査医学講座

難治性膀胱癌における細胞内代謝リプログラミングを利用した抗癌剤別耐性獲得機序の解明

○茂田 啓介<sup>1</sup>、菊地 栄次<sup>1,3</sup>、長谷川 政徳<sup>2</sup>、小坂 威雄<sup>1</sup>、宮嶋 哲<sup>2</sup>、大家 基嗣<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室  
<sup>2</sup>東海大学医学部泌尿器科学教室  
<sup>3</sup>聖マリアンナ医科大学腎泌尿器外科学教室

PI3CA変異大腸癌においてperifosineはオキサリプラチン及び5-フルオロウラシル併用での抗腫瘍効果を増強させる

○山本 裕太、椿 正寛、武田 朋也、立石 敬典、西田 升三  
近畿大・薬・薬物治療学

骨髄腫細胞のTAK1の恒常的活性化における内因性PP2A阻害因子 CIP2Aの役割

○清水 宗<sup>1,2</sup>、安倍 正博<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>徳島大学大学院 医歯薬学研究室 口腔顎顔面矯正学分野  
<sup>2</sup>徳島大学大学院 医歯薬学研究室 血液・内分泌代謝内科学分野

アスコルビン酸は骨肉腫細胞へのシスプラチン感受性を増強する

○上田 健、古室 暁義、天野 恭志、岡田 斉  
近畿大学医学部生化学教室

ヒト神経芽腫細胞における環状過酸化物の抗がん活性評価

○戸谷 滉希<sup>1</sup>、荻野 暢子<sup>1,2</sup>、佐藤 聡<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>東京理科大学 薬学部 生化学研究室  
<sup>2</sup>東京理科大学 薬学部 遺伝子制御学研究室

## ポスター6

### 免疫療法・抗体療法

モデレーター

高井 信治 (小野薬品工業株式会社 メディカルアフェアーズ部)

肺癌において細胞障害性抗癌剤が免疫原性細胞死に与える影響についての検討

○香西 博之、三橋 惇志、Nguyen Thi Na、Tania Afroj、米田 浩人、大塚 憲司、軒原 浩、西岡 安彦  
徳島大学大学院医歯薬学研究室呼吸器・膠原病内科学分野

非小細胞肺癌治療に用いられる殺細胞性抗癌剤の中でペメトレキセドはカルレチキュリンを強く誘導する

○古川 里恵<sup>1</sup>、井上 博之<sup>1</sup>、堤 央乃<sup>1</sup>、岡村 晃資<sup>1</sup>、劉 仁鵬<sup>1</sup>、安藤 伸尚<sup>1</sup>、池松 祐樹<sup>1</sup>、岩間 英二<sup>1</sup>、岡本 勇<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>九州大学大学院 胸部疾患研究施設  
<sup>2</sup>九州大学病院 ARO次世代医療センター

転移性腎細胞癌に対するニボルマブ・イピリムマブ併用療法の初期経験

○高橋 正幸、大豆本 圭、布川 朋也、金山 博臣  
徳島大学大学院 医歯薬学研究室 泌尿器科

免疫チェックポイント阻害薬による薬物性肝障害の病理

○常山 幸一  
徳島大学大学院 医歯薬学研究室 疾患病理学分野

大腸がん患者に対する所属リンパ節を用いた細胞療法の有効性の検討

○岡村 和美、中村 祐輔、清谷 一馬  
公益財団法人 がん研究会 がんプレジジョン医療研究センター

### 腫瘍免疫における線維細胞の免疫調節機能の検討

- Tania Afroj<sup>1</sup>、荻野 広和<sup>1</sup>、三橋 惇志<sup>1</sup>、  
米田 浩人<sup>1</sup>、香西 博之<sup>1</sup>、大塚 憲司<sup>1</sup>、軒原 浩<sup>1</sup>、  
安倍 正博<sup>2</sup>、西岡 安彦<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>徳島大学大学院 医歯薬学研究部 呼吸器・膠原病内  
科学分野  
<sup>2</sup>徳島大学大学院 医歯薬学研究部 血液・内分泌代謝  
学分野

### マルチエピソードがんペプチドワクチンの効率的なデザイン方法

- 後藤 理沙、長田 年弘、宮寺 和孝、宇津木 照洋  
大鵬薬品工業株式会社

### 悪性胸膜中皮腫に対するがん特異的抗 podoplanin 抗体chLpMab-23fの*in vitro*における抗腫瘍効果の検討

- 川原 一輝<sup>1</sup>、阿部 真治<sup>1</sup>、加藤 幸成<sup>2</sup>、西岡 安彦<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>徳島大学大学院 医歯薬学研究部 臨床薬学実務教育  
学分野  
<sup>2</sup>東北大学大学院 医学系研究科 抗体創薬研究分野  
<sup>3</sup>徳島大学大学院 医歯薬学研究部 呼吸器・膠原病内  
科学分野

## ポスター7

### 分子標的薬・バイオマーカー

#### モデレーター

田村 友秀 (聖路加国際病院 呼吸器内科)

### 高メチル化大腸がんが抗EGFR抗体薬抵抗性となる分子生物学的メカニズムの探索

- 大内 康太<sup>1,2</sup>、高橋 信<sup>1,2</sup>、沖田 啓<sup>3</sup>、大槻 泰史<sup>2</sup>、  
石岡 千加史<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>東北大学病院 腫瘍内科  
<sup>2</sup>東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野  
<sup>3</sup>大崎市民病院 腫瘍内科

### 非小細胞肺癌に対するEGFR-TKI療法における末梢血中液性因子と治療効果との関係

- 松尾 規和、東 公一  
久留米大学医学部 内科学講座 呼吸器・神経・膠原  
病内科部門

### 非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害剤の予後予測因子の検討

- 近藤 健介、軒原 浩、三橋 惇志、米田 浩人、  
香西 博之、大塚 憲司、西岡 安彦  
徳島大学大学院 医歯薬学研究部 呼吸器・膠原病内  
科学分野

### 非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害剤の治療効果と腸内細菌叢の組成についての検討

- 片山 勇輝、山田 忠明  
京都府立医科大学附属病院 呼吸器内科

### 肺がん患者における免疫チェックポイント阻害薬による間質性肺疾患の発現リスク因子の検討：単施設後ろ向き研究

- 岡田 直人<sup>1</sup>、座間味 義人<sup>1,2</sup>、中馬 真幸<sup>3</sup>、  
合田 光寛<sup>1</sup>、西岡 安彦<sup>4</sup>、石澤 啓介<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>徳島大学病院 薬剤部  
<sup>2</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床薬理学  
<sup>3</sup>徳島大学病院 臨床試験管理センター  
<sup>4</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部 呼吸器・膠原病内  
科学

### 免疫チェックポイント阻害剤誘発心筋炎のリスクファクター探索

- 新村 貴博<sup>1</sup>、座間味 義人<sup>1,2</sup>、福島 主穰<sup>3</sup>、  
岡田 直人<sup>2</sup>、合田 光寛<sup>2</sup>、石澤 有紀<sup>4</sup>、  
石澤 啓介<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野  
<sup>2</sup>徳島大学病院薬剤部  
<sup>3</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部生命薬理学分野  
<sup>4</sup>徳島大学AWAサポートセンター

### 肺腫瘍検出を対象としたcfDNA遺伝子検査検出率に影響を与える因子の検討

- 木村 英晴  
金沢大学附属病院 呼吸器内科

## ポスター8

### がん微小環境・血管新生

#### 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)

### 新規呼吸鎖complex I阻害剤による腫瘍微小環境の調節を介した抗がん剤の創薬研究

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

### B16F10メラノーマ細胞のグルコース飢餓ストレス耐性および転移に対する乳酸によるAkt活性化の関与

- 松尾 泰佑、佐塚 泰之  
岩手医科大学薬学部

### すい臓癌細胞の3D増殖に与える間質細胞の役割

- 立田 大輔<sup>1</sup>、吉田 潤次郎<sup>1</sup>、大石 智一<sup>2</sup>、  
川田 学<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>微生物化学研究所 第1生物活性研究部  
<sup>2</sup>微生物化学研究所 沼津支所

### 腫瘍や癌治療がもたらす破骨細胞分化に及ぼすfebuxostatの効果

- 天真 寛文<sup>1,2</sup>、谷本 幸多朗<sup>1</sup>、清水 宗<sup>1</sup>、  
原田 武志<sup>2</sup>、安倍 正博<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>徳島大学大学院 医歯薬学研究部 口腔顎顔面矯正学  
分野  
<sup>2</sup>徳島大学大学院 医歯薬学研究部 血液・内分泌代謝  
内科学分野

マウス中皮腫細胞株皮下移植モデルにおける細胞障害性抗癌剤の腫瘍関連骨髄由来抑制細胞への影響

○Nguyen Thi Na、三橋 惇志、Tania Afroj、米田 浩人、香西 博之、大塚 憲司、軒原 浩、西岡 安彦  
徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野

血管新生阻害剤TNP-470はヒトがん細胞の血管擬態形成を抑制する

○清水 翔太、川原 遼太、三浦 一輝、清水 史郎  
慶應義塾大学 理工学部 応用化学科

既治療非小細胞肺癌を対象としたドセタキセル+ラムシルマブ併用に関する

多施設共同後方視的検討

○米田 浩人<sup>1</sup>、吉村 彰紘<sup>2</sup>、後東 久嗣<sup>1</sup>、西岡 安彦<sup>1</sup>、山田 忠明<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>徳島大学病院 呼吸器・膠原病内科  
<sup>2</sup>京都府立医科大学付属病院 呼吸器内科

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

○西條 敦郎<sup>1</sup>、香西 博之<sup>2</sup>、後東 久嗣<sup>2</sup>、大塚 憲司<sup>2</sup>、米田 浩人<sup>2</sup>、三橋 惇志<sup>2</sup>、西岡 安彦<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>公立学校共済組合四国中央病院  
<sup>2</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部 呼吸器・膠原病内科学分野

## ポスター9

### 転移・浸潤・がん幹細胞

モデレーター

近藤 英作（新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子細胞病理学分野）

Sorafenibによるマルチキナーゼ阻害での悪性黒色腫での腫瘍増殖・転移抑制効果

○武田 朋也、椿 正寛、源野 秀次、山本 裕太、西田 升三  
近畿大・薬・薬物治療学

PLOD2-インテグリンbeta-1相互作用を標的とするがん浸潤・転移阻害剤の開発

○齋藤 憲、近藤 英作  
新潟大学大学院医歯学総合研究科分子細胞病理学

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

腫瘍増殖・転移抑制効果

○西田 升三、椿 正寛、武田 朋也、源野 秀次、山本 裕太  
近畿大・薬・薬物治療学

乳がん肺高転移株における殺細胞性抗がん剤耐性機構と細胞増殖機構の解明

○林 祐介<sup>1</sup>、中山 淳<sup>1</sup>、仙波 憲太郎<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>早稲田大学大学院 先進理工学研究科 生命医科学専攻  
<sup>2</sup>福島県立医科大学 医産TRセンター

RhoinによるRho阻害に基づくRHAMM及びCXCR4発現抑制を介した転移阻害効果

○源野 秀次、椿 正寛、武田 朋也、山本 裕太、西田 升三  
近畿大・薬・薬物治療学

ALDH1A3は制がん剤処理後の残存胃がん細胞で発現亢進し、増殖と造腫瘍性に寄与する

○馬島 哲夫<sup>1</sup>、川上 隆兵<sup>1,2</sup>、清宮 啓之<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>(公財)がん研・がん化療セ・分子生物治療  
<sup>2</sup>東大院・新領域・メディ

shRNAスクリーニングによる大腸がん幹細胞の新規治療標的分子経路の探索

○森野 峻<sup>1,2</sup>、馬島 哲夫<sup>1</sup>、吉田 稔<sup>3</sup>、清宮 啓之<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>(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  
<sup>2</sup>東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカル情報生命  
<sup>3</sup>理研 環境資源科学研究センター ケミカルゲノミクス

がん関連線維芽細胞由来の液性因子は乳がん幹細胞様細胞の維持に寄与する

○竹内 康人  
金沢大学 がん進展制御研究所 分子病態研究分野  
南町田病院 外科  
東京大学 乳腺内分泌外科  
埼玉医科大学 遺伝子情報制御部門  
国立がん研究センター がん分化制御解析分野  
東京大学 医科学研究所 分子療法分野

受容体型チロシンキナーゼc-KITによる大腸がん幹細胞性の維持

○富澤 文弥<sup>1,2</sup>、張 明奎<sup>1,2</sup>、馬島 哲夫<sup>1</sup>、清宮 啓之<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>公益財団法人がん研究会化学療法センター分子生物治療研究部  
<sup>2</sup>東京大学新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻

## ポスター10

### 新規分子標的

モデレーター

田沼 靖一（東京理科大学 研究推進機構 総合研究院）

新規タンパク質結合阻害型RNR阻害剤TAS1553の創製

○福嶋 浩人  
大鵬薬品工業株式会社 研究本部 トランスレーショナル研究所

口腔悪性末梢神経鞘腫瘍における新規融合遺伝子の同定

○徳善 紀彦、中城 公一、合田 啓之、栗林 伸行、内田 大亮  
愛媛大学大学院医学系研究科口腔顎顔面外科学講座

## FDA承認薬ライブラリーから見出したピタバスタチンの抗腫瘍効果についての機能解析

○村松 智輝<sup>1,2</sup>、稲澤 譲治<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>東京医科歯科大学 難研 分子細胞遺伝

<sup>2</sup>東京医科歯科大学 難研 難病基盤・応用研究プロジェクト室

<sup>3</sup>東京医科歯科大学 疾患バイオリソースセンター

## Statinsはオキサリプラチン誘発末梢神経障害を抑制し、抗腫瘍効果を増強できる

○立石 敬典、椿 正寛、武田 朋也、関 しおり、

西田 升三

近畿大・薬・薬物治療学

## SmgGDSの発現抑制はmTORC1を抑制し悪性中皮腫の増殖を阻止する

○関戸 好孝<sup>1,2</sup>、佐藤 龍洋<sup>1</sup>

<sup>1</sup>愛知県がんセンター 研究所 分子腫瘍学分野

<sup>2</sup>名大院・医・がん分子病因

## ミトコンドリア局在BIG3-PHB2複合体の抑制は骨肉腫細胞の悪性化を阻害する

○土岐 俊一、吉丸 哲郎、相原 仁、松下 洋輔、

片桐 豊雅

徳島大学先端酵素学研究所ゲノム制御学分野

## 神経膠芽腫におけるpapaverineの抗がん作用機構

○佐藤 聡<sup>1</sup>、戸谷 滉希<sup>1</sup>、田沼 靖一<sup>2</sup>

<sup>1</sup>東京理科大学 薬学部 生化学研究室

<sup>2</sup>東京理科大学 総合研究院 ゲノム創薬科学研究室

## 新規治療標的分子イベルメクチン結合タンパク質 (IvBP) を介したWnt/ $\beta$ -catenin経路の阻害

○米澤 穂波<sup>1</sup>、上原 至雅<sup>2</sup>、西谷 直之<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>岩手医科大学大学院 薬学研究科 臨床薬学講座 情報薬科学分野

<sup>2</sup>岩手医科大学 薬学部 臨床薬学講座 情報薬科学分野

## ストレス応答キナーゼp38によるRSK-EphA2 経路の制御機構

○周 越、横山 悟、櫻井 宏明

富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 がん細胞生物学

## ポスター11

### 新規モデル・新規技術

#### モデレーター

筆宝 義隆 (千葉県がんセンター研究所 発がん制御研究部)

#### 数理シミュレーションを用いたEphA2/EGFRが制御する肝がん悪性化シグナルの解明

○室井 敦、越川 直彦

神奈川県立がんセンター臨床研究所

#### ハイブリッドリボソームを用いた大腸がんに対するセラノスティクス

○宮本 英、奥村 真樹、市原 英明、松本 陽子

崇城大学 大学院 工学研究科 応用生命科学専攻

#### 組織学的特徴を維持した淡明細胞型腎細胞癌のPDC (Patient-Derived Cell) の樹立

○福原 弥生、大豆本 圭、布川 朋也、高橋 正幸、

金山 博臣

徳島大学大学院 医歯薬学研究部 泌尿器科学分野

## 甲状腺未分化癌同所移植マウスモデルと小動物用FDG-PET/CTを用いた

### 分子標的治療効果判定法の確立

○青山 万理子<sup>1</sup>、滝沢 宏光<sup>1</sup>、坪井 光弘<sup>1</sup>、丹黒 章<sup>1</sup>

<sup>1</sup>徳島大学大学院 胸部・内分泌・腫瘍外科

<sup>2</sup>徳島大学大学院 臨床腫瘍医療学

## 婦人科がん研究における患者由来オルガノイドの活用

○丸 喜明、筆宝 義隆

千葉県がんセンター研究所 発がん制御研究部

## 進行胆膵がん患者胆汁中腫瘍細胞のオルガノイド培養とその臨床応用

○喜多 絵美里<sup>1,2</sup>、丸 喜明<sup>2</sup>、星 大輔<sup>1,2</sup>、筆宝 義隆<sup>2</sup>

<sup>1</sup>千葉県がんセンター 消化器内科

<sup>2</sup>千葉県がんセンター 発がん制御研究部

## 発育鶏卵を用いた患者由来がんモデルの開発

○宇都 義浩<sup>1</sup>、大豆本 圭<sup>2</sup>、福原 弥生<sup>2</sup>、

上原 久典<sup>3</sup>、金山 博臣<sup>2</sup>

<sup>1</sup>徳島大学大学院社会産業理工学研究部(生物資源産業学域)

<sup>2</sup>徳島大学大学院 医歯薬学研究部 泌尿器科学分野

<sup>3</sup>徳島大学病院 病理部



## 基調講演 1

### プロテアソーム—基礎から応用へ—

鶴尾 隆賞

### がんの進展に関わるエピジェネティクスの解明と創薬への応用

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

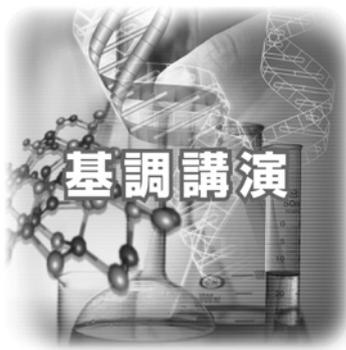
基調講演演者 田中 啓二 ((公財)東京都医学総合研究所)

鶴尾隆賞受賞者 近藤 豊 (名古屋大学 大学院医学系研究科  
腫瘍生物学)

第24回日本がん分子標的治療学会学術集会の基調講演で東京都医学総合研究所の田中啓二理事長、そして、鶴尾隆賞の名古屋大学大学院の近藤豊教授の司会を務めさせていただきました。田中先生の話の初めて聞かせていただいたのは20年以上前にさかのぼります。不要なタンパクをユビキチン化し、プロテアソームで分解する話であったと記憶しています。その後、複雑なプロテアソームの仕組みについては非常に詳細な解析が進んでいます。しかし、他の研究分野と同じで、一歩前に進めば、また、新たな疑問・謎が浮かび上がる状況です。田中先生の数十年間にわたる研究の歴史に聞き入りましたが、プロテアソームが環境ストレスに应答して液-液相分離という現象によって液滴を作って、速やかに生化学反応を起こしていることが紹介され、この分野の研究がさらに奥深い領域へと進んでいると感じました。すでに、多発性骨髄腫に対しては、プロテアソーム阻害剤が治療薬として利用されており、今後も、タンパク質標的を選択してプロテアソームで破壊するような薬剤が開発されるであろうという非常に興味深い話でした。田中啓二先生の研究の歴史は、プロテアソームの研究の歴史と重なると言っても過言ではありません。司会という一等席で田中先生のお話をお伺いすることができて幸いでした。田中先生の今後のさらなる研究の発展ががん治療に貢献することを願っております。

近藤豊先生は、エピジェネティクスの研究を続けておられます。国立がんセンターでは、広橋節雄先生・金井弥栄先生の下でDNAのメチル化を研究され、その後、ヒストンタンパクのメチル化による遺伝子発現制御研究を進展されてこられました。DNAメチル化を制御する低分子化合物がすでにごん治療に利用されていますし、ヒストンのメチル化酵素阻害剤も臨床開発が進んでいます。近藤先生は、長鎖非翻訳RNA (lncRNA) がヒストン修飾タンパクと特定の遺伝子領域を結び付けている興味深い事象を見出されています。これも、特定の遺伝子の働きを低分子化合物で制御する道につながる研究だと考えます。

お二人の研究に共通していることは、基礎研究としては進められていた研究が、今や、がん分子標的治療薬の重要な標的分子研究となり、臨床開発が進められていることです。すぐに目先のことを求める風潮がありますが、基礎研究を積み重ねることの重要性を再認識させていただく素晴らしい講演であったと思います。お二人の先生に改めて会員を代表してお礼を申し上げます。



## 基調講演 2 新規分子標的薬創製への挑戦

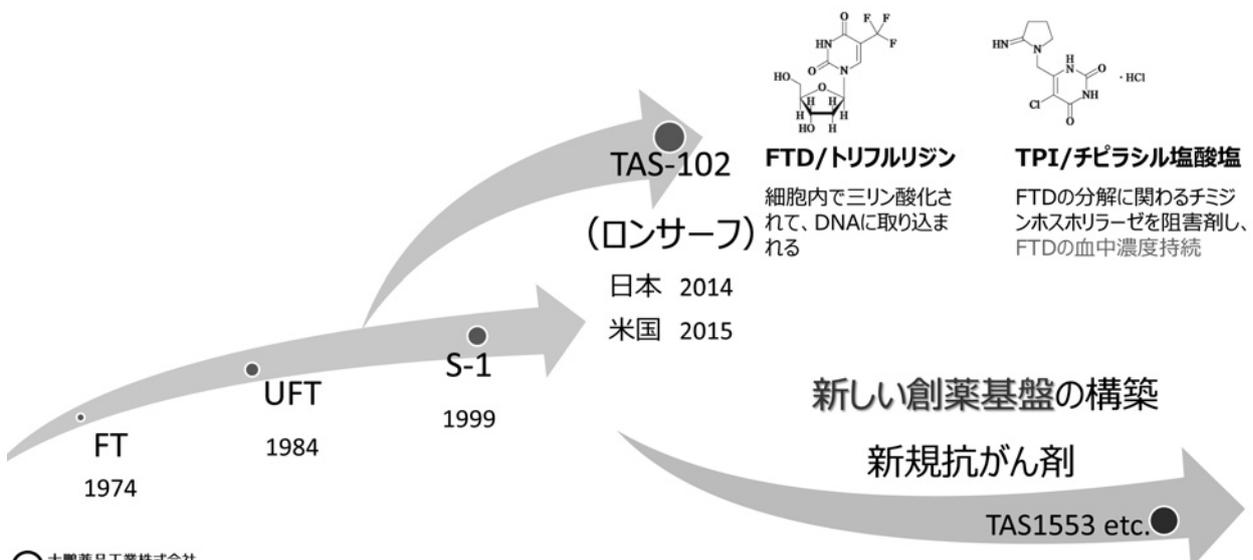
モデレーター 西岡 安彦 (徳島大学大学院医歯薬学研究部  
呼吸器・膠原病内科学分野)

演者 宇津木照洋 (大鵬薬品工業(株)  
研究本部・開発本部・知財部担当)

基調講演2は大鵬薬品工業株式会社研究開発担当常務取締役の宇津木照洋先生から「新規分子標的薬創製への挑戦」と題してご講演いただきました。先生は、徳島大学内科学第三講座(現在の呼吸器・膠原病内科学分野)で博士課程を修了され、米国留学を経て大鵬薬品工業に入社し分子標的治療薬の創薬を開発部門のトップとして進めておられます。本基調講演では、1984年に徳島で始められたアカデミアとしてのがん免疫研究から、1991年より大鵬薬品工業で手掛けておられる分子標的治療薬の創薬の現状まで、ご自身の多彩なご経験を基に、がん分子標的創薬における重要な視点のみならず、多くの研究者が経験する人生の節目における考え方まで、大変示唆に富むお話をいただきました。数ある出会いの中から先生が尊敬するトップリサーチャーや経営者の方々についてもエピソードを交えてご紹介いただき、先生が長

年大切にされてきたことが視聴者に轟々と伝わるようなご講演でした。そしてこれらの成功者に共通するキーワードとしてまとめられた「強い意志・意欲」、「強い熱意」、「よく働く」(ポジティブ思考)、「よく知っている」(専門外も含めて)、「鋭い視点・高い想像力・先見性/予見性」、「良い仲間・優れた仲間」、「協調性」の7つの要素は、改めて研究者としての在り方を考える意味で視聴者の心に響くキーワードとなったように思います。

1991年からは、大鵬薬品工業の創薬部門の一員としてフトラフル→ユーエフティ→ティーエスワン→ロンサーフと代謝拮抗薬で成果を挙げてきた創薬基盤の上に、キナーゼ、GTPase、phosphatase阻害剤などの創薬基盤を新たに構築してこられた経験を、そのバックグラウンドから丁寧に紹介いただきました。そして、キ



ナーゼ阻害薬を代表にstructure-based drug discovery (SBDD) からのリード化合物の創製と自動化を突き詰めたスクリーニング系の構築、システノミクス創薬を用いた差別化創薬など、現在開発が進行中の薬剤であるTAS-115、TAS-116、TAS-120、TAS0612、TAS3681を例にその開発コンセプトと薬効について紹介いただきました。これらの中で、特にリボヌクレオシド二リン酸還元酵素 (RNR) 阻害薬TAS1553の創製は、従来から進めている代謝拮抗薬の流れに新たな創薬基盤を加味して創製された大鵬薬品工業の新たな創薬プラットフォームによる代表的薬剤として大変興味深く感じました。

最後に、先生のご講演で特に印象に残ったお言葉の一つが「連携・提携・協業」です。オリジナリティの重要性はもちろんのことですが、最後のスライドで述べられました創薬の成功には「外部との協業」や「創薬研究者と臨床開発者の協業」が重要であるという見解、講演の途中でお話された「臨床家との協業」の重要性を感じているという点には強く共感を覚えました。本学術集会が目指した「独創的連携から独創的創薬へ」というテーマへの重要な示唆をいただいたような気がしました。

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

## 多様な創薬標的分子に対する創薬が可能





## Year in Review 1 がんイメージングの最前線

モデレーター 矢野 聖二 (金沢大学)

演者 今村 健志 (愛媛大学)

本セッションでは今村教授から最新のイメージング技術が紹介された。まず、動態機能イメージングとして、Tリンパ球ががん細胞を殺傷する動画が紹介された。また、がん組織における血管のin vivoリアルタイム蛍光イメージングの動画が紹介されたが、抗VEGF抗体による新生血管の退縮の様子を示すリアルタイム動画は印象深いものであった。このような同一個体における経時的観察は、個体差が大きい動物実験の結果の正確な把握を可能にするとともに、実験に要する個体数を減らせるという利点もあり、大変有用であると感じた。

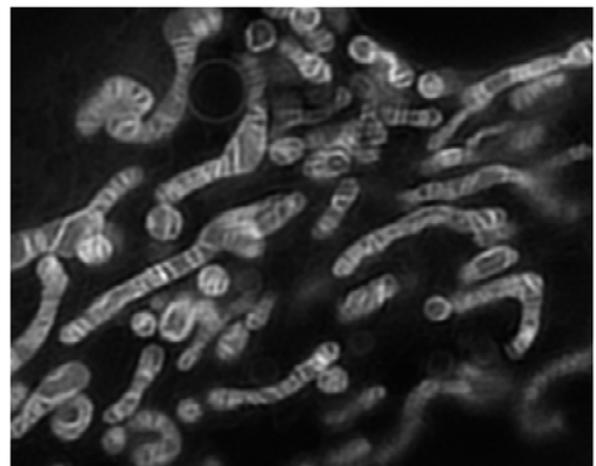
次に、蛍光蛋白質を用いた分子・細胞機能イメージングは、蛋白質の相互作用、酵素・基質結合、ユビキチン化酵素・基質結合、ユビキチン化、シグナル伝達、細胞周期、上皮間葉移行(EMT)の評価など、多くの現象の評価に活用できることが紹介された。

また、2光子励起顕微鏡を用いた生体深部観察の技術が紹介された。エネルギーの高い励起光を当てることで、従来法ではなしえなかった大脳表面から1.5mmの深さまでの観察が可能となっていた。さらに、転移した乳がん細胞モデルにおいて、細胞周期を可視化するFucci法を併用することで、抗がん薬(5-FU)の投与後残存する細胞は主に休止期の細胞であることを示した。理論上想定されている事象を可視化して実証す

ることのインパクトの大きさを実感した。組織透明化の技術も紹介され、全身の全組織において1細胞観察が可能であることや、光シート顕微鏡による観察により、短時間で分解能の高い三次元画像が得られることが示された。

最後に、2014年ノーベル賞を受賞した超解像顕微鏡技術によりミトコンドリアの微細構造や動態がライブで観察できるようになっていることや、Optogenetics(光遺伝学)により光が神経や筋肉を操作する技術が紹介された。

「百聞は一見に如かず」は言い古された言葉であるが、サイエンスにおけるイメージング(可視化)の重要性とそれを可能にする技術の進歩をご教示いただいた30分間であった。



超解像顕微鏡を用いた  
ミトコンドリアのライブイメージング



## Year in Review 2

### がん幹細胞を標的とした治療戦略

モデレーター 高橋 俊二 ((公財) がん研究会がん研有明病院  
総合腫瘍科)

演 者 後藤 典子 (金沢大学がん進展制御研究所)

後藤先生にはがん幹細胞について、現在明らかになっているエビデンスをレビューし、そしてがん幹細胞を標的とした治療戦略について、ご自身のデータを含めてお話しいただいた。

伝統的にはがん組織は均一で増殖能の高い細胞の集団だと考えられていたが、実際にはがん組織でも細胞のヒエラルキーが存在し、がん幹細胞が存在することが明らかになってきた。まず、1997年急性骨髄性白血病からCD34+CD38-で分画される白血病集団にがん幹細胞が含まれていることが報告された。続いて2003年に固形がんでは初めて、乳がんのがん幹細胞がCD44+CD24-/lowの分画に濃縮することが報告された。また、がん幹細胞は多様性が高く多くのサブクローンが存在し、更に従来型の抗がん剤や放射線治療、分子標的薬に対しても抵抗性を示すため、再発の主な原因であることもわかってきた。一方、がん幹細胞には骨髄細胞と同様にニッチが存在し、血管内皮細胞、がん関連線維芽細胞(CAF)、種々の免疫細胞との相互作用によってがん細胞の脱分化、幹細胞の維持・複製、血管新生、免疫逃避等を引き起こしており、がん幹細胞・ニッチを標的とした治療の開発が非常に重要な事が述べられた。

具体的な開発戦略としては、幹細胞の維持に重要なシグナルと考えられているnotchシグナル、wntシグナル、hedgehogシグナルの概要とその阻害剤の開発、幹細胞を標的とした樹状細胞ワクチンの開発、あるいは幹細胞を標的としたantibody-drug conjugate、CAR-T細胞の開発

が紹介された。

最後に演者が行っている研究について、Methylenetetrahydrofolate Dehydrogenase 2 (MTHFD2) ががん細胞の増殖、がん幹細胞の維持に重要で有り、その特異的阻害剤が開発中で、マウス乳がんモデルにおいて腫瘍増殖を抑制することが提示された。

がん幹細胞の概念、重要性からがん幹細胞を標的とした治療の現状について大変わかりやすくまとめて概説いただき、大変有用な講演でした。



## Year in Review 3 がん分子標的治療薬耐性

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)  
演 者 山田 忠明 (京都府立医科大学大学院医学研究科  
呼吸器内科学)

本Year in Reviewでは、京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学の山田忠明先生に、肺がんの最近の知見の中で、がん分子標的のトピックスと、分子標的治療薬への耐性に関わる新たな機構に関する報告とその耐性を克服する試みに関してオーバービューしていただいた。

最近の肺がん分子標的に関するトピックスとして取り上げられたのが、2020年6月にJTO誌に報告された (JTO, 15: 948-961, 2020)、NGSを用いた網羅的なゲノム解析により新たな標的となりうるがん遺伝子・遺伝子変異が多数同定されたという報告であった。特に、CD74分子と融合したNRG2遺伝子が世界で初めて報告されており、既報のファミリータンパク質であるNRG1融合タンパク質の異常な増殖シグナルを阻害する薬剤開発が進んでいることから、NRG2融合遺伝子産物を標的にした薬剤開発も進むことが期待される。またKIF5BやCCDC6などのパートナー遺伝子と融合したRET融合遺伝子産物に対して、近年多くのRET阻害薬 (Selpercatinib (LOXO-292) やPralsetinib (BLU-667) など) の臨床試験が行われ極めて高い奏成功率を示していることから、既に薬事承認されているcabozantinibやvandetanibに比べても特異性の高いこれら薬剤も肺がんをはじめとするRET融合遺伝子陽性がんに対してPFSの延長が期待できると紹介された。また、EGFR変異の肺がんにおける治療薬耐性にも関わるHGF-Met経路のMetは、EGFR変異に関わらずMet変異自体がdriver変異として働くことが知られている。この中でもexon 14のsplicing部位の異常により生じるエクソン14スキ

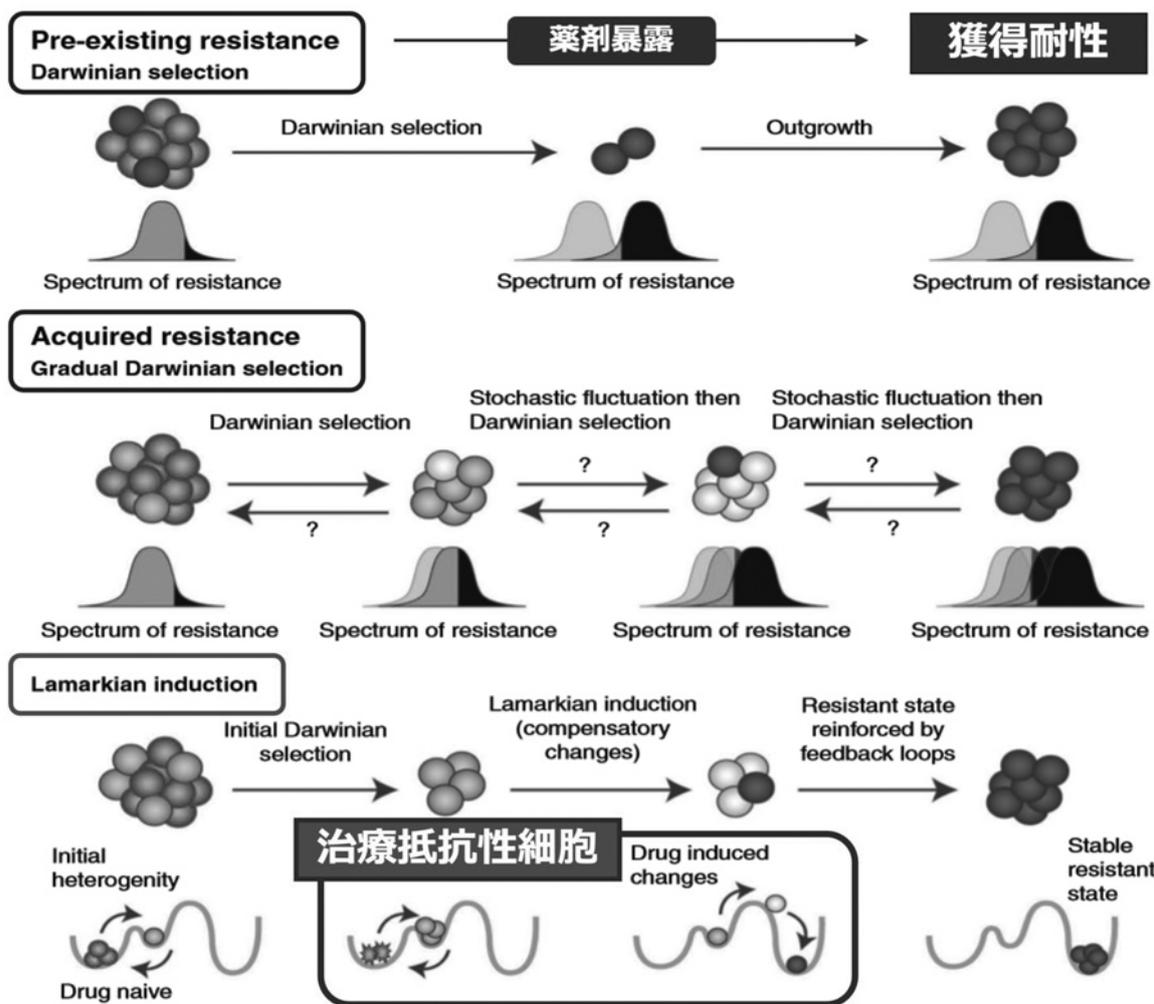
ッピング変異は肺腺がんの約4%に認められ、この変異はMetのユビキチン化に関わるE3ユビキチンリガーゼであるCBLの結合サイトがなくなることにより分解が減少することで過剰発現と同様なシグナル増強状態になることが知られている。こうしたエクソン14スキッピング変異を持つ肺がんに対してはALK阻害薬として知られるCrizotinibにより腫瘍が縮小することが知られているが、新たなMet特異的薬剤としてCapmatinib、Tepotinibが臨床開発されており、これら薬剤の高い奏成功率に注目が集まっていると紹介された。

次に、肺がん分子標的薬の獲得耐性に関して概論の説明が行われた。腫瘍内の空間的に異なる部位 (転移巣を含む) の遺伝子発現変化を検討することにより作製された進化系統樹の解析により明らかになった腫瘍内ヘテロ不均一性 (intratumor heterogeneity) が、がん分子標的薬といった選択圧により適者 (耐性化細胞) が生き残ると報告されているが (NEJM, 366: 883-892, 2012)、その生き残りにはいわゆるもともと腫瘍内に存在していたpre-existing resistance cloneがDarwinian selectionにより選択されている可能性がある。そうした機構だけではなく、実際には確率的変動により生じたパーシスターの更なる耐性化にDarwinian selectionが組み合わさることで徐々に獲得耐性が生じるというGradual Darwinian selectionの可能性も示唆されているだけでなく、キリンの首が長くなったことを説明する説として知られる用不用説 (Lamarckian induction) に基づき不可逆的に耐

性が生じている可能性も紹介されていた（図1：Br. J. Cancer, 122: 465-472, 2020）。

日本人の肺がんの約20%はEGFR変異を原因としており、その変異EGFRを標的とした薬剤は既に5種類薬事承認されている。特に2015年に承認されたosimertinibが有効である。しかし、一部のがん細胞が抵抗性細胞として生き残って数年後に再発することが問題になっているが、山田先生と金沢大学の矢野先生のグループより、osimertinib曝露後に生き残るAXL高発現のパーシスターの解析により、osimertinibによるSPRY4を介したAXLの活性抑制機構が外れてAXLからの代替シグナルにより耐性化している

との報告されている（Nat. Commun, 10: 259, 2019）。さらに、AXL低発現のEGFR変異陽性肺がんにおいての報告が同グループより最近報告され、FOXA1を介したIGF-1R転写促進に伴うIGF-1Rからの生存シグナルがEGFR阻害剤への耐性化に参与していること、IGF-1R阻害剤との短期間の併用によりAXL低発現EGFR変異陽性肺がんに根治が見込めることが紹介された（図2：Nat. Commun, 11: 4607, 2020）。Osimertinib耐性化の機構に関しては、AuroraA-TPX2 complexの関与も近年報告されている（Nat. Med., 25: 111-118, 2019）。

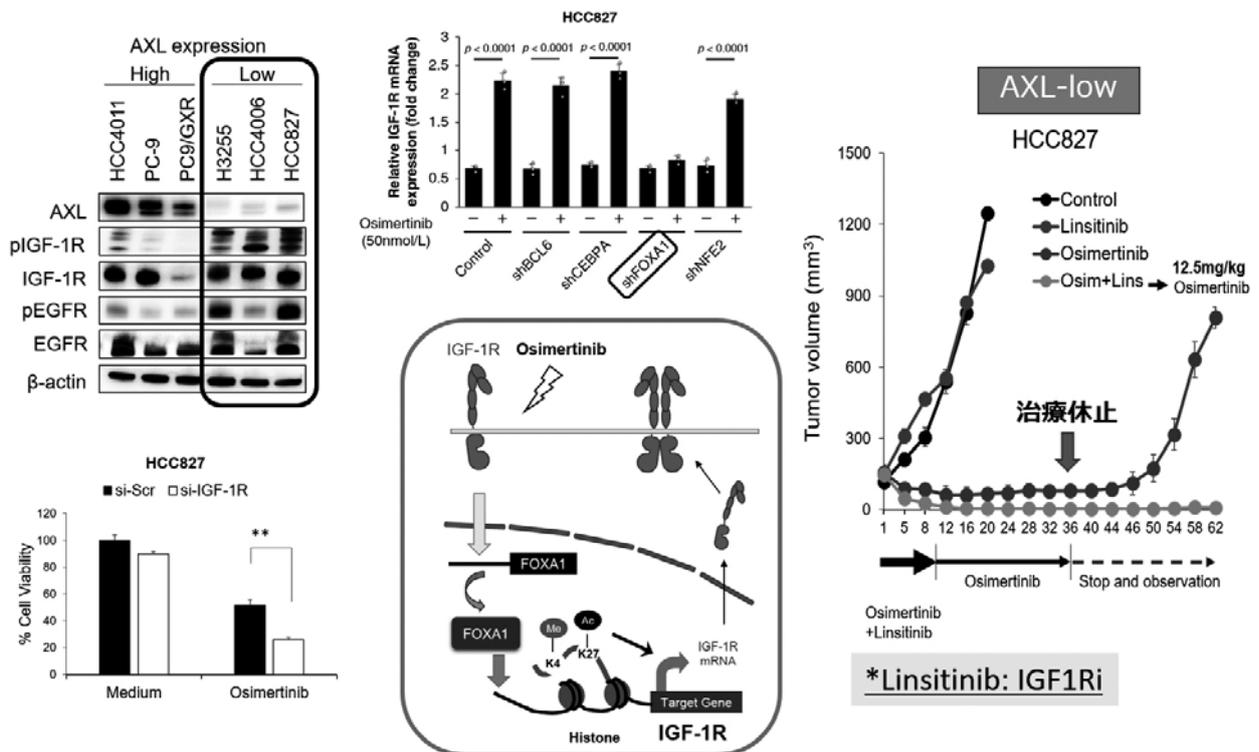


Br J Cancer. 2020, 122(4):465-472

図1 がん分子標的薬の薬剤耐性獲得の経過

EGFR阻害薬をはじめとして、肺がん治療薬の進展は近年目覚ましいが、一方でこうした新規薬剤のどれもが治療薬耐性の問題にさらされている。さらには、こうした治療薬耐性化に関わる分子機構が多岐にわたっていることが数々の報告で明らかになるにつれ、根治を目指した肺がん治療の難しさが明らかになっている。一方でこれまでの肺がん治療を振り返ると、10数年

前には予想もできなかった生存率の劇的な延長が新規薬剤の開発により達成されている。こうした事実を踏まえると、山田先生が紹介された現在進められている耐性化の分子機構解明が、耐性を生じない全く新しいコンセプトの治療薬への開発へとさらに展開していくものと期待したい。



Wang R, Yamada T, Yano S, et al. Nat Commun. 2020;11:4607.

図2 AXL低発現EGFR肺がん細胞に対するFOXA1-IGF-1Rシグナル阻害は根治的効果が期待される



## Year in Review 4 がんにおけるエピゲノム制御と創薬

モデレーター 長田 裕之 (理化学研究所)

演者 北林 一生 (国立がん研究センター)

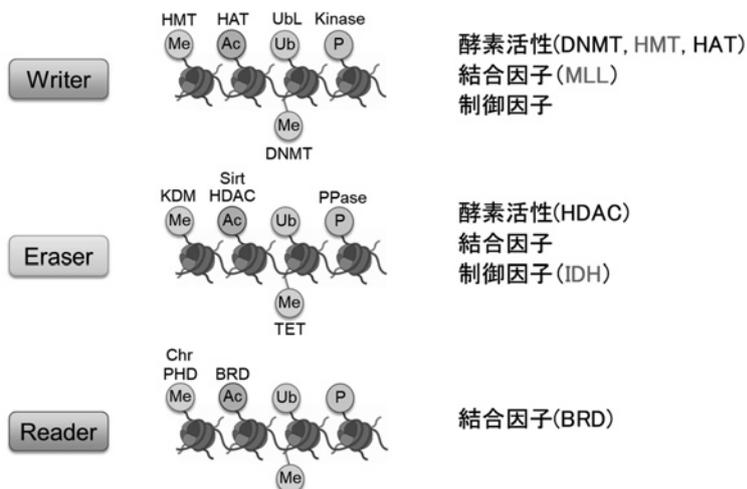
がん細胞では、遺伝子配列そのものに変異が生じるジェネティックな遺伝子異常に加えて、遺伝子配列には変異がないが、DNAのメチル化や、ヒストン修飾の変異など様々なエピジェネティックな異常が生じていることが知られている。我が国では、エピジェネティック制御薬である、DNAメチル転移酵素阻害剤のアザシチジン (商品名Vidaza) とポリノスタット (化合物名SAHA、商品名Zolinza) が2011年に薬価収載されており、アザシチジンは骨髄異形成症候群 (MDS) と急性骨髄性白血病 (AML) に、ポリノスタットは皮膚T細胞性リンパ腫 (CTCL) の治療に用いられている。

今回、エピジェネティクス研究のフロントランナーである北林一生先生に、エピジェネティクスを分子標的とした新薬開発に関するYear in Reviewをお願いした。北林先生は、国内製薬企業との共同研究を通じて、エピジェネティック制

御薬剤の開発・前臨床試験・臨床試験を行っているので、その研究成果を発表された。

エピジェネティクスに関連する酵素群は、WRITER, ERAZER, READERの3つにグループ分けできるが、今回の発表では、WRITERであるヒストンメチル化酵素 (EZH1/2)、ヒストンメチル化酵素の結合因子 (MLL)、ERAZERである変異型イソクエン酸脱水素酵素 (IDH1) に関する基礎研究と分子標的治療薬開発の現状が報告された。

急性骨髄性白血病(AML)などの血液がんの予後が悪い一因は、がん細胞を再生する能力をもつ「がん幹細胞」が治療後も残存するためと考えられている。そのため、「がん幹細胞」を根絶することが血液がんの根治には重要である。北林先生らは、「がん幹細胞」の維持に必須な酵素としてEZH1/2を発見し、両酵素を共に阻害することで、「がん幹細胞」を根絶、治療抵抗



エピジェネティクス制御と分子標的

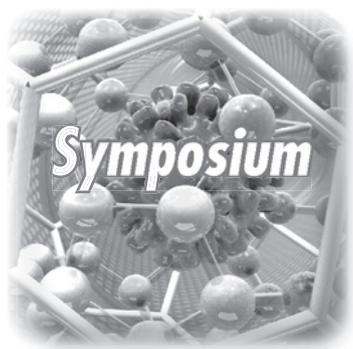
性を打破し、再発を抑制することが可能と考えた。北林先生らは、第一三共（株）が開発したEZH1とEZH2の両方を阻害できるdual inhibitor DS-3201（一般名valemetostat）およびその類縁体を用いた共同研究により、DS-3201が静止期にあるAML幹細胞を効果的に細胞周期へ押し出し、その幹細胞性を失わせ白血病発症を抑制する事を明らかとした。DS-3201の成人T細胞白血病リンパ腫（adult T-cell leukemia-lymphoma, ATL）に対する第二相臨床試験、非ホジキンリンパ腫及び急性骨髄性白血病に対する第一相臨床試験などが開始されており、さらに多発性骨髄腫や大腸がんにも高い抗腫瘍効果があることを見出しているため、これらの疾患への適応拡大の可能性もある。

北林先生らは、AMLや急性リンパ性白血病では染色体転座によりMLL変異体タンパク質（MLL融合タンパク質）が産生されMENINなど様々なタンパク質と結合し、遺伝子を異常に活性化することで細胞をがん化すること、すなわち、異常なMLL融合タンパク質は、ヒストンのメチル化などのエピゲノム異常を誘導し、白血病が発症することを明らかにしていた。この知見に基づいて、MLL融合タンパク質とMENINとの複合体形成および下流遺伝子の発現を抑制する治療法を開発した。すなわち、MLL変異体タンパク質の複合体形成を阻害する薬剤（MI-2-2）と、それに協調的に働くメチル化転移酵素であるDOT1Lの酵素活性を阻害する薬剤（EPZ-5676）を併用することで、高い抗腫瘍効果が得られることを報告した。

IDH変異体は、がん特異的な酵素活性を獲得し、 $\alpha$ -ケトグルタル酸からがん代謝物2-ヒドロキシグルタル酸を産生する。北林先生らは、白血病モデルマウスを用いて、IDH変異体が白血病幹細胞の維持に必須であることを明らかにした。変異型IDHはAMLにおいてはがん幹細胞性の維持に必須な因子であり、エピゲノム変化、代謝変化を引き起こすことで発がんに関わっていると考えられている。北林先生らは、第一三共（株）が開発した変異型IDH1選択的阻害剤（DS-

1001）およびその類縁体を用いた共同研究により、DS-1001がAMLや悪性神経膠腫に対してin vitro/in vivoで抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。DS-1001は悪性神経膠腫に対する第二相臨床試験が実施されている。

北林先生は、しっかりした腫瘍生物学の基礎研究に基づき、重要ながん関連酵素を標的として、その阻害剤を国内製薬企業との共同研究で開発し、新規分子標的薬の臨床試験まで行っている。日本発の、エピジェネティクス制御薬剤が臨床現場で使用される日が近いと感じた。



## シンポジウム 1 ケミカルバイオロジーの新展開と創薬

モデレーター 内藤 幹彦 (東京大学薬学系研究科  
タンパク質分解創薬社会連携講座)  
永瀬 浩喜 (千葉県がんセンター研究所)

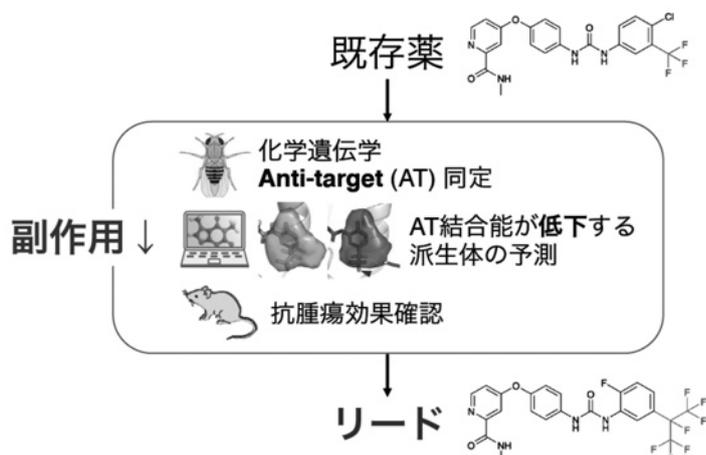
徳島大学西岡安彦学術集会会長の「次世代のがん分子標的治療を探る～独創的連携～独創的創薬へ～」のメインテーマの最初のシンポジウムとして、まさに独創的な国際連携や異分野連携による独創的な創薬の展開を常に感じる非常に興味深い5つの演題の発表を頂いた。本学会初のハイブリッド開催での最初のシンポジウムであり、果たしてどのような展開になるかと内心不安に感じていた中、徳島会場に参加いただいたほとんどの先生方とウェッブ参加も多数得られ活発な議論がなされた。

一題目の北海道大学遺伝子病制御研究所の園下将大博士は、ショウジョウバエの表現型解析を利用したスクリーニング基盤について発表した。ショウジョウバエでは非常に多くの変異系統や様々な遺伝子の組織特異的発現系が研究基盤として既に整備されている。またこれら変異

体の表現型を観察することによって、化合物の活性を肉眼で簡便に判定することができる。園下博士は変異型RETキナーゼを発現させたショウジョウバエの甲状腺髄質がんモデルで阻害剤スクリーニングを行い、阻害剤なしではすべてのハエが成虫になれない条件でソラフェニブ等のキナーゼ阻害剤を与えると成虫に育つハエが現れることを示した。さらにキナーゼ阻害剤のポリファーマコロジーに対して、各種キナーゼの変異系統を交配する遺伝学的スクリーニングにより、キナーゼ阻害剤の標的タンパク質を新たに同定できることを示した。ショウジョウバエを利用したスクリーニング系は安価で迅速であり、化学的遺伝学的手法を組み合わせたこのような実験系は、新たな標的の同定や阻害剤探索においてパワフルなツールとなる可能性が考えられる。



北海道大学 遺伝子病制御研究所 がん制御学分野  
園下 将大 Masahiro Sonoshita, PhD.



Sonoshita et al. *Curr Top Dev Biol* 2017  
Sonoshita et al. *Nat Chem Biol* 2018  
Ung\*, Sonoshita\* et al. *PLoS Comput Biol* 2019

図1 個体を使用した新規がん治療薬の創出基盤

二題目の信州大学農学部の喜井勲博士は、タンパク質のフォールディング過程で標的タンパク質に結合してそのフォールディングを阻害するという新しい概念の阻害剤開発について発表した。前演者の園下博士の講演でも触れられたが、一つの薬物が複数の標的に作用するというポリファーマコロジーは低分子化合物では避けにくい問題であり、特にキナーゼのATP結合ポケットは相互に類似した構造を持つため選択性の高いキナーゼ阻害剤を取得することは難しい。喜井博士は、DYRK1Aのフォールディング過程にある未熟な酵素と成熟型酵素が示すキナーゼ活性を区別するスクリーニング系を構築し、前者のキナーゼ活性を選択的に阻害する化合物FINDYを取得した。

FINDYはDYRK1Aのフォールディング過程で一過的に存在する中間体構造に結合してそのフォールディングを阻害し、DYRK1Aの分解を誘導した。この阻害剤の重要な点は近縁のキナーゼに対して全く阻害活性を示さず、DYRK1Aに対して極めて高い選択性を示すことである。タンパク質のフォールディング中間体は、選択性の高い低分子阻害剤を開発するための新たな標的となる可能性が考えられる。

三題目の東京大学理学系研究科の菅裕明博士は、環状ペプチドを利用した中分子創薬について最近の研究成果を発表した。独自に開発した人工RNA酵素フレキシザイム、無細胞リボソーム翻訳系、さらにはmRNAディスプレイを組み

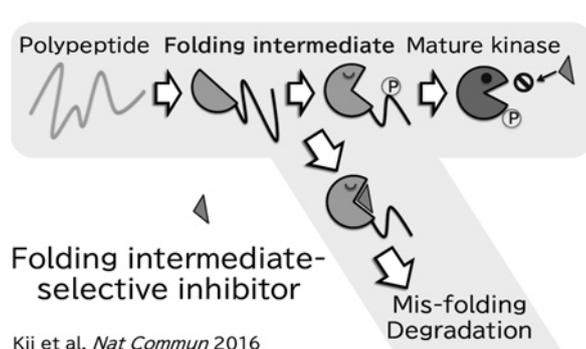


図2 An inhibitor targeting the folding intermediate of the kinase DYRK1A

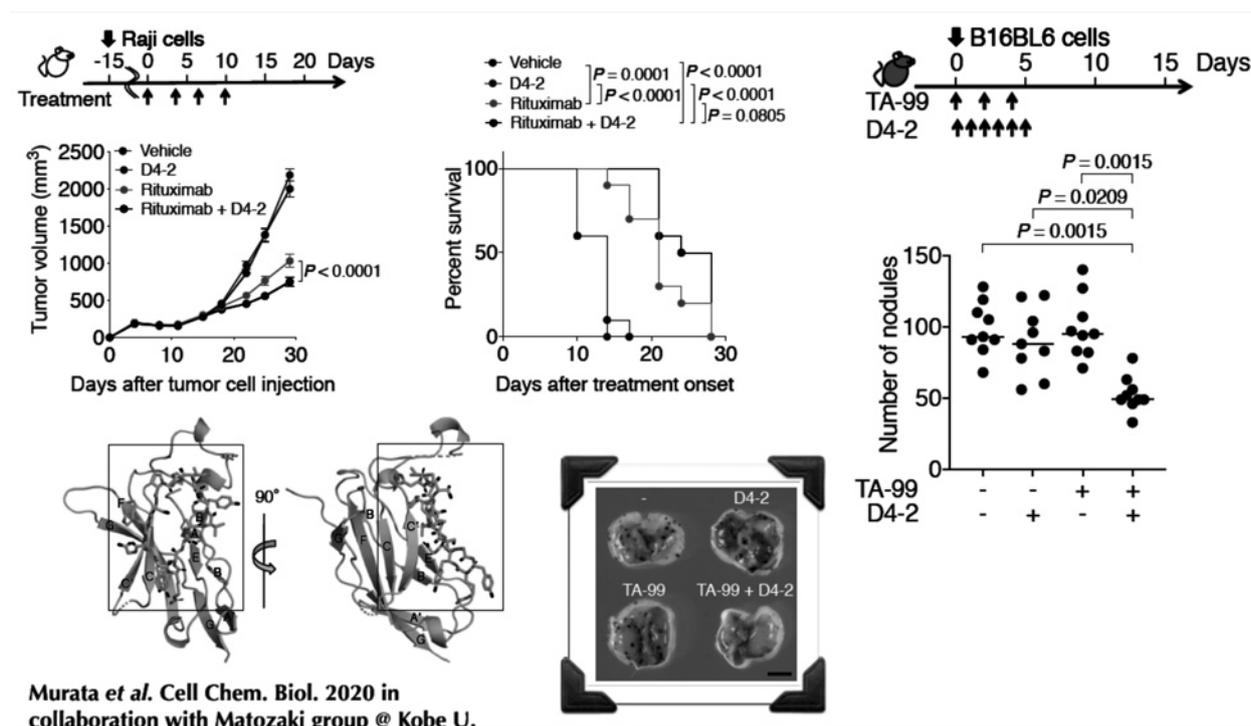


図3 抗体医薬の抗癌作用を高める特殊環状ペプチド

合わせて構築されたRaPIDシステムは、 $10^{12}$ ~ $10^{13}$ 種類のライブラリーから生理活性の高い特殊環状ペプチドを迅速かつ確実に発見できるシステムである。このシステムを利用してGTP結合型のG12D変異K-Rasタンパク質に選択的に結合する阻害ペプチドKD2を開発した。KD2はG12D変異K-Ras に大きな構造変化を起こし、Rafとの結合を阻害することが明らかになった。菅博士はさらに環状ペプチドを抗体のFcに結合したNeoBiologics技術を紹介した。この方法ではbi-specificにとどまらず4重特異性をもつ人工抗体を開発することができ、様々な応用の可能性が考えられる。

四題目の徳島大学先端酵素学研究所の片桐豊雅博士は、乳がん内分泌療法耐性の克服を目指した新たな治療標的薬剤について霊長類での非臨床研究成果を含めて発表した。新たな治療標的としてがん抑制因子PHB2に着目し、がん特異的足場蛋白質BIG3がPHB2と結合しPHB2を抑制することを明らかにし、このタンパク-タンパク相互作用（PPI）を阻害する生体内長期安定性を

有する分子内架橋型ペプチドstERAP を開発した。stERAPはPHB2のセリン39の再リン酸化を促し、PHB2を再活性化、エストロゲン・HER2シグナルを抑制、非臨床での腫瘍増殖抑制、霊長類での安全性を確認している。内分泌治療に耐性となった乳がん症例にも効果が期待され、臨床試験への導出が待たれる。

五題目の新潟大学大学院医歯学総合研究科の近藤英作博士は、膵がん（PDAC）への薬物送達システム（DDS）の輸送体（キャリア）となる特殊ペプチドをもちいた新規抗膵がん剤（antiPDAC PDC：peptide-drug conjugate）の創薬開発について発表した。mRNAディスプレイ・ライブラリーからペプチドmRNA/cDNAキメラ分子を合成、膵臓がん細胞特異的な吸収性を示すホーミングペプチドを同定した。このホーミングペプチドは、2から3kDの分子量で迅速に標的細胞に到達でき比較的安価に合成できる点で、抗体によるADC(antibody-drug conjugate)とは異なる特性を有し、間質の多い膵がんにおいても標的PDAC細胞への吸収が確認された。生

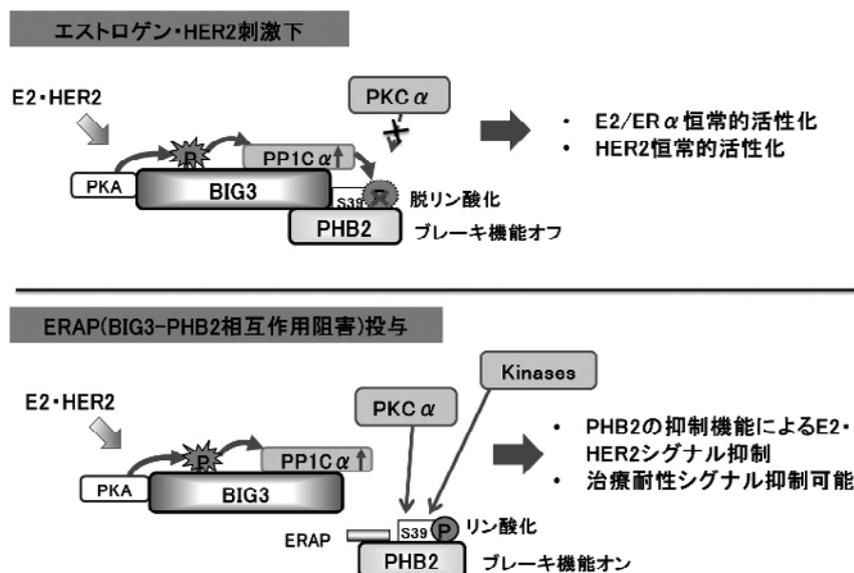


図4 BIG3-PHB2相互作用阻害剤は乳がん治療耐性を克服できる

体内分解やアレルギー性等の問題も生じる可能性があるものの、がん細胞特異的に効率的にリリースするリンカーと生体安定性、腫瘍細胞特異的毒性を有するペイロードを用いることで、注目を集めるADCに追随する様々な細胞標的に対する創薬開発に結び付く可能性が期待された。

本シンポジウムでは、新たな生体アッセイ系による創薬、アンドラッグブルな蛋白標的に対する新たな解決法、中分子創薬における安定性ペプチド創薬、そして標的細胞特異的吸収ペプチドとこれまでの低分子や高分子薬、核酸医薬では解決が困難と考えられていた創薬開発上の問題点に対しその打破の可能性を示唆する多彩な非常に密度の濃い研究発表を頂いた。

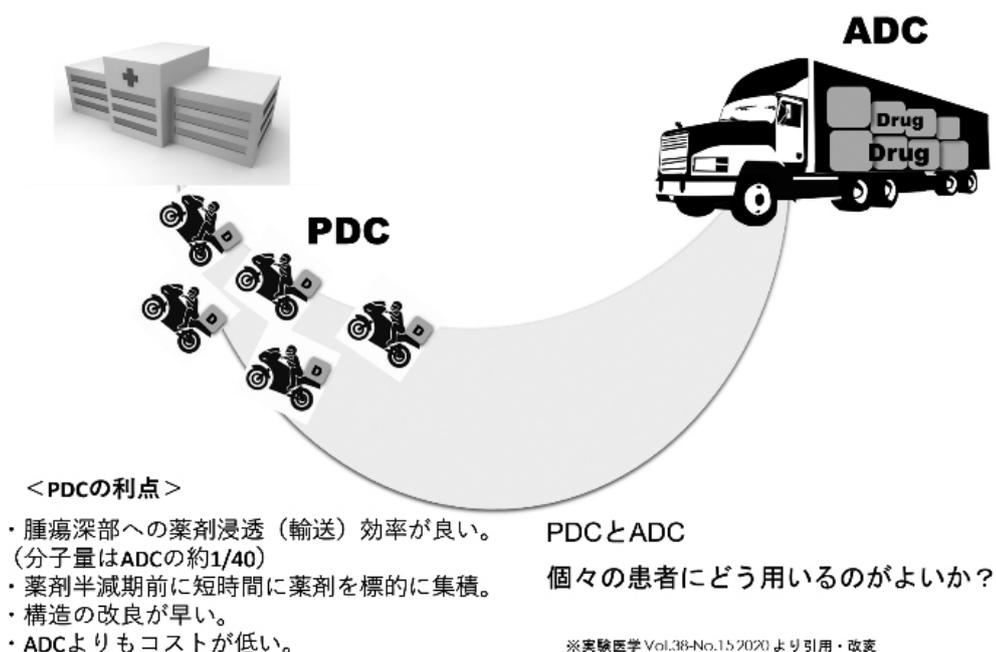
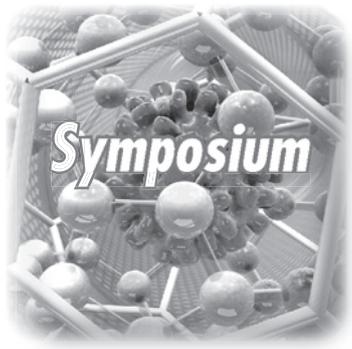


図5



## シンポジウム 2 次世代がん免疫療法を耐性・ バイオマーカー研究から考える

モデレーター 松井 順二（エーザイ株式会社）

西岡 安彦（徳島大学大学院医歯薬学研究部）

2014年の抗PD-1抗体の悪性黒色腫での保険適用を皮切りに、免疫細胞の働きを抑制する「免疫チェックポイント」を標的とした薬剤が、様々ながん腫で医薬品認可を取得し、臨床現場では免疫チェックポイント阻害薬ががん治療の新たな標準療法として使用され、がん治療にパラダイムシフトをもたらしている。一方で、がん免疫療法への大きな期待とは裏腹に、単剤での著効を示す患者は限定的であり、一般的には20-40%の著効率を示すに留まっている。さらには、持続的な効果が見られないケースも散見されており、免疫チェックポイント阻害剤の耐性メカニズムの解明やバイオマーカーの同定は喫緊の課題となっている。本シンポジウムにおいては、この分野の最前線で活躍される5人のシンポジストを招聘し、次世代がん免疫療法について、耐性・バイオマーカー研究の視点から最新の研究成果を交えて講演を頂いた。

大阪大学大学院医学系研究科の小山正平博士はがん微小環境から見た免疫療法耐性化機序についての解析結果を紹介した。チェックポイント阻害剤の感受性に関するマーカーとして腫瘍遺伝子変異に伴う非自己抗原の発現頻度増加や活性化T細胞の腫瘍への集積が感受性規定因子として報告されている。一方で、昨今の研究成果から非小細胞肺癌においては、感受性規定因子と併存するB2Mの欠失による抗原提示の喪失や、JAK1またはJAK2の変異によるインターフェロン応答の低下が耐性機構として存在していた。さらにはSTK11/LKB1の不活性化変異による好中球浸潤を介したT細胞の抑制機構もその耐

性のメカニズムであることがトランスジェニックマウスモデルを用いた検証実験により示唆された。グリオブラストーマでは、耐性機構の一つである腫瘍浸潤T細胞の減少が起きる要因として、スフィンゴシン-1-リン酸化シグナル経路（S1P-S1P1）の発現低下による不活性化を起因とした骨髄中T細胞の末梢血への流出阻害が一因であることが実験的に検証され、これらを解除することが免疫チェックポイント阻害剤の感受性改善につながる可能性を提言された。

がん化学療法センターの片山量平博士は抗PD-L1抗体に対する耐性メカニズム機構を、IRB認可プロトコルの下、抗PD-L1抗体奏功後に獲得耐性となった症例の解析により検討した。その結果、PD-L1の膜貫通領域がコードされるExon5のスキッピングによる分泌型PD-L1スプライスバリエーションの存在が明らかとなった。17症例のうち、4例で分泌PD-L1バリエーションが検出された。この分泌型PD-L1バリエーションは非臨床研究から抗PD-L1のデコイとして作用し、抗PD-L1抗体の耐性に寄与することが証明された。一方で、分泌型PD-L1バリエーション出現による抗PD-L1の治療耐性は抗PD-1抗体によって克服されうることも明らかとなった。さらに抗腫瘍免疫を獲得したメモリーマウスに生着した細胞株の解析から進めている最新の耐性研究についても紹介いただいた。

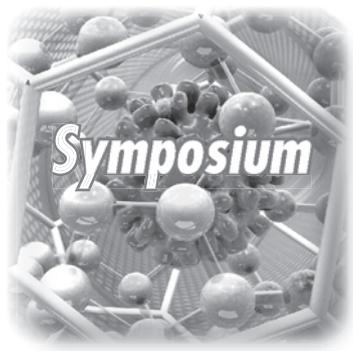
愛知県がんセンター研究所の松下博和博士はT細胞に認識されるがん抗原（ネオアンチゲン）を標的としたがんワクチン療法の開発に向けた取り組みを紹介した。これまでは患者固有の抗原の同定は困難であったが、次世代シーケン

サー技術を用いた患者固有のネオアンチゲンを予測する研究が実現可能となってきた。肺がんの手術切除検体を用いて、患者個人から抽出した腫瘍を、次世代シーケンサー解析のAIによるネオアンチゲン予測と、同患者から分離した腫瘍特異的リンパ球を用いた検討を融合させることで、ネオアンチゲンを標的とする新たながんワクチン療法の開発が進展している。AIでの高い精度のネオアンチゲン予測と今後の個別化がんワクチンへの応用を期待したい。

千葉県がんセンター研究所の富樫庸介博士は制御性T細胞の免疫チェックポイント阻害剤への耐性化機構を発表した。制御性T細胞は一般的には末梢血では5%程度しか存在しないが、腫瘍局所においては20%以上存在する場合も報告されており、免疫チェックポイント阻害剤の予後不良因子として報告されている。EGFR変異肺癌やRhoA変異胃がんでの解析において、ケモカインや代謝パスウェイ、特に脂肪酸代謝の変化により制御性T細胞が活性化され抗PD-1抗体耐性となるメカニズムを解明し、関連するPI3K経路の阻害による耐性克服を報告した。この結果は、ドライバー遺伝子は腫瘍細胞の増殖や生存に関与するのみならず、制御性T細胞を活性化させることで積極的に免疫からの逃避機構を構築していることを示したものである。また抗PD-1抗体により腫瘍浸潤PD-1陽性制御性T細胞が活性化され、急速な腫瘍増大につながっている可能性が示唆された。

東京理科大学生命医科学研究所の上羽悟史博士から抗原特異的なT細胞応答をTCRレパトア解析技術にて臨床応用する免疫モニタリング手法が提案された。がんマウス臓器間解析や消化器がん患者での抗CD4抗体、抗PD-1抗体のTCRレパトア解析により、T細胞のクローナリティーの多寡ならびに変化がそれぞれの治療薬に応じた治療応答の予測や早期診断マーカーとなる可能性について提示した。

以上、5名の最先端の研究をされている先生方にご登壇いただき、現在の免疫療法の課題や今後の展望についてご講演いただいた。免疫チェックポイント阻害剤の耐性メカニズムを解除することを期待した臨床試験や、バイオマーカーをベースとした個別化医療に向けた研究等、現在、1,000を超える免疫チェックポイント阻害剤をベースとした臨床試験が実施されている。また、本シンポジウムでも議論されたように包括的な解析システムやAI等を用いた技術の進展に従い明らかとなった耐性メカニズムやバイオマーカー研究が、次世代の免疫療法へと応用されていくことを期待したい。



## シンポジウム 3 ビッグデータ時代のAI創薬の未来

モデレーター 川田 学 (公益財団法人微生物化学研究会  
微生物化学研究所)

吉野 孝之 (国立研究開発法人国立がん研究センター  
東病院消化管内科)

本シンポジウムでは、ビッグデータ時代のAI創薬に取り組む4名のアカデミアのフロントランナーにご登壇いただき、現在抱えている問題点や今後の発展性について発表いただいた。

### 1. 横断的オミクス解析で迫る疾患病態解明とゲノム創薬 (図1)

岡田随象博士の発表サマリーを下記に示す。

深層学習の人工知能 (AI) 技術における深層学習の技術変革が著しく、従来は困難であった問題の解決を生命科学の広い分野で達成している。ヒトゲノムデータに対する機械学習の応用に注目が集まっているが、ヒトゲノム解析では、集団ゲノムデータへの機械学習 → 参照ゲノム配列への深層学習へと進化するも、集団ゲノムデータへの深層学習が今だ課題である。集団ゲノムデータ行列への深層学習の適用は、高精度予測能を要する個別化医療実装に必須と期待

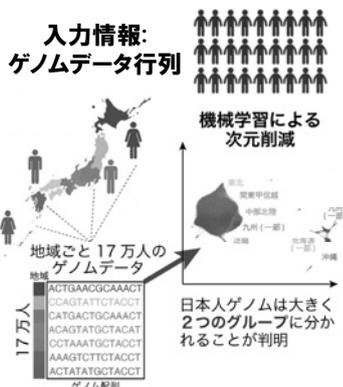
されるが、有効なフレームワークの構築は道半ばである。我が国では、ヒトゲノム解析に取り組むデータ解析研究者の人材不足があり、人材育成を系統的に行う必要もある。(岡田随象先生 大阪大学 大学院医学系研究科 遺伝統計学)

### 2. スーパーコンピュータ・AIが拓くがん分子標的治療戦略 (図2)

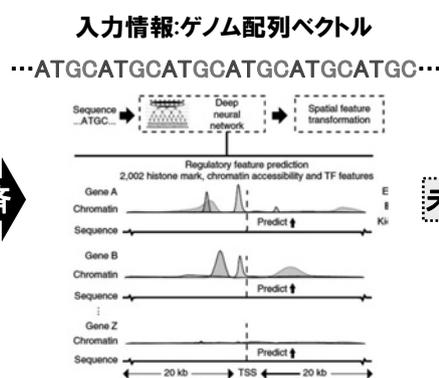
奥野恭史博士の発表サマリーを下記に示す。

近年、患者個人個人に最適な治療を提供する Precision Medicine (精密医療) が注目されている。とりわけ、がん領域においては患者のゲノムを計測し、変異タイプに基づき患者に最適な治療方針を決定することを目指すゲノム医療が国内外で本格化している。しかしながら、我が国のがんゲノム医療の実情 (2019年12月時点) としてゲノム診断から実際の治療決定に結びついたのは約10%に過ぎず、今後もさらなる研究

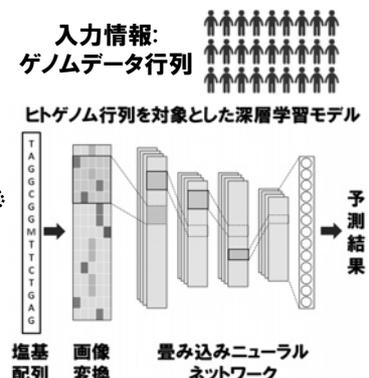
#### 集団ゲノムデータ行列への教師なし機械学習



#### 参照ゲノム配列ベクトルへの教師あり深層学習



#### 集団ゲノムデータ行列への教師あり深層学習



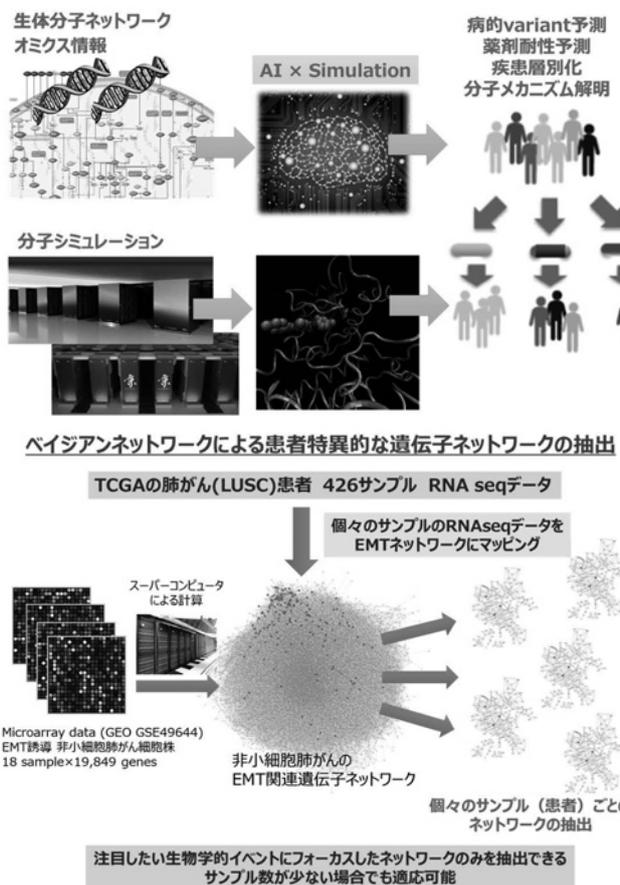
(Okada Y et al. *Nat Comm* 2018, Sakaue S et al. *Nat Comm* 2020, Yamamoto K et al. *Comm Biol* 2020)

図1

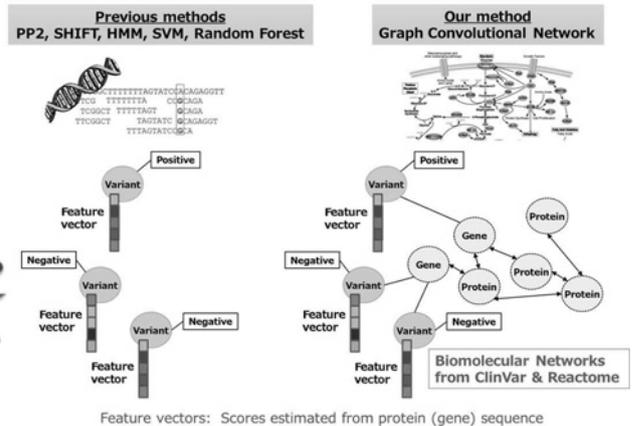
開発が必要である。特に、ゲノム解析により患者に特異的なゲノム変異が明らかになったとしても、それらの多くが臨床的意義不明（VUS）であることから、これらVUSの臨床的意義を解明することは、ゲノム医療の推進にとって必要不可欠な課題となっている。これらの現状を鑑み、奥野博士らは、AIやスーパーコンピュータを用いて、ゲノムを中心とするオミクスデータからヴァリアントの病原性や薬剤応答性に与える影響などの臨床的意義や患者の予後層別化を推定する技術開発を行ってきた。具体的に3つの方法を紹介した。1つ目は、ゲノム配列と分子ネットワーク（パスウェイなど）の情報を学習する新規深層学習技術（Graph Convolutional Network）を開発し、VUSをはじめとする変異の臨床的意義のAIによる推定について発表した。変異の臨床的意義を推定する従来のAI手法はゲノム配列のみを学習するものであったが、

本手法はパスウェイなどの分子ネットワーク情報も学習することで、従来型よりも高精度な予測を実現したものであった。2つ目としては、患者サンプルから取得したRNA seqデータを用いて、サンプルごとの遺伝子発現制御ネットワークを推定する新たなベイジアンネットワーク手法の開発について発表した。これまでのネットワーク解析手法にはサンプル個別のネットワークを推定する方法はなく、サンプル集団を統合したネットワークしか推定できなかった。これに対して、奥野博士らの新手法は個々の患者のがんサンプルにおける遺伝子発現制御ネットワークを推定できる画期的な手法であった。3つ目のアプローチとしては、コンピュータ上で変異タンパク質の立体構造モデルをモデリングし、薬剤とタンパク質との親和性（結合自由エネルギー）を分子動力学シミュレーションによって精密に計算する手法について発表した。このよ

### AI・スパコンによるゲノム医療の促進



### ゲノム配列と分子ネットワーク情報を学習するAIによる変異アノテーション



### スーパーコンピュータ「京」によるがん薬剤耐性シミュレーション研究

**RET融合遺伝子上に生じるアロステリック効果を持つ二次変異**  
 LC-SCRUM-Japanの遺伝子スクリーニングに基づいて、分子動力学シミュレーションによるがんの新しい治療法の発見  
*Nature Communications*, 9(625), 1-9 (2018)  
 国が、河野先生との共同研究

**EGFR変異陽性肺がんに対する新規阻害剤発見**  
 中継手標的阻害剤の発見  
*Nature Communications*, 8:14768 (2017)  
 がん研究会 片山先生との共同研究

**EGFR-PRリガンドの結合状態解析**  
 「京」により安定結合ポーズを特定  
 3D-Modeller (PDB) は、阻害剤の結合状態を解析し、分子動力学シミュレーションによる安定結合ポーズを特定した。

**RET阻害剤**  
 F735, F904

**LC-SCRUM-Japanで構築した日本最大のがん臨床ゲノムデータを活用しスーパーコンピュータで治療法の発見**  
*PNAS*, 116(20):10025-10030 (2019)  
 慶応大 梶尾先生との共同研究

**ALK融合遺伝子陽性がんに対する薬剤耐性変異予測と、阻害剤を活用した耐性克服法の発見**  
*Ebiomedicine*, 41, 105-119 (2019)  
 がん研究会 片山先生との共同研究

**MP-CARによる分子動力学シミュレーションと実験的検証**  
 阻害剤を活用した耐性克服法の発見

図2

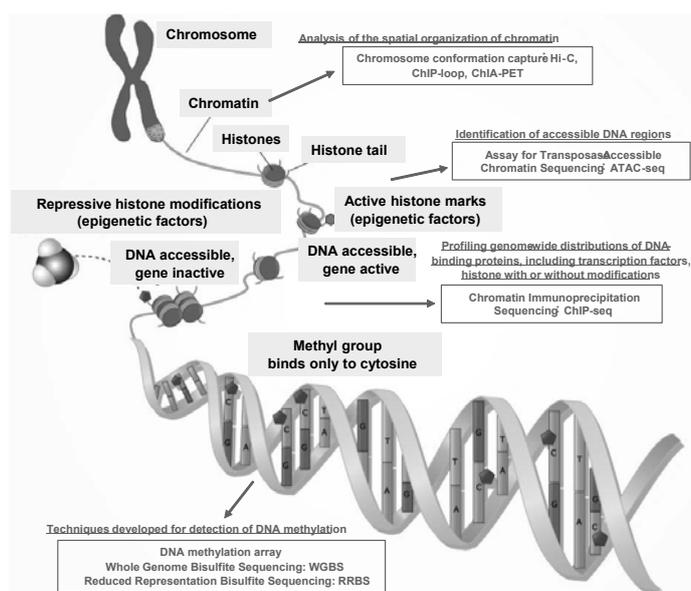
うな分子シミュレーションは薬剤とタンパク質の親和性を正確に推定できるが、計算コストが非常にかかるために奥野博士らはスーパーコンピュータ「京」を用いて計算を行ってきた。本手法は複数のキナーゼの変異と薬剤における反応性推定に適用され、高い精度で予測可能であることが示された。紹介された3つの手法に代表されるように、AIやスーパーコンピュータはがんゲノム医療を促進するうえで重要なツールの一つであると期待される。(奥野恭史先生 京都大学大学院医学研究科)

### 3. Precision Medicine実現に向けた

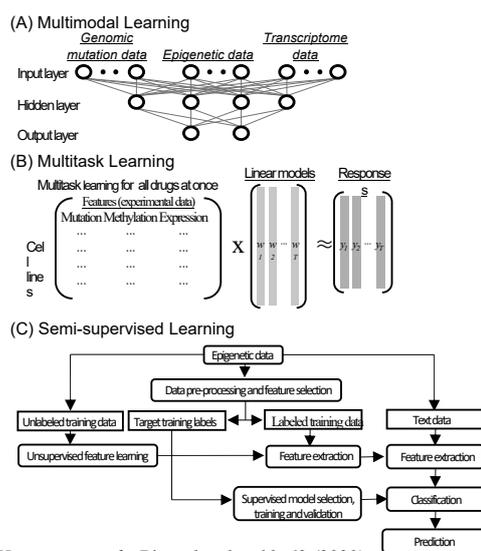
#### ビッグデータ解析時代のがん研究 (図3)

浜本隆二博士は、我が国のメディカルAIに関する大型プロジェクトであるCREST (人工知能を活用した統合的ながん医療システムの開発) 及びPRISM (新薬創出を加速する人工知能の開発) を研究代表として推進した経験に基づき、最新の研究成果を発表した。まず医用画像解析に関して、深層学習を活用した大腸がんおよび前がん病変発見の為にリアルタイム内視鏡診断サポートシステムの開発に関しては、臨床試験を終了し、医療機器としての薬事承認 (PMDA申請済) は最終段階まで来ている状況を発表し

た。また疾患の本態解明を行う上で、大規模多層化オミックスデータを機械学習・深層学習技術を用いてマルチモーダルに解析する重要性を説明し、既にAIによる統合的解析を志向した、世界最大規模の肺がん統合データベース (WES/RNA-seq/WGS/DNA methylation/ChIP-seq/clinical information) を構築したことを発表した。続いて、創薬標的を同定する事を目的に、オミックスデータの膨大な情報の中から重要な情報を抽出する為の次元削減・特徴量の抽出する事、さらに特徴量を基にした患者さんの層別化を行うことを目的に、機械学習・深層学習技術を用いた新手法を開発したことを発表した。一つ目のautoencoderとsupport vector machine (SVM)を合わせた手法では、肺腺がん予後良好群と予後不良群を有為に分類する事に成功するとともに、肺腺がん予後を規定する遺伝子を同定することに成功した。続いて二つ目の手法として、Diet Networksを改変する事で、大規模な遺伝子変異データから、肺がんの組織分類 (腺がん及び扁平上皮癌) が精度高くなるモデルの構築に成功したことを紹介した。最後に三つ目の手法として、非負値行列因子分解 (NMF)に基づく肺がんオミックスデータ解析手法



R. Hamamoto et al., *Biomolecules*, 10, 62 (2020)



R. Hamamoto et al., *Biomolecules*, 10, 62 (2020)

機械学習技術を活用した多層オミックス解析プラットフォームの構築は重要である。

図3 疾患の本態解明には多層オミックス解析が重要

としてmethPLIERを開発し、DNA methylation データから、無再発生存期間に寄与する潜在特徴ベクトルを得るとともに、得られた潜在特徴ベクトルは高い解釈性を有する事を示した。

(浜田隆二先生 国立がん研究センター研究所 がん分子修飾制御分野 理研 革新知能統合研究センター がん探索医療研究チーム)

#### 4. AIによるがんの層別化と予測 (図4)

川上英良博士 (理研、千葉大) は、Deep Phenotypingに基づくデータ駆動型医学研究を推進している。がんやアトピー性皮膚炎や生活習慣病といった慢性疾患は、複数の遺伝的要因と環境要因が複雑に絡み合って発症するため、特定のタンパク質や遺伝子だけをターゲットにした診断、治療は困難となる。そのような疾患に対して、疾患に関連する可能性がある多数のパラメータ (血液検査、身体情報、画像、ゲノムなど) を網羅的に計測して (= Deep Phenotyping)、データに基づく疾患の分類 (層別化) と個別予測を行うのがデータ駆動型医学研究である。川上博士らは卵巣がんの術前血液検査データに対してランダムフォレストに基づ

く教師なし学習を行うことで、早期卵巣がんの新たな予後分類を見出した。この早期卵巣がんの分類は、既に知られている早期卵巣がんの進行期分類 (ステージ I、II) やがんの異型度分類とは異なるもので、術前血液検査データという患者の全身状態を見ることで見つかった、全く新しい分類であった。また、ウェアラブルデバイスに基づく疾患検知についても紹介した。ウェアラブルデバイスから得られる時系列データには、慢性疾患に関連する様々な特徴が含まれており、機械学習を用いた解析により、日常的な健康/疾患モニタリングに活用できる可能性が示された。AI・機械学習は、人間の知識体系を学習することだけでなく、データに基づくパターン抽出、知識発見にも非常に有用となると考えられる。(川上英良先生 理化学研究所 千葉大学)

新型コロナウイルス感染拡大により現地参加の研究者が少なくなる中、いずれの先生からもそれぞれのアドバンテージを前面に出した力強い素晴らしいご講演をいただいた。この場を借りて深謝申し上げたい。

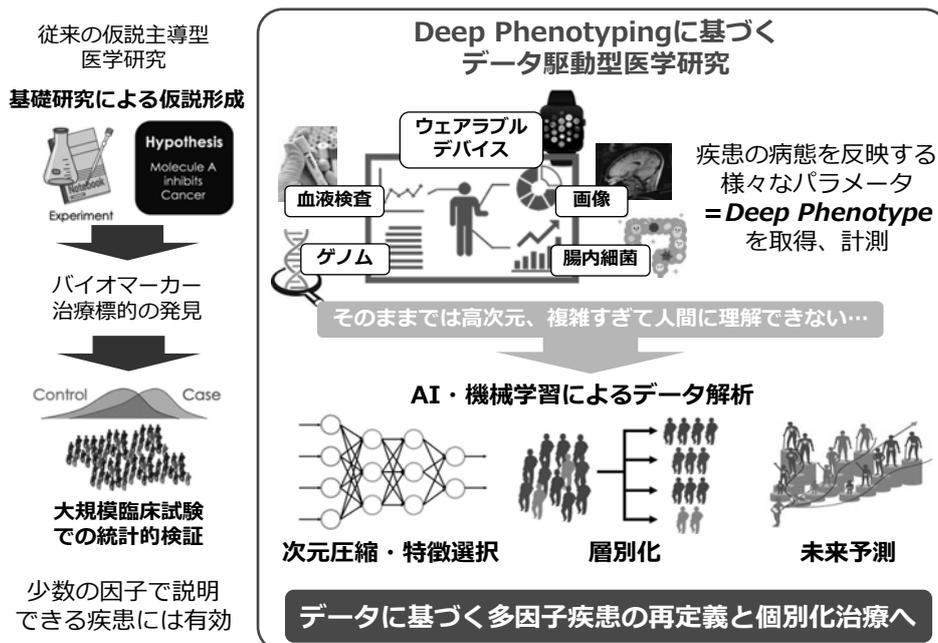
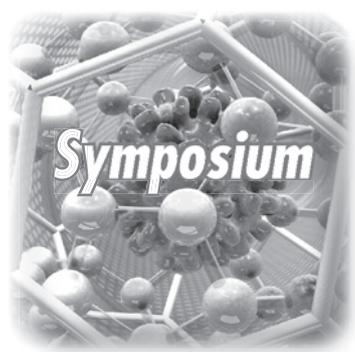


図4



## シンポジウム 4 がん分子標的創薬の産官学連携：成功への道を探る

モデレーター 清宮 啓之（（公財）がん研究会がん化学療法センター  
分子生物治療研究部）

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

第24回学術集会の締め括りとなる本シンポジウムでは、産官学の連携をテーマに、アカデミアと企業からそれぞれ2題ずつ、また日本医療研究開発機構（AMED）から1題の講演がなされた。

京都大学iPS細胞研究所の金子新博士は、iPS細胞を用いたT細胞再生治療の成果とその実用化に向けた産官学連携について発表した。T細胞を活用したがん免疫療法における重要なポイントとして、T細胞の標的抗原に対する特異性に加えて、細胞そのものの質・量が挙げられる。金子博士は、患者由来の疲弊したT細胞をiPS化技術で若返らせ、品質の安定したT細胞を大量供給することに成功した。さらに、ゲノム編集によりHLA遺伝子を破壊し、同種移植片としての抗原性を低減させたiPS細胞を作製することに成功した。これらのiPS細胞は近い将来、コスト・労力を低減させた同種T細胞治療に利用できると考えられる。具体例として、がん細胞を標的とするキメラ抗原受容体を発現した同種iPS細胞由来T細胞によるCAR-T療法などが挙げられる。講演ではこれらの先端技術に加えて、その実用化研究の加速拠点として、iPS細胞研究所と武田薬品工業の共同研究プログラムであるT-CiRAなどが紹介された。

東北大学大学院医学系研究科の加藤幸成博士は、産学連携を基軸としたがん特異的抗体の開発について発表した。加藤博士は、AMED創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム事業や多くの企業との共同研究を通じて、様々ながん特

異的抗体の作製に取り組んでいる。基盤戦略の具体例として、正常細胞で高発現している膜タンパク質でもがん特異的に認識できる抗体の作製技術（CasMab法）を開発した。この方法で取得された抗体は、抗原ペプチド部位に加えてがん特異的なグリカン構造を共認識することでがん選択性を発揮する。がん転移制御因子ポドプラニンに関する基礎研究に長く携わってきた加藤博士は、同タンパク質に対する様々な抗体を作製した経験を活かし、CBIS法と呼ばれる抗体作製技術の創製に至るなど、独自の技術を磨いてきた。すでに多くの企業と産学連携を達成してきた博士は、成功の秘訣として企業ニーズを十分理解し、独自の技術でそれに応えることが重要との認識を示した（図1）。

第一三共株式会社の鎌井泰樹博士からは、Trastuzumab deruxtecan（DS-8201）の研究開発における産官学連携の発表があった。DS-8201は、高活性且つ低半減期の新規DNAトポイソメラーゼII阻害剤をペイロードに搭載した抗HER2抗体で、その薬物リンカーは高い血中安定性と腫瘍選択的に切断される特長を持つ。その開発においては、米国FDAより画期的治療薬指定及びファストトラック指定を受け2019年末に薬事承認を得ており、本邦においても先駆け審査の指定を受け現在承認申請中である。こうした研究開発プロセスにおける官・学との連携を紹介いただいた。またQ&Aの中では承認後のトランスレーショナル・リサーチや希少がんに対する開発での連携の可能性にも言及された。

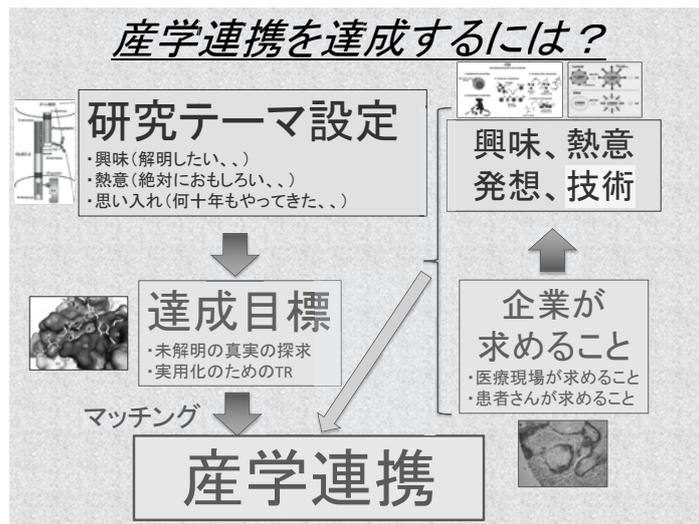


図1

東北大の客員教授としてAMEDの活動にも携わっておられるアステラス製薬株式会社の小泉智信博士からは、企業と大学の双方の立場からの、産官学連携のご経験を講演いただいた。本学術集会のメインテーマに掲げられている“独創的連携”を探るための「成功するための連携形態は個々で違う」という考えや「‘縁’を大事にして誠実に本音で意見交換」という実践に向けたアドバイスは、創薬過程における化合物のスクリーニング経験や新しいモダリティーの導入時のマネージャーとしての経験等を基にした貴重なご意見であった（図2）。講演の最後に

は日本発の新しいゲノム創薬のアイデアを創発する場としてのゲノム創薬創発フォーラムについての紹介があった。

AMED実用化推進部の浅野美奈博士は、産官学連携を通して医療研究を実用化へ導くための知財戦略について発表した。博士はまず、知財戦略の根幹となる特許出願制度について分かりやすく解説した。アカデミア研究者にとって特に重要なのは、研究成果の発表と特許出願のタイミング・内容を適切に管理することである旨が力説された。リード化合物の段階で想定した権利範囲では最終製品をカバーできない可能性

総括 産学官連携の成功に向けての私見

**独創的連携から  
独創的創薬へ**  
成功するための連携形態は個々で違う

成功するために大事と思うことは  
**縁・運**  
‘縁’を大事にして  
誠実に本音で意見交換  
感謝と恩返し

コロナ禍の中、西岡先生はじめ、大会開催・運営にあたりご尽力された全ての方々のおかげで、本日の発表をさせて頂いたことを心から感謝申し上げます。

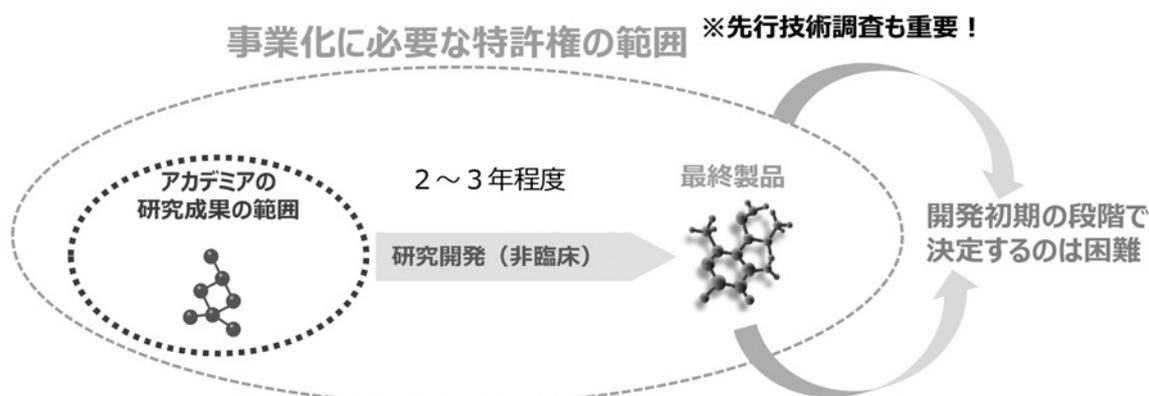


図2

もあるため、事業化に必要な権利範囲を適正に設定することが重要である（図3）。このとき留意すべき点として、特許権の範囲が広すぎる場合、その無効性が主張される恐れもある。1件あたりの価値が大きい医薬品の特許では特に、第三者からの攻撃を受けることも多いという。適正な権利範囲の設定のみならず、その裏付けも重要であることが再認識させられた。最後に、AMEDで現在実施されている知財マネジメント支援制度の概要が紹介された。

産官学それぞれの立場から寄せられた連携の取り組みは、実践的でありながらメッセージ性に富み、全体として、各演者の信念と矜持を感じさせる刺激的なセッションであった。

## 事業に適切な権利範囲の特許



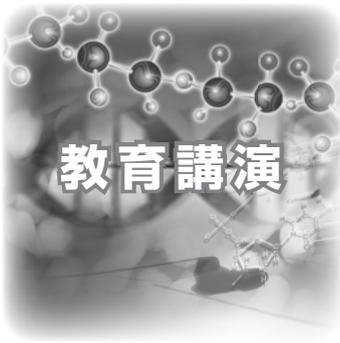
リード化合物の段階で想定した権利範囲では、最終製品をカバーできないかも  
導出先との早期連携により、事業に適した権利範囲をめざす出願が可能に！



Copyright 2020 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

0

図3



## 教育講演 1

# 胃癌・大腸癌の分子標的治療の進歩

モデレーター 高山 哲治 (徳島大学消化器内科)

演者 石岡千加史 (東北大学病院腫瘍内科)

周知の通り、胃癌と大腸癌は本邦における死亡者数が3位と2位を占め、有効な化学療法の進歩が期待されている。今回の石岡先生の教育講演では、これらの癌の標準治療における分子標的薬の位置付け、エビデンスについて分かりやすく解説された。

まず、胃癌の1次治療としては、HER2陽性癌(約20%)に対するtrastuzumab(抗HER2抗体/CDDP+capecitabine または5-FUと併用)、2次治療としてramucirumab(抗VEGFR-2抗体/paclitaxelと併用または単剤)、3次治療としてnivolumab(抗PD-1抗体/単剤)がある。また、胃癌に対する最近のホットな話題としては、Pembrolizumabの1次治療としての臨床第3相試験が挙げられる(図1)。化学療法+ pembrolizumabの化学療法に対する上乗せ効果の優

越性は示されなかったものの(KEYNOTE-062)、3次治療としてのpembrolizumab単独療法の化学療法に対する非劣勢は示され、米国FDAは迅速承認を行った。さらに、nivolumabの1次治療としての有効性を調べる3相試験が本邦で行われた。すなわち、SOX(S1+oxaliplatin)またはCapeOX(Capecitabine+oxaliplatin)に対するnivolumabの上乗せ効果を調べる臨床試験(ATTRACTION-4)が行われ、nivolumab併用群では有意に長いPFSを示した。同様に、欧州FOLFOX/CapeOX+nivolumabがFOLFOX/CapeOXに比べてPFS及びOSが有意に延長した。この様な結果より、化学療法+抗PD-1抗体薬が胃癌の1次治療の標準治療になる可能性が高い。

大腸癌では、1次治療として抗VEGF抗体+FOLFOX/FOLFIRI, 抗EGFR抗体+化学療法

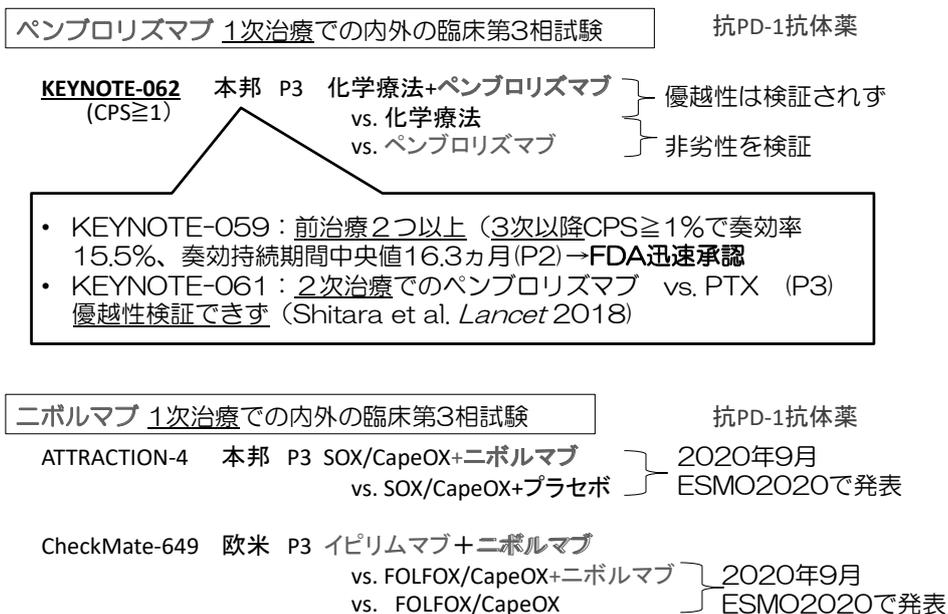


図1 胃がん薬物療法の開発(その後) -ICIsの1次治療-

(RAS野生型のみ)、2次治療として抗VEGF抗体、ramcirumab、Aflibercept（いずれもFOLFIRIと併用）、3次治療以降として抗EGFR抗体、regorafenib（VEGFRなどに対するマルチキナーゼ阻害剤）などが用いられている。また、大腸癌に対する最近のホットな話題としては、BRAF変異陽性の大腸癌の臨床試験成績に関するものである（図2）。BRAF変異陽性大腸癌は大規模な後方視的臨床試験成績から予後不良

であることが報告されている。この様なBRAF変異陽性大腸癌に対して、Encorafenib（BRAF阻害剤）+Binimetinib（MEK阻害剤）+Cetuximab及びEncorafenib+Cetuximabは、いずれも対照群（irinotecan +cetuximab）に比べて有意に長いOSを示した（BEACON試験）。この試験の結果を受けて、本邦においても近々BRAF変異陽性癌に対してこれらのレジメンが保険収載される予定である。

- BRAF変異(V600Eは5%)は予後不良
- RASKET-Bで測定（2018年保険償還）
- TRIBE試験（2014年）のBRAF V600EサブグループのPFS  
： FOLFOXIRI+B-mab vs. FOLFIRI+B-mab（HR 0.55）
- BRAF阻害薬vemurafenib単剤の奏効率：悪性黒色腫48% vs. 大腸癌 5%  
(EGFRやCRAFなどMAPK経路の再活性化)

• **BEACON試験 (1-2レジメン耐性の BRAF V600E)** **N Engl J Med. 381:1632-16, 2019**  
**A. Encorafenib+Binimetinib+Cetuximab (triplet) vs. FOLFIRI or irinotecan+Cetuximab (control)**  
**B. Encorafenib+Cetuximab (doublet) vs. FOLFIRI or irinotecan+Cetuximab (control)**

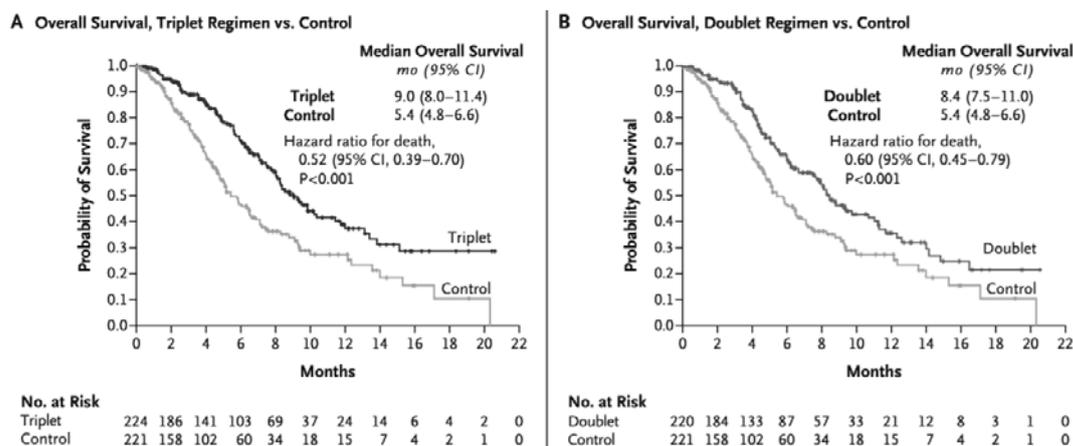
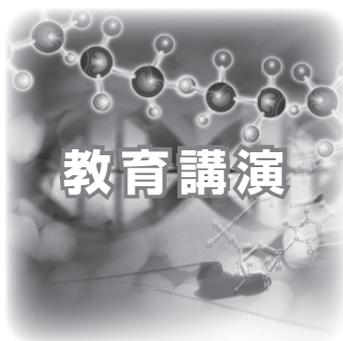


図2 大腸がん薬物療法の開発（その後）—BRAF変異—



## 教育講演 2

# 多発性骨髄腫に対する治療の進歩と 分子標的療法の開発

モデレーター 木村 晋也 (佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科)

演者 安倍 正博 (徳島大学大学院医歯薬学研究部)

本教育講演では、徳島大学 血液・内分泌代謝内科学分野の安倍正博教授から、血液悪性疾患の中でも、近年特に治療法の進歩の著しい多発性骨髄腫 (multiple myeloma: MM) について、ご自身の最新の研究成果も含めご講演頂いた。

MMは、単クローン性形質細胞の骨髄内集積と骨破壊性病変の形成を特徴とする60歳以上に多い疾患であり、患者数は近年増加している。MMの治療は、1990年代までは、VAD療法、MP療法など殺細胞性抗がん薬併用療法が中心であり、診断後多くは1-2年程度しか生きられない難病であった。2000年以降治療法が画期的に進歩し、化学療法に加え、メルファラン大量療法による tandem 自家幹細胞移植療法およびプロテアソーム阻害剤や免疫調整薬 (IMiDs) も利用できるようになった。さらにごく最近、CD38やSLAMF7を標的とした抗体医薬品も臨床応用できるようになった。これらの新規薬の組み合わせで、10年前には想像もつかなかった「MMの治療」という言葉もちらほら聞かれるようになってきた。そしてMMの分子病態解明を背景に、B-cell Maturation Antigen に対する各種抗体やCAR-T細胞なども続々と開発されている。あまりに多くの新規薬剤がMM治療に投入されたため、我々血液内科医でもキャッチアップが困難なほどであり、またどの組み合わせがベストかの判断も難しくなっている。安倍氏から本教育講演において、まずはこれら新規治療薬の作用機序、効果などを簡潔にまとめ教えて頂いた。

治療法の進歩は目覚ましいが、さらなる病態の解明と新規治療薬の開発が必要であると安倍氏は強調され、特に破骨細胞や骨髄間質細胞で形成される「骨髄腫ニッチ」の重要性を説かれた。MM細胞による骨破壊病変が「骨髄腫ニッチ」と言うべきMM細胞の生存に好適な環境を提供し、難治の原因となっていると考えられるようになってきた。そして安倍氏らは、破骨細胞、骨髄間質細胞、MM (幹) 細胞それぞれの細胞内において、TAK1のリン酸化を起点として、複数の経路を介して下流のPIM2が活性化され、これら細胞間のネットワークによって腫瘍の増殖が促進されることを解明された (図)。この結果から、骨破壊病変とMMの難治性を惹起する枢軸的因子がTAK1-PIM2であると考えられ、現在 TAK1-PIM2経路を標的とした新規治療法の開発を進めておられているとのことであった。これまでのMM細胞を直接的に攻撃するだけでなく、安倍氏らの開発中の微小環境を改変する分子標的薬剤の併用により、多くのMM患者で治療が実現できることが期待された素晴らしいご講演であった。

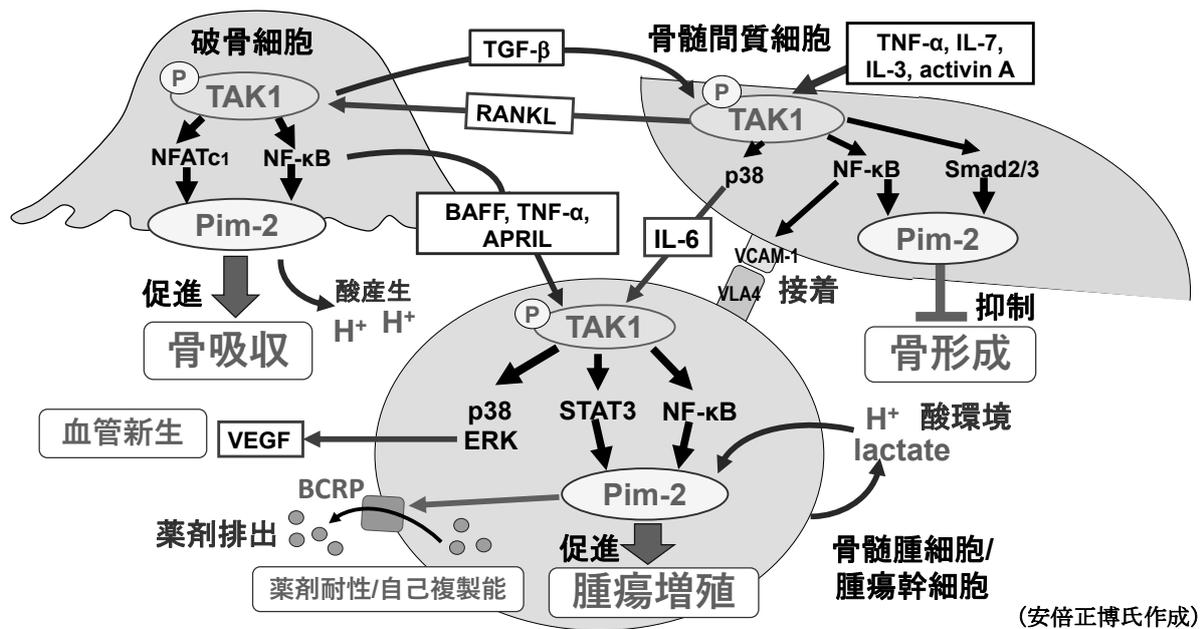
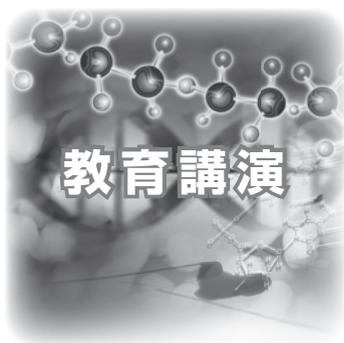


図 多発性骨髄腫の腫瘍進展と骨破壊病変形成におけるTAK1-PIM2経路の枢軸的役割



### 教育講演 3

## 分子標的治療と免疫治療が協奏する腎細胞癌治療の現在

モデレーター 金山 博臣 (徳島大学大学院医歯薬学研究部  
泌尿器科学分野)

演者 大家 基嗣 (慶應義塾大学医学部泌尿器科)

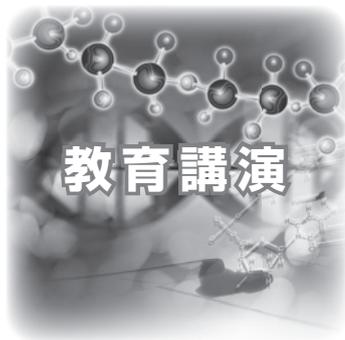
第24回日本がん分子標的治療学会学術集会の2日目、10月7日(水)の午前10:50~11:30、大家先生による教育講演3「分子標的治療と免疫治療が協奏する腎細胞癌治療の現在」があった。教育講演はハイブリッドでの開催となり、大家先生は東京からリモートで講演された。抗PD-1抗体のペムプロリズマブとアキシチニブ、抗PD-L1抗体のアベルマブとアキシチニブの併用療法が一次治療として保険適用され、腎細胞癌薬物療法の一次治療は免疫複合療法の時代となった。免疫複合療法の有用性や作用機序、免疫複合療法の時代における腎細胞癌リスク分類の考え方、二次治療以降の薬剤の選択などについて症例を交えてご講演いただいた。

まずは、腎細胞癌の基本について組織型や特徴について概説された。組織型は血管新生が顕著な淡明細胞癌が80~85%、血管新生に乏しい乳頭状細胞癌が10~15%、嫌色素細胞癌が5%、集合管癌・分類不能癌が1%未満である。

進行性腎細胞癌に対する薬物療法は、2008年にVEGFR TKIであるSorafenib、Sunitinibが保険適応され、分子標的薬の時代を迎え、その後、mTOR阻害薬のTemsirrolimus、Everolimusが承認され、さらにTKIのAxitinib、Pazopanibが承認され、TKIが4剤、mTOR阻害薬が2剤となった。Sorafenib、Sunitinib、Axitinib、Pazopanibは主に血管新生を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する。AxitinibはSecond line以降の使用に限られるが、他の3剤はFirst lineから使用可能である。mTOR阻害薬のeverolimusもSecond line以降に用いられる。なお、分子標的薬の時代になり転移性腎細胞癌のリスク分類はIMDCリスク分類が用いられるようになった。

TKIやmTORではcomplete response (CR)は極めて稀であり、いずれ治療抵抗性なることが多い。そのような中、2016年にCRが期待できる免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) である抗PD-1抗体のNivolumabが使用可能となった。その後、2018年には抗CTLA-4抗体のIpilimumabが承認され、IMDCリスク分類がIntermediate/Poor riskの症例にFirst lineとしてNivolumabとIpilimumabの併用療法が保険収載され、高いCR率、長い効果持続期間が得られるようになった。さらに、2019年にはPembrolizumab、Avelumabが承認され、First LineとしてPembrolizumabとAxitinibの併用療法、AvelumabとAxitinibの併用療法が保険収載された。全てのリスクグループに使用可能である。高い有効率と低いprogressive disease (PD) 率とともに、CRが期待できるようになってきた。Axitinibは腫瘍縮小効果を発揮するとともに、宿主の免疫環境を整えることによりICIによる治療効果を相乗的に増強させると考えられている。さらに、2020年には新たなTKIであり、METやAXLを阻害することで血管新生だけでなく癌細胞の増殖・進展も抑制するCabozantinibがFirst line、Second lineともに保険収載された。免疫複合療法後の二次治療以降の中心的役割を果たすことが期待される。

また、IMDCリスク因子についてよく考えてみると、ヘモグロビン低値、カルシウム高値、好中球上昇、血小板上昇などは、サイトカインや増殖因子・悪液質に関連する。腎細胞癌ではVEGFなどの増殖因子やIL-6など炎症性サイトカインが癌の発生や進展、複雑な癌免疫環境に関わっており、免疫複合療法の時代においてはその理解は特に重要である。



#### 教育講演 4

### リキッドバイオプシーによる クリニカルシーケンスの現状と未来

モデレーター 西尾 和人 (近畿大学)

演 者 吉野 孝之 (国立がん研究センター東病院)

本教育講演では、吉野先生にCirculating tumor DNA (ctDNA)に関する基本的事項と消化器癌領域の最新の動向に関する以下を概要とする講演をいただいた。

ctDNAでは低頻度変異アレルの検出が技術的課題であり、そのため、高感度アッセイ法が必要となる。ctDNAアッセイ法はPCRベースとNGSベースのものに大別される。後者は分子バーコード法により高感度化が図られてきた。消化器がん領域では、大腸癌、胃癌におけるKRAS変異やHER2遺伝子増幅の検出が行われ、その良好な分析性能成績が得られている。国際共同研究METABEAMでは、肺、肝臓または腹膜転移におけるベースラインの腫瘍負荷の程度が、RAS変異状態の不均一性とどのように関連しているかを示した。ctDNAを用い、融合遺伝子の検出も可能であり、胆管がんにおけるFGFR2の融合遺伝子の検出も可能であった。

クローナリティ評価にctDNAは有用である。大腸がんにおける単一転移臓器における転移性腫瘍の直径と数の影響を調べ、肺転移は、肝転移、腹膜転移に比べて、腫瘍負荷、転移数とクローナリティとの関係は顕著であった。ctDNAを用いたblood tumor mutation burden (bTMB)も計測も測定されるが、治療後のTMB変動に注目すべきである。治療による後天的な変化の多くはサブクローナルであったが、がん遺伝子のあるサブセットでは比較的高いクローナリティ

を有していることを示した。抗EGFR抗体治療後にはMET コピー数変動は高頻度に認められ、RAS、BRAF遺伝子変異、ERBB2遺伝子増幅と相互に排他的であった。中村、吉野らNature Med に最近報告した論文では、多くの遺伝子変異が、Low Prevalence、High Clonalityであるが、原発臓器によりその遺伝子との関係性は異なることが示された。

ctDNA解析の臨床的なメリットとしては、ターンアラウンドタイムが短い、合併症のリスクがない、不均一性の検出等を挙げることができる。ctDNA解析の課題としては、腫瘍負担の少なさ、転移の特定部位、採血のタイミングなどにより、偽陰性の軽減を踏ることや、クローン性造血の検出が挙げられる。

臨床応用に向けてアカデミア間のグローバルコラボレーションをすすめている。International collaboration for HER2 positive colorectal cancer (日伊米)、International collaboration for BRAF non-V600E mutation、Collaboration for ctDNA-guided umbrella/basket trials (SCRUM-Japanと ACCRU) などのコラボレーションが進行中である。企業とのコラボレーションとしては、GUARDANT360のMSI検証研究がすすめられている。

これまでのSCRUM-Japanの成果としては、オンタイムの臨床病理学的ゲノムデータ共有があげられる。

SCRUM-Japan ctDNAスクリーニングプラットフォームとしてはGOZILA(IV期GIがん, 現在3180例登録)とMONSTAR (IV期固形癌、現在822例登録)が開始されている。GOZIRAではマスタープロトコルとして、臓器別および臓器横断的な臨床試験を進めている。大腸癌患者においてtrastuzumab と pertuzumabを併用するTRIUMPH試験において無増悪生存期間の予測能が、ctDNA陽性例において腫瘍組織の遺伝子検査と同等の成績を得た。組織検体を用いたGI-SCREENと血漿検体を用いたGOZILAのそれぞれ全体の治療成績の比較では、検査成功率、全奏効率、無増悪生存期間に有意な差はなかったが、臨床試験への登録の割合及び、臨床試験への参加までの期間がGOZILAの方で有意に高かった (Nakamura et al. Nature Med 2020)

次のLBxの臨床応用として期待されているのは、微小残存病変の検出であり、術後のctDNAステータスによる層別化としては、Signatera試験では、I-III期大腸癌n=130例が検討され、ctDNA陰性例では、有意に予後が良好であることが示された。吉野らはNatera社のSignateraアッセイを用いて大腸がん患者2500例を対象にCIRCULATE-Japan (C-J) プロジェクトを開始した。Signateraアッセイでは、個別化された変異情報に基づいたアッセイにより、各患者にカスタムアッセイが提供される。GALAXY study試験では、腫瘍エンドポイントを各タイムポイントにおけるsignateraを用いたctDNAの陽性率として大腸がんでR0/R1切除術が予定されている患者さんを対象に開始された。治癒的切除されたHRステージIIまたはLRステージIIIのBRFWTとMSS大腸癌患者を対象に術後のctDNAモニタリングを行い、3ヶ月時のctDNA陽性率、3年無病生存率をみるVEGA trialも開始された。

ALTAIR studyでは、大腸癌患者を対象に術後CAPOX療法有り無しで、ctDNAの陽性患者を対象にFTD/TPIの効果をプラセボと比較し、無病生存率を見る。CIRCULATE-Japanでは、外科切除例に対する遺伝子パネル検査に基づく個別化治療の実現を目的にsignatera検査を実施し、再発リスク評価を行い、低リスク患者には、術後抗がん剤治療の省略 (VEGA試験)、高リスク患者には、より最適な医療の提供するALTAIR試験へと繋げる。

ctDNAは早期診断にも用いられるようになってきている。術後・早期発見におけるリキッドバイオプシーの有用性を検証するCOSMOSプロジェクトも開始した。対象は肝細胞癌、膵癌、大腸癌、胃がん、GIST、悪性黒色腫であり、例えば、肝細胞癌患者を対象としたLUNAR Assay ゲノム・エピゲノム統合解析を行うCOSMOS-HCC-01等が開始されている。

最後に、'MAY BE'から'MUST BE'へと題して、1) 転移を有するがん患者に対して、消化器癌におけるctDNA解析の臨床的有用性と国際共同研究が活発に進行中、2) より多くの消化器がん患者さんが有効性を損なうことなく臨床試験に登録できる可能性のあるctDNA解析を確立した。3) 微小残存病変と早期診断については、標的治療のためのがん患者の選択にとどまらず、ctDNA解析の可能性は、アジュバント化学療法や早期発見のための患者層別化へとその有用性を拡大する可能性がある (図1) とまとめられ、近い将来、全固形癌におけるctDNA解析の臨床的有用性を評価するために調査を行うと締めくくられた。

質疑応答では、分子標的治療学会の基礎研究者に対して、コラボレーション等のエールが送られた。

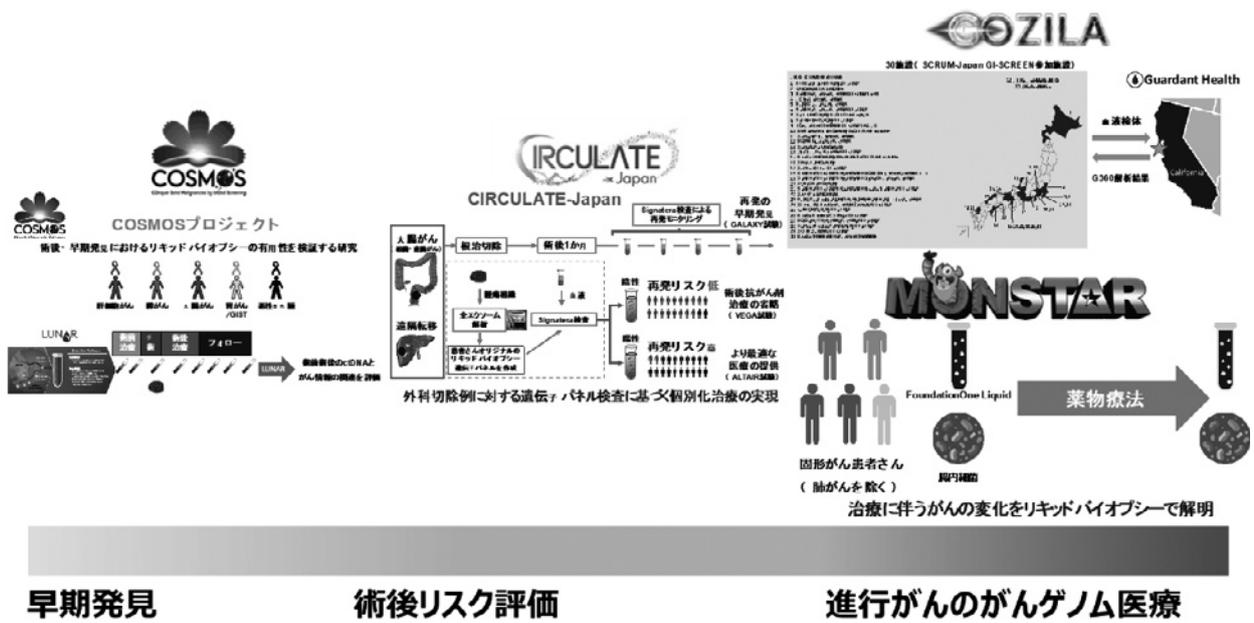


図1 我々の取り組み



## 教育講演 5 臨床研究法と研究倫理指針の改正

モデレーター 矢守 隆夫（帝京大学臨床研究センター）  
演者 中村 健一（国立がん研究センター中央病院）

国立がん研究センター（NCC）の中村健一先生に教育講演として「臨床研究法と研究倫理指針の改正」について解説いただいた。中村先生は、臨床試験方法論のエキスパートで、NCC中央病院の研究企画推進部長として、臨床研究推進を主導され、第一線でご活躍中である。

はじめに臨床研究法について、守るべき基本が示された。それは、1) 臨床研究法の対象となる特定臨床研究（\*脚注）への該当性を確認し、2) 医師が研究の責任を負う形で臨床研究実施基準を遵守し、3) 認定臨床研究審査委員会での審査を受け、4) 厚労大臣への研究概要（実施計画）を届出ること、の4点である。

次に、臨床試験の規制が変化しつつあることの説明があった（図1）。臨床試験は、治験、特定臨床研究および医学系指針研究に大別され、各々、「薬機法/GCP省令」、「臨床研究法」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（医学系倫理指針）」によって規制されている。これらが図1のように変わろうとしている。すなわち、今後、ICH-GCPの大幅改定が予定され、ICH本体での議論が進んでいる。2018年に施行された臨床研究法は、法改正に向けた研究班の立ち上げ中である。そして、医学系倫理指針は、これまで並立していたもう一つの倫理指針の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理

### すべての規制要件がこれから変わる

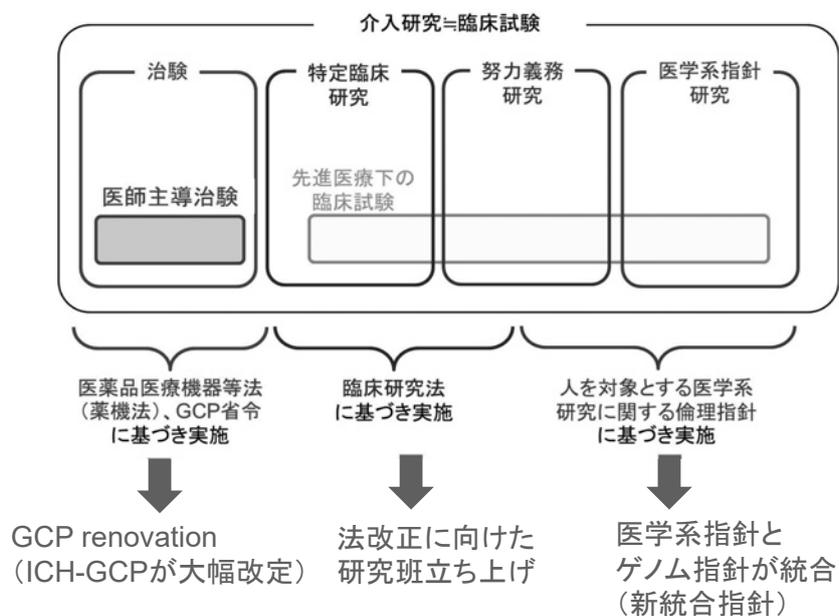


図1

指針（ゲノム指針）」と統合され新たな指針（統合指針）になろうとしている。本講演の話題は、臨床研究法と統合指針である。

現段階でわかっている統合指針の主なポイントは、1) ゲノム指針にのみ存在していた特殊な規定（個人情報管理者等）の廃止、2) 一研究一審査（多施設共同研究の中央一括審査）の原則化、3) 倫理審査の形式が臨床研究法における審査形式と基本的には似た形になること、などである。そのほか、インフォームドコンセントの電子化、臨床研究協力機関（軽微な侵襲で採取した資料を提供するだけ）を新たに定義すること等も検討されている。

最後に、臨床研究法の理解を深めるための補足説明がなされた。その中で特に、臨床研究法における「臨床研究」の定義は、1) 医薬品等を、2) 人に対して用いることにより、3) 当該医薬品等の有効性又は安全性を明らかにする研

究、の3つにわけると理解しやすいこと、ほとんどのバイオマーカー研究および観察研究（\*\*脚注）は臨床研究法の対象外となること、などはたいへん参考になった。

がん分子標的治療学会は、最終的には臨床研究を通して基礎研究の成果をがん治療へ役立てることをめざしている。中村先生のご講演は、臨床研究を実施するに際し、知っておくべき臨床研究法と研究倫理指針について学ぶ貴重な機会であった。

脚注

- \*） 特定臨床研究の定義：未承認・適応外の医薬品・医療機器を用いた臨床研究、又は、製薬企業等から資金提供を受けて実施する臨床研究
- \*\*） 観察研究の定義：研究の目的で検査、投薬その他の診断又は治療のための医療行為の有無及び程度を制御することなく、患者のために最も適切な医療を提供した結果としての診療情報又は資料を利用する研究

## 臨床研究法の審査形式

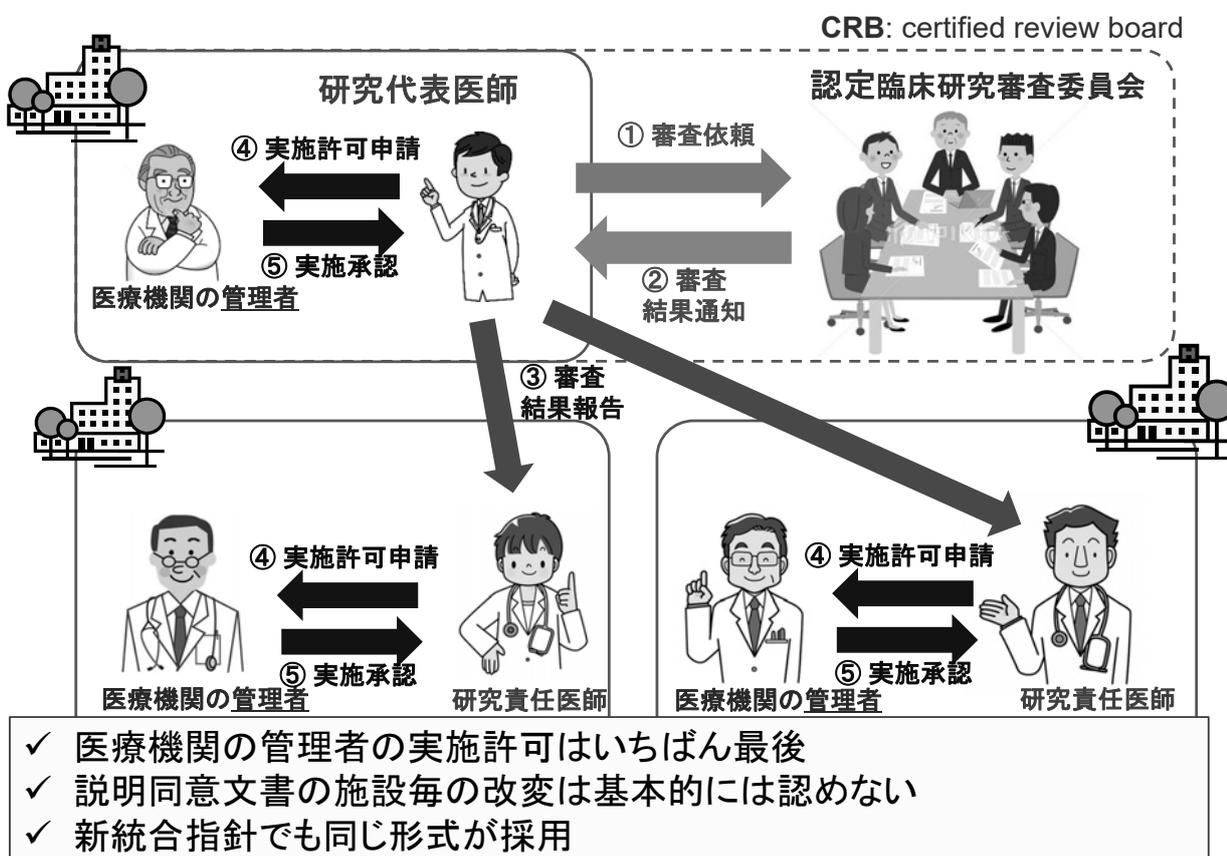
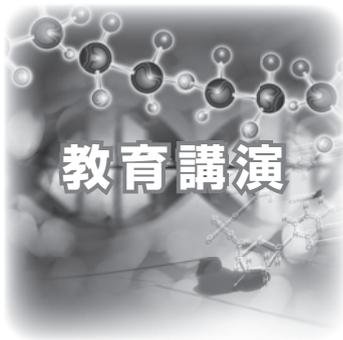


図2



## 教育講演 6 テロメアから始まるがん創薬

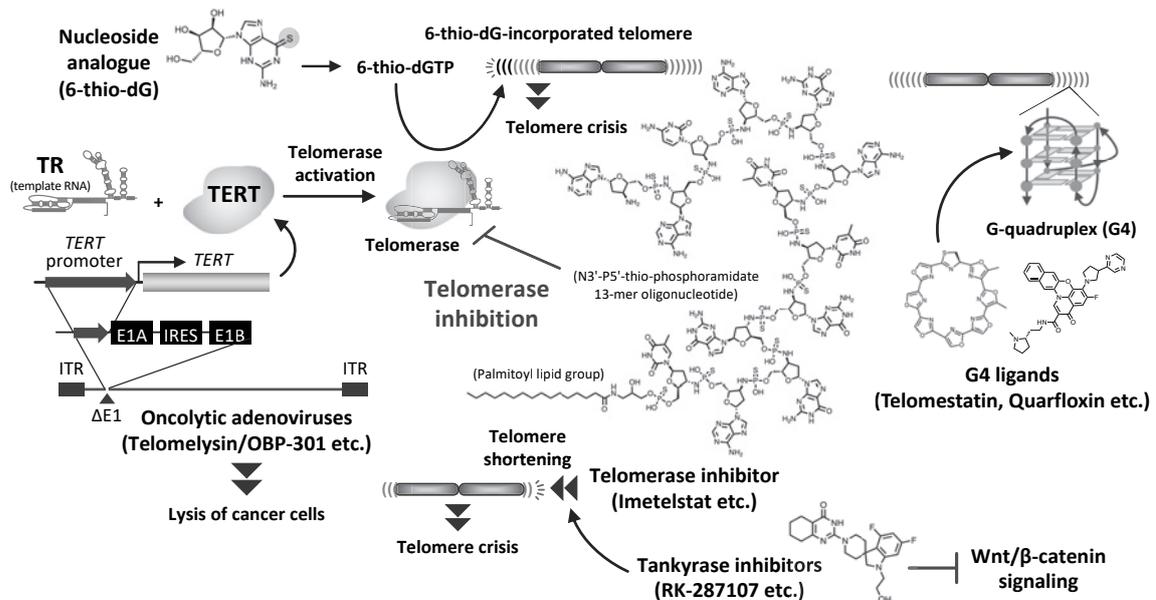
モデレーター 清水 史郎 (慶應義塾大学)

演者 清宮 啓之 ((公財)がん研究会 がん化学療法センター)

教育講演6では、テロメア研究で数多くの著名な業績をあげている清宮啓之先生((公財)がん研究会がん化学療法センター)が、「テロメアとは何か」「テロメアとがんに関するこれまでの知見」そして「講演者のデータを基にしたテロメアを標的としたがん創薬」などの内容について講演された。発表後は今後の展望などについて活発な議論が交わされた。

テロメアはその繰り返し配列が主に染色体末端に存在しており、DNA複製時に徐々に短くなることから「ヘイフリック限界」の主要因として知られている。一方、テロメアを伸長する酵素であるテロメラーゼは多くのがんで過剰に活性化されており、がんの不死化に貢献してい

る。PCR法でテロメラーゼ活性が簡便に測定できるようになってから、多くのテロメラーゼ阻害剤が見いだされ、その中のいくつかは臨床へと近づいたが成功例は多くなかった。講演者らの研究などからpoly(ADP)リボシル化を触媒する酵素のタンキラーゼが、テロメア配列上に結合しているshelterin複合体の1つであるTRF1を直接poly(ADP)リボシル化し、TRF1をテロメア上から乖離させることを見出していた。このことでテロメラーゼはテロメア配列にアクセスでき、伸長することができるようになる。逆に言えばタンキラーゼを阻害することでテロメア長を短くできることを意味しており、創薬ターゲットとしての有用性が示されている。さら



Promising approaches beyond targeting cancer cell immortality (telomerase inhibitors) include:

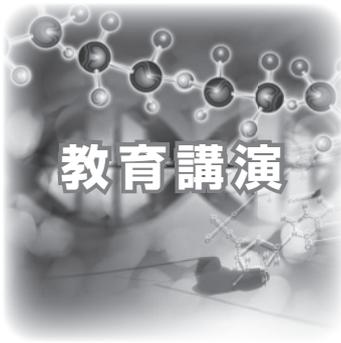
- TERT/telomerase hijacking (nucleoside analogue, oncolytic viruses)
- Wnt/ $\beta$ -catenin signal inhibition (tankyrase inhibitors)
- Stabilization of G-quadruplexes (G4 ligands)

Cancer drug discovery starting from the ends of chromosomes

に、タンキラーゼの新たな基質タンパク質としてAXINが同定された。poly (ADP) リボシル化されたAXINは不安定化される。Wntシグナルの負の調節因子であるAXIN量が減少した結果、Wntシグナルは増強され、がん細胞は増殖へと向かう。ここでもタンキラーゼ阻害剤が有用であることが示唆される。講演者は実際にタンキラーゼ阻害剤を取得し、これらの効果を詳細に確認している。さらに、がん幹細胞（CD44陽性細胞）にタンキラーゼ阻害剤を処理するとc-Kitの発現量が低下することを見出しており、その有用性が確認されている。

また、テロメア配列（5'-TTAGGG-3'）はグアニンが豊富であるために、その構造はグアニン四重鎖（G4）と呼ばれる独特なものを形成する。講演者はG4を安定化する種々の化合物の取得にも成功しており、それら薬剤がある種のがん細胞ではDNA複製ストレスを誘導することを見出している。従来、テロメラーゼの酵素活性を阻害してもテロメア長が短くなるまでに時間がかかるために、その処理時間の長さが問題視されていた。しかし、本講演で紹介された、タンキラーゼやG4を標的としたテロメアへのアプローチは非常にユニークかつ有用であることが示された。

以上のように、本教育講演は基礎から応用までデータに根差した内容が富んだものであり、多くの聴衆者が言葉では理解していた「テロメア」というものを、実際に標的とした創薬がここまで進んでいることを理解することができた大変すばらしい講演であった。



## 教育講演 7 一細胞解析によるがんの多様性の解明

モデレータ 今村 健志 (愛媛大学)  
演者 石川 俊平 (東京大学)

本教育講演では、東京大学の石川俊平教授から最新の一細胞解析技術とその応用例としてがんの多様性の解明の研究が発表された。具体的には、シングルセルの基本的な考え方と一細胞解析技術の詳細、そして胃がんを対象にマウスからヒトまでの実際のデータとその解析が紹介された。

講演では、まず研究の背景としてスキルス胃がんについての基礎知識から、今回実験に用いた  $Atp46-Cre^+; Cdh1^{(loxP/loxP)}; Trp53^{(loxP/loxP)}$  マウス胃がんモデルについての説明がなされた。Whole-genome Sequencingによって、変異密度、Mutational signatureやコピー数異常を調べることによって、特にドライバー遺伝子についてマウス胃がんモデルはヒトのスキルス胃がんと非常によく似ていた。

実際の一細胞解析技術については、固形がんでの細胞分離の難しさから具体的な実験手法に至るまで丁寧な説明があった。NicheNetによってリガンドを標的遺伝子にリンクし、細胞間相

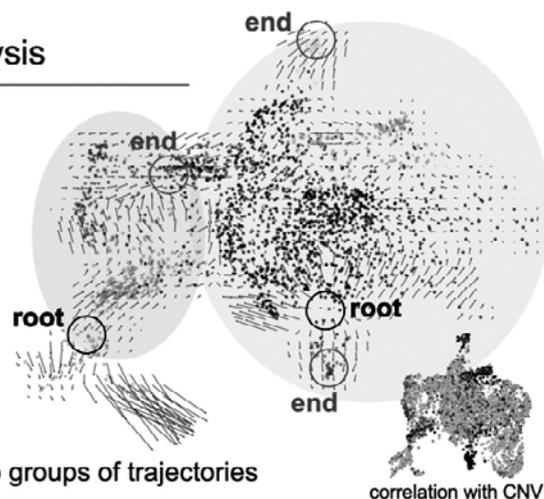
互作用を明らかにし、さらに発生学で確立したRNA velocity analysis (図) をがん研究に応用し、次の瞬間の細胞分化を予想する時間的要素を加味した解析などワクワクする最先端の技術をご紹介頂いた。

シングルセルゲノミクスの技術により、がん組織を構成する細胞毎のゲノミクスプロファイルを取得することで、がん細胞を自体の多様性が明らかになるだけでなく、がん組織を構成するがん細胞と周囲の微小環境の細胞の多様性やその相互作用が明らかになる。これらの結果は、新規分子表的治療薬の開発に結びつくだろう。

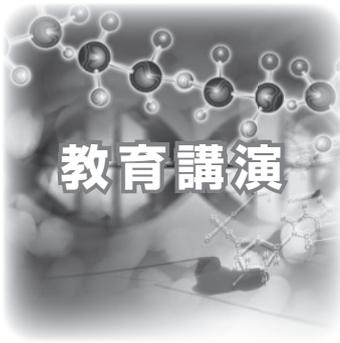
近年の技術革新の進歩は目覚ましく、全てをフォローすることは難しいが、本日はがんの多様性研究に必須のシングルセルの考え方をわかりやすくご説明頂き、実例を示しながらシングルセルの重要性とそれを可能にする技術の進歩をご教示頂いた有意義な40分間であった。

### RNA velocity analysis

- To examine trajectories in cancer cells, single cell RNA-seq data of cancer cells were subjected to RNA velocity analysis
- Some of the cells at the end points were highly correlated with CNV
- There appears to be two groups of trajectories



図



## 教育講演 8

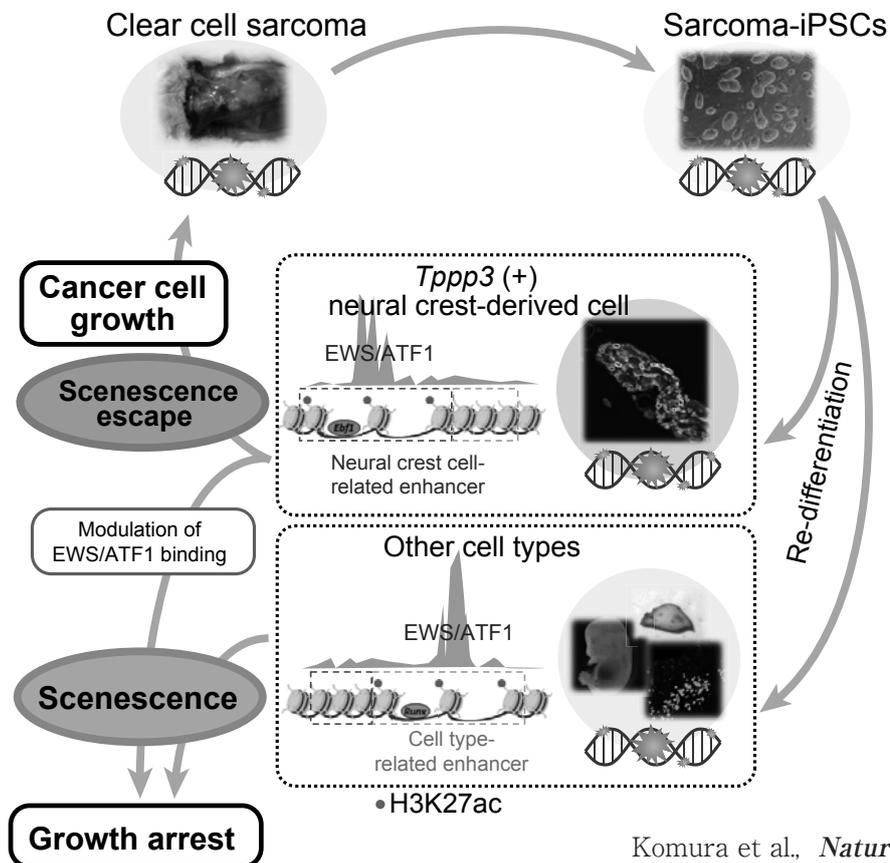
# iPS細胞技術の生体応用によるがんの理解と制御

モデレータ 三森 功士 (九州大学病院別府病院)

演者 山田 泰広 (東京大学医科学研究所 システム疾患モデル研究分野)

明細胞肉腫はEWS/ATF1融合遺伝子を有する。山田泰広教授はEWS/ATF1融合遺伝子発現をTet-Onシステムを構築し肉腫を構築した。成体マウスにEWS/ATF1融合遺伝子を誘導することにより明細胞肉腫に類似した肉腫が形成されること、さらには腫瘍形成後にEWS/ATF1融合遺伝子の発現を抑制すると肉腫が消失することを示し、EWS/ATF1融合遺伝子が実際に明細胞肉腫のドライバー遺伝子として働くことを確認した。

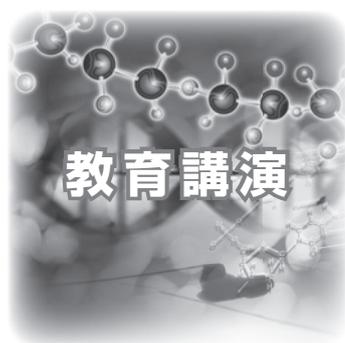
形成した肉腫細胞よりiPS様細胞を樹立したが肉腫由来iPS細胞株は多能性を有すると共にゲノム変異は元の肉腫の体細胞変異を有していた。この肉腫由来iPS細胞株はキメラマウスに寄与することが可能であり、皮下組織の末梢神経に寄与した場合においてのみ親株同様の二次性の肉腫を形成した。一方、皮下末梢神経以外の細胞に分化した場合にはEWS/ATF1融合遺伝子発現をONにしたところ速やかに細胞老化の形質を示し、同様のゲノム変異を有していても細胞種に



Komura et al., *Nature Commun.* 2019

よって全く異なる反応を示した。また EWS/ATF1融合タンパクはヒストンH3K27acでマークされたエンハンサー部位に結合することを見出し、細胞種ごとに異なる癌化／細胞老化反応を説明可能であることを示した。

また癌細胞の初期化抵抗性に着目し、リプログラミング因子はそれぞれの癌細胞におけるドライバーシグナルが形成するエンハンサーにトラップされ、結果としてリプログラミング因子に対する転写応答がブロックされることを明らかにした。したがって標的遺伝子はその癌細胞においてドライバーとして機能しているか否かをそれぞれの癌細胞の初期化抵抗性を指標として評価することが可能であることを明らかにした。山田教授はこのシステムを応用して、今後初期化マーカーであるNanogの発現制御の有無で分子標的薬の治療標的となりうるドライバー遺伝子のスクリーニングを行う予定である。



## 教育講演 9 免疫チェックポイント分子の機能解明と 新たな創薬の可能性

モデレーター 高井 信治 (小野薬品工業株式会社  
メディカルアフェアーズ統括部)

演者 岡崎 拓 (東京大学定量生命科学研究所  
分子免疫学研究分野)

教育講演9では岡崎拓先生よりPD-1阻害療法開発の基となった研究の概説と最近の研究成果についてご講演いただいた。

PD-1遺伝子は、細胞がプログラム細胞死により自らを殺す際に発現する遺伝子として1992年に同定されたが、その機能は長らく不明であった。その後、PD-1欠損マウスの作成と機能解析によりPD-1が免疫応答の制御因子であることが示唆され、分子機序の解明によりPD-1が抗原受容体刺激を負に制御する抑制性の免疫補助受容体(いわゆる、免疫チェックポイント分子)である事が明らかにされた。さらに、がん細胞に対する免疫応答もPD-1により抑制されることがマウスを用いた解析により明らかにされ、近年、大きな注目を集めている免疫チェックポイント阻害療法の臨床開発へと発展した。

一方で、リンパ球の活性化は、PD-1に加えてCD28やCTLA-4をはじめとする様々な免疫補助受容体によって厳密に制御されているが、これら分子による協調的な制御機構はほとんど分かっておらず、特に、T細胞上のPD-L1と抗原提示細胞上のCD80、あるいは、T細胞上のCD80と抗原提示細胞上のPD-L1の結合がT細胞に抑制性のシグナルを伝達するメカニズムの詳細は不明であった。

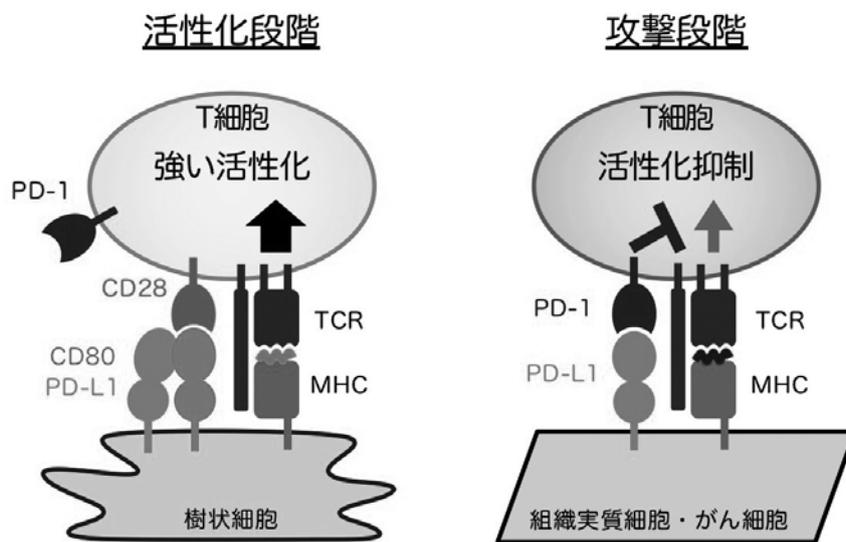
岡崎らはマクロファージと樹状細胞に対するPD-1結合能の違いやPDL1、CD80発現レベルの検討の結果から、CD80が樹状細胞上に発現していると、PD-1はPD-L1に結合できなくなるとの仮説に至った。そこで、培養細胞のPD-L1遺伝子を一旦欠損させた後に、PD-L1、PD-L2、CD80あ

るいはCD86を様々な組み合わせで発現させ、PD-1と結合できるかどうかを検討した結果、CD80がPD-L1と同じ細胞上に発現する場合にのみ、PD-1とPD-L1の結合が邪魔されることを見出した。また、CD80がPD-1とPD-L1との結合を邪魔すると、PD-1はT細胞が活性化するのを抑制できなくなることも確認した。次に、PD-L1とCD80が結合できないCD80変異体およびPD-L1変異体を作製した実験により、CD80変異体はPD-L1と同じ細胞上に発現してもPD-L1とPD-1の結合を邪魔できず、PD-L1変異体はCD80が同じ細胞上に発現していてもPD-1と結合することを確認した。この結果、CD80とPD-L1の隣り合わせの結合(シス結合)がPD-1とPD-L1の結合を阻害している事を見出した。さらに、これらの変異を持つノックインマウス由来の樹状細胞を野生型マウス由来の樹状細胞と比べた結果、T細胞の活性がPD-1依存的に抑制される事を確認した。また、このノックインマウスに、実験的自己免疫性脳脊髄炎を起こさせた際には、自己免疫疾患の発症が軽減された。さらに、がん免疫療法によるがんの治療効果は、変異ノックインマウスで大幅に減弱した。以上の結果より、1) PD-L1とCD80がT細胞と抗原提示細胞の間で向かい合って結合するのではなく、同じ細胞上で隣り合わせに結合(シス結合)すること、2) CD80がPD-L1にシス結合するとPD-1はPD-L1に結合できなくなるため、PD-1による抑制がなくなり、T細胞は正常に活性化されること、3) CD80をPD-L1にシス結合できなくしたマウスでは、ワクチンに対する免疫応答が弱まり、自己免疫疾患の発

症が軽減されること、他方ではがん免疫によるがん細胞の排除も弱まることが明らかにされた。

以上の結果はリンパ節などでのT細胞の活性化段階では樹状細胞上のPD-L1とCD80のシス結合によりPD-1抑制シグナルが回避されることで強い活性が誘導されるが、末梢組織でのT細胞の攻撃段階では組織実質細胞やがん細胞上のPD-L1とT細胞上のPD-1の結合により活性化抑制が起こること（図1）を説明する臨床的意義を有している。

これらの知見をもとに、PD-L1とCD80のシス結合を阻害することによる、自己免疫性疾患の新規治療法の開発に取り組んでいる事が紹介された。PD-1研究の最前線で中心的役割を果たしている研究者から、過去と最新の科学をご講義いただく非常に稀有な機会であった。



図



## ワークショップ 1 免疫療法・抗体療法 1

モデレーター 東 公一（久留米大学医学部 呼吸器内科）  
藤原 康策（第一三共株式会社  
オンコロジーメディカルサイエンス部）

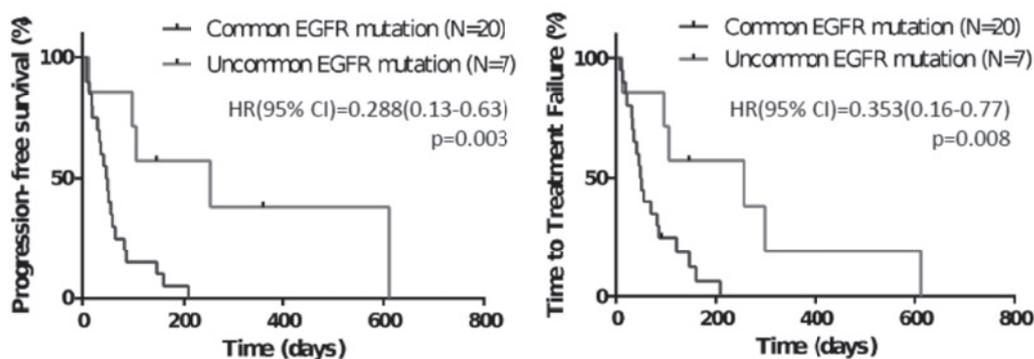
免疫チェックポイント阻害薬（ICI）は様々ながんにおいて標準治療薬としての地位を確立しつつあり、現在は作用機序の解明とそこから導かれる効果の予測因子の検討が精力的に進められている。一方ICIによる成功を踏まえ、各種新規ワクチンによるがん治療の可能性についても様々な検討が進められている。本ワークショップではこのような現状を反映して、以下の5つの演題について報告があった。

湯浅健氏（公財 がん研究会有明病院）は、転移性尿路上皮がん（mUC）に対して有効性を示すペンプロリツマブ療法における、全生存率（OS）を予測する治療前因子を後方視的解析により検討した。ペンプロリツマブ療法を受けたmUC 60症例のPFS中央値は4.7ヶ月、1年、18ヶ月中央値は各々60.2%、48.8%であった。多変量解析を行なったところ、肝転移（HR 14.4、 $P < 0.001$ ）、PS不良（HR 6.0、 $P = 0.007$ ）、CRP高値（HR 2.4、 $P = 0.018$ ）が予後不良因子として抽出された。これらの因子をもとに予後予測スコアを作成したと

ころ、OS中央値、6ヶ月、1年OS率に明らかな差が認められ、上記因子はmUCに対するペンプロリツマブ療法における治療前予後予測因子として有用であることが示唆された。大規模コホートによる解析結果が待たれる。

ドライバー変異を有する肺がんに対しては、ICIの治療効果は限定的であることが知られている。森本健司氏（京都府立医大呼吸器内科）らは、肺がん患者の各種EGFR変異に対するICIの効果について後方視的解析を行なった。ICI治療を受けたEGFR変異肺がん27例（6例がニボルマブ、21例がペンプロリツマブ）のうち、common変異が20例（exon19delが8例、L858Rが12例）、uncommon変異（T790M変異なし）が7例認められた。これら各変異に対するICIの治療効果を比較したところ、uncommon変異とcommon変異では、奏効率：57% vs 7%と、uncommon変異において高い感受性が認められた。また、無増悪生存期間や治療成功期間についてもuncommon変異での有意な延長が認められた（図1）。より症例

EGFR遺伝子変異のタイプ別



森本健司先生（京都府立医科大学呼吸器内科学部門）より提供

図1 ICIの治療効果：PFS, TTF

が集積された今後の解析結果が待たれる（優秀演題賞受賞）。

遺伝子変異量が多いがん細胞は抗原性が高いためT細胞免疫によって攻撃されやすい。EGFR-TKI耐性になったがん細胞においては、TKI耐性化遺伝子変異さらには変異がより付加的に集積された抗原性の高いがん細胞が存在していると考えられる。このためEGFR変異肺がんの治療においては、EGFR-TKIとICI治療とをうまく使い分けることによってより効果的な治療法を確立できる可能性が考えられる。毛利篤人氏（埼玉医科大学国際医療センター呼吸器内科）らは、T細胞免疫がEGFR-TKIの治療効果に与える影響、ならびにEGFR-TKIがICIの治療効果に与える影響をEGFR-TKI治療前と治療4週間後の抹消血中T細胞クラスター解析によって検討した。その結果、Effector CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> T細胞数とEGFR-TKI耐性獲得までの時間には正の相関、effector CD4<sup>+</sup> T細胞のPD-1陽性細胞比率とTreg細胞比率には負の相関がみられ、抗腫瘍T細胞免疫により耐性獲得が抑制されていることが示唆された。これらの結果から、抗腫瘍免疫を利用した長期効果持続を図る新規EGFR-TKI治療戦略の開発が期待された。

がん免疫療法の成功を踏まえ、各種がん治療ワクチンの研究開発も活発に行なわれている。本ワークショップでは、長田年弘氏（大鵬薬品）らによりマルチエピトープカクテル型新規抗がんペプチドワクチンについての報告があった。がんペプチドワクチンTAS0313は12種類の各種HLA拘束CTLペプチドで構成された3本のロングペプチドからなるカクテル型ワクチンである。HLAノックインマウスを用いてTAS0313が各々のペプチド抗原に対するHLA拘束CTLを誘導するかIFN $\gamma$ の誘導を指標に確認したところ、全ての抗原についてCTLが誘導されることを確認した。次にマウスメラノーマB16.F10-A24/TA5の皮下移植モデルならびに肺転移モデルにおける抗腫瘍効果を検討したところ、TAS0313の移植前投与によって抗腫瘍効果が確

認された。さらにTAS0313とPD-1抗体との併用効果を検討したところ、有意な生存期間の延長増強作用が示された。興味深いことに併用投与群ではマウス腫瘍中の標的特定のCTLの浸潤が増加しており、抗腫瘍効果の増強がCTL誘導に依存したものであることが示唆された。現在TAS0313のPh1/2試験が実施されている。

がん治療における免疫療法の有効性が示されたことから、殺細胞性抗がん剤や放射線治療などとの併用による複合がん免疫療法によってさらに効果を増強しようという試みが検討されている。その作用機序の一つとしてICD（immunogenic cell death）が注目されており、堤央乃氏（九州大学大学院医学研究院）らはICDが誘導される際のがん細胞から放出される傷害関連分子パターン（Damage-Associated Molecular Patterns: DAMP）の経時推移を解析することにより、肺がん薬物治療における臨床経過との関連性について報告した。薬物治療中の血漿中DAMPsたんぱく質（HMGB1、sCRT、ヒストンH3）を測定したところ、ヒストンH3はほとんどの場合で検出感度以下であったが、HMGB1、sCRTについては治療中、各々42/50人（84%）、35/50人（70%）で上昇が認められた。両者の最大増加変化率と治療奏功率には相関が認められ、DAMPs高発現患者におけるICDの誘導が示唆された。なお、HMGB1とsCRTの増加については両者に相関は認められず、各々異なった機序によって放出された可能性が示唆される。

これらの知見をベースに、将来のがん免疫療法のさらなる進展が期待された。



## ワークショップ2 免疫療法・抗体療法2

モデレーター 照井 康仁（埼玉医科大学医学部血液内科）  
片山 量平（（公財）がん研究会がん化学療法センター  
基礎研究部）

本ワークショップでは新型コロナウイルス感染拡大防止のため、全てオンライン上での発表となった。がんの薬物療法において、がん免疫療法の重要性はますます増しており、その背景となるバイオロジーの理解も日進月歩で進んでいる。このセッションでは、5名の先生方により、腫瘍におけるPD-L1発現制御機構、がん免疫療法における腫瘍内浸潤Fibro-like cellの意義、光免疫療法の開発、T細胞輸注療法の効果増強剤、腫瘍細胞死誘導と免疫応答に関する最新の基礎研究成果が発表された。以下に個々のご発表について簡単に紹介する。

京都府立医大の岸田綱郎先生らは、IFN- $\beta$ がマウスとヒトの腫瘍細胞におけるPD-L1発現を上昇させるメカニズムについて、培養細胞株を用いて検討された。IFN- $\beta$ はインターフェロン受容体を介してPD-L1発現制御をしているが、その際に、IRF9依存性の経路と、非依存性の経路がともに関与していることを示された。

徳島大学大学院の三橋惇志先生らは、マウス悪性胸膜中皮腫皮下移植モデルを用い、抗VEGF抗体と抗PD-L1抗体の併用効果とその作用機序について検討された。抗VEGF抗体投与によりFibrocyte-like cellが腫瘍に集積することを確認し、抗VEGF抗体と抗PD-L1抗体の併用療法により、腫瘍縮小効果が増強されることを示された。このFibrocyte-like cellはPD-L1, CD86を高発現しており、腫瘍近傍に腫瘍細胞と共移植して抗PD-L1抗体治療を行うと抗腫瘍効果が増強し、その際に腫瘍内のCD8陽性T細胞が増加したこと

から、PD-L1、CD86陽性のFibrocyteが抗PD-L1抗体の治療効果に影響する可能性が示された。

名古屋大学高等研究院の佐藤和秀先生らは、小細胞肺がんの治療標的として知られるDLL3（Delta-like protein 3）を標的とした近赤外光免疫療法（NIR-PIT）の開発を目指した前臨床試験としてin vitro, in vivoの実験系で検討した結果を報告された。DLL3モノクローナル抗体（Rovalpituzumab）とIRDye-700DXからなる抗体光感受性物質複合体（rova-IR700）を合成し評価した結果、近赤外光の光量依存的な細胞障害性が認められ、小細胞肺がんを用いたin vivoモデルにおいても腫瘍体積と発光量の有意な減少が光容量依存的に認められており、小細胞肺がんに対する新たな治療候補として期待されるものであった。

長崎大学大学院の道津陽介先生らは、過去に独自のスクリーニングシステムで同定したTCR抗原認識能を高める低分子化合物が、T細胞並びにTILに与える影響と、抗原特異的T細胞輸注療法における抗腫瘍効果への影響を検討された。その結果、化合物存在下で、T細胞活性化の様子が複数のマーカーにより確認され、この低分子が腫瘍抗原特異的T細胞輸注療法の治療効果を増強することが示された。

東北大学加齢医学総合研究所の梅垣翔先生らは、ガンシクロビル（GCV）によりアポトーシスを誘導できるHSVtk（単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ）導入細胞を、同系マウスに移植し、in vivoでアポトーシスを誘導する実験

モデルを構築した。まず、この導入細胞をin vitroでGCV処理すると、確かにアポトーシスが誘導されることが確認された。この細胞を移植したマウスモデルにGCVを投与すると、腫瘍局所のIFN $\gamma$ とIL-12発現が上昇し、CD8T細胞が増加していた。このマウスに抗CD8a抗体を前もって処理してCD8陽性T細胞を除去させたところ、GCV投与による腫瘍縮小が認められなくなったことから、in vivoでは、CD8陽性T細胞を介した抗腫瘍免疫応答が惹起されることで腫瘍縮小効果がもたらされていることが示されていた。

この様に本セッションは大変興味深い演題で構成されており、残念ながらリアルタイムでの発表・質疑応答が叶わなかったが、本来であれば非常に活発な議論がなされ大いに盛り上がったと思われるものであった。各先生の今後のさらなる研究のご発展に期待したい。



## ワークショップ3 転移・浸潤

モデレーター 西田 升三 (近畿大学薬学部薬物治療学)  
早川 芳弘 (富山大学和漢医薬学総合研究所  
生体防御学領域)

がん細胞の特徴として、無秩序な増殖性に加えて、周辺組織や臓器に浸潤し、遠隔臓器へと転移することであり、実際のがんによる死亡の多くは転移による再発が原因となっている。すなわち、局在する原発性のがんに対する治療方法に加えて、転移に対してどのように対処するかが治療成績や患者予後の向上のために重要な課題である。ワークショップ3 転移・浸潤のセッションでは、がん細胞の転移・浸潤に関わる分子標的治療ターゲットに関する演題が5題発表された。

W3-1、近畿大学医学部、古室らは、転写制御に機能する脱メチル化酵素であるKDM6A (Lysine Demethylase 6A) に注目し、乳がんにおいてKDM6Aの欠損がどのような影響を与えるかを、MMTV-PyMT乳がん発症マウスにKDM6Aの発現を欠如させた複合変異を持つマウス (KDM6A KO;PyMTマウス) を樹立し解析した。結果として腫瘍形成・増殖、転移の促進が認められ、BET阻害薬で浸潤を完全に阻害する事を見だし、KDM6Aの発現レベルの低下と乳がんの悪性度・予後に相関があり、KDM6Aの発現が低い悪性度の高い乳がん、BET阻害薬が有効に作用する可能性を示唆した。

W3-2、新潟大学大学院医歯学総合研究科、飯岡らは、上皮細胞極性制御因子Crb3 (Crb3) が線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) を活性化することで、大腸腺癌の浸潤転移を促進する事を既に報告しており、今回、Crb3の浸潤転移を促進する分子機序について詳細な検討を行った。In vitroの実験において、Crb3による

細胞移動の促進には細胞内ドメインに存在するFBM (FERM-binding motif) の存在が重要であること、ERMドメインを有する非受容体型チロシン脱リン酸化酵素の一つであるPTPN3とCrb3が特異的に結合することを明らかにし、PTPN3がCrb3と協調して大腸腺癌の細胞移動を促進する結果を示した。以上の結果は、Crb3がPTPN3を介して大腸癌の転移を促進することを示唆すると同時に、PTPN3のFERMドメインが浸潤転移を阻害するためのターゲットとなる可能性を示した。

W3-3、がん研究会・がん化学療法センター・基礎研究部、高木らは、骨肉腫細胞により活性化された血小板が放出するリゾホスファチジン酸(LPA)に着目し、骨肉腫の悪性化に与える影響を検討した。複数の骨肉腫細胞株を対象にウエスタンブロット法などにより検討した結果、LPAR1が高発現していること、そして骨肉腫細胞と血小板を混和すると血小板からLPAが放出され、その活性化血小板上清を骨肉腫細胞に添加すると、浸潤能が亢進し、LPAR阻害剤で抑制されることを明らかにした。本結果から、活性化血小板から放出されるLPAは、骨肉腫細胞のLPAR1活性化を介して浸潤能を亢進することが示唆され、LPAR経路や血小板活性化の阻害が骨肉腫の浸潤・転移を抑制できる可能性を明らかにした。

W-3-4、東京大学大学院・医学系研究科・分子病理学、宮内らは、膀胱がん転移に関する新規標的分子の探索を、膀胱がん細胞株Pan02の同所性移植モデルを用いて樹立した高い造腫瘍性を示す重

株（B6-3P細胞）をRNA-seqにより網羅的に解析することで探索した成果を報告した。B6-3P細胞は高い増殖能や造腫瘍性に加えて、in vitroでの運動能や実験的転移モデルでの転移能の亢進が見られた。さらに遺伝子発現に関する主成分解析や、これらの性質に関わると考えられる遺伝子群について示され、これらの遺伝子群から転移性質の獲得に関わる分子標的をさらに探索していることが報告された。

W3-5、愛知県がんセンター研究所・がん病態生理学分野の青木はshRNAライブラリースクリーニングにより同定した新規大腸がん転移抑制因子候補であるHNRNPLLの機能について報告した。HNRNPLLは上皮間葉転換を誘導することによって発現が低下し、これによってCD44のsplice variantであるCD44v6の発現が増加し浸潤能が更新することをこれまでに報告している。今回の発表ではHNRNPLLのsplicingの標的となる分子をさらに探索し、カドヘリン結合p120-cateninをコードするCTNND1を同定している。HNRNPLLとCTNND1のエクソンBと呼ばれるsplice variantの発現量が相関すること、大腸がんの分化度とHNRNPLLの発現との関係や、エクソンBの欠失によりp130-cateninの核への局在性が増加することなどが示され、HNRNPLLがCTNND1のスプライシング制御に関わる可能性を示した。

いずれの演題も新規のがん転移・浸潤にかかわる分子メカニズムや治療標的の解明に繋がるような成果であり、今後の新たな治療薬開発へとつながることが期待できる内容であった。



## ワークショップ 4 ケミカルバイオロジー

モデレーター 井本 正哉（順天堂大学大学院医学研究科）  
新家 一男（産業技術総合研究所  
生命工学領域細胞分子工学研究部門）

現在、臨床サンプルを用いたオルガノイド培養系や、疾患iPS細胞を用いるような革新的な表現型スクリーニングが可能になってきており、標的ベースのスクリーニングに加え、表現型スクリーニングへの興味が大きくなってきている。表現型スクリーニングでは、実際の創薬に繋がる優れた化合物が見いだせる反面、得られた化合物の標的同定が要求される。本セッションでは、薬剤標的の同定とさらなる展開を中心に発表が行われた。

W4-1では東京薬大の高瀬らが、「Hippo経路におけるYAP-TEAD相互作用を標的とした阻害剤探索」と題する研究成果を発表した。多くのヒトの悪性腫瘍においてHippo経路におけるYAP/TAZの活性化の報告があり、活性化されたYAP1/TAZが主に転写因子TEADと結合して腫瘍促進に作用していると考えられている。そこで、高瀬らはハイスループットスクリーニングにより、YAP-TEAD間の相互作用を阻害する化合物のスクリーニングを行い、候補化合物として13化合物を取得した。その中で、エメチン誘導体であるCmpd1はYAP-TEAD阻害活性を示す濃度でTEAD依存的に増殖する非小細胞肺癌H1299細胞や悪性胸膜中皮腫H2052細胞の増殖を顕著に阻害し、またTEADの標的遺伝子の発現を阻害した。今後はCompd1によるYAP-TEAD間の相互作用の阻害機構の詳細な解析と動物実験などの高次評価結果が待たれる。

W4-2では国立医薬品食品衛生研究所の大岡らが「急性骨髄性白血病に対するFLT3分解誘導キメラ化合物の開発」と題する研究成果を発表し

た。次世代の創薬モダリティとして注目されているケミカルプロテインノックダウン法SNIPERの開発者である大岡らは、急性骨髄性白血病で高頻度の変異が観察されるFLT3に着目し、その阻害剤や誘導体をもちいてE3リガーゼリガンドに結合させたキメラ化合物（FTC）を合成し、遺伝子内縦列重複変異（ITD）を有するFLT3（FLT3ITD）のノックダウン活性を評価した。その結果、CRBNリガンドを利用した化合物が低濃度からFLT3ITDを分解することを見出した。一方、FLT3阻害剤は抗がん剤耐性に関与する受容体チロシンキナーゼAXLの発現増加を誘導したが、各種FTCではそのような効果を示さなかった。さらに、FTCはリガンドに用いたFLT3阻害剤に比べてITD変異を有するAMLに対してより特異的に細胞増殖抑制活性を示し、今後の展開が期待される。

W4-3では千葉がんセンター研究所の高取らが「神経芽腫の増幅ALK遺伝子を標的としたPIポリアミドDNAアルキル化剤の開発」と題する研究成果を発表した。

神経芽腫治療におけるALK阻害剤に対する抵抗性の獲得が大きな問題となっている。高取らはALK阻害剤耐性を克服する目的で、ALK遺伝子内に認識配列をもつピロール-イミダゾール(PI)ポリアミド化合物を検索し、CCC-001およびCCC-002がALKおよびF1174L変異ALK transcriptにそれぞれ直接結合し、アルキル化することを見出した。また、CCC-001およびCCC-002はALK過剰発現神経芽腫やF1174L変異ALK発現神経芽腫に対してALKの発現量を低下させるとと

もに、増殖を阻害した。このようにPIポリアミド化合物がALK遺伝子異常のある神経芽腫に対して新しい治療戦略となることが期待される。

W44では京都府立医科大学の渡邊らが「延命草の苦味成分rabdosianone Iはミトコンドリア内膜タンパク質ANT2とPHB2に直接結合し、thymidylate synthaseの発現を抑制する」と題する研究成果を発表した。Rabdosianoneは苦み成分として知られていたが、細胞増殖抑制活性が認められた。この作用機作解析の過程で、rabdosianoneはANT2およびPHB2に直接結合し、プロテアソーム依存性にthymidylate synthase (TS)タンパク質を分解することで、TSの転写を抑制することを明らかにした。TSの二重発現制御へのANT2およびPHB2の機能を解析することで、新たなTS制御を標的とした抗腫瘍剤探索の展開が期待される。また、今後は、5-FUとは全く異なる構造を持つTS阻害剤開発のリード化合物として開発を進めることが期待される。

W45では東北大学の川村らが「甲状腺未分化癌細胞におけるLenvatinibとIRAK1/4 inhibitor Iの併用効果の検討」と題する研究成果を発表した。Lenvatinibは、VEGFキナーゼ阻害作用を持つ、放射性ヨウ素による治療に抵抗性の甲状腺がんの治療薬であるが、文科省分子プロファイリング支援活動が提供する標準阻害剤キットを用いて、本薬剤との併用効果を示す化合物の探索を行った結果、IRAK1/4 inhibitor Iを見出している。LenvatinibとIRAK1/4 inhibitor Iの併用により、甲状腺未分化がん細胞に対して、G2/M期の細胞の増加と相乗的な細胞増殖抑制効果が確認された。本併用剤の効果の実証のため、IRAK1あるいはIRAK4ノックアウト細胞に対するLenvatiibの効果を検討した結果、両化合物併用と同様、G2/M期の細胞増加が観察された。今後は、臨床の場での検証が望まれる。

以上の5つの発表は、薬剤標的因子の同定と言う典型的なケミカルバイオロジー研究にとどまらず、新たな創薬ターゲットの提示あるいは臨床現場での応用への示唆まで、広範囲におよぶ波及効果に踏み込んだ内容も多く見られた。今後の、ケミカルバイオロジー分野の方向性を示す興味あるセッションであると共に、抗腫瘍剤開発における重要性が高まっていくと考えられる。



## ワークショップ5 ゲノム・エピゲノム

モデレーター 吉田 稔 (国立研究開発法人理化学研究所  
環境資源科学研究センター/  
東京大学大学院農学生命科学研究科)  
近藤 豊 (名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍生物学)

がんの治療薬として、エピジェネティクス関連タンパク質を標的とした化合物の臨床応用が進んでいる。本ワークショップでは、がんのエピゲノム研究およびその臨床応用に挑む最先端の研究内容を幅広く発表いただいた。

Lysine specific demethylase 1 (LSD1) 阻害剤は、flavin adenosine dinucleotide (FAD) 依存性酵素であり、阻害様式として共有結合型と基質競合型の2タイプがある。既存の阻害剤のほとんどがFAD共有結合型であり、基質競合型は非常に少ない。畑中良氏ら(大鵬薬品工業株式会社)は、基質競合型LSD1阻害剤TPC-144を創り、その効果を急性骨髄性白血病(AML)および肺小細胞がん(SCLC)で検討した(図1)。

TPC-144のAMLおよびSCLC細胞株に対する抗腫瘍効果は、FAD共有結合型のORY-1001と比較してより有効であり、TPC-144は*in vitro*およびマウスゼノグラフトモデル(経口投与)の両者でAMLおよびSCLC株に対して増殖抑制およびアポトーシスの誘導を示した。TPC-144は新規のエピゲノム治療薬として期待され、今後の臨床応用が待たれる。

蒲池和晴氏ら(佐賀大学・医)は、CMLに対する経口DNA methyltransferase 1 (DNMT1) 阻害剤 OR-2100の有効性を検証した。OR-2100はTKI抵抗性の有無にかかわらず慢性骨髄性白血病(CML)に対して有効であった。さらにCMLのp53変異の有無に注目し、OR-2100はBV173、

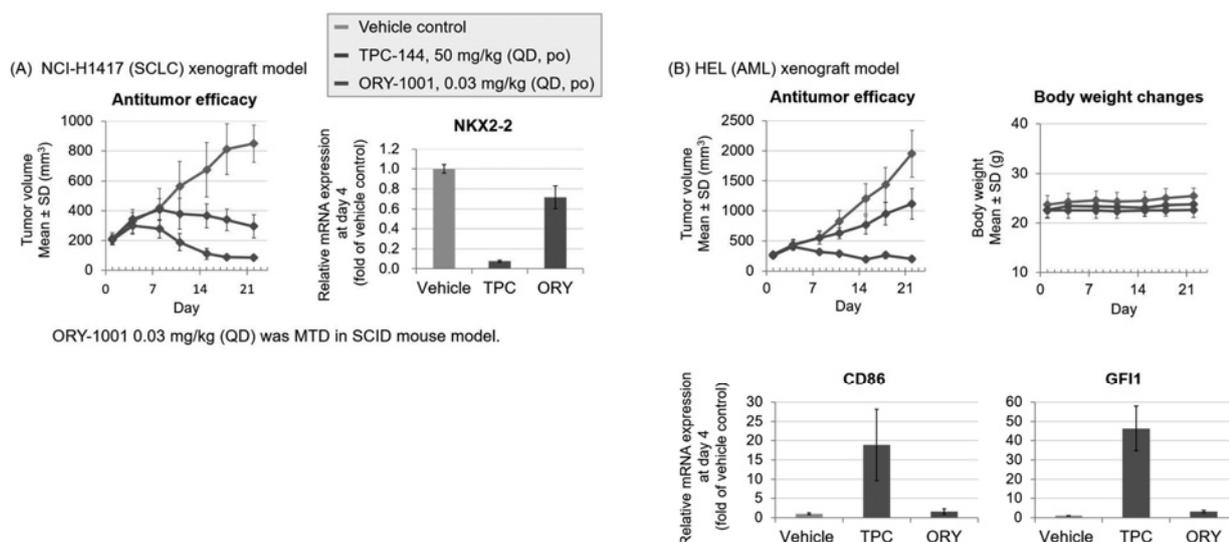


図1

基質競合型LSD1阻害剤であるTPC-144の抗腫瘍効果を、SCLC株(NCI-H1417)及びAML株(HEL)を用いてマウス皮下移植モデルで確認した。その結果、FAD共有結合型であるORY-1001に比べて両モデルにおいてより強い抗腫瘍効果を示した。同時に、薬力学的マーカー遺伝子の発現変化も観察された。

SUP-B15 (p53-wild type CML細胞株) に対してはp53依存的にp21を誘導することによりアポトーシスを起こす一方で、K562, KCL22 (p53-null CML細胞株) に対しては、p53非依存的にp21を誘導しcell cycle arrest (G2/M phase) を起こした。OR-2100はCMLの遺伝子背景によりその作用点が異なることを示した興味深い発表であり、今後CMLに対して有力な治療薬となる可能性が期待できる。

増井憲太氏ら（東京女子医科大学・医）は、膠芽腫においてEpidermal growth factor receptor variant III (EGFRvIII) 変異による異常なEGFRシグナルがヒストン修飾H3K27me3に与える影響について興味深い結果を示した。EGFRvIII変異のある膠芽腫では、EGFRシグナル強度とH3K27me3レベルに正の相関がみられた。この機序としてEGFRシグナル下流のmammalian target of rapamycin (mTOR) 経路に注目した。mTORC1はEZH2のタンパク質レベルを翻訳レベルで上昇させる一方で、mTORC2はメチル化ドナー基質であるS-adenosylmethionine (SAM) の産生を促進することを介してH3K27me3を増加させることを見出した。mTORC1とmTORC2の両者の阻害によるEZH2-H3K27me3を標的とした膠芽腫の新たな治療戦略の可能性を示した。

Signaling lymphocytic activation molecule family 7 (SLAMF7) は、多発性骨髄腫細胞で高発現する膜糖タンパク質であり、その増殖に深く関与する。2014年5月に再発多発性骨髄腫に対して「ブレイクスルーセラピー」としてFDAに指定されたエロツヅマブはこのSLAMF7に対するヒト化モノクローナル抗体であり、免疫調節薬 (IMiDs) であるレナリドミドと併用される。しかし、病気の進行に伴い、SLAMF7の発現がさらに高まると、可溶性SLAMF7 (sSLAMF7) が血中に放出され、これが細胞膜のSLAMF7と結合することにより、エロツヅマブの効果は減弱する。原田武志氏ら（徳島大学・医）は、HDAC阻害剤であるMS-275がSLAMF7の発現を

抑制することをヒントに、HDAC1がSLAMF7の主要な転写因子であるIRF4の発現を活性化することがSLAMF7高発現のメカニズムの1つの原因であることを示した。一方、レナリドミドはもう一つの重要な転写因子であるIKZF1の分解を誘導することでSLAMF7の発現低下を誘導した。さらにMS-275とレナリドミドが相乗的にSLAMF7の発現を抑制することを明らかにした。また、多発性骨髄腫において見られる破骨細胞の活性化にもSLAMF7が関わることを示し、エロツヅマブが破骨細胞を抑えることを示した。これらの結果は、SLAMF7の発現を抑制するHDAC阻害剤とIMiDsが多発性骨髄腫における骨破壊にも有効な治療法となる可能性を示す。

がん細胞の特徴の1つは頻繁に染色体異常が見られることである。染色体の欠失・逆位・転座・重複などによる構造の変化だけでなく、染色体数の増減が見られることも多い。モノソミーは対になるべき染色体の一方が欠失し、1本のみとなったものである。急性骨髄性白血病では7番染色体のモノソミーが高頻度で見られ、それらは難治性で予後不良である。松田健佑氏ら（東京大学・医）は7番染色体モノソミーになることで発現量が低下した遺伝子に対して、合成致死の概念に基づく治療標的分子の探索を行った。合成致死とは、単独の遺伝子の機能欠損では致死にならないものの、相補的な関係のある遺伝子との同時欠損によって致死となる関係にある遺伝子のことである。7番染色体にはエピゲノム関連遺伝子が多くコードされていることから、松田らは53種類のエピゲノム関連遺伝子のなかから7番染色体の遺伝子と合成致死の関係にあるものを探索し、EEDとBRD4を同定した。EEDの合成致死関係にある7番染色体上の遺伝子としてGTF21が同定された。さらにEED-GTF21の標的遺伝子を探索し、Runx3が候補として浮上したことから、EEDはポリコム複合体PRC1を介してGTF21とともにRunx3を抑制しており、両者の欠損がRunx3高発現による細胞死を誘導する

可能性が示唆された。一方、BRD阻害剤として知られるJQ-1を用いた解析から、BRD4と合成致死の関係にあるものとしてMLL3、MLL5が同定された。これらの結果は、EEDとBRD4が7番染色体モノソミー患者に対する新治療標的となる可能性を示唆している。

近年実用化が進みつつあるエピゲノム創薬の概念をさらに深め、新しい分子標的を含めた新たな展開を示す研究内容が報告されたワークショップであった。こうした新たな取り組みから、今後エピゲノム治療薬の使用法、適応症例についてさらに研究が発展することが期待される。



## ワークショップ 6 DNA修復・核酸医薬

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）  
田原 栄俊（広島大学大学院医系科学研究科）

核酸医薬は、従来の低分子化合物や抗体医薬などが標的に出来ない遺伝子を標的に出来る創薬分野として注目されており、がんで高発現している標的遺伝子を抑制するアンチセンス核酸、siRNAなどの開発が進んでいる。最近では、がん細胞で減少しているmicroRNAの補充療法なども注目されている。本ワークショップW6では、核酸医薬に加えて、DNA損傷に関する研究成果の報告があった。

W6-1では、国立がんセンターの塩谷文章らが、DNA損傷に関する研究成果を報告した。DNA損傷応答（DDR）は、真核細胞のゲノム安定性の維持に寄与する。Ataxia telangiectasia and Rad3-related（ATR）キナーゼは、DDRに必須のシグナル伝達経路においてその最上流で働く分子である。既にATRを標的にした抗がん剤開発も進められている。塩谷らは、SWI/SNFクロマチンリモデリング複合体のサブユニットの一つSMARCA4に着目した。その結果、SMARCA4欠損細胞では、ヘテロクロマチン領域の増加ならびにATR阻害剤誘導性一本鎖DNA露出の増加が惹起され、内在性DNA複製ストレスの上昇が示唆された。また、SMARCA4欠損細胞においてSMARCA1が関与するfork reversal形成依存的なATR阻害剤誘導性一本鎖DNAの露出がMre11阻害剤により抑制されることが見出された。これら結果より、SMARCA欠損細胞におけるATR阻害剤の感受性亢進は、内在性DNA複製ストレスの増加とreversed forkの不安定化という二つのメカニズムを通して付与されることが示唆されるとし

た。今回の研究成果は、ATR阻害剤の奏効性のメカニズムを理解する上で重要な知見と言える。

名古屋大学の神田光郎らは、胃がん腹膜播種を標的にした新規アンチセンス二本鎖DNAオリゴヌクレオチドの開発の成果を報告した。胃がんにおいて腹膜播種は、5年生存率も極めて低く、難治病態として新たな治療法が開発が望まれている。次世代シーケンズ解析情報を基盤に、腹膜播種抑制に関連する遺伝子としてsynaptotagmin 13（SYT13）を同定した。アンチセンス核酸によるSYT13特異的阻害による胃癌細胞株*in vitro*実験において、増殖、浸潤能、遊走性およびがん幹細胞性を示すスフェロイド形成能の抑制を確認した。さらに、マウス腹膜播種モデルによる*in vivo*実験では、腹膜播種の顕著な抑制と生存期間の延長が認められた。今回のSYT13を標的にしたアンチセンス核酸腹腔内投与法の成果は、胃がん腹膜播種の難治病態の克服につながるアンメットニーズの新規治療法の開発の可能性に繋がるものと期待される。

佐賀大学・星子亨幹ら（W6-3）は、DNA/RNA heteroduplexオリゴ核酸（HDO）をベースにアンチセンス二本鎖核酸（ADO）を合成し、慢性骨髄性白血病（CML）のBCR-ABL融合遺伝子に対する効果を調べた。ADOは相補鎖RNAをDNA鎖としてuracilの1塩基を挿入することでヌクレアーゼ耐性化の向上と*in vivo*肝毒性の低減が図れることを確認した。また、CML細胞株にBCR-ABL ADOを作用させることで、キ

メラ mRNAならびに蛋白の発現量減少と細胞増殖抑制を確認した。さらに、ADOとimatinibの併用処理により、CML細胞の増殖抑制の増強を確認した。以上の結果より、ADOが造血器腫瘍の核酸医薬の新たな技術として期待されるとした。

W6-4 とW6-5では、microRNA (miR) 核酸抗がん創薬に関する研究成果が報告された。機能性小分子RNAであるヒトmiRは生体内で様々な生理機能に関与しており、その数も2600種以上の存在が予測されている。しかし、その詳細な機能は必ずしも明らかでない。がん関連miRは、がん遺伝子型 (Onco-miR) とがん抑制遺伝子型 (TS-miR) に大別されるが、TS-miRは多くのがん細胞において機能していないことから、合成TS-miRの補充療法の開発に期待が寄せられている。

大阪医大の谷口高平らは、難治性固形がんの克服に向け、*miR-143-3p*ならびに*miR-145-5p*をシーズに、医・工・薬学領域連携のもとでTS-miR核酸抗がん創薬研究の取り組みを紹介した。具体的には、合成miRの構造改変や核酸修飾、核酸輸送キャリア、治療効果を検証するための疾患モデル等において、独自ツール開発の取り組みを紹介した。合成*miR-143-3p*の膀胱がん同所移植モデルを用いた抗がん治療効果の検証や、両親媒性ヘリックスペプチドによる*miR-145-5p*の大腸がん細胞導入効果、ならびに、直腸がん骨盤内再発モデルの作成と核酸抗がん薬治療法の実験研究への応用が披露された。

東京医歯大難治研の玄泰行らはMYC経路を標的とする新規TS-miRを2565種類のmiRライブラリーを用いたスクリーニングから同定し核酸抗がん薬シーズとしての可能性を報告した。知財化のために正式名称は伏されたが、*miR-X*はCBPおよびBRD4を標的にすることで、がん細胞のMYCスーパーエンハンサー活性を抑制するとともに、FRAT2、CBPを介してWNT/ $\beta$ -catenin経路を抑制することが示された。また、*miR-X*はBRD4コーディング配列を標的にすることから、希少難治がんNUT正中線がん (NMC) 特異的ドライバーであるBRD4-NUT融合遺伝子の発現を

抑制した。NMC細胞株Xenograftを用いた*in vivo*抗腫瘍効果も確認されたことから、核酸抗がん薬シーズとしての可能性が示された。

以上、本ワークショップでは、将来革新的な治療薬開発につながる研究成果であり、ヒトへの臨床応用が期待される。



## ワークショップ7 がん代謝・細胞死・細胞老化・オートファジー

モデレーター 古川 龍彦（鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科  
分子腫瘍学分野）

大谷 直子（大阪市立大学大学院医学研究科  
病態生理学（生理学第一））

近年、がん細胞特異的な代謝変化の詳細が明らかになり、そこをがん治療の標的とする研究が注目されている。また、がん細胞は細胞死誘導機構から逃れており、その解明は重要である。さらに前がん状態や微小環境構成細胞で、DNA損傷やがん遺伝子の活性化などの様々なストレスで誘導される細胞老化が生じていることも明らかになりつつあり、その役割解明や治療への応用も期待される。本ワークショップ7では、そのようながん細胞の性質に着目した「がん代謝・細胞死・細胞老化・オートファジー」をテーマとした5演題の研究結果が発表された。

最初の演題では、核酸合成経路の一部である1炭素代謝経路に注目し、「ミトコンドリア1炭素代謝酵素MTHFD1Lは、乳がんのがん幹細胞性の維持に重要である。」と題して、金沢大学がん進展制御研究所から発表された。1炭素代謝経路は細胞質とミトコンドリアに分かれて並行に存在し、同様の反応を異なる酵素が触媒している。ミトコンドリア内1炭素代謝酵素のひとつMTHFD1Lが乳がん患者由来培養細胞に強く発現することを見出し、MTHFD1Lをノックダウンすると、乳がん患者由来細胞のスフェロイド形成能が著明に抑制された。乳がんのPatient-derived xenograft (PDX)モデルを用いて、阻害剤投与と同様の条件で解析するために、Doxycycline誘導的にCas9を発現するシステムを用いてMTHFD1Lをノックアウトしたところ、腫瘍形成が著明に低下した。以上より、MTHFD1Lは、乳がん細胞の増殖並びにがん幹細胞性の維持にも重要であることが示唆された。

2演題目では微生物化学研究所から「低栄養環境で高発現するがん特異的代謝遺伝子の機能解明」と題して報告された。腫瘍環境に類似した低栄養状態でペントースリン酸経路にかかわるトランスケトラーゼファミリー遺伝子の発現が高発現することに注目した。大腸がん、食道がん、子宮体がんなどでこれらファミリー遺伝子の発現は高まっており、予後不良と関連していた。この遺伝子群は低酸素では誘導されない。大腸癌、膵臓癌の細胞でトランスケトラーゼファミリーの発現亢進により細胞の増殖促進がノックダウンにより細胞増殖の減少がみられ、同分子群は治療標的である可能性を示した。

3演題目では近畿大学医学部からSirt1の分子経路の活性化による炎症性腸疾患（IBD）での線維化やがんの悪性化への抑制的効果について「Sirt1-NAD+経路による炎症性腸疾患関連大腸がんの抑制機構の解明」と題して報告された。補酵素NAD+の前駆体であるNMNはSirtuinの活性を亢進させる。DSS誘導性の炎症性腸疾患マウスモデルにNMNを投与すると、大腸でTNF $\alpha$ 、TGF $\beta$ 、LPSなどの炎症の分子経路が抑制された。また、この時IBDでは糞便中の腸内細菌叢で低下するFirmicutes/Bacteroidetes比が回復した。さらに、DSSとAOMによるIBD由来の大腸がんを誘導したマウスでは、NMNを投与でがん化が抑制された。これらの結果からNMNによるSirt1-NAD+経路を活性化によってIBD関連大腸がんの発症を抑制する可能性が示された（優秀演題賞受賞）。

4演題目では「慢性骨髄性白血病のTKI治療に対するオートファジー阻害剤の併用効果」について、金沢大学がん進展制御研究所から発表された。慢性骨髄性白血病（CML）に対して、その原因となる融合遺伝子から発現するチロシンキナーゼ型がん遺伝子産物BCR-ABLに対し、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）による治療は効果的である。しかし治療を中断、または終了すると、残存するTKI抵抗性白血病細胞によって、CMLが高頻度に再発することが問題となっている。本演題では、骨髄内で、BCR-ABLにより oncogene-induced senescence（OIS、がん遺伝子の活性化による細胞老化）を受けた巨核球様白血病細胞が増加し、この細胞では細胞老化マーカーであるp16やp21の発現が上昇しており、細胞老化が誘導され、幹細胞ニッチとして機能していることを見出した。さらに、老化細胞ではオートファジーによりその生存が維持されている報告があることから、オートファジー阻害薬をCMLマウスモデルに投与すると、TKI投与後の再発が抑制された。これらの結果から、オートファジー阻害によるCML幹細胞ニッチを標的とした新たなCML治療の可能性が示唆された。

最後に、5演題目では、メラノーマ細胞において、近年明らかになった細胞死の一種で、鉄依存的な過酸化脂質の蓄積に起因する細胞死、フェロトーシスに注目した「メラノーマ細胞における細胞密度依存的なフェロトーシス誘導の正常解析」と題した研究が、がん研究所から発表された。正常細胞ではフェロトーシスを防ぐため、GPX4などの還元機構が存在する。そのため、GPX4阻害剤によりフェロトーシスが誘導されやすく、がん治療への応用が期待されている。メラノーマ細胞においては細胞密度が低いほどフェロトーシスが誘導されやすいことから、細胞密度を減少させるべく、メラノーマに対する分子標的薬BRAF阻害剤との併用について、複数のメラノーマ細胞株を使って検討された。今後の実用化に向けてさらなる成果を期待したい。

以上、非常に興味深いテーマで5演題が発表された。今後、このようながん細胞の性質に着目した治療法開発が期待される。

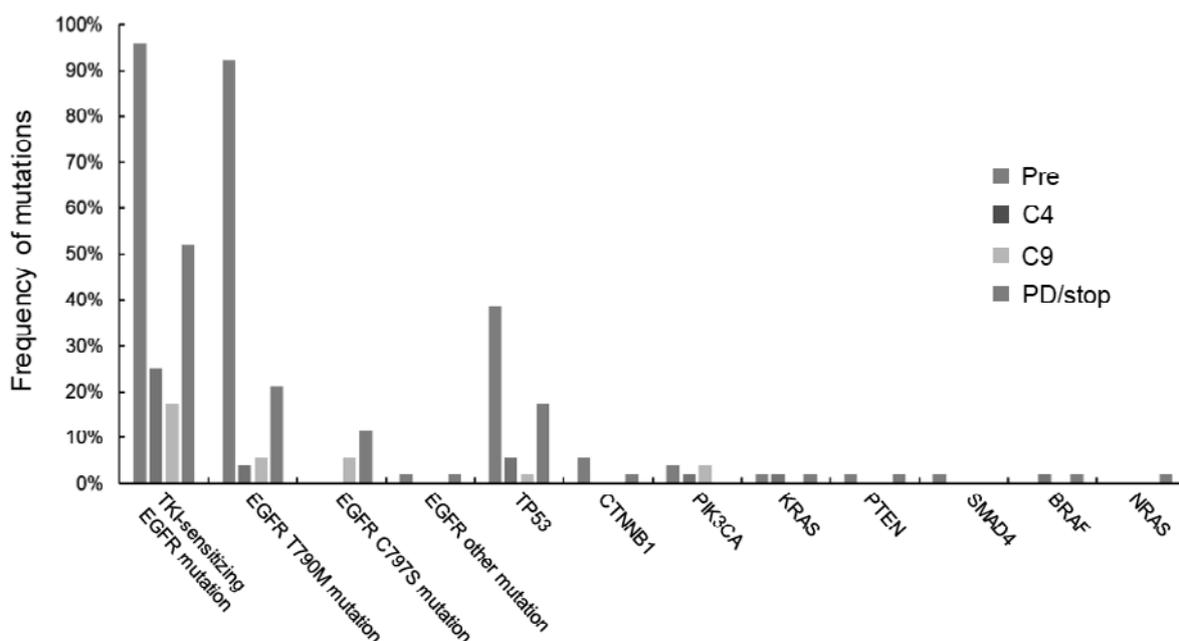


## ワークショップ 8 リキッドバイオプシー・CTC・バイオマーカー

モデレーター 宮寺 和孝 (大鵬薬品工業株式会社研究本部)  
軒原 浩 (徳島大学大学院  
医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野)

リキッドバイオプシーや血中循環腫瘍細胞 (CTC) の研究などその臨床応用に関して過去十年振り返ると凄まじい進展を成し遂げてきた。感度や組織検体との一致性などの課題はあるもののそれを乗り越え、臨床応用段階真只中であると云える。本ワークショップにおいては、臨床応用例として、抗癌剤の効果規定因子や耐性の研究からEGFRの変異頻度 (MF)、MYCNの発現、AXLのCTC での発現が報告され、予後予測の可能性を提示した。また基礎から高感度DNAメチル化検出法の開発、イマチニブの血中動態をモニタリングできる低分子検出ELISAの開発が報告され、今後の臨床応用が期待されうる。

近畿大学の坂井らは、オシメルチニブ治療中のctDNAの遺伝子変異頻度 (MF) に注目して、臨床第II相試験 (WJOG8815L) にてその変化の意義を評価した。EGFR T790M変異を有するNSCLC52名の治療前、治療サイクル4 (C4)、治療サイクル9 (C9)、増悪/治療中止時の血漿検体を採取し、3手法 (Cobas EGFR変異キット v2.0, ddPCR, NGS) にてMFを解析した所、EGFRの変異 (活性化変異及びT790M) やTP53変異の割合はオシメルチニブの奏功により、C4で下がる傾向があるが、C9並びにPD 時には増加を認めた。また治療前にはなかったC797S変異がPD時には約10%検出された。この変異はオシメルチニブの耐性に直接影響する化合物結合



- EGFRを除く21遺伝子のうち、治療前に検出された遺伝子変異は、TP53(38.5%)、CTNNB1(5.8%)、PIK3CA(3.8%)、KRAS(1.9%)、PTEN(1.9%)、SMAD4(1.9%)であった。

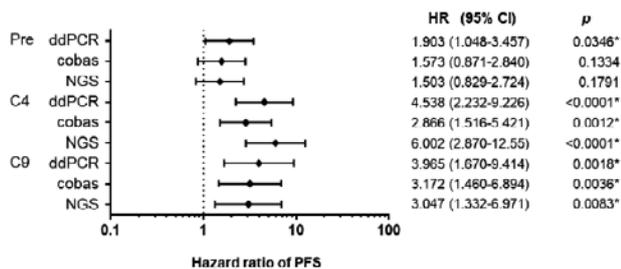
ctDNAから検出された遺伝子変異の頻度

部位の変異であり、それを克服する第四世代EGFR阻害剤の開発が期待されている。演者らはMFの中央値を用いてMF-high, MF-low群に分け、奏効率及び無増悪生存期間との相関を解析した。感受性型EGFR遺伝子変異に基づく解析において、3アッセイのすべてでC4, C9時点のMFと奏効率及び無増悪生存期間との有意な相関が認められた一方で、EGFR T790M遺伝子変異のMFにおいては奏効率に有意な差は認められなかった。治療後C4あるいはC9にctDNAを測定し、MFを評価することは、臨床上非常に有意義であるといえ、仮にMF-highであれば、検診回数頻度を増やしたり、治療法戦略の変更（Chemotherapyへのスイッチや併用）を考慮すべきだということを示唆している。本研究はT790M陽性NSCLCを対象としているが、1st lineで治療した場合やadjutant settingで投与した場合には耐性の種類や測定のタイミングに関しては異なることが予想される。オシメルチニブの使用に関しては、1st lineでの使用が許可されて以来、実臨床においてフロントでの使用に移行しているため、今後本手法での同様な評価を期

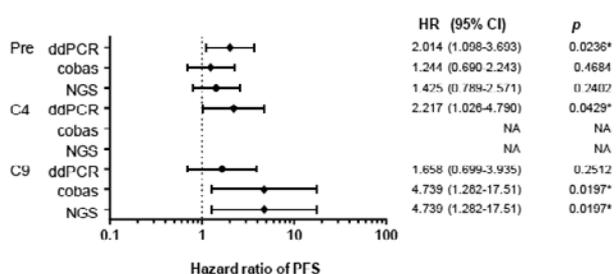
待している。

理化学研究所の秦らは非環式レチノイド（ACR）の標的解析からMYCN遺伝子が、薬剤応答性反応遺伝子であるという基礎研究の知見を応用し、臨床検体（日本102例、台湾118例）を用いたコホート研究で、MYCNの発現ががん部で高く、また術後再発率にも相関することを報告した。またより簡便で汎用性の高い方法として血中MYCN測定を確立し、少数例ではあるが、正常健常人と比較して有意に肝がん患者で高いことを証明した。またさらに肝がん外科切除前後でMYCNの血中の量を比較した所、半数で0.8倍以下となり腫瘍の大きさとの相関性が示唆された。方法には汎用性があり診断に適用可能であるが、正常健常人での発現量と変わらない症例もあるので、カットoff値の設定が非常に悩ましい所である。このような正常と同レベルの症例に対し、特徴的な因子をさらに発見するなどより診断の精度を上げることが課題であると思われる。今後この肝がん領域での診断において多角的な臨床データ解析の進展に期待したい。

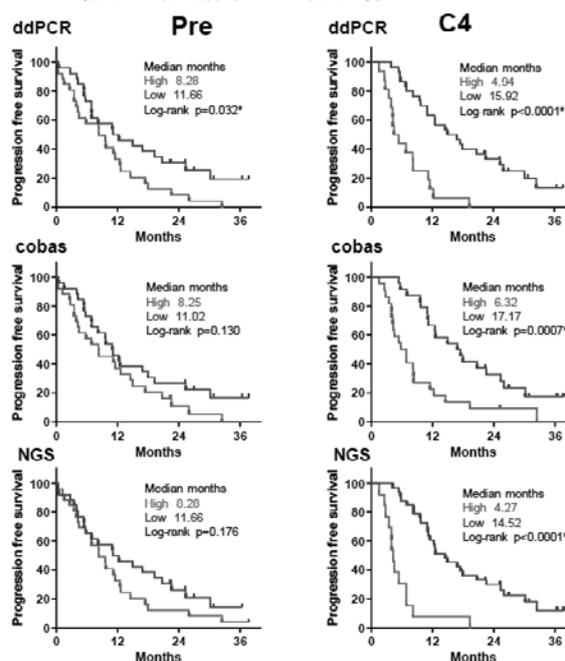
感受性型EGFR遺伝子変異に基づく無増悪生存期間 -ハザード比-



EGFR T790M 変異に基づく無増悪生存期間 -ハザード比-



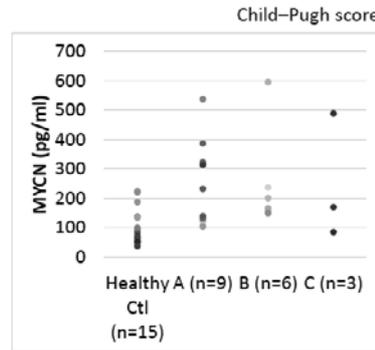
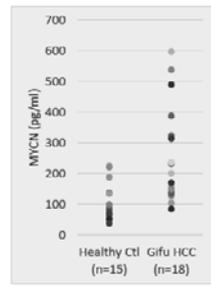
感受性型EGFR遺伝子変異に基づく無増悪生存期間 -生存曲線-



- 感受性型EGFR遺伝子変異に基づく解析において、3アッセイのすべてでC4, C9時点のMFと無増悪生存期間との有意な相関が認められた。

EGFR遺伝子変異のMutation fraction (MF) と無増悪生存期間との関連

HCC sample and Red-cross healthy control sample

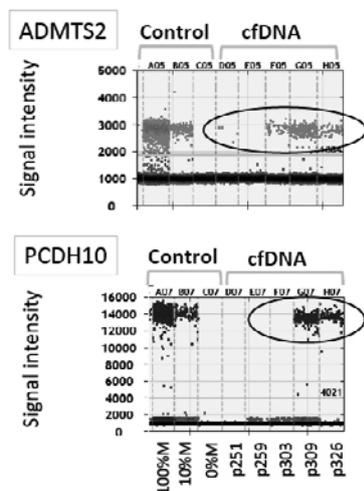


Collaboration W/Profs. Shimizu and Shirakami (Gifu University)

Serum MYCN protein level is higher in HCC than healthy control

名古屋大学の新城らはメチル化DNAをメチル化結合たんぱく質で捕捉し、デジタルPCRで検出することにより血液中の腫瘍由来の遊離DNA (cfDNA) のDNAメチル化を高感度に検出する方法を報告した。また、内視鏡下検体で得られた膵がんサンプルを用いて網羅的DNA解析を行い、膵がん診断DNAメチル化マーカーセット5遺伝子を同定した。この方法でcfDNAのDNAメチル化状態と膵がんで高頻度にみられるKRAS変異を合わせた解析では膵がん診断の感度は68%、特異度86%であった。この新規DNAメチル化解析法はcfDNAの異常メチル化の検出が可能であり、がん種に特異的なマーカーを選択することで様々ながんの診断に応用できる可能性がある。

和歌山県立医科大学の佐藤らはマイクロキャビティアレイ (MCA) システムを用いてepithelial-to-mesenchymal transition (EMT) や薬物耐性に関係するAXLを発現しているCTCを検出可能であることを報告した。Cytokeratin (CK) またはvimentin (VM) 陽性でCD45陰性細胞を腫瘍細胞とし、健常人の末梢血と細胞株での検討と非小細胞がん患者の末梢血を用いた検討を行った。CK陽性CTCと比べVM陽性CTCの方が検出されたCTC数は多く、AXL発現CTC数もVM陽性CTCでより高率に検出された。患者検体を用いたEGFRチロシンキナーゼ阻害剤等の薬剤耐性とAXL発現VM陽性CTCの関連性の検討など今後の研究の展開が期待される。



DNA methylation + KRAS mutation

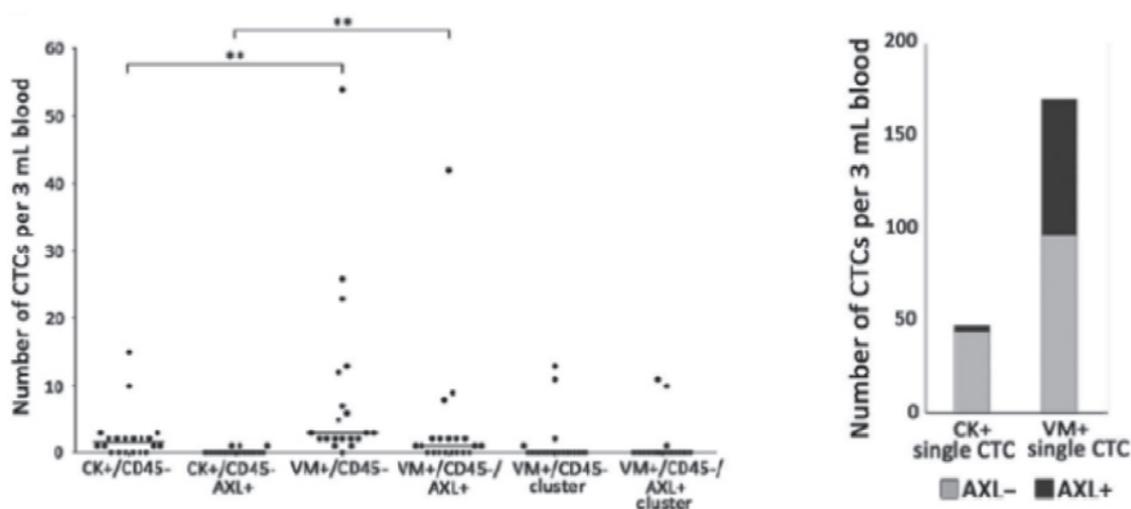
Tumor n=47  
Normal n=14

Sensitivity 68%  
Specificity 86%

cfDNA Methylation Analysis

佐賀大学の山本らは慢性骨髄性白血病治療薬のイマチニブに関してイマチニブをサンドイッチでできる2種の特異抗体を作成し、イマチニブのTDM (therapeutic drug monitoring) や薬物動態研究に応用可能なSandwich ELISA (酵素免疫測定法) を開発し報告した。イマチニブの部分構造であるMPMBとAMPPをハプテンとし、ハプテン抗原製作用し2つの抗イマチニブ抗体を作製した。

この2種類の抗体を用いたSandwich ELISAではイマチニブ濃度64 pg~8 ng/mlの範囲を再現よく検出でき、HPLC法より約150倍高感度であった。これらの抗体はイマチニブの代謝産物や類似化合物に対してほとんど反応性を示さず、特異性が高く簡易であることから、今後、TDMや薬物動態研究への応用が期待される。



There was significantly difference between the number of CK-positive CTCs and VM-positive CTCs regardless of presence or absence of AXL-expression. ( $P < .01$ )

The ratio of AXL-expression single CTCs was also significantly higher in VM-positive CTCs than in CK-positive CTCs. ( $P < .001$ )

Metabolite and analog name	Competitive anti-MPMB, %	Competitive anti-AMPP, %	Sandwich, %
Imatinib	100.0	100.0	100.0
MPMB	100.0	< 0.1	< 0.1
AMPP	< 0.1	100.0	< 0.1
N-Desmethyl imatinib	1.2	100.0	< 0.5
Pyridine-N-oxide-imatinib	100.0	4.3	< 0.5
1-Methylpiperazine	< 0.1	< 0.1	< 0.1
4-(3-Pyridinyl)-2-pyrimidine amine	< 0.1	< 0.1	< 0.1

Competitive ELISAとSandwich ELISAの特異性



## ワークショップ 9 微小環境・血管新生・低酸素

モデレーター 秋永 士朗 (ナノキャリア株式会社)  
櫻井 宏明 (富山大学学術研究部薬学和漢系  
がん細胞生物学)

がんの微小環境は免疫チェックポイント阻害剤等の新たな免疫療法の隆盛により、治療感受性規定因子或いは分子標的の観点で大きな注目を集めており、近年目覚ましい進歩を遂げている。血管新生阻害剤は今や多くの固形がんで標準治療法に組み込まれており、最近ではT細胞の遊走との関連で新たな注目を集めており、新たな研究局面を迎えている。低酸素を標的とする抗がん剤についてもHIF2阻害剤の腎臓がんでの臨床的成功により大きな注目が集まっている。

### W9-1 組織透明化手法を用いたがん微小環境の解析

東京大学の高橋らは、これまでに臓器透明化法CUBICを用いてがん転移を1細胞レベルで可視化することに成功している。今回の発表では、様々な臓器の脈管を可視化することを目的とした。その結果、マウスの血管およびリンパ管を3次元で捉えることに成功し、臓器間での違いも見出した。また、機械学習によりシグナルを抽出することに成功した。さらに、リンパ管についてB16F10細胞を用いた実験的肺転移モデルでさらに詳しく観察したところ、移植後1日ではリンパ管とがん細胞とのシグナルがほとんど重ならなかったが、10日後では多くのがん転移がリンパ管と接していることがわかった。定量化の結果、移植後1日、4日、10日と徐々にその距離が縮まっていることがわかった。このように、脈管とがん転移を同時に可視化することで3次元の位置関係をより詳細に解析することができれば、抗がん剤の効果やその作用機序の解析に役立つと期待された。なお、CUBICを用いた一連

の研究成果は、本年度の研究奨励賞の受賞対象となった。

### W9-2 ミトコンドリア機能評価による休眠がん細胞標的薬剤の作用機構解析

東京工業大学の宮本らは、休眠がん細胞標的薬剤の作用機構を解析することを目的として解析を進めた。休眠細胞は、低栄養・低酸素といった劣悪な環境下で細胞増殖を停止させ、長い年月を経て再増殖することができることから、耐性化の原因のひとつと考えられている。発表者らは、ミトコンドリア膜電位と細胞内ATP濃度を低下させることにより、休眠状態にあるALK陽性非小細胞肺癌に細胞死を誘導することを見出していた。そこで今回は、フラックスアナライザーを利用して休眠がん細胞のミトコンドリア機能を詳細に評価した。その結果、休眠がん細胞は低栄養・低酸素条件下においても通常培養時と同程度の予備呼吸能を持ち、ミトコンドリア膜電位が高く維持されていた。また、エネルギー代謝に関わる複数の遺伝子の発現が変動することもわかった。このように、再発における休眠がん細胞の役割を示唆する興味深い結果が示され、休眠がん細胞標的薬剤の有用性が期待された。

### W9-3 IL-32の悪性胸膜中皮腫の増殖及び血管新生因子のIL-8およびVEGF産生に対する作用

東北大学の沼崎は、IL-32の悪性胸膜中皮腫に対する作用を検討した。IL-32には複数のスプライシング変種が存在し、その中でIL-32 $\gamma$ はがん細胞にアポトーシスを誘導する一方で、免疫抑制

物質の産生を増強してがんの成長を促進することが知られている。今回の発表では、悪性胸膜中脾腫細胞に対するIL-32 $\gamma$ の効果を検討した。まず、検討した6種の悪性胸膜中皮腫細胞すべてにおいて、IL32の発現が確認された。次に、これら細胞にレトロウイルスベクターを用いてIL-32 $\gamma$ を過剰発現させると、一部の細胞はin vitroの増殖が著明に促進された。また、IL-8やVEGF産生が増加する細胞もあった。これらのIL-32 $\gamma$ の効果は、PI3Kシグナル経路によって制御されていることも突き止めた。このように、悪性胸膜中皮腫細胞の悪性化にIL-32が関与している可能性が示され、IL-32を標的とした治療への応用が期待された。

#### **W9-4 ミトコンドリアATP 合成酵素の阻害は前立腺間質細胞のインスリン様成長因子の分泌を低下させ前立腺がんの増殖抑制につながる**

微生物化学研究所の大石らは、前立腺がんとその周囲の間質相互作用を利用した新たな治療法を開発する目的で、がん細胞と間質細胞の共培養時のみに細胞増殖抑制活性を示す天然物スクリーニングを実施しロイシノシノスタチン-A (LCS-A)を見出した。同化合物は毒性が強いことから誘導体を合成し、作用メカニズムを検討した結果LCS-Aとその誘導体は前立腺がん細胞でIGF-1の転写を抑制し、更にミトコンドリアATP合成酵素を標的とすることが解明された。LCS-A誘導体はマウスゼノグラフトモデルで抗がん活性を示し、同効果はIGF-1シグナル抑制と関連した。

以上より、前立腺がんの新規治療標的としてミトコンドリアATP合成酵素およびIGF-1シグナル伝達が重要であることが示唆された。

#### **W9-5 メカニカルアンローディングは骨破壊と骨髄腫進展を加速させる**

徳島大学の谷本らは、マウスの右後ろ足に座骨除神経或いは粘着性包帯固定による機械的負荷を与えた場合、筋肉および骨に委縮が誘導されると共に骨細胞でのRANKL誘導と共に破骨細胞性骨吸収が観察されることを見出した。この

固定されたマウス後ろ足に多発性骨髄腫 (MM) 細胞を移植した場合正常な場合と比較して、MM細胞の増殖が速いことが観察されたが、ここにZoledronic acidを投与することで、骨の消失およびMM細胞の進展が抑制されることが明らかとなった。本結果はがん患者における局所腫瘍コントロールにおけるリハビリテーションの重要性を示唆する。



## ワークショップ 10 耐性因子・感受性因子

モデレーター 片桐 豊雅（徳島大学 先端酵素学研究所）  
山田 忠明（京都府立医科大学大学院）

抗がん剤や分子標的薬により腫瘍は縮小し、一定の延命が得られているが、ほとんどの症例は獲得耐性により再発する。これらの治療薬に対する獲得耐性を制御できればさらに延命させることが可能であり、耐性の分子機構を解明するための研究が精力的になされている。本ワークショップでは、抗がん剤や分子標的治療に関わる耐性因子・感受性因子に関する新しい知見について5演題の発表がなされた。

W10-1徳島大学の吉丸らは、乳がんの病態に寄与することがわかっている足場タンパク質BIG3および腫瘍抑制因子PHB2の相互作用を標的とした分子内架橋型阻害ペプチド（stapled-ERAP, stERAP）を開発し、その投与によってBIG3から解放されたPHB2の腫瘍抑制機能の再活性化を利用した新たな治療法を提唱している。今回は、BIG3が難治性のトラスツズマブ耐性HER2陽性乳がんにも高発現を認めることに着目し、トラスツズマブ耐性獲得に対するBIG3の役割・意義およびstERAPの抗腫瘍効果を発表した。BIG3-PHB2複合体はトラスツズマブ感受性細胞と耐性獲得細胞では細胞内局在を変化させていることを見出した。さらに、stERAP処理はPHB2を活性化させることで、トラスツズマブ感受性細胞の増殖抑制効果を認め、特に、トラスツズマブ耐性細胞に関与の報告のあるNF $\kappa$ B経路の抑制を導き、顕著な増殖抑制を示した。本研究によって、新規作用機序を有するHER2陽性乳がん治療薬としてstERAPの選択肢が新たに追加されることが期待される。

W10-2 近畿大学の関らは、多発性骨髄腫の治療薬であるアドリマイシン、デキサメタゾンの獲得耐性機構について明らかにすべく、それぞれの耐性株を用いた研究成果について発表した。アドリマイシン耐性細胞株RPMI8226/ADMおよびデキサメタゾン耐性細胞株RPMI8226/DEXでは親株と比較し、ERK1/2、Akt、NF- $\kappa$ Bの活性化、BIM発現低下を認め、それぞれの阻害薬を使用することでBIM発現増加が誘導された。次に親株にBIM遺伝子発現抑制を処理することで薬剤耐性が誘導された。以上より、ERK1/2、Akt、NF- $\kappa$ B活性化を介したアポトーシス関連蛋白BIM発現低下が、多発性骨髄腫のアドリマイシン、デキサメタゾンの獲得耐性機構として重要であり、それらの阻害活性を有する治療薬により、耐性克服しうることが期待される。

W10-3 北海道大学の津田らは、膠芽腫を研究対象にEGFR, Met, PDGFRを標的とした分子標的薬に対する膠芽腫の耐性細胞株を樹立し、その耐性機構としてEMT-stemness transitionが誘導されること、IGFBP2が薬剤耐性に関与することを報告してきた。本発表では、膠芽腫耐性細胞株を用いた検討にて、EMT-stemness transition後に多分化能を示すSSEA3発現が誘導され、マイクロアレイ解析結果では細胞接着分子やtight junction分子の発現亢進が確認された。さらにマトリゲル上でtube formationを認めたため、血管内皮細胞へと形質転換する可能性が示された。また代謝関連遺伝子発現を亢進させ、

がん細胞生存に有利な環境を構築する可能性も示唆された。以上より、膠芽腫耐性細胞株ではstemness誘導後に血管内皮細胞への分化転換や代謝亢進が誘導され耐性化に関与することが示唆された。これらの制御は新たな治療標的となり得る可能性があり、今後の研究の発展が期待される。

W104 徳島大学の平尾らは、肝細胞癌に対する治療薬であるソラフェニブ耐性機序として、miRNAに着目した研究成果を発表した。肝細胞癌株からソラフェニブ耐性株を作成し、miRNAプロファイルをマイクロアレイ解析にて検討したところ、耐性株において複数のmiRNAの上昇および低下が確認された。そのうち、miR-125-5pは耐性株において379倍の発現上昇を認めたため、親株に過剰発現させたところ、ソラフェニブ感受性は低下し、EMT変化を認めた。miR-125-5pの標的遺伝子としてATXN1を同定し、親株にATXN1遺伝子抑制を行った結果、EMTが誘導され、ソラフェニブ感受性が低下した。以上より、肝細胞癌のソラフェニブ耐性細胞株の薬剤感受性低下にはmiR-125-5pによるATXN1抑制を介したEMT促進が関与することが示された。特定のmiRNAを標的とした治療法開発が望まれる。

W105 九州大学の村上らは、EGFR-L858RとT790M遺伝子変異を有する肺癌細胞株H1975細胞を用いて、第3世代EGFR阻害薬であるオシメルチニブに対する耐性株を作成し、その耐性機構に関する研究成果を発表した。オシメルチニブ耐性株では親株と比較してEGFRの発現が低下し、SRC、CDCP1およびAXL発現の増加を認めた。それらの発現抑制により細胞増殖抑制効果を示した。さらに、CDCP1およびAXL阻害によりSRC活性の低下を確認したことから、耐性機構にEGFR発現低下およびCDCP1とAXL発現上昇を介したSRCシグナル活性化が関与することが示された。さらに耐性克服にCDCP1-AXL-SRCシグナル阻害が有望であることも報告された。

以上、本ワークショップでは、がん治療薬に対する獲得耐性機構とその治療法に関する研究成果が発表された。がん治療薬に対する獲得耐性の解明と新規治療法の開発は重要な課題のひとつであり、各研究成果を基にした臨床開発に向けた今後のさらなる発展が望まれる。



## ワークショップ 11 新規モデル・新規分子標的

モデレーター 向田 直史（金沢大学がん進展制御研究所  
分子生体応答研究分野）

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

本ワークショップ11では、新規モデル開発と新たな分子標的、および標的探索の技術開発に関する5題の演題が発表された。

悪性黒色腫に対する治療薬として、免疫チェックポイント薬である抗PD-1抗体が本邦においても承認されている。一部の患者では悪性黒色腫細胞上のPD-L1発現低下が原因で、抗PD-1抗体に治療抵抗性を示すことが報告されている。富山大学の高橋らのグループは、悪性黒色腫のマイクロアレイデータの解析を通して、メラノサイトの分化に必須である転写因子SOX10の発現が、悪性黒色腫細胞のPD-L1の発現と逆相関していることを見出した。さらに、ヒト悪性黒色腫細胞株でのSOX10発現を抑制することによって、PD-L1発現に関与しているIRFファミリーの一つであるIRF4とさらに別のIRFファミリーのIRF1の発現とが低下することも、高橋らは発見した。一方で、SOX10発現抑制によって、A2058・UACC257などの一部のヒト悪性黒色腫細胞株ではPD-L1発現が上昇したが、SK-MEL-28・Malme3Mなどの他のヒト悪性黒色腫細胞株ではPD-L1発現上昇は認められなかった。以上の結果から、ヒト悪性黒色腫細胞でのPD-L1発現抑制機構には、SOX10依存性と非依存性の2つの経路が関与している可能性が示唆された。さらに、SOX10依存性にPD-L1発現が抑制されている場合については、SOX10発現がヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）によって制御されている可能性が報告されているので、HDAC阻害剤との併用によって、SOX10発現抑制→PD-L1発現上昇を通して、免疫チェックポイント薬の効果が

増強される可能性も示唆された。

グルタミノリシスは、グルタミン代謝の一つの経路であり、がん細胞の増殖に重要なエネルギー源であることが報告されている。徳島大学の松下らは、乳がんのうち最も悪性度が高いトリプルネガティブ乳がん（TNBC）でのグルタミノリシスの役割に関して、TNBCにおいて発現亢進が認められる膜内在型セリンプロテアーゼ・Rhomboid-like 2（RHBDL2）に焦点を当てて検討した。プロテオミクス解析から、RHBDL2はグルタミン・トランスポーターであるSLC1A5と会合することを、松下らは明らかにした。さらに、RHBDL2は小胞体膜ならびに細胞膜に局在することを明らかにするとともに、小胞体膜上のRHBDL2がSLC1A5のN型糖鎖修飾を維持することでSLC1A5の細胞膜への輸送に関与する一方で、細胞膜上ではSLC1A5と複合体を形成することで細胞内へのグルタミン取り込みを促進することも、松下らは明らかにした。グルタミン取り込み以外に、細胞膜上のRHBDL2は上皮増殖因子（EGF）レセプターと結合して切断することで、EGFレセプターの恒常的活性化も引き起こすことも明らかとした。以上の結果から、RHBDL2はTNBC細胞の増殖・悪性化に密接に関与している可能性が示唆されたことから、RHBDL2、特に細胞膜上のものを標的とした、TNBCに対する新たな治療戦略の可能性も示唆された。

膵腺房細胞癌は膵臓癌の稀な病型で、これまでに優れたモデルが報告されていないことから、その特性は明らかにされていない。千葉県

がんセンターの星らは、膵腺房細胞癌検体から独自のオルガノイド法を用いて培養およびマウス移植腫瘍作製が可能な膵腺房細胞癌株を作製した。マウス皮下移植腫瘍は、患者腫瘍と同様の病理学的形態を示し、移植腫瘍の継代も可能であった。このモデルを用いて、薬剤スクリーニングを行ったところ、いくつかの候補薬を同定することができた。一方、株化については、患者がん検体および直接培養からは株化されず、PDX腫瘍からのみ樹立された。患者腫瘍と樹立株をゲノム解析で比較した結果、細胞株にはいくつかのSNVが蓄積されていた。特に、患者がんでは検出されなかったCDK2A遺伝子座のホモ欠失が細胞株で検出されたことから、CDK2A欠失が株化の成功に関与した可能性がある。CDKN2Aの欠失は、患者腫瘍にも存在したマイナークローンであったか、マウス体内でde novoに入ったのかは、今後の研究で明らかにされるであろうが、少なくとも何らかの選択圧がかかることで株化に成功したと言える。樹立の難しい癌腫からできた細胞株やPDXは、多かれ少なかれ、このような選択圧がかかっている可能性があり、モデルを理解する上で重要な基礎情報となると考えられる。

微小乳頭型癌は腺癌の病理組織重型で、標準治療の化学療法には難治性で予後不良であり、新規治療法の開発が求められているが、これまで適切なモデルが存在しなかった。徳島大学の大豆本らは微小乳頭型尿路上皮癌患者の単径リンパ節転移摘出検体からPDXモデルの作製に成功した。病理診断組織はglandular differentiationと一部微小乳頭型癌の混合型で、PDX腫瘍においても同様の形態が維持されていた。RNAseq解析により、膀胱癌の分子サブタイプのLuminal unstable typeに属することが判明した。受容体型チロシンキナーゼに関するリン酸化アレイでは、通常型の組織型と比較して微小乳頭型癌ではEGFR,HER2,HER3のリン酸化が活性化していることが特徴的であった。癌関連遺伝子次世代シーケンス解析を行ったところ、受容体型チ

ロシンキナーゼ、PI3K経路、p53/Rb経路、細胞接着関連の遺伝子変異が確認された。pan ERBBs阻害剤であるAfatinibによる抗腫瘍効果を検証したところ、著明な腫瘍増殖抑制効果が確認された。今後、肺癌、大腸癌、乳癌など尿路上皮癌以外の微小乳頭型癌でもモデル作製を試みる予定である。このモデルを用いることで、病態の解明や、ex vivoハイスループットスクリーニングによる治療候補薬の開発が期待される。

培養系での薬剤スクリーニングは創薬における重要な要素であるが、評価法が複雑になるとスループット性が落ちる。長浜バイオ大学の水上らは、AI学習により、複雑な評価系を通常顕微鏡の透過光観察で予測する技術を開発してきた。今回、これまでに2次元培養で開発した技術を3次元培養したがん細胞スフェロイドに応用した。EGFP発現MCF7細胞をスフェロイド培養し、蛍光観察と透過光観察画像を同時に取得して、その関係性を学習したモデルを構築することで、透過光画像を疑似蛍光画像に変換した。疑似蛍光画像は正解である蛍光画像の蛍光強度とよく相関した。また、ATPアッセイの値ともよく相関したことから、本法により、細胞融解を必要とし、操作も煩雑なATPアッセイの代用として、持続観察が可能な透過光による評価で生細胞量を評価できる可能性が示唆された。さらに、抗がん剤評価系に応用したところ、導入した蛍光強度やATPアッセイの結果を良く反映した。抗がん剤や放射線照射による効果は、薬剤、用量、線量、癌腫、個体によって異なることから、データ集積と解析が必要と考えられる。今後、正解画像を3次元画像にすることや、細胞死や免疫染色の結果を反映するような疑似画像化が開発されれば、応用範囲は飛躍的に広がるものと思われる。



## ワークショップ 12 キナーゼ阻害剤

モデレーター 日浅 陽一 (愛媛大学大学院  
消化器・内分泌・代謝内科学)

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)

ワークショップ12はWebでのスライド発表となった。モデレーターとしてセッションの演題について、概説させていただく。

本ワークショップでは、臨床においてがんの薬物療法の中心を担うキナーゼ阻害剤に関し、新たな薬剤耐性機序やその克服法、新規のキナーゼ阻害剤、あるいは新たな分子標的となりうるキナーゼに関する報告など、計5題のご発表があった。

W12-1では、大鵬薬品工業株式会社研究本部の川端留美氏が「HER2キナーゼ阻害剤TAS0728によるtrastuzumab/pertuzumab又はT-DM1に対する獲得耐性の克服」のタイトルにて発表された。HER2過剰発現の乳がんに対する治療は抗HER2療法が頻用されている。しかし、獲得耐性の出現が臨床で大きな課題となっている。演者はin vivoにおける抗HER2療法に対する獲得耐性モデルを作成した。すなわちヒトHER2陽性胃癌株をマウスに皮下移植し、同マウスにtrastuzumabとpertuzumabの併用またはT-DM1を投与継続すると腫瘍の再増殖が起こり治療抵抗性を示すようになる。この獲得耐性モデルを用いて選択的HER2キナーゼ阻害剤TAS0728を投与したところ、腫瘍増殖が抑制された。耐性獲得後の腫瘍は、HER2-HER3シグナル伝達への依存性を保持していたことからTAS0728は抗HER2療法に抵抗性の乳癌に対しても有用な治療オプションとなり得ることが期待できる。今後、TAS0728の長期投与においても獲得耐性が生じないか、検証が望ましい。

W12-2では、近畿大学薬学部・薬物治療学の橋正寛氏らが「Akt阻害剤での大腸癌におけるMEK阻害剤耐性克服効果」のタイトルにて発表された。大腸癌ではKRAS変異、BRAF変異が見られ、これらの変異により腫瘍が進展することが知られている。しかしこれら変異に対応するMEK阻害剤は臨床試験の初期から効果を示さないことが報告されている。そのためMEK阻害剤耐性因子の解析を試みたところ、MEK阻害剤耐性を示す細胞ではAktおよびNF- $\kappa$ Bの活性化がみられた。これらの阻害剤と併用したところAkt阻害剤によりMEK阻害剤耐性を克服することが明らかとなり、大腸癌のMEK阻害剤耐性克服にAkt阻害剤が有用である可能性が考えられた。複数の分子標的阻害薬の併用が実臨床で可能か、臨床試験での検証が望まれる。

W12-3では、がん研究会がん化学療法センターゲノム研究部および慶應義塾大学薬学部化学療法講座にご所属の高橋瑞希氏らが、「GZD824のGCN2-ATF4ストレス応答経路に対する阻害効果」のタイトルにて発表された(図1)。統合的ストレス応答(integrated stress response; ISR)は、ストレスに対する初期の応答としてeIF2 $\alpha$ のリン酸化により、RNA翻訳およびタンパク合成にブレーキをかける機構である。栄養飢餓や低酸素などに対するがん細胞のストレス適応として、GCN2やPERKなどによるeIF2 $\alpha$ リン酸化を通して転写因子ATF4の発現誘導が見られる。既に演者らはBCR-ABL阻害剤のGZD824がアミノ酸飢餓時に活性化するGCN2-ATF4経路を阻害することを報告している。今回、その機序につい

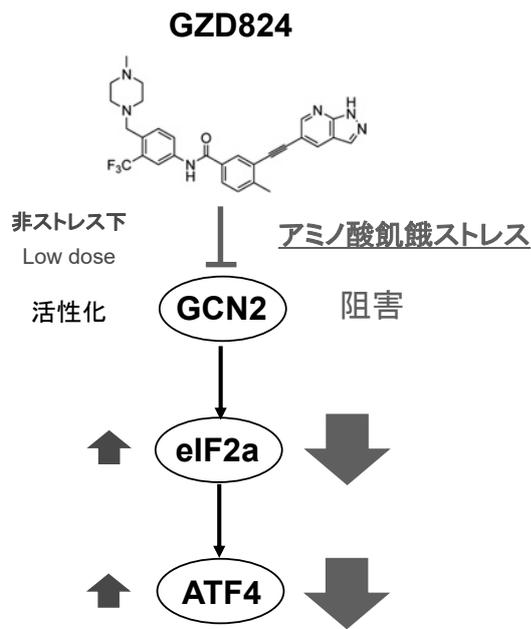


図1

GZD824による統合的ストレス応答経路の2相性制御

て解析された。GZD824は*in vitro*においてアミノ酸飢餓下で濃度依存的にGCN2の活性化を抑制し、ATF4の発現誘導を抑制した。一方、GZD824は、非飢餓下ではATF4を誘導し、その誘導はアミノ酸飢餓下でATF4誘導を抑制する濃度と比べ低濃度で起こった。またGZD824はGCN2によるeIF2 $\alpha$ のリン酸化を低濃度では亢進させ、高濃度で抑制した。こうした2相性は既知のGCN2阻害剤においても確認され、GZD824は

GCN2を標的としたがん細胞のストレス応答を制御しうるツールになることが示唆された。今後、その2相性の機序の解明が待たれる。

W12-4では、愛媛大学大学院 消化器・内分泌・代謝内科学の渡辺崇夫氏らが、「肝細胞癌におけるProtein kinase R (PKR)の役割と、治療標的としての可能性」のタイトルで発表された。肝細胞癌組織では周囲の非癌部よりprotein kinase R (PKR)が高発現していることが報告されている。また、PKRは肝細胞癌において、c-Fos、c-JunなどMAPKシグナル伝達系を活性化し、癌細胞の増殖に寄与する。今回、演者らは肝細胞癌組織で高発現するPKRの治療標的としての可能性を評価するため、PKR阻害剤 (C16) の*in vitro*、*in vivo*における腫瘍増殖抑制効果を検証し、その機序を解析した。C16は*in vitro*において肝癌細胞株Huh7の増殖を濃度依存的に抑制し、さらに*in vivo*においてヌードマウスに移植した肝癌細胞株の増殖を用量依存的に抑制した(図2)。投与したマウスにおいて有害事象は見られず、生存に影響はみられなかった。また、C16投与28日後に腫瘍を摘出し血管内皮細胞のマーカーであるCD31を染色したところ、血管数の減少が見られ、C16を添加したHuh7細胞では血管誘導因子であるVEGF、PDGF、FGF2、EGFの発現が有意に抑制された。肝細胞癌で高

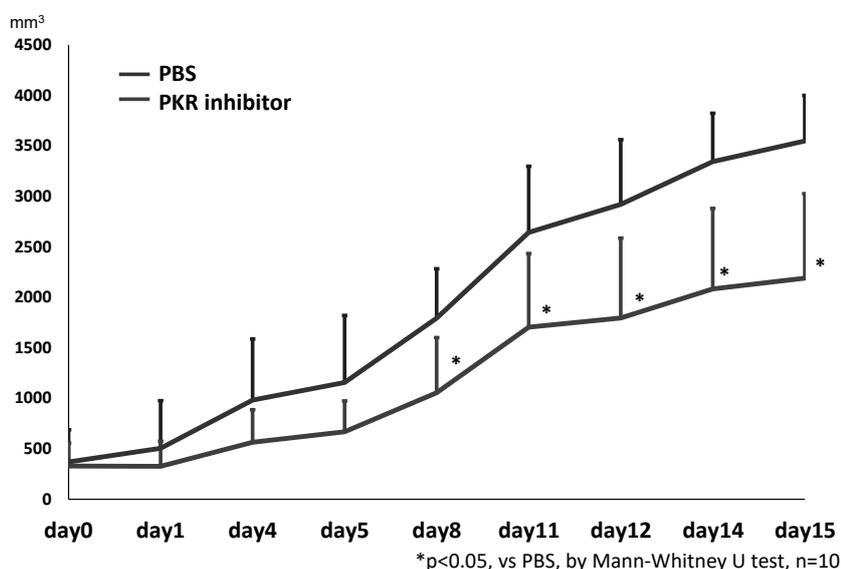


図2 肝細胞がん細胞株の皮下移植モデルにおけるPKR阻害剤の腫瘍増殖抑制効果

発現するPKRは細胞増殖促進作用の他に腫瘍血管増生作用も有し、PKRは肝細胞癌において治療標的となる可能性がある。実用化に向けた取り組みが期待される。

W12-5では、京都府立医科大学大学院 呼吸器内科学の谷村恵子氏らが、「ALK融合遺伝子陽性肺がんの初期治療抵抗性機構の解明とその克服法の開発」のタイトルで発表された。ALK融合遺伝子陽性肺癌に対してALKチロシンキナーゼ阻害薬（ALK-TKI）は良好な治療成績を示すが、最近治療介入によって誘導される治療抵抗性細胞（drug-tolerant; DT細胞）の存在が報告されている。本研究では、その克服を意図してALK-TKI治療により出現するDT細胞の解明を試みた。複数のALK肺癌細胞株からALK-TKIに対するDT細胞を作成し、その分子機構について解析したところ、初期治療抵抗性にHER3シグナル活性が重要な役割を担っていることが同定された。DT細胞のHER3阻害により生存シグナルが抑制されたことから、DT細胞の制御にHERファミリー阻害薬との初期併用治療が有効である可能性が考えられた。さらなる解析と臨床試験による臨床応用が待たれる。

## 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会



### 優秀演題賞

#### EGFR遺伝子変異陽性肺がん患者における免疫チェックポイント阻害薬の効果に関する多施設共同後方視的検討

森本 健司

京都府立医科大学大学院 医学研究科 呼吸器内科学

この度は、「第24回日本がん分子標的治療学会学術集会優秀演題賞」を頂き、大変光栄に存じます。会長の西岡安彦先生をはじめ、選考委員の先生方ならびに本学会の諸先生方に心より御礼を申し上げます。

肺癌の主要なDriver遺伝子変異であるEGFR変異陽性の肺癌はEGFR-TKIが奏効する一方で、近年登場した免疫チェックポイント阻害薬では治療効果が乏しいことが報告されていました。EGFR変異陽性肺癌での免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子の同定を目的に、免疫チェックポイント阻害薬を投与されたEGFR変異陽性肺癌の症例を集積し、免疫チェックポイント阻害薬の奏効群と効果不良群に分けて検討を行いました。EGFR 19delあるいは L858Rのいずれかの変異を持つCommon mutation群とそれ以外のUncommon mutation群（G719Xとexon20 insertion）で比較した結果、Uncommon mutation群に奏効例を多く認めました。今回の研究では、EGFR遺伝子変異のサブタイプによって免疫チェックポイント阻害薬の治療効果が異なることが示唆されました。また、T790M変異の出現は免疫チェックポイント阻害薬の予後不良因子である可能性も示唆されました。研究の開始以降に、非小細胞肺癌に対して殺細胞性抗癌剤と免疫チェックポイント阻害薬を併用する、複合免疫療法が承認され、標準治療のひとつとなりました。EGFR変異陽性肺癌においてはIMPOWER150試験のサブ解析で、少数例の検討ではありますが、ABCP療法の有効性が示唆されました。

複合免疫療法の選択肢もある中で、EGFR変異肺癌における免疫チェックポイント阻害薬の治療効果や最適なレジメンについては、今後も検討していく必要があると考えています。

最後になりましたが、本研究は京都府立医科大学大学院呼吸器内科学の高山浩一先生、山田忠明先生ならびに同研究室の皆様、ご協力を賜りました施設の皆様のご指導・ご鞭撻のもと、行うことができました。この場を借りて心より感謝申し上げます。今回の受賞を励みとして、今後もがんの研究を進めてまいります。本学会の先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。



## 優秀演題賞

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

三橋 惇志

徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野

この度は、「第24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、本学会の関係者の皆様に心より御礼申し上げます。

VEGFをはじめとする血管新生因子は、複数の免疫細胞に対して抑制的に作用すると考えられており、臨床においても、非扁平上皮肺癌に対して抗VEGF抗体bevacizumabを含む化学療法に抗PD-L1抗体atezolizumabを上乗せすることで治療効果の改善が報告されています。一方で、血管新生阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤併用療法の作用機序、有用なバイオマーカーについては未だ十分に解明がなされておりました。

血管新生阻害剤の治療効果に寄与する細胞群として、私たちは過去に線維細胞（fibrocyte）に注目し検討をいたしました。Fibrocyteは骨髄系の血球細胞でありながら線維芽細胞マーカーも発現する細胞群であり、線維芽細胞に分化するという報告もなされています。さらに、fibrocyteは樹状細胞に匹敵する抗原提示能を有するとの報告もされており、血管新生阻害剤により腫瘍局所へ集積したfibrocyteが抗腫瘍免疫に寄与する可能性が考えられました。本研究では胸部腫瘍細胞株同種移植マウスモデルを用いて免疫チェックポイント阻害剤、血管新生阻害剤併用効果へのfibrocyteの影響を検討しました。

最初に、マウス肺組織より回収したfibrocyteにおける免疫チェックポイント分子、共刺激分

子発現を確認したところ、免疫チェックポイント分子PD-L1、共刺激分子CD86の高発現を認めました。

次に、マウス悪性胸膜中皮腫細胞株（AB1-HA）を皮下移植し、Genentech社より供与頂いた抗VEGF抗体（B20-4.1.1）、抗PD-L1抗体（6E11）による治療効果をそれぞれ検討いたしました。低用量の抗VEGF抗体では有意な腫瘍進展抑制効果を認めませんでしたが、免疫組織学的検討にて腫瘍内血管は、低用量においても減少が認められました。腫瘍組織内のcollagen1、CD45 二重陽性のfibrocyteも比較したところ、低用量の抗VEGF抗体治療においても腫瘍内fibrocyteの集積が認められました。このfibrocyte集積も認める低用量の抗VEGF抗体と、抗PD-L1抗体を併用したところ、各抗体単剤に比べ有意に皮下移植モデルでの腫瘍進展が抑制され、腫瘍内CD8陽性T細胞数は増加する結果となりました。

これらの結果から、私たちは血管新生阻害により集積したPD-L1およびCD86陽性のfibrocyteが腫瘍免疫に大きく寄与していると考え、マウス肺組織より回収したfibrocyteの腫瘍局所への移植、および抗PD-L1抗体の併用効果を検討いたしました。Fibrocyteを腫瘍局所へ移植するのみでは腫瘍進展に大きな影響を与えませんでした。抗PD-L1抗体に併用することで抗腫瘍効果の増強およびCD8陽性T細胞数の増加が認められました。今後は、fibrocyteの腫瘍局所における抗原提示能を中心とした免疫制御メカニズムについて詳細な解析を予定しています。

本研究は中外製薬株式会社との共同研究であります。最後になりましたが、本研究は徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野において、西岡安彦教授のご指導、ご助言のもと、多くの研究室員、共同研究者の皆様の協力で進められたものであり、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。



### 優秀演題賞

#### ヒストン脱メチル化酵素KDM6Aの機能阻害は乳がんの増殖と転移を促進する

古室 暁義

近畿大学 医学部 生化学教室

この度は「第24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。会長の西岡安彦先生をはじめ、選考委員の先生方や諸先生方に心より感謝申し上げます。今回、私が受賞した演題は「ヒストン脱メチル化酵素KDM6Aの機能阻害は乳がんの増殖と転移を促進する」です。

KDM6A (Lysine Demethylase 6A) はヒストンH3の27番目のリジン (H3K27) のメチル基を取り除き、転写制御に機能する脱メチル化酵素です。これまで乳がんを含め、大腸がん、急性骨髄性白血病、グリオーマといった様々ながんで、KDM6Aの変異が見つかっており、がん抑制遺伝子として働くと示唆されています。しかし、他方で、ホルモン感受性の乳がんでは、高発現しているKDM6Aが、がんの増殖に促進的に働くという報告もあり、依然としてKDM6Aと乳がんの関連性は不明な部分があります。

これまで、乳がんにおいてKDM6Aの欠損がどのような影響を与えるかを個体レベルで検証した報告はありませんでした。我々はMMTV-PyMT乳がん発症マウスにおいて、乳腺特異的にKDM6Aの発現を欠如させた複合変異を持つマウス (KDM6A KO; PyMTマウス) を樹立して解析を行いました。その結果、KDM6Aの欠失によって、乳がんの腫瘍増殖や転移が促進していました。次に、KDM6A KO; PyMTマウスから乳がん細胞を採取し、乳がんオルガノイドを形成した後、I型コラーゲン内に包埋すると浸潤性を強く伴いながら増殖することが分かりました。

そして、この浸潤性はBET阻害剤であるJQ1により完全に阻害することも分かりました。Type I collagen内の3次元培養では、一部、培養プレートに接着・増殖するKDM6A KO; PyMTマウス由来乳がんオルガノイドも存在していましたが、JQ1処理によって、増殖まで阻害されないものの、敷石状の形態を示し、細胞運動も抑制されていました。

我々のオルガノイド培養法では、Luminal typeとBasal typeの両方の細胞を維持して培養できるうえ、継代を重ねても乳腺や乳がんを再生できる点から、乳腺や乳がんの幹細胞が含まれていると考えています。そして、KDM6Aの欠損は浸潤性や運動性の高いBasal typeの乳がん細胞の発生を促し、JQ1はそれを阻害することで、浸潤性や運動性の弱いLuminal type乳がんのpopulationが主に増え敷石状の形態となって接着していると予想されました。Type Iコラーゲン内のスフェロイドのRNA-Seqから、浸潤、細胞接着、転移に関与がありそうな転写因子やケモカインなどの発現がJQ1で抑制されており、現在、検討を進めています。

本研究は近畿大学 医学部 生化学教室 岡田 斉教授、ならびに研究室の皆様のご指導・ご協力のもと、金沢大学がん進展制御研究所の平尾敦教授との共同研究下で行われたものであり、この場をお借りして皆様に心よりお礼申し上げます。



優秀演題賞

急性骨髄性白血病に対するFLT3分解誘導キメラ化合物の開発

大岡 伸通

国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部

この度は「第24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。学術集会会長の西岡安彦先生、理事長の中村祐輔先生をはじめ、選考委員の諸先生方やスタッフの皆様にご心より御礼申し上げます。

近年、細胞内のタンパク質を特異的に分解して薬理作用を発揮する新しいタイプの低分子薬を創製する技術（プロテインノックダウン技術）が開発され注目を集めています。この技術をもとに創製される化合物であるSNIPERもしくはPROTACは、標的タンパク質に対するリガンドとE3リガーゼリガンドをリンカーで繋いだキメラ構造をしており、細胞内でこれらのタンパク質を近接させて、標的タンパク質の強制的なユビキチン化とプロテアソームによる分解を誘導します。標的リガンドを置換することにより様々なタンパク質を分解する化合物を合理的にデザインして開発することが可能な汎用性の高い技術です。私達はIAPアンタゴニストをE3リガンドに利用して、IAPファミリーのE3リガーゼcIAP1やXIAPを標的タンパク質にリクルートするSNIPERを開発しました。また同様に、海外のグループはVHLリガンドやサリドマイド誘導体をE3リガンドに利用してVHLやCRBNをリクルートするPROTACを開発しています。

急性骨髄性白血病（AML）は、国内では毎年約5500人が新たに診断を受けており、患者の3分の1はFLT3遺伝子の変異を有しています。FLT3遺伝子変異はがんの増殖に関与しており、変異のある患者は、ない患者に比べて再発率が高く、予後も不良であると言われています。本研究では、本疾患で高頻度に認められるFLT3変異（FLT3-ITD）タンパク質を特異的に分解するキメラ化合物の開発を行いました。承認済みもしくは臨床開発中の様々なFLT3

阻害剤を標的リガンドとして、各種E3リガンドと組み合わせたキメラ化合物を合成しました。リンカー長、リンカー接続構造、リンカー接続部位を変えて、合計90のキメラ化合物を合成し、FLT3-ITDタンパク質に対する分解活性を評価したところ、30nM程度でも効果的なノックダウン活性を示す化合物を見出すことに成功しました。また、FLT3阻害剤は耐性に関与する受容体型チロシンキナーゼAXLタンパク質の発現増加を誘導しましたが、FLT3分解誘導剤ではその効果が抑えられること、FLT3阻害剤よりもFLT3分解誘導剤の方がFLT3-ITD発現AMLに対してより特異的な細胞増殖抑制活性を示すことも明らかになりました。

キメラ化合物による効果的な標的分解には、「標的-化合物-E3」で構成される3者複合体が強固に形成され、さらにその複合体が標的のユビキチン化に適切なコンフォメーションを取ることが重要であると考えられています。また、標的とE3のベストコンビネーションを見つけることも鍵になるとされており、本研究においても、合成した90もの化合物の中で効果的な分解活性を示したものは発表化合物を含めごくわずかでした。ただ、本研究でも明らかになったように、分解誘導剤を開発することで従来の阻害剤より優れた活性が見出されることも少なく、このような労力を掛ける価値のある魅力的なアプローチであると思っております。

最後になりますが、本研究は国立医薬品食品衛生研究所遺伝子医薬部前部長の内藤幹彦先生、並びに第一三共株式会社モダリティ研究所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。特に、多大な数の化合物を合成していただいた第一三共株式会社の本研究グループの方々には重ねてお礼申し上げます。

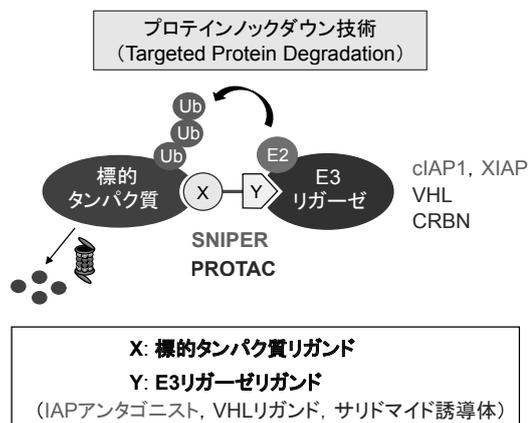


図 SNIPER/PROTACによる標的タンパク質の特異的な分解

## 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会



### 優秀演題賞

#### 新規LSD1阻害剤TPC-144のAML/SCLCモデルにおける抗腫瘍効果の評価

畑中 良

大鵬薬品工業株式会社

この度は「第24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。会長の西岡安彦先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会に携われた諸先生方、スタッフの皆様方に心より感謝申し上げます。

私の演題名は「新規LSD1阻害剤TPC-144のAML/SCLCモデルにおける抗腫瘍効果の評価」です。近年エピゲノム創薬が注目を集めており、既にDNMT阻害剤やHDAC阻害剤が上市されている他、(脱)メチル化や(脱)アセチル化など様々なヒストン修飾酵素に対しても臨床開発や基礎研究が進められております。そのような創薬ターゲットの一つであるLysine-specific demethylase 1A (LSD1)はFAD依存的なヒストン脱メチル化酵素であり、H3K4及びK9を特異的に脱メチル化することが知られております。またLSD1は複数のがんで病態への関与が知られ、その阻害剤には既に臨床試験が実施されているものも複数存在し、AMLやSCLCをはじめとしていくつかのがん種で有望な治療薬となることが示唆されております。そこで私たちのチームでもLSD1阻害剤の創製に取り組み、TAS1440(以前の開発コード:TPC-144)という化合物を取得いたしました。

LSD1は補酵素としてFADが結合しますが、従来のLSD1阻害剤はほとんどがFAD共有結合型でした。一方、TAS1440は基質競合型であり、異なる薬剤プロファイルを示すことが期待されました。そこでまずin vitroで増殖阻害効果を確認したところ、TAS1440はAML及びSCLC株にお

いて、FAD共有結合型阻害剤よりも強い増殖阻害効果を示すとともに、薬力学マーカーとなる遺伝子の発現に関してもより強い変動が確認できました。また、LSD1阻害剤を用いた既報(Cancer Cell, 21, 473-487, 2012)通り、MLL-AF9遺伝子で形質転換したマウスの骨髓細胞において、未分化なblast様の細胞がTAS1440処理により分化することも確認できました。さらに、AML及びSCLCのマウス皮下移植モデルにおいて、臨床試験が進行しているFAD共有結合型阻害剤であるORY-1001は最大耐用量においても腫瘍退縮を誘導できなかったのに対し、TAS1440は体重減少を起こすことなく抗腫瘍効果を示し、さらには腫瘍を退縮させることができました。これらの結果から、新規LSD1選択的阻害剤であるTAS1440は、AML及びSCLCに有効な治療薬となる可能性が示唆されました。

最後になりましたが、本研究は共同演者の皆様、大鵬薬品工業の研究本部の皆様のご指導・ご協力のもと実施いたしました。この場を借りて、皆様に深く御礼申し上げます。

## 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会



### 優秀演題賞

#### 胃癌腹膜播種に対するアンチセンス核酸医薬腹腔内投与法の開発

神田 光郎

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学

このたびは第24回がん分子標的治療学会学術集会にて優秀演題賞を賜り、大変光栄に存じます。学術集会会長の西岡安彦先生をはじめ、モデレーターの稲澤譲治先生、田原栄俊先生に厚く御礼を申し上げます。

本研究は、外科医としてがん診療に携わる我々にとって積年の目標である「胃癌腹膜播種の予後を改善する新規治療法の開発」を目指し立案されたものです。まず、標的分子の検索のために遠隔転移・再発胃癌症例を対象としたtranscriptome解析を行い、腹膜播種症例で特異的かつ有意な発現亢進を示す分子群を抽出しました。この中から、基礎実験や臨床検体での発現解析を繰り返して、synaptotagmin 13 (SYT13) にたどり着きました。siRNAを用いた先行研究で、SYT13のノックダウンによりin vitroで胃癌細胞活性が低下することが観察され、かつsiRNAの腹腔内投与でマウス腹膜播種モデルの癌進展を鈍化させることができたことから、SYT13が有望な治療標的分子であることを確信しました。しかし、siRNAによる治療効果は不十分であるとともに臨床応用に向けてデリバリー方法に大きな課題があり、壁に当たっておりました。そこで国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬デザイン研究センターとの共同研究の機会を得、アンチセンス核酸医薬開発が開始されました。架橋型人工核酸AmNA搭載アンチセンス核酸の優れた生体内での安定性（ヌクレアーゼに対する耐性獲得）と標的分子との結合親和性、培地にCaCl<sub>2</sub>を添加す

るだけで特別なデリバリーキャリアーがなくともアンチセンス核酸の活性を低濃度かつ短期間で引き出せるCa<sup>2+</sup> enrichment of medium法により、胃癌腹膜播種治療としての臨床応用への道が開かれました。SYT13 mRNAを特異的に阻害するアンチセンス核酸は、胃癌細胞株の増殖能、浸潤能、遊走能、接着能を低下させ、腹膜播種形成に重要な癌幹細胞性を示すスフェロイド形成能も阻害しました。さらに、マウス腹膜播種モデルへのアンチセンス核酸腹腔内投与により肉眼的腹膜播種形成は著明に抑制され、生存期間が有意に延長しました。本賞受賞を励みとし、今後も実用化を目指して努力していく所存です。

最後に、本研究は国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 創薬デザイン研究センターの小比賀聡先生、笠原勇矢先生ならびに研究室の皆様のご指導と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を申し上げます。



## 優秀演題賞

### Sirt1-NAD<sup>+</sup>経路による炎症性腸疾患関連大腸がんの抑制機構の解明

天野 恭志

近畿大学医学部生化学教室

この度は、第24回日本がん分子標的治療学会集会優秀演題賞受賞を賜り、大変光栄に存じます。本学術集会会長の西岡安彦先生をはじめ、選考委員の先生方、ならびに本学会の皆様にご心より御礼申し上げます。

本学術集会では、Sirt1-NAD<sup>+</sup>経路による炎症性腸疾患関連大腸がんの抑制機構の解明について発表させて頂きました。潰瘍性大腸炎やクローン病といった炎症性腸疾患（Inflammatory Bowel Disease、以下IBD）は、免疫機能の障害に起因すると考えられていますが、その詳細についてはまだまだ未解明な部分が多いのが現状です。そして大腸だけでなく、ほとんどの組織や臓器において免疫反応により誘導される線維化は、肺がんをはじめとする様々な疾患の病因と考えられていますが、一方で薬剤などにより改善する可能性が残されています。IBDは一般的に若年層に多い疾患ではありますが、近年、生活習慣の欧米化とともにIBDの長期経過例や高齢者症例の増加などにより、いわゆるIBD関連大腸がんの発症が問題となってきています。また、私がこれまでに研究を行ってきた抗老化因子Sirtuinは、組織の線維化形成に重要な働きを有することが明らかにされつつあります。そこで私どもは、Sirtuin遺伝子群の1つ、Sirt1と補酵素NAD<sup>+</sup>前駆体でSirtuin機能を亢進させるニコチンアミドモノヌクレオチドによる分子経路が、IBD関連大腸がんにおける線維化やがんの悪性を抑制する分子機構を明らかにすることを目的として研究を行っている次第です。

デキストラン硫酸ナトリウム（DSS）は、炎症性腸疾患のモデル研究で使用される化合物であり、マウスなどの実験動物に投与すると大腸における炎症や線維化が誘導されます。この化合物を投与することによりIBDを誘導したマウスに対してニコチンアミドモノヌクレオチドを同時に投与すると、大腸におけるTNF $\alpha$ やTGF $\beta$ などの炎症性サイトカインによる分子経路やLPS応答などに関与する遺伝子が抑制されることを見出しました。そしてこの時、IBDでは糞便中の腸内細菌叢で低下する、Firmicutes/Bacteroidetes比が回復しました。さらに、DSSと遺伝子変異を誘導する化合物であるアゾキシメタン（AOM）を投与することによってIBD関連大腸がんを誘導したマウスに対し、ニコチンアミドモノヌクレオチドを長期間にわたって投与するとがん化が抑制されました。以上の解析から、ニコチンアミドモノヌクレオチドによりSirt1-NAD<sup>+</sup>経路を活性化すると、IBD関連大腸がんの発症を抑制する可能性が示唆されました。

本研究は、近畿大学医学部生化学教室の皆様、近畿大学医学部ゲノム生物学教室西尾和人教授、坂井和子先生、広島大学原爆放射線医科学研究所金井昭教先生にお力添えを賜り、進めて参りました。この場をお借りして御礼申し上げます。この度、優秀演題賞受賞を頂いたことは今後の研究の励みになるとともに身が引き締まる思いです。本学会の先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻を賜りますよう、何卒どうぞ宜しくお願い申し上げます。



優秀演題賞

EGFR T790M変異陽性肺癌患者におけるオシメルチニブ治療中の循環腫瘍DNAのモニタリング (WJOG8815L)

坂井 和子

近畿大学医学部ゲノム生物学教室

この度は思いもかけず第24回日本がん分子標的治療学会学術集会優秀演題賞に選定いただき、大変光栄に存じます。学術集会会長の西岡安彦先生をはじめ、選考いただきました先生方、本学会の諸先生方に心より感謝申し上げます。

本発表では、WJOG8815L/LPS試験における付随研究として第3世代EGFRチロシナーゼ阻害薬オシメルチニブの治療中の腫瘍由来血中循環無細胞DNA (ctDNA) の変異アレル頻度 (MF) モニタリングの有用性を評価した研究成果を発表させていただきました。EGFR T790M変異を有する非小細胞肺癌患者52名のオシメルチニブ治療前 (Pre)、治療サイクル4 (C4)、治療サイクル9 (C9)、及び増悪/治療中止時 (PD/stop) の血漿検体を収集し、コバスEGFR変異キットv2.0、デジタルPCR、および次世代シーケンサーを用いて、EGFRを含む遺伝子のMutation fraction (MF) を解析し、治療効果との関連性を検討したものです (図1)。治療経過中に感受性型EGFR遺伝子変異及びEGFR T790M変異のMF減少を認めました。

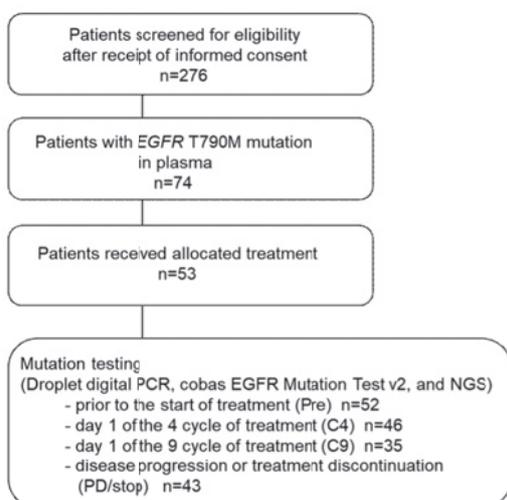


図1 本研究のデザイン

一方、PD/stop時のMFのリバウンドは感受性型EGFR遺伝子変異についてのみ認め、オシメルチニブがT790M変異陽性腫瘍を標的とすることを示唆しました。いずれのアッセイ法においても治療経過中の感受性型EGFR遺伝子変異のMF-low群はMF-high群に比して有意に無増悪生存期間の延長を示しました (図2)。これらの成果は、EGFRチロシナーゼ阻害薬の治療効果の推定に治療経過中の遺伝子変異モニタリングが有用であることを示唆するものであると考えます。本発表の共同研究者は、高濱隆幸先生、東公一先生、武田真幸先生、岡本勇先生、小野哲先生、中川和彦先生、西尾和人先生、下川元継先生、加藤晃史先生、駄賀晴子先生、赤松弘朗先生、大平達夫先生、横山俊秀先生、山本信之先生でありそれぞれご専門の立場からご指導をいただきました。本研究は、多施設共同研究として実施されました。付随研究として経時的に検体の採取をいただくことが必要であり、その労をおとりいただいた先生方並びにスタッフの皆様、そして、検体をご提供いただいた患者様に深くお礼申し上げます。臨床データの取り纏めにご尽力いただいた西日本がん研究機構データセンター各位にも感謝申し上げます。優秀演題賞として評価いただきましたことは、今後の研究にも大きな励みとなります。これを機に一層精進してまいります。この度は誠にありがとうございました。

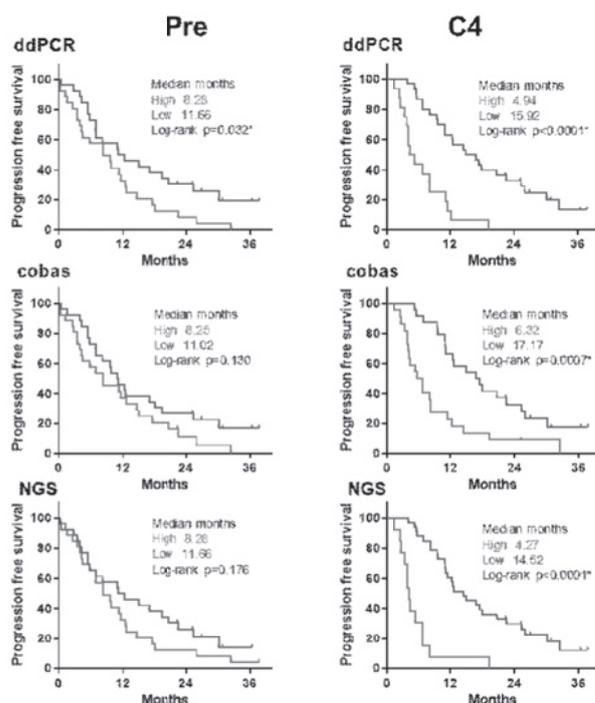


図2

感受性型EGFR遺伝子変異に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

## 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会



### 優秀演題賞

#### 組織透明化手法を用いたがん微小環境の解析

#### 高橋 恵生

東京大学大学院 医学系研究科 分子病理学

この度は第24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。学術集会会長の西岡安彦先生、理事長の中村祐輔先生、ならびに選考委員の先生方、関係者のみなさまに厚く御礼申し上げます。

近年、さまざまなイメージング技術が開発されていますが、がん研究における新たなイメージング技術として、私たちは組織透明化手法の有用性を2017年に報告してきました。組織透明化手法はこれまで主に神経科学分野で用いられてきた技術であります。がん研究で応用することで、さまざまなマウスモデルにおけるがん転移を1細胞の高解像度を有して臓器そのままで見ることができていることがわかっています。

これまでにはがん転移そのものを観察することに注力してきましたが、最近ではがん細胞のみならず微小環境を構成する他の因子をも組織透明化手法によって可視化することで、それらとがん細胞との相互作用を3次元で捉えることを試んでいます。がん微小環境の構成因子の中でも私たちは血管やリンパ管などの脈管に着目し、遺伝子改変マウスやレクチン、抗体染色を使用し、マウスの血管ならびにリンパ管を可視化することに成功しました。特にリンパ管については各臓器でその構造が大きく異なること、さらには臓器内での走行の違いなどを見出しました。これら観察できた3次元の脈管構造を定量化するために、はじめにシグナルを抽出することを試みました。得られた画像に機械学習を応用した結果、自家蛍光が強いために捉えにくいシグナルや強度の弱いシグナル等を綺麗に抽出す

ることに成功いたしました。次に、マウスメラノーマ細胞B16F10の尾静脈注による実験肺転移モデルにおいて、蛍光タンパク質mCherryで標識したがん細胞とリンパ管を透明化処理により3次元で可視化し、がん細胞注射後1日、4日、10日と経時的に観察しました。その結果、興味深いことにがん細胞注射後1日ではがん細胞とリンパ管がほとんど接することなく、一方で10日では多くのがん転移がリンパ管と接していることがわかってきました。さらにはがん細胞とリンパ管の距離を3次元で計算したところ、がん細胞注射後1日、4日、10日の順にその距離が縮まっていることが示唆されました。これはがん細胞が増殖・移動したためかもしくはリンパ管が移動・新生したためか、そのメカニズムについてはさらなる解析が必要ですが、本研究によりがん微小環境内でのがん転移と脈管の正確な位置関係を3次元で捉えることが可能となりました。これらは治療薬の評価などへの今後の応用を期待しています。

最後になりますが、本研究は多くの先生方のご指導、ご協力のもと行わせていただいております。特に東京大学大学院医学系研究科分子病理学の宮園浩平先生、江幡正悟先生、久保田晋平先生、同研究科システムズ薬理学の上田泰己先生、名古屋大学大学院医学系研究科システムズ生物学の島村徹平先生にこの場をお借りして感謝申し上げます。

## 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会



### 優秀演題賞

#### BIG3-PHB2標的治療薬によるトラスツズマブ耐性HER2陽性乳がんの克服

吉丸 哲郎

徳島大学 先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野

この度は、「第24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。本学術集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、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、「BIG3-PHB2標的治療薬によるトラスツズマブ耐性HER2陽性乳がんの克服」です。がん遺伝子HER2が増幅しているHER2陽性乳がんは、乳がん全体の約20%を占め、高い増殖能と転移能を有した予後不良の腫瘍であり、その治療薬としては、HER2の機能を阻害する抗HER2抗体トラスツズマブなどが臨床応用されています。しかしながら、トラスツズマブに対する耐性獲得症例も少なくなく、より悪性度の高い腫瘍となることで治療に難渋することが臨床重大な課題となっており、トラスツズマブ耐性獲得機序の包括的な解明が、HER2陽性乳がんに対する効果的な治療成績の向上に繋がり、多大な社会的、経済的インパクトを提供できると考えられます。

われわれは、乳がん患者において高頻度に発現亢進しているBIG3が細胞質にて足場タンパク質としてプロテインホスファターゼPP1C $\alpha$ と複

合体を形成し、がん抑制因子Prohibitin 2 (PHB2)の抑制機能に重要なリン酸基を脱リン酸化することで、その抑制機能を喪失させ、乳がん細胞の増殖・進展に寄与することを明らかにしてきました。さらに、BIG3-PHB2相互作用を標的とした細胞膜透過性およびプロテアーゼ抵抗性を有した分子内架橋型の相互作用阻害ペプチド(stapled-ERAP, stERAP)を開発し、stERAP投与がBIG3から解放されたPHB2の多様な抑制機能の再活性化を誘導し、多岐にわたるがん関連シグナルパスウェイを抑制することを可能にしてきました。

本学術集会では、stERAPを用いて、HER2陽性乳がん細胞のトラスツズマブ耐性獲得におけるBIG3の機能と役割を明らかにし、stERAPにてBIG3から解放されたPHB2がトラスツズマブ耐性関連シグナルを破綻する可能性を報告しました。一方、BIG3から遊離したPHB2は細胞ストレスに応じて、核、ミトコンドリア、小胞体に局在し、多くの分子と結合することが明らかになっており、多くのがん関連シグナルとがん関連遺伝子群の発現を抑制することが期待され、細胞本来が有するブレーキ機能を活用するという独創的な治療法を提案できると考えています。今後、さらに研究を進めることで、BIG3-PHB2複合体の制御を介した難治性および薬剤療法耐性の乳がんを克服する治療戦略を推進していきたいと思っております。

最後に、本研究は徳島大学 先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野の片桐豊雅教授のご指導と研究室の皆様のご協力のもと、また、とくしまブレストケアクリニックの笹三徳院長、兵庫医科大学 乳腺内分泌外科の三好康雄教授との共同研究下で行われたものであり、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

## 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会



### 優秀演題賞

#### トリプルネガティブ乳癌におけるRHBDL2のグルタミン代謝制御の役割解明

松下 洋輔

徳島大学先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野

この度は、「第24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。大会長の西岡安彦先生をはじめ、選考委員の先生方ならびに本学会に携われた諸先生方、スタッフの皆様には厚く御礼申し上げます。

本邦の女性において最も罹患率の高い乳がんのうち、ホルモン受容体やHER2陰性のトリプルネガティブ乳癌（TNBC）は予後不良で、殺細胞性の抗癌剤が標準的に使用されることから、有望な分子標的薬の開発が望まれています。

我々は、網羅的遺伝子発現解析を通じて、TNBCにて高頻度に発現亢進を認める膜内在型セリンプロテアーゼ、*RHBDL2*（Rhomboid like 2）に着目し、ショットガンプロテオミクス解析から、グルタミントランスポーターであるSLC1A5との相互作用を見出しました。グルタミン代謝として知られるグルタミノリシスはがん細胞の増殖に重要なエネルギー源であることが報告されています。これまでにグルタミノリシスを標的とした創薬はなされていましたが、未だその特異性や活性阻害において十分なものは得られていませんでした。本研究ではその後の詳細な解析から、*RHBDL2*は小胞体膜および細胞膜に局在し、前者においてSLC1A5のN型糖鎖修飾維持を通じた細胞膜輸送に関与し、後者においてはSLC1A5と複合体を形成することで、細胞内へのグルタミン取り込みを促進させ、細胞増殖亢進に寄与するなど、多面的に制御していることを明らかにしました。また、細胞膜型*RHBDL2*はEGFRを切断することで、EGFRシグ

ナルの恒常的活性化を導くことも見出しました。さらに、*RHBDL2*の高発現はタキサン系およびアンストラサイクリン系抗がん剤への抵抗性を示したことから、現在は作製した*RHBDL2*特異的抗体の治療薬の可能性を検討しています。

最後になりましたが、本研究は徳島大学先端酵素学研究所ゲノム制御学分野において、片桐豊雅教授のご指導と研究室の皆様のご協力のもと、同研究室員の奥村和正先生が中心になって進めてくれたものです。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。また、国立がん研究センター研究所尾野雅哉先生、とくしまプレストケアカリニックの笹三徳院長をはじめ、多くの先生方との共同研究下で行われたものであり、改めて感謝申し上げます。まだ不明な点もある分子ではありますが、臨床へ還元することを第一目標として一層精進する所存ですので、本学会の先生方におかれましては今後ともご指導ご鞭撻のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

## 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会



### 優秀演題賞

#### GZD824のGCN2-ATF4ストレス応答経路に対する阻害効果

高橋 瑞希

(公財)がん研究会がん化学療法センターゲノム研究部  
慶應義塾大学大学院薬学研究科化学療法学講座

この度は、「第24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、誠に光栄に存じます。会長の西岡安彦先生をはじめ、諸先生方に心より御礼申し上げます。

今回我々が発表いたしました演題は「GZD824のGCN2-ATF4ストレス応答経路に対する阻害効果」です。Integrated stress response (ISR)は、GCN2やPERKなどのeIF2 $\alpha$ キナーゼの活性化を通じて翻訳を抑制する一方でストレス応答に重要な転写因子ATF4の発現を誘導するストレス適応応答です。栄養飢餓や低酸素といった環境下でのがん細胞の生存に重要な役割を果たすことから、ISRの制御はがんの新たな治療標的として期待されております。そこで我々は、特にアミノ酸飢餓下で活性化するGCN2-ATF4経路に着目し、ATF4の発現を検出・定量化するスクリーニング系を用いて阻害剤となる化合物を探索いたしました。その結果、BCR-ABL阻害剤のGZD824がGCN2-ATF4経路の阻害活性を有することを、本学会学術集会でも報告してまいりました。

今回我々は繊維肉腫細胞株と肺がん細胞株を用いてGZD824のさらなる性状解析を行いました。その結果、GZD824はGCN2のキナーゼ活性を阻害し、細胞選択的にアミノ酸飢餓下の増殖阻害効果を増強することを明らかにしました。その一方で、興味深いことに通常の条件下ではGZD824がATF4の発現を誘導することを見出しました。このGZD824によるATF4の発現誘導

は、アミノ酸飢餓下でATF4誘導を抑制する濃度と比べて低濃度域で起こり、GCN2のノックダウンによって抑制されました。さらにGZD824のGCN2キナーゼ活性への影響を検討するため、基質であるeIF2 $\alpha$ のリン酸化を活性化の指標とした*In vitro* kinase assayを行いました。GZD824は、GCN2のキナーゼ活性を低濃度では亢進させ、高濃度では阻害する二相性を有しており、この性質は既知のGCN2阻害剤にも共通して観察されました。以上から、GZD824は既知のGCN2阻害剤と同様に二相性をもった、GCN2キナーゼ活性を阻害する化合物であると考えております。今後GZD824はGCN2を標的とするがん細胞のストレス応答を制御する治療法の開発に有用なツールとなるものと期待しております。

最後に、本研究は公益財団法人がん研究会がん化学療法センターゲノム研究部の富田章弘部長、慶應義塾大学薬学部化学療法学講座の杉本芳一教授、加藤優助教、ならびに研究室の皆様のご指導・ご協力のもとに行われました。また、ドッキングシュミレーションに関して慶應義塾大学薬学部生命機能物理学講座の大澤匡範教授、原田彩佳助教に解析していただきました。この場を借りて皆様に深く感謝申し上げます。

## 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会



### 優秀ポスター賞

#### DNAメチル化による腎細胞癌細胞のアポトーシス耐性獲得

#### 宮國 昂介

東京大学大学院 医学系研究科 分子病理学

第24回日本がん分子標的治療学会学術総会ポスター賞を賜り、学会長の西岡安彦先生ならびに運営にあられた諸先生方に心より感謝申し上げます。本賞対象研究は「DNAメチル化による腎細胞癌のアポトーシス耐性獲得」です。

癌細胞と腫瘍微小環境の相互作用は、癌の進展と密接に関与することが知られています。本研究では腎微小環境に注目し、腎癌の進展の分子メカニズムの解析を行いました。具体的には、腎細胞癌細胞を同所性に移植するserial orthotopic transplantation modelを応用し、腎癌細胞の高悪性株を樹立し、その特性の解析から、新たな治療標的の同定を試みました。

高悪性株は、高い腫瘍形成能やアポトーシス耐性を有しており、宿主マウスの生存を著しく短縮させることがわかりました。RNA-sequencingによる遺伝子発現解析の結果、高悪性株ではミトコンドリア電子伝達系に関与する遺伝子の著名な発現低下が見られました。興味深いことに、この発現低下はヒト腎癌症例の予後不良との相関があることがわかっています。機能解析の結果、この遺伝子はアポトーシスのトリガーであるcytochrome cのミトコンドリアからの放出に関与していることがわかりました。さらに、この遺伝子をノックダウンすることで、腫瘍形成能が亢進することがわかりました。これらの結果より、高悪性株ではこの遺伝子発現低下の結果、アポトーシス誘導刺激に対するcytochrome c放出が抑制されており、高いアポトーシス耐性を獲得し、腫瘍形成能が亢進して

いることが示唆されました。

腎細胞癌ではDNAメチル化をはじめとするエピゲノム制御が重要であるということが報告されています。そこで、Bisulfite-sequencingにより上記遺伝子のDNAメチル化解析を行いました。その結果、この遺伝子のプロモーター領域に存在するCpG領域が高度にメチル化を受けていることがわかりました。また、DNAメチル基転移酵素阻害剤の投与により、これらのメチル化を解除すると、この遺伝子発現が回復することがわかりました。これらの結果は、腎癌の進展におけるDNAメチル化の重要性を示唆しており、潜在的に癌抑制因子として機能している遺伝子の発現が、DNAメチル化依存的に抑制されていることがわかりました。近年開発された第二世代のDNAメチル基転移酵素阻害剤などにより、これらの遺伝子発現異常が減弱し、腎癌細胞の腫瘍形成を阻害し、また薬剤感受性を改善することができるのではないかと考えています。

本研究は、東京大学大学院医学系研究科分子病理学教室の宮園浩平先生、江幡正悟先生の指導、ならびに西田純博士をはじめ、研究室の皆様協力の下に行われたものであり、この場をお借りしてお礼申し上げます。本賞の受賞に恥じぬよう、一層の努力を重ね邁進していく所存です。



## 優秀ポスター賞

### Formycin Aによる去勢抵抗性前立腺がん細胞選択的細胞死誘導

#### 武井 智暉

慶應義塾大学大学院 理工学研究科 基礎理工学専攻  
ケミカルバイオロジー研究室

この度は、栄誉ある「第24回日本がん分子標的治療学会学術集会 ポスター賞」を賜り、大変光栄に存じます。会長の西岡安彦先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会の諸先生方から感謝申し上げます。

進行性転移性前立腺がん (mPC) は精巣や副腎から供給される男性ホルモンに依存して増殖することから、外科的な精巣摘除や内分泌療法によって男性ホルモンの供給を断つ去勢療法が標準治療とされています。しかし、時間が経つにつれて、ほぼすべての男性患者が転移性去勢抵抗性前立腺がん (mCRPC) と呼ばれる病期へ進行してしまいます。このCRPCについて、去勢抵抗性獲得メカニズムは未解明な点が多く、根本的な治療法も存在しません。

そこで我々の研究室では、天然物スクリーニングによりCRPC細胞選択的に細胞死を誘導する化合物を探索することで、悪性化メカニズムの解明及び新規CRPC治療薬リード化合物の取得を試みました。慶應義塾大学医学部大家研究室で樹立されたCRPCモデル細胞と親株であるLNCaP細胞を用い、CRPCモデル細胞選択的に細胞死を誘導する化合物を探索し、放線菌の培養抽出物よりFormycin Aをヒット化合物として取得しました。このFormycin AのCRPC細胞に対する増殖のIC50値は、mPCだけでなく肺がん、大腸がん、食道がん、皮膚がん細胞のIC50値よりも10倍以上低く、他のがん細胞種と比較してもCRPC細胞選択的に活性を示しました。さらに去勢手

術を施しCRPC細胞を皮下移植したCRPCモデルマウスにFormycin Aを経口投与すると、体重減少を伴うことなく濃度依存的に腫瘍の増殖を阻害しました。以上の結果から、Formycin Aはin vitro、in vivoの両方においてCRPCに対して活性を発揮する有望な治療薬リード化合物として期待されました。

Formycin Aの作用機構解析を目的に行ったトランスクリプトーム解析の結果、Formycin Aを処理することで発現上昇する5個の遺伝子が同定され、そのうちの3個がERストレス関連遺伝子でした。実際に、Formycin AはCRPC細胞に対してERストレス応答経路の活性化と、その下流であるアポトーシス誘導タンパク質DR5の発現上昇を誘導しており、これらをノックダウンすると、細胞死誘導活性が阻害されました。したがって、Formycin AはERストレスによるDR5の発現上昇を介して細胞死を誘導することが示唆されました。今後はFormycin AがなぜCRPC細胞選択的に活性を発揮することができるのか、その作用機構を追求することで、去勢抵抗性獲得メカニズムの解明と根本的な治療薬の開発に貢献していきたいと考えております。

最後になりましたが、本研究は慶應義塾大学理工学部生命情報学科ケミカルバイオロジー研究室に於いて、井本正哉教授と田代悦専任講師のご指導のもとで行われた研究です。また、共同研究者である研究室卒業生の濱村祐輝さんの研究成果とご助言により本研究を進めることができました。また、本研究で使用したCRPCモデル細胞をご供与いただき、動物実験をご指導いただきました慶應義塾大学医学部泌尿器科の大家基嗣教授、小坂威雄専任講師、本郷周博士、さらにトランスクリプトーム解析を行っていただきました慶應義塾大学理工学部生命情報学科の榊原康文教授にこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

## 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会



### 優秀ポスター賞

#### ALK融合遺伝子陽性肺癌におけるSTAT3阻害薬の併用によるアポトーシス抵抗性の克服

柳村 尚寛

金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科

この度は、第24回日本がん分子標的治療学会学術集会におきまして、優秀ポスター賞を賜り、大変光栄に存じます。学術集会長の西岡安彦先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会の諸先生方に心より感謝申し上げます。

分子標的薬治療の開発により、ドライバー遺伝子異常を有する肺癌患者の生命予後は著しく改善しました。ALK融合遺伝子陽性肺癌（ALK肺癌）に対するALKチロシンキナーゼ阻害薬（ALK-TKI）もその例外ではなく、著明な腫瘍縮小効果をもたらしますが、完全奏効（CR）に至る症例は少なく、多くの症例が残存病変を背景として、数年でALK-TKIに耐性化することが臨床的に問題となっています。近年、分子標的薬によるアポトーシス誘導を回避して残存病変を維持する分子メカニズムが、腫瘍の根絶を目指した新たな併用治療戦略の開発の観点から注目されています。今回我々は、ALK肺癌細胞におけるSTAT3シグナルと残存腫瘍細胞の生存との関連に着目し、STAT3阻害薬の併用による抗腫瘍効果を前臨床モデルにおいて検証しました。

まず、複数のALK肺癌細胞株（H3122・H2228・A925L）において、下流シグナル分子のSTAT3の再活性化が、ALK-TKI（alectinib・ceritinib・lorlatinib・brigatinib）の処理後48時間までに確認されました。STAT3のノックダウンおよびSTAT3阻害薬とALK-TKIの併用により、ALK-TKIの単剤処理と比較して、アポトーシスが有意に強く誘導され、生存細胞が有意に減少

しました。また、A925L細胞株のマウス皮下移植モデルにおいて、alectinibとSTAT3阻害薬の併用治療は、alectinibの単剤治療と比較して、治療中止後の腫瘍の再増大を有意に抑制しました。以上の結果より、ALK肺癌におけるSTAT3の再活性化は、アポトーシス抵抗性を介した残存腫瘍の維持に関与しており、ALK-TKIとSTAT3阻害薬の併用療法は、アポトーシス誘導を促進することで、腫瘍の根絶を目指した併用治療戦略の開発に新たな展開をもたらす可能性が期待されます。現在我々は、STAT3の再活性化に関する分子メカニズムやSTAT3により発現が制御される抗アポトーシス分子（Bcl-2ファミリー蛋白）に関する検討を重ねております。

最後に、本研究は金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科学分野の矢野聖二先生ならびに研究室の皆様のご指導のもとに行われたものであります。この場をお借りして心より感謝申し上げます。今後もより一層研究に邁進していく所存でありますので、本学会の先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

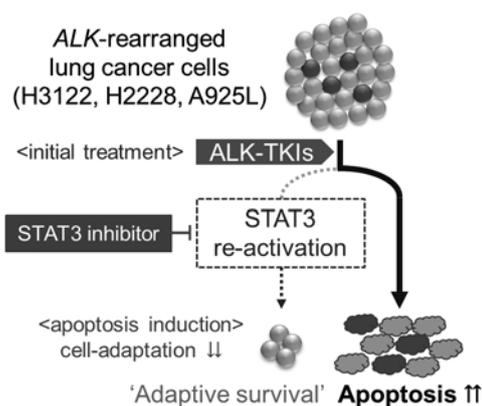


図1

STAT3阻害薬の併用によるアポトーシス抵抗性の克服

## 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会



### 優秀ポスター賞

#### EGFR遺伝子変異陽性肺がんの初期治療抵抗性に対する新規AXL阻害薬ONO-7475の効果

大倉 直子

京都府立医科大学呼吸器内科

この度は、「第24回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞」を賜り、大変光栄に存じます。学会長の西岡安彦先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会の諸先生方並びに関係者の皆様に心より御礼申し上げます。

通常、固形がん腫瘍に薬剤投与することで感受性のある腫瘍細胞は減少しますが、一部の抵抗性を示している細胞は残存し再度増大するようになります。再増大後の腫瘍は薬剤暴露によりheterogeneityが進行し、難治化が進行すると考えられています。薬剤に対し感受性が低く、治療抵抗性を呈する細胞は治療抵抗性細胞(DT細胞)と呼ばれ、耐性の獲得に関係していると考えられ、最近注目されています。実際の臨床でもEGFR阻害薬はEGFR変異陽性肺癌に対して、きわめて有効な治療法ですが、約20-30%の症例は初期耐性を示し、治療効果が得られた場合でも約30%において6か月以内の早期に耐性を獲得します。

これまでに我々の研究室では、EGFR肺がん細胞にEGFR阻害薬オシメルチニブの投与を行うことでSPRY4/AXL活性が誘導され、その結果、生存シグナルが維持され、治療抵抗性を生じることを明らかにしてきました。AXL蛋白は肺腺癌の約30-40%に発現を認め、予後不良因子であることが報告されています。

そこで本研究では、EGFR変異肺がんに対して、EGFR阻害薬オシメルチニブとダコミチニブを用いて新規AXL阻害薬ONO-7475との併用治療効果について検討しました。今回の研究で用

いたONO-7475は小野薬品工業株式会社で開発中のAXL阻害薬で、選択性に優れたチロシンキナーゼ阻害薬です。現在、FLT3変異陽性の急性骨髄性白血病や他の固形がんを対象にした第I相試験が進行中です。まず、複数のEGFR肺がん細胞株を用いて、AXL阻害薬ONO-7475のEGFR阻害薬への併用効果について細胞増殖アッセイにて検討したところ、AXL阻害薬との併用治療効果はAXL高発現を伴う細胞株でのみ認めることが分かりました。また併用治療ではEGFR阻害薬単剤と比較し、下流シグナルAKTとpS6Kのリン酸化を有意に抑制しました。次にAXL高発現のEGFR肺がん細胞株を用いてDT細胞を作成し、その特性について検討しました。DT細胞では親株と比較し、AXL発現の増強を認め、EGFR阻害薬への感受性は低下していました。一方、AXL阻害薬単剤にて細胞増殖抑制効果が見られました。

以上の研究成果よりAXL高発現を有するEGFR陽性肺がんにおいて、AXL阻害薬ONO-7475とEGFR阻害薬オシメルチニブ、ダコミチニブの初期からの併用治療は有望な治療選択である可能性が示唆されました。

今後は臨床検体を用いて、AXLの発現とEGFR阻害薬の治療効果について検討を行い、本研究成果を基に臨床応用を進めていきたいと思っております。

最後になりましたが、本研究にあたり多大なご指導、ご鞭撻を賜りました、京都府立医科大学呼吸器内科の高山浩一先生、山田忠明先生をはじめ、呼吸器内科の先生方、共同研究者である小野薬品工業株式会社の田中様、小崎様に心から感謝いたします。また今回の受賞を励みにして、今後一層努力を重ねていく所存であります。本学会の先生方におかれましては、今後ともご指導・ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。



優秀ポスター賞

ATLL細胞株におけるDNA脱メチル化剤耐性獲得機序の解明

吉田 奈央

佐賀大学 医学部 創薬科学講座

この度は「第24回日本がん分子標的治療学会学術集会優秀ポスター賞」を賜り、大変光栄に存じます。会長の西岡安彦先生はじめ選考委員の先生方や諸先生方に深く感謝申し上げます。受賞対象研究は「ATLL細胞株におけるDNA脱メチル化剤耐性獲得機序の解明」です。

成人T細胞白血病リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma:ATLL) はHTLV-1ウイルスというレトロウイルス感染により発症する血液の癌です。南九州に患者が集中し、いまだ治療困難な血液疾患の一つです。当研究室では、ATLLの新規治療薬としてDNA脱メチル化剤が効果的であるということを報告しています。

(Watanabe et al, Blood (2020))

ATLLの臨床上の難点としていったんは効果がある治療であってもすぐに耐性化してしまうということが挙げられます。(臨床の場合でも化学療法が奏功していた患者さんがある日突然具合が悪くなるという状況によく遭遇します。)なぜATLL細胞が耐性化を獲得するのかを解明すべく研究を続けてきました。

抗がん剤耐性機序としてよく知られるのは細胞膜のトランスポーターの変異や代謝酵素の変異があります。今回2種類のDNA脱メチル化剤 (decitabine、azacitidine) を用いました。Decitabineは細胞内で代謝されDNAに取り込まれます。一方azacitidineは代謝を受けその多くはRNAに取り込まれて抗がん作用を発揮しますが、一部は途中からdecitabineと同じ代謝経路をたどりDNAに取り込まれます。Decitabineに耐

性になってもazacitidineには感受性を維持する細胞株があったことから代謝酵素に注目し実験を進めたところ、耐性化には核酸代謝酵素の変異が関わるということが示唆されました。今後、なぜ細胞株毎に変異の獲得の仕方が異なるのか、また実際の患者検体では酵素の変異があるのかなどの探求を重ね、新しい治療を待ちのぞんでいる患者さんたちへよりよい治療をお届けできるような研究を続けていきたいと思っております。

最後に本研究は佐賀大学 創薬科学共同研究講座の木村晋也先生、渡邊達郎先生はじめラボの皆さま、及び、大原薬品工業の皆さまのご指導とご協力の下で行われたものであり、この場を借りて深く感謝申し上げます。そして学生時代、分子生物学の美しさを教えてくださった河野公俊先生、和泉弘人先生にも感謝を申し上げます。

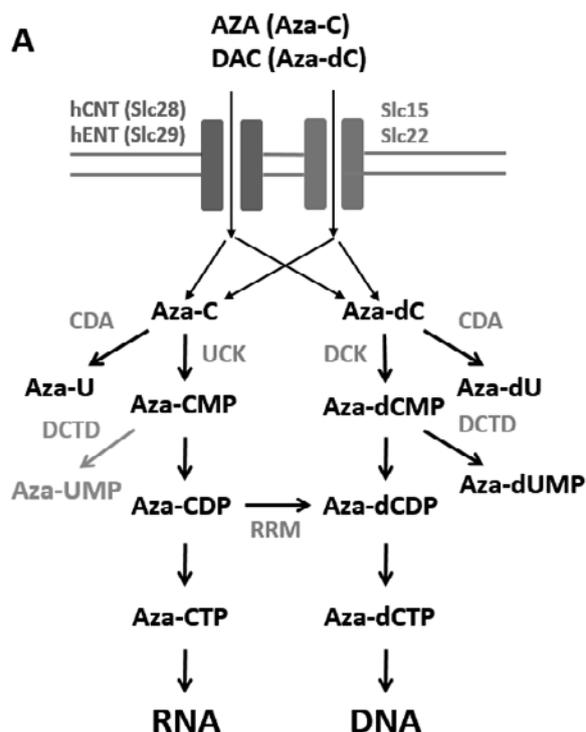


図1

Down-regulation of DAC-and AZA-metabolic enzymes



## 優秀ポスター賞

### 大腸がん患者に対する所属リンパ節を用いた細胞療法の有効性の検討

岡村 和美

がん研究会 がんプレジジョン医療研究センター  
免疫ゲノム医療開発プロジェクト

この度は、第24回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞を受賞することができ、大変光栄に存じます。会長の西岡安彦先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会の諸先生方に心より感謝申し上げます。

近年、癌に対する免疫療法は手術、放射線治療、化学療法に加え、第4の療法として注目されています。免疫療法の一つとして、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）を用いるTIL療法が知られています。これは腫瘍内に浸潤しているリンパ球を体外で増やして、患者の体内へ戻す方法で、悪性黒色腫の進行期の患者では比較的高い有効性が報告されています。しかし、大腸がん患者における効果は限定的であり、その原因の一つに腫瘍組織内でのT細胞の疲弊が指摘されており、体外で増幅したリンパ球を患者へ注射しても、長期にわたり体内で生存できないことが知られています。これらの問題を解決すべく、大腸がん患者の手術時に同時に摘出される所属リンパ節中のリンパ球が新たな治療へ応用可能な細胞ソースにならないかと考えました。所属リンパ節中には腫瘍抗原により感作されたリンパ球が存在することが推測され、また患者自身の細胞を用いるため拒絶やoff targetなどの細胞療法における問題を回避できることができると考えました。しかし、リンパ節から細胞療法に十分な腫瘍反応性T細胞を確保できるかは不明です。これまでの大腸がん患者のリンパ節中のリンパ球とTILとのレパトアを比較した結果では、転移のあ

るリンパ節では原発巣と共通するTCRクロナイプが多い一方、転移のないリンパ節ではその頻度が少ないことがわかりました（Matsuda et al. Oncoimmunology.2019）。

そこで、患者から樹立した腫瘍細胞を用いて、リンパ節から得たリンパ球と共培養し、腫瘍反応性T細胞をin vitroで増殖させることが可能かどうかを試みました。その結果、転移のないリンパ節のリンパ球からでも腫瘍反応性T細胞を効率的に増殖させられることが明らかになりました。さらに、TILのレパトア解析ではクローン増殖が見られた一方、転移のないリンパ節と腫瘍を共培養して得られたリンパ球のレパトアは多様性に富み、様々な腫瘍抗原に対応する可能性が示唆されました。

しかし、実際に臨床応用するためには解決すべき様々な課題があります。例えば、同一患者さんにおいてもリンパ節毎に腫瘍細胞に反応して増殖するT細胞受容体のクロナイプや腫瘍反応性が異なり、現時点ではすべてのリンパ節から腫瘍反応性T細胞を増殖させることができるわけではありません。また、今後は腫瘍から樹立した細胞株を用いなくても効率的に腫瘍反応性T細胞を確保し、またより機能的なT細胞を得るための系を確立することが重要と考えています。少しでも早く、治療の選択肢の一つとしてリンパ節のリンパ球を用いた細胞療法が実践できるよう、今後もさらに研究を進めていきたいと考えています。

最後になりましたが、本研究の遂行にあたりご指導いただいた中村祐輔先生、検体を提供いただきましたがん研有明病院・大腸外科 長山聡先生、またご協力いただきました患者様方にご場をお借りして感謝を申し上げます。



### 優秀ポスター賞

#### 肺癌剖検例を対象としたcfDNA遺伝子検査検出率に影響を与える因子の検討

木村 英晴

金沢大学附属病院 呼吸器内科

この度は、第24回日本がん分子標的治療学会学術集会におきましてポスター賞を賜り、大変光栄に存じます。会長の西岡安彦先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会の関係者の皆様には、心より感謝申し上げます。

がん遺伝子検査におけるリキッドバイオプシーの実用化に向けた研究は、これまでに広く行われてきました。現在は、非小細胞肺癌のEGFR遺伝子変異検出や、パネル検査を用いたリキッドバイオプシーなど、すでに臨床応用されています。リキッドバイオプシーの問題点の一つとして検出率が腫瘍組織よりも低いことが挙げられ、腫瘍内遺伝子異常には血中に流出しにくいものが存在することが考えられます（腫瘍組織>リキッドバイオプシー）。その一方で、進行癌の特徴の一つに腫瘍内および腫瘍病変間のヘテロ不均一性があり、生検で得られる腫瘍組織は遺伝子異常の全体像が反映されていない可能性があります。リキッドバイオプシーは、腫瘍内・腫瘍病変間のヘテロ不均一性に影響されず遺伝子異常の全体像を反映できることが期待できます（生検組織<リキッドバイオプシー）。今回の研究の目的は、リキッドバイオプシーで検出されやすい遺伝子異常の特性を明らかにすること、です。

本研究の対象は、死亡後に剖検が行われた進行期非小細胞肺癌症例で、死亡前4週間以内に血液を採取できた症例としました。上記の目的を達成するためには、腫瘍組織の一部ではなく全体を評価でき、同時期の複数臓器病変を解析す

ることが必要ではないかと考えました。そこで、これらを達成するために剖検例対象としました。得られた腫瘍組織と血漿からDNAを抽出し、次世代シーケンサーでの遺伝子変異パネル検査を行いました。6例のEGFR遺伝子変異陽性例で解析を行うことができ、それぞれ2から5腫瘍組織と血漿から抽出されたDNAの遺伝子変異プロファイルを作成しました。これらの結果から、リキッドバイオプシーで検出されやすい遺伝子異常の特徴として、1) 腫瘍組織内の遺伝子変異存在比率（variant allele frequency）が高いことと、2) 腫瘍病変間で共通して存在していること、を示すことができました。また、リキッドバイオプシーで検出された遺伝子変異の一部は、一部の腫瘍病変からのみ検出されていました。この結果は、腫瘍病変のごく一部を採取する生検検体では検出されない可能性が考えられ、リキッドバイオプシーを用いた遺伝子異常解析は、患者個人が持つ遺伝子異常の全体をより広くカバーできている可能性が考えられました。

今回の研究は少ない症例での検討となりましたが、生前にあらかじめ同意を得た剖検例を集積するために担当医の先生方には多大なご協力をいただき、提供いただいた患者様には大変感謝しております。改めて腫瘍組織を用いることの重要性を再確認できました。また今回のポスター発表に際し、多くの先生方のご助言やご協力を賜りました。この場をお借りして感謝申し上げます。この度、本ポスター賞を受賞できたことは大変名誉なことであり、今後より一層の努力する所存です。本学会の先生方におかれましては、今後ともご指導を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

## 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会



### 優秀ポスター賞

#### 腫瘍や癌治療がもたらす破骨細胞分化に及ぼす febuxostat の効果

天真 寛文

徳島大学大学院 医歯薬学研究部 口腔顎顔面矯正学分野

この度は第24回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞を受賞することができ、大変光栄に存じます。西岡安彦学術集会長をはじめ、選考委員の先生方や諸先生方に心より深謝申し上げます

私の所属を見て違和感を感じた方もいらっしゃるかと存じます。私は大学院生の頃より血液・内分泌代謝内科学分野、安倍正博教授の元で研究を行わせていただいております、大学院生の頃に頂戴した研究テーマが所謂「がんと骨病変」に関連するものでした。研究を始めた当初は自分の専門分野と違う畑であったこともあり右も左もわからない状態でしたが、徐々に骨系の細胞とがん細胞との複雑な細胞間ネットワークの世界に魅せられ、現在ではその世界の一旦を明らかにすることが面白く、日々研究に邁進しております。

今回ポスター賞を頂いた演題は、「腫瘍や癌治療がもたらす破骨細胞分化に及ぼす febuxostat の効果」です。皆様ご存知の通り、抗癌剤の中には細胞に ROS 発現を誘導するものが多くあります。その ROS は腫瘍細胞に細胞死を誘導するという点では有益なのですが、治療の副作用などの観点からは腫瘍細胞への効果だけでなく腫瘍微小環境への影響も考慮する必要があります。多発性骨髄腫において破骨細胞は骨破壊性病変を形成して病態を深刻化させるのみならず、腫瘍の増殖および活性を賦活化することから重要な細胞です。また、長期にわたる抗腫瘍薬の使用は癌治療関連骨減少症を引き起こすこ

とから、抗腫瘍薬が破骨細胞に与える影響を明らかにし、骨破壊を抑制する治療法を開発する必要があります。

破骨細胞分化に必須のリガンドである RANKL は、ROS の産生を介して破骨細胞分化を誘導することが報告されていますが、抗腫瘍薬である doxorubicin (Dox) を破骨前駆細胞に添加すると RANKL による ROS 発現が増強され、破骨細胞分化の促進および骨吸収活性の亢進が認められました。しかし、尿酸代謝拮抗薬である febuxostat は ROS 産生を阻害することで Dox により促進される破骨細胞分化を抑制しました。また、骨髄腫細胞とマウス骨髄細胞とを共培養すると、骨髄腫細胞により骨髄間質細胞の RANKL 発現が誘導されることで破骨細胞分化が誘導されましたが、その破骨細胞分化も febuxostat 添加により阻害されました。In vivo での効果を確認するため、卵巣摘出による骨粗鬆症モデルマウスを用いた検討を行ったところ、febuxostat 投与により血清中の破骨細胞活性化マーカーの減少、骨表面の破骨細胞数の減少、骨破壊の抑制が認められました。加えて、骨髄腫細胞株を用いた検討より、febuxostat は Dox やプロテアソーム阻害剤の抗腫瘍効果には影響を与えないことが明らかとなりました。これらの結果より、病的 RANKL 発現亢進および Dox が誘導する ROS は協調的に破骨細胞分化を促進し骨破壊を生じさせること、また febuxostat は ROS 産生を抑制しこのような骨吸収の亢進を抑制することが示唆されました。

最後に、本研究の遂行にあたりご指導・ご協力をいただいた、徳島大学大学院口腔顎顔面矯正学分野の田中栄二教授、血液・内分泌代謝内科学分野の安倍正博教授、ならびにご協力いただいた先生方にこの場をお借りして深く感謝申し上げます。



## 優秀ポスター賞

**ALDH1A3は制がん剤処理後の残存胃がん細胞で発現亢進し、増殖と造腫瘍性に寄与する**

**馬島 哲夫**

(公財)がん研究会がん化学療法センター 分子生物治療研究部

このたびは、第24回日本がん分子標的治療学会学術集会 優秀ポスター賞を受賞させて頂き、誠に光栄に存じます。今回はコロナ禍の中で、現地中継とオンデマンドのハイブリッド開催となり、会長の西岡先生をはじめ、運営に関わられた先生方、スタッフの方々におかれましては、大変なご苦勞があったことかと存じます。まず関係の方々におかれましては、無事に学会を開催くださったことに心より感謝申し上げます。また、本受賞に関しては、選考委員の先生方、ならびに本学会の諸先生方に心より御礼申し上げます。

進行がん治療においては、薬物療法に対する耐性の出現が大きな障壁となります。この薬剤耐性の出現過程では、遺伝子変異などを伴う安定な耐性細胞が出現する以前の初期段階で、特有の性質を持つがん細胞が残存し、これが薬剤耐性の足場になる、という考え方が共通認識となってきました。この様ながん細胞は、「治療抵抗性の芽を摘み取って、再発やがんの進行を遅らせる」という観点で、重要な治療標的であると考えられます。しかし、こうした初期の治療抵抗性がん細胞については、高い自己複製能と腫瘍形成能を持つ「がん幹細胞」との関連性も示唆されていますが、必ずしも統一的な見解が得られておりません。本研究では、胃がん患者腫瘍由来がん細胞を樹立し、幹細胞マーカー分子や胃の系譜マーカー分子等の発現を指標と

したシングルセル解析を行いました。その結果、制がん剤処理後初期残存がん細胞において、幹細胞マーカーとして知られるアルデヒド代謝酵素ALDH1A3を高発現する胃がん細胞が、残存蓄積することを明らかにしたものです。また、ALDH1A3分子自体が、胃がん細胞の増殖や腫瘍形成能に寄与することも示しました。今回の解析で興味深い点は、シングルセル解析の結果、薬剤処理後に残存するALDH1A3を高発現するがん細胞が、薬剤処理前の時点で、がん細胞集団の一部の分画として存在することを見出したことです。制がん剤処理後の初期残存がん細胞に関しては、元々あった抵抗性細胞が薬剤処理で選択されたのか、あるいは、薬剤処理という刺激によって、その形質が誘導されたのか、という点が未だ議論のあるところですが、今後はこうした点を明らかにすることに加え、実際の患者腫瘍において、このがん細胞分画がどのくらいの一般性を持って治療抵抗性に寄与するのか、また、これまでに、胃がん幹細胞として報告されてきたCD44スプライシングバリエーション陽性細胞とどの様な関係にあるのか、などを明らかにしていきたいと考えております。

本研究は、公益財団法人がん研究会がん化学療法センター分子生物治療研究部において、清宮啓之部長のご指導のもと進めました。特に、本研究の根幹部分は、同研究部の大学院生であった川上隆兵くんの精力的な努力の成果です。加えて、本研究遂行にあたりご協力を頂いた同研究部・研究助手の川田直美さん、がん研有明病院の熊谷厚志先生、佐野武先生、山口研成先生に改めてこの場を借りまして厚く御礼申し上げます。



優秀ポスター賞

新規タンパク質結合阻害型RNR阻害剤 TAS1553の創製

福嶋 浩人

大鵬薬品工業株式会社 研究本部 トランスレーショナル研究所

この度は、「第24回日本がん分子標的治療学会学術集会」にて優秀ポスター賞を賜り、大変光栄に存じます。会長の西岡安彦先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会の諸先生方に心より感謝申し上げます。受賞対象演題は「新規タンパク質結合阻害型RNR阻害剤 TAS1553の創製」です。

リボヌクレオチド還元酵素 (Ribonucleotide Reductase, RNR) は、生体内デオキシリボヌクレオチド新規合成の律速酵素であり、腫瘍組織にてその発現量が亢進していることから、約半世紀前からがん治療におけるRNRの重要性は認知されています。RNR阻害能を有する化合物は幾つか報告されているものの、その阻害活性は限定的で、RNR選択的な阻害活性を有する化合物は取得されていませんでした。RNRは複数のサブユニットから成り、そのサブユニットが相互作用 (Protein-protein interaction, PPI) することで酵素活性が発揮されます。現在に至るまで、PPIを標的としたRNR阻害はペプチドのみを用いて検討されており、低分子でのRNR PPI阻害の報告はありませんでした。TAS1553はそのRNRサブユニット間のPPIを選択的に阻害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。高い独創性と言えば聞こえは

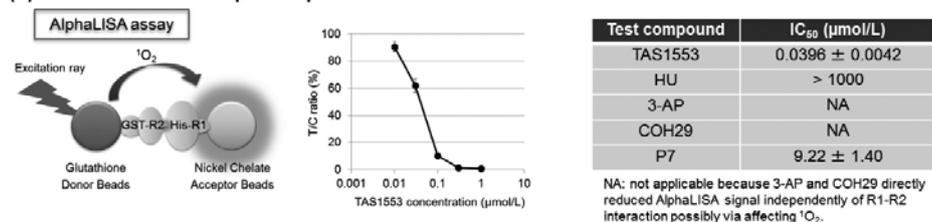
良いですが、言い方を変えると創薬初期において「RNRに対する低分子PPI阻害剤」は絵に描いた餅状態で、参考となる化合物情報も評価系もない状況からのスタートであったため、適切な評価系でinitial hit化合物を取得することに最も苦労しました。

本発表では、我々が見出した世界初のRNRサブユニットのPPIを阻害する低分子化合物であるTAS1553のコンセプトと作用機序の検討結果に加えて*in vitro*及び*in vivo*評価系におけるTAS1553の薬効データを紹介しました。先ず、我々が構築したRNRサブユニット相互作用の評価系 (AlphaLISA) を用いて、TAS1553が選択的且つ強力にRNRサブユニット間のPPI阻害能 ( $IC_{50} = 0.0396\mu\text{mol/L}$ ) を有することを示しました。また、新規デオキシリボヌクレオチド生成量に対する種々RNR阻害剤の影響を検討し、TAS1553が最も強力なRNR活性阻害能 ( $IC_{50} = 0.0542\mu\text{mol/L}$ ) を有することを明らかとしました。次に、ヒト腫瘍由来細胞株を用いて、TAS1553がコンセプト通りRNRを阻害し、デオキシリボヌクレオチドを枯渇させ、DNA複製ストレスを経たアポトーシスを誘導することを示しました。更に、種々ヒト腫瘍由来細胞株に対する*in vitro*細胞増殖阻害活性評価にて、TAS1553は広範かつ強力な細胞増殖阻害活性を示しました。最後に、ヒト腫瘍由来細胞株のヌードマウス背部皮下移植*in vivo*モデルを用いた薬効試験にてTAS1553を連日経口投与すると腫瘍の増殖が有意に抑制されることを示しました。

TAS1553の第一相臨床試験をまもなく実施します。我々のゴールはTAS1553を少しでも早く薬として必要としている患者さんの元に届けることです。この賞を励みに、より一層の努力を続けて参ります。

最後になりましたが、本成果は大鵬薬品工業・研究本部 (つくば及び徳島研究センター) 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、薬剤開発に必要な各課題を知恵と努力で解決して頂いた賜物です。この場をお借りして皆様へ御礼申し上げます。

(A) Effect of TAS1553 on protein-protein interaction between R1 and R2 subunits



(B) Effect of TAS1553 on enzymatic activity of RNR

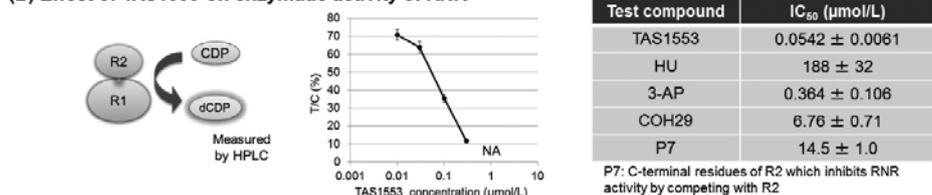


図 Effect of TAS1553 on PPI between RNR subunits, R1 and R2.

## 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会



### 優秀ポスター賞

#### 婦人科がん研究における患者由来オルガノイドの活用

#### 丸 喜明

千葉県がんセンター研究所 発がん制御研究部

この度は、「婦人科がん研究における患者由来オルガノイドの活用」の発表に対し、第24回日本がん分子標的治療学会学術集会 優秀ポスター賞を賜り、大変光栄に存じます。本学術集会会長の西岡安彦先生、選考委員の先生方、並びに本学術集会関係者の皆様に深く御礼申し上げます。

悪性腫瘍に対する創薬研究において患者の病態を再現した前臨床モデルの確立は重要で、近年患者由来腫瘍オルガノイド (PDTO) が注目されています。これは既存の患者由来がんモデルである patient-derived xenograft やスフェロイドと比較して樹立効率が高く、腫瘍細胞の不均一性・多様性を基本的に保持したままがん細胞が培養可能なためです。また、PDTOは患者由来腫瘍細胞を用いた事前の薬剤効果予測や有効な治療薬のスクリーニングなど、精密医療においてもその有用性が期待されています。ただし、婦人科がん領域ではPDTOの報告は世界的にみても非常に少なく、これまで研究が遅れていました。一方、我々はこれまでに様々な臓器由来のマウス正常上皮オルガノイドを用いた ex vivo 発がんモデルの開発を進め、技術的なノウハウの蓄積があったことから、婦人科がんで最も予後不良な卵巣がんに着目し、精密医療の補完や創薬開発に資するPDTOを樹立することを着想しました。

まず、我々がマウス由来細胞に対して最適化したオルガノイド二層培養法 (MBOC法) をそのまま卵巣がんの臨床検体に応用しましたが、

当初十分な培養成功率は得られませんでした。一番大きな原因は組織片からがん細胞を効率的に回収できないことだったため、様々な条件検討を行い、最終的に酵素処理の追加および2日間にわたる2段階のがん細胞回収により、高率な卵巣がんPDTOの樹立が可能となりました (Modified MBOC法)。樹立したPDTOは様々な形態を呈して増殖し、基本的に元の腫瘍の組織学的特徴や遺伝子変異を保持していました。また、卵巣がんの同一腫瘍内の肉眼的に異なる2部位から樹立したPDTOは異なる遺伝子変異を有しており、ゲノムレベルでも腫瘍内不均一性を確認しました。さらに、PDTOは薬剤感受性評価にも利用可能でした。

その後、本手法が子宮体がんや子宮頸がんにも応用可能なことを確認し、特に子宮頸がんで稀な明細胞癌の原発巣から世界で初めてPDTOを樹立しています。当該症例ではゲノム解析により原発巣とPDTOでMET増幅を認め、非MET増幅PDTOに比べMET阻害剤に対して高感受性でした。このことは、遺伝子異常に基づく創薬を行う上でのPDTOの高い有用性を証明する事例となりました。現在、樹立したPDTOでどの程度治療効果予測が可能かの検証、PDTOと腫瘍浸潤リンパ球との共培養による腫瘍免疫の評価系確立など、様々ながん研究に利用可能なプラットフォームの構築も並行して進めております。

最後に本研究は千葉県がんセンター研究所発がん制御研究部の筆宝義隆部長、同院婦人科の田中尚武部長の御指導のもと進めてきた研究です。本研究に御協力いただいた研究所、婦人科、臨床病理部の皆様および臨床検体の利用に同意いただきました患者の皆様に、この場をお借りして心より感謝申し上げます。

# 日本がん分子標的治療学会

## 設立の経緯

1993年（平成5年）、文部省がん重点研究の支援のもとに「癌化学療法の分子標的」ワークショップが開催されました。癌化学療法における分子標的研究の重要性が認識されつつある機運をとらえて開催されたものです。このワークショップの参加を呼びかけたところ、数多くの研究者の参加を得、3回にわたって開催されたワークショップはいずれも盛会のうち成功裡に行なわれました。同時に参加者の中から、この分野の研究をさらに推進し実り多いものにするために、新たな研究会の設立を要望する声が高まりました。

そのような情勢を踏まえて、このワークショップの有志が「がん分子標的治療研究会」の設立を提案し、多くの先駆的な研究者のご賛同をいただき、1996年（平成8年）、正式に発足の運びとなりました。

そして、がん分子標的治療研究会は、我が国におけるがん分子標的治療研究の推進を目標に12年間活動をしてまいりました。これを踏まえ、がん分子標的治療研究の一層の発展を期して、鶴尾隆先生が学会設立に努力し、平成20年11月1日付で日本がん分子標的治療学会（初代理事長 鶴尾 隆）が設立されました。

日本がん分子標的治療学会はその前身である「がん分子標的治療研究会」の設立の趣旨を踏まえ継続的に発展したものです。以下に「がん分子標的治療研究会」の趣意書を提示します。

## がん分子標的治療研究会設立趣意書

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

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

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

以上、がん分子標的治療研究会設立の趣旨にご賛同いただき、各方面のご理解とご協力をお願い申し上げます。  
平成8年7月吉日

「がん分子標的治療研究会」設立発起人

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

# 日本がん分子標的治療学会 役員

## 理事長

中村 祐輔 (がん研がんプレシジョン医療研究センター)

## 理事

任期3年 (2023年学術集会終了日まで)

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

任期2年 (2022年学術集会終了日まで)

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

任期1年 (2021年学術集会終了日まで)

長田 裕之 (理化学研究所環境資源科学研究センター)  
内藤 幹彦 (東京大学大学院薬学系研究科)  
今村 健志 (愛媛大学大学院医学系研究科)  
石岡千加史 (東北大学加齢医学研究所)  
中村 祐輔 (がん研究会  
がんプレシジョン医療研究センター)  
三森 功士 (九州大学病院別府病院)  
藤原 康策 (第一三共株式会社)

## 監事

宮澤 恵二 (山梨大学大学院医学工学総合研究部)  
松井 順二 (エーザイ株式会社)

## 評議員 (2020年度)

青木 正博 (愛知県がんセ研)  
赤尾 幸博 (岐阜大院連合創薬医療情報)  
秋永 士朗 (ナノキャリア)  
秋山 徹 (東大定量研)  
芦原 英司 (京都薬大)  
阿部 竜也 (佐賀大医)  
新井 智祥 (バイエル薬品)  
安西 尚彦 (千葉大院医)  
安部 和明 (MSD)  
石岡千加史 (東北大加齢医研)  
石川 冬木 (京大院生命科学)  
和泉 弘人 (産業医大生態科学研)

磯江 敏幸 (北大病院)  
一條 秀憲 (東大院薬)  
伊藤 昭博 (理研)  
伊藤 研一 (信州大医)  
伊藤 薫樹 (岩手医大病院)  
伊東 潤二 (神戸先端医研セ)  
伊藤 心二 (九大院医)  
伊東 進 (昭和薬大薬)  
稲澤 譲治 (東医歯大難治研)  
井上 啓史 (高知大医)  
井上 純 (東医歯大難治研)  
井上 正宏 (京大院医)  
猪股 雅史 (大分大医)  
今村 健志 (愛媛大院医)  
井本 逸勢 (徳島大学院医歯薬)  
井本 正哉 (順天堂大医)  
薄井 紀子 (慈恵医大第三病院)  
内海 健 (九大院医)  
江幡 正悟 (東大環境安全研セ)  
衣斐 寛倫 (愛知県がんセ研)  
大石 智一 (微化研)  
大岡 伸通 (医薬品食品衛生研)  
大木恵美子 (ファイザー)  
大谷 直子 (大阪市大院医)  
大塚 雅巳 (熊本大院生命科学)  
大家 基嗣 (慶應大医)  
岡田 斉 (近畿大医)  
岡田 全司 (近畿中央胸部疾患セ)  
岡本 勇 (九州大病院)  
沖 英次 (九大院医)  
尾崎 恵一 (大阪薬科大)  
尾崎 倫孝 (北大院保健科学)  
長田 裕之 (理研)  
小根山千歳 (愛知県がんセ研)  
小野 真弓 (九大院薬)  
恩田 健 (日本化薬)  
掛谷 秀昭 (京大院薬)  
片桐 豊雅 (徳島大先端酵素学研)  
片山 和浩 (日本大薬)  
片山 量平 (がん研化療セ)  
加藤 俊介 (順天堂大院医)  
川田 学 (微化研)  
川谷 誠 (理研)  
木村 賢一 (岩手大農)  
木村 晋也 (佐賀大医)

草野 拓郎 (ブリストル・マイヤーズ)  
 草場 仁志 (九大病院)  
 桑原 一彦 (新潟大院医歯学総合)  
 小島 研介 (佐賀大医)  
 後藤 典子 (金沢大がん進展制御研)  
 近藤 英作 (新潟大院医歯学総合)  
 根東 攝 (中外製薬)  
 近藤 科江 (東工大院生命理工)  
 近藤 亨 (北大遺伝子病制御)  
 近藤 豊 (名大院医)  
 済木 育夫 (富山大和漢医薬学総合研)  
 酒井 敏行 (京都府立医科大院医)  
 櫻井 宏明 (富山大院医薬)  
 佐々木康綱 (昭和大医)  
 佐治 重衡 (福島県立医大)  
 佐藤 靖史 (東北大加齢医研)  
 佐谷 秀行 (慶應大医)  
 柴田 浩行 (秋田大医)  
 島田 安博 (高知医療セ)  
 嶋本 顕 (広島大院医歯薬学総合)  
 清水 史郎 (慶應大理工)  
 周東 智 (北大院薬)  
 調 憲 (群馬大院医)  
 新家 一男 (産総研)  
 末岡榮三朗 (佐賀大医)  
 杉尾 賢二 (大分大医)  
 杉町 圭史 (九州がんセ)  
 杉本 芳一 (慶應大薬)  
 清木 元治 (金沢大医)  
 清宮 啓之 (がん研化療セ)  
 関戸 好孝 (愛知県がんセ研)  
 曾和 義広 (京都府立医大院)  
 高井 信治 (小野薬品工業)  
 高橋 俊二 (がん研有明病院)  
 田代 悦 (昭和薬科大)  
 田中 真二 (東医歯大院)  
 田中 伸哉 (北大院医)  
 田中 文啓 (産業医大)  
 谷口俊一郎 (信州大医)  
 田沼 靖一 (東京理科大薬)  
 田原 秀晃 (東大医科研)  
 田原 栄俊 (広島大院医歯薬保健)  
 田村 友秀 (聖路加国際病院)  
 旦 慎吾 (がん研化療セ)  
 照井 康仁 (埼玉医大病院)  
 戸井 雅和 (京大院医)  
 富樫 謙一 (ロシユ・ダイアグノスティックス)  
 富田 章弘 (がん研化療セ)  
 内藤 幹彦 (東大院薬)  
 中川 和彦 (近畿大医)  
 永澤 秀子 (岐阜薬科大学創薬化学)  
 中城 公一 (愛媛大院医)  
 永瀬 浩喜 (千葉県がんセ研)  
 中村 浩之 (東工大科学技術創成)  
 中村 祐輔 (がん研 CPMセ)  
 中森 正二 (大阪医療セ)  
 西尾 和人 (近畿大医)  
 西岡 安彦 (徳島大院医歯薬)  
 西田 升三 (近畿大薬)  
 西谷 直之 (岩手医大薬)  
 野儀優比子 (アストラゼネカ)  
 軒原 浩 (徳島大院医歯薬)  
 野口 耕司 (東京理科大薬)  
 萩原 真二 (富士フィルム)  
 橋本 祐一 (東大定量研)  
 長谷川 慎 (長浜バイオ大バイオサイエンス)  
 畠 清彦 (国際医療福祉大学三田病院)  
 馬場 英司 (九大院医)  
 浜本 隆二 (国立がん研究セ研)  
 早川 洋一 (東京理科大薬)  
 早川 芳弘 (富山大和漢医薬学総合研)  
 原 隆人 (武田薬品工業)  
 日浅 陽一 (愛媛大院)  
 平岡 真寛 (和歌山医療セ)  
 福島 慶子 (全薬工業)  
 藤田 直也 (がん研化療セ)  
 藤本 直浩 (産業医大医)  
 藤谷 幹浩 (旭川医科大)  
 藤原 康策 (第一三共)  
 古川 龍彦 (鹿児島大院医歯学総合)  
 堀江 重郎 (順天堂大院医)  
 堀中 真野 (京都府立医大院医)  
 馬島 哲夫 (がん研化療セ)  
 増田 隆明 (九大別府病院)  
 松井 順二 (エーザイ)  
 松下 洋輔 (徳島大先端酵素学研)  
 松島 綱治 (東大院医)  
 松本 陽子 (崇城大院)  
 間野 博行 (国立がん研究セ研)  
 水上 民夫 (長浜バイオ大バイオサイエンス)  
 南 陽介 (国立がん研究セ東病院)  
 三森 功士 (九大別府病院)  
 宮澤 恵二 (山梨大院医学工学総合)  
 宮園 浩平 (東大院医)  
 宮寺 和孝 (大鵬薬品工業)  
 向田 直史 (金沢大がん進展制御研)  
 迎 寛 (長崎大病院)  
 村上 雄一 (聖マリア健康科学研)  
 百瀬 功 (微化研)  
 森 聖寿 (協和発酵キリン)  
 森 正樹 (九大院医)  
 薬師神芳洋 (愛媛大医)  
 八代 正和 (大阪市大院)  
 安澤 幸利 (ヤクルト本社)

矢野 聖二 (金沢大がん進展制御研)  
矢野 博久 (久留米大医)  
山田 忠明 (京都府立医大院医)  
矢守 隆夫 (帝京大学臨床研究セ)  
湯浅 健 (がん研有明病院)  
吉岡 孝志 (山形大医)  
吉田 稔 (理研)

吉田 安宏 (産業医大)  
吉野 孝之 (国立がん研究セ東病院)  
吉丸 哲郎 (徳島大先端酵素学研)  
六代 範 (群馬大院医)  
渡邊 達郎 (佐賀大)  
渡辺 信元 (理研)  
渡 公佑 (九大院薬)

---

#### 法人会員

アストラゼネカ株式会社  
エーザイ株式会社  
MSD株式会社  
小野薬品工業株式会社  
協和発酵キリン株式会社  
全薬工業株式会社  
大鵬薬品工業株式会社  
武田薬品工業株式会社  
第一三共株式会社

中外製薬株式会社  
ナノキャリア株式会社  
日本化薬株式会社  
バイエル薬品株式会社  
ファイザー株式会社  
富士フイルム株式会社  
ブリistol・マイヤーズ株式会社  
株式会社ヤクルト本社  
ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

---

#### 名誉会員

秋山 伸一 (香椎丘リハビリテーション病院)  
上田 龍三 (愛知医科大学)  
上原 至雅 (岩手医科大学)  
梅澤 一夫 (愛知医科大学)  
小野 眞弓 (九州大学大学院薬学研究院)  
加藤 隆一 (慶應義塾大学)  
金丸龍之介 (内科河原町病院)  
北川 知行 (がん研究会がん研究所)  
桑野 信彦 (九州大学大学院)  
河野 公俊 (あさひ松本病院)  
西條 長宏 (日本臨床腫瘍学会)

曾根 三郎 (徳島市民病院)  
高久 史磨 (日本医学会)  
高橋 利忠 (愛知県がんセンター研究所)  
寺田 雅昭 (国立がん研究センター)  
豊島 聰 (日本薬剤師研修センター)  
新津洋司郎 (北海道大学)  
濱岡 利之 (四天王寺国際仏教大学)  
福岡 正博 (和泉市立病院がんセンター)  
村松 正實 (埼玉医科大学)  
山口 俊晴 (がん研究会明病院)

# 日本がん分子標的治療学会会則

平成20年11月1日制定  
平成21年3月25日改正  
平成21年10月2日改正  
平成22年9月23日改正  
平成23年6月22日改正  
平成24年6月27日改正  
平成25年11月20日改正  
平成29年6月14日改正  
令和元年6月15日改正

## 第1条（名称）

本会は、「日本がん分子標的治療学会」と称する。英文名は、"The Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer"（略称 JAMTTC）とする。

## 第2条（事務局）

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

## 第3条（目的）

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

## 第4条（事業）

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

## 第5条（会員構成）

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

## 第6条（法人会員）

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

## 第7条（役員）

1. 本会には、次の役員を置く。

理事長	1名
学術集会会長	1名
学術集会副会長（次期学術集会会長）	1名
理事	21名

評議員 200名前後

監事 2名

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

#### 第8条（役員等の選任および任期）

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

#### 第9条（会費）

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

#### 第10条（会議および委員会）

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

#### 第11条（会計年度）

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

#### 第12条（会則の改正）

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

#### 第13条（役員の定年）

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

#### 第14条（会の解散）

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

## 細 則

第1条 本会の運営に必要な事項は、この細則に定める。

第2条 細則の立案および修正は、会則第12条第2項により、理事会が行なう。

第3条 会則第9条に定める年会費、学術集会参加費は次の通りとする。

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

第4条 会則第7条に定める役員は別記の通りとする。

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

第6条 評議員の選任要件

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



Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer

**日本がん分子標的治療学会**

理事長 中村祐輔

事務局

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