JAMTTC News Letter

No.25-2
July, 2021

Knockdown the Targets

トピックス (P4参照)

1. 第26回学術集会は金沢で
2. 第17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（2022年1月28日）
3. 2021年度研究奨励賞を募集します

JAMTTC
http://jamttc.umin.jp

日本がん分子標的治療学会

Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer

目　次

理事長就任のご挨拶 …… 2
理事長退任のご挨拶 …… 3
日本がん分子標的治療学会Information …… 4
第26回日本がん分子標的治療学会学術集会開催のお知らせ …… 5
ニュース：承認された分子標的抗がん剤一覧 2021 …… 6
第25回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて …… 11
2020年度 鶴尾 隆賞を受賞して …… 12
2020年度 研究奨励賞授与される …… 13
第25回日本がん分子標的治療学会学術集会報告
発表演題一覧 …… 18
サマリー
基調講演 1　核酸医薬デリバリーのためのナノDDS設計 …… 30
基調講演 2　細胞老化を標的としたがん治療の可能性 …… 31
Year in Review 1　したたかながんの生き残り戦略：治療抵抗性のメカニズム …… 33
Year in Review 2　有機化学が先導する抗体-薬物複合体開発 …… 34
Year in Review 3　がんリキッドバイオプシーの動向と展望 …… 36
Year in Review 4　COVID-19とがん …… 38
シンポジウム 1　ユビキチン創薬 …… 40
シンポジウム 2　AI …… 44
シンポジウム 3　免疫療法 …… 48
シンポジウム 4　New Technology …… 50
シンポジウム 5　核酸医薬品 …… 54
教育講演 1　TGF-βファミリーを標的としたがん治療戦略 …… 60
教育講演 2　保険診療で行われるがん遺伝子パネル検査とデータの利活用 …… 62
教育講演 3　製薬企業における創薬研究とキャリアディベロップメント …… 63
RS教育講演 1 …… 65
RS教育講演 2 …… 69
ワークショップ 1　新規分子標的 …… 74
ワークショップ 2　免疫療法・抗体療法 …… 76
ワークショップ 3A　細胞死・細胞周期・DNA修復 …… 78
ワークショップ 3B　ゲノム・エピゲノム …… 80
ワークショップ 4A　分子診断・イメージング・バイオマーカー・その他 …… 82
ワークショップ 4B　がん代謝 …… 84
ワークショップ 5A　キナーゼ阻害剤 …… 86
ワークショップ 5B　発がん機構・がん遺伝子・がん抑制遺伝子 …… 88
ワークショップ 6A　耐性因子・感受性因子 …… 91
ワークショップ 6B　増殖因子・サイトカイン …… 94
ワークショップ 7A　核酸医薬・DDS …… 95
ワークショップ 7B　ケミカルバイオロジー …… 99
ワークショップ 8A　転移・浸潤 …… 101
ワークショップ 8B　希少がん …… 104
ワークショップ 9A　微小環境・血管新生・低酸素 …… 106
ワークショップ 9B　がん幹細胞・不均一性 …… 108
優秀演題賞 …… 110
設立趣意書（がん分子標的治療研究会） …… 131
日本がん分子標的治療学会　役員 …… 132
日本がん分子標的治療学会　会則 …… 135

会員状況

（2021年6月28日現在）

名誉会員：	21名	
個人会員：	864名	
学生会員：	113名	
法人会員：	17社	（登録会員 263名）
合　計	1,261名	

理事長就任のご挨拶

理事長　吉田　稔

理化学研究所環境資源科学研究センター
東京大学大学院農学生命科学研究科

本学会は1996年に鶴尾隆先生が中心となって創設されたがん分子標的治療研究会に始まり、2008年に日本がん分子標的治療学会となりました。研究会の発足からちょうど四半世紀を経て、当時はまだ夢物語と思われていた分子標的治療も今や広く展開される時代へと変化しました。本学会は初代理事長の鶴尾先生から曽根三郎先生、宮園浩平先生、長田裕之先生、そして中村祐輔先生へと引き継がれ、がんの分子標的治療の発展に大きく貢献してきました。その伝統を受け継ぎ、わが国が世界の分子標的治療の先頭を走るための環境を提供することが今後の学会の使命であると思います。そのためには、「連携と多様性」がとりわけ重要ではないかと考えております。

がんの分子標的治療とは、がん細胞のアキレス腱とも言えるがん細胞の増殖や生存にとって必須となる分子を発見し、それを狙い撃ちしてがんを撲滅する論理的な治療法のことです。これを実現し新しい治療薬を医療の現場に届けるためには、新たな分子標的の発見だけでなく、それを特異的に阻害する方法論や医薬品として開発する戦略を含め、多くの研究者のチームワークが必要になります。すなわち、分子標的の発見から治療薬の実現に至るまでに横たわる幾つかの谷を超えるには、異分野連携が不可欠です。さらに臨床研究に進むには、企業連携も重要です。新しい分子標的は必ずしも酵素のようなdruggableなものとは限らず、undruggableな標的に対しては中分子、抗体、核酸など多様なモダリティを駆使した戦略が必要です。よって本学会の重要な役割の1つは、異分野連携の機会を戦略的に作ることによって、“Make undruggable druggable”を実現することであると考えます。そのためには、より多くの分野の専門家や企業の参画が必要となります。本学会の法人会員数はここ数年、減少傾向にありますが、今後は法人会員や企業所属の個人会員が魅力を感じるような取り組みを継続、強化する必要があります。

分子標的治療という研究分野はまさに成長期の真っただ中にあり、がん治療における重要性はこれからも益々大きくなっていくと考えられます。その発展のためには、専門分野の多様性だけでなく、構成員の多様性と若手研究者の育成も本学会の重要な役割です。多くの若手研究者、女性研究者、外国人研究者などが気兼ねなく参加できる開かれた学会としていく必要があるでしょう。

「連携と多様性」の重要性は、これまでの学会運営においても十分意識され、すでに多くの取り組みが進められてきました。今後はこれまでの取り組みを継承するとともに、皆様のお知恵をお借りしてこれをさらに進め、1つでも多くのがん分子標的治療薬が実現できるように、多くの知が結集する開かれた学会運営を目指して微力を尽くしたいと考えております。

令和3年6月（2021年）

理事長退任のご挨拶

前理事長　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

2018年6月に日本がん分子標的治療学会の理事長に就任させていただきました。若手研究者の活性化、産学連携による日本発のがん分子標的治療薬の開発推進など、鶴尾隆先生の想いを受け継ぎ尽力したいと考えていました。様子を見ながら少しずつと考えていた矢先に、コロナの世界的な流行が起こり、1年半がたった今でも、われわれの日常生活は大きな影響を受けています。昨年の学会は、当初予定していた6月から10月に延期した上に、現地とオンラインのハイブリッド開催となり、今年の学会は完全なオンライン開催となりました。不測の事態に柔軟な対応をしていただき、学会員に最新の情報を届けるとともに、交流の場を作っていただいた西岡安彦会長（徳島大学）、内藤幹彦会長（東京大学）には会員を代表して改めてお礼を申し上げます。

さて、このようなコロナ感染拡大と長期間の自粛は、がん診療にも大きな影響を及ぼしています。昨年4月の1回目の緊急事態宣言に際しては、がん検診が停止される事態となりました。その後の外来受診控えも重なり、新規にがんと診断された患者における進行がんの患者さんの割合が増えています。ワクチン接種が進むと、コロナ流行前の日常生活を取り戻すことができるかもしれませんが、現在の状況を踏まえると、これからしばらくは、がんの5年生存率が悪化する可能性があります。

進行がんで見つかり、手術ができない患者さんにとっては薬物療法が重要となります。日本がん分子標的治療学会の活躍こそが、このような患者さんに必要とされている状況です。新理事長の理化学研究所・吉田稔先生は分子標的治療薬開発に大きな貢献をされてこられた研究者であり、これからの3年間本学会を率いていかれるにはベストな方であると信じております。吉田先生を中心に、本学会から目に見えた成果があがることを願って、私の理事長退任の言葉とさせていただきます。

令和3年6月（2021年）

日本がん分子標的治療学会
information

1．第26回日本がん分子標的治療学会学術集会は金沢で

第26回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2022年6月29日（水）～7月1日（金）に矢野聖二会長のもと、石川県立音楽堂（金沢駅直結）を会場として開催されます（5頁参照）。

2．第17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17回TRワークショップ「次世代がん創薬としての中分子領域薬の開発フロンティア」を、実行委員長の片桐豊雅先生のもと、2022年1月28日（金）都市センターホテル（東京都千代田区）にて開催いたします。プログラム、参加申込等の詳細は順次ホームページに掲載いたします。

3．2021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
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26回日本がん分子標的治療学会学術集会のお知らせ

第26回日本がん分子標的治療学会学術集会
会長　矢野 聖二
金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科

第 26 回日本がん分子標的治療学会学術集会のお世話させていただきます金沢大学の矢野聖二でございます。伝統ある本学会の会長を仰せつかりましたこと、大変光栄に存じます。関係の諸先生方に心よりお礼申し上げます。

会期は来年、2022 年 6 月 29 日水曜日から 7 月 1 日金曜日の 3 日間です。会場は、JR 金沢駅直結の石川県立音楽堂を予定いたしております。かなり大きなホールを確保しておりますので、ある程度ソーシャルディスタンスは確保できるものと思っておりますが、新型コロナウイルス感染の状況により影響されるかもしれません。願わくはワクチン接種が全国民にいきわたり、感染が終息し、3 年ぶりに会員のみなさんが一堂に会した学術集会を開催できればと思っております。

今回のテーマは、「患者に届けるがん研究」とさせていただきました。本学会は創設以来基礎から臨床開発の初期の段階に主眼を置いておりますが、研究者が志しているのは「患者さんに薬を届けること」かと存じます。そうした熱い想いのこもった演題をたくさんお待ちしておりますので、奮ってご応募いただき、ぜひ金沢の地にお越しいただければと存じます。

これから 1 年後となりますが、どうぞよろしくお願いいたします。

第26回日本がん分子標的治療学会学術集会　開催要項（予定）

テ　ー　マ：患者に届けるがん研究
会　　期：2022年6月29日（水）～7月1日（金）
会　　場：石川県立音楽堂（石川県金沢市昭和町20-1）
事　務　局：金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科　内
〒920-0934　石川県金沢市宝町13-1　TEL: 076-265-2794
演題募集期間：2022年1月初旬～2022年2月中旬

承認された分子標的抗がん剤一覧 2021

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139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（2021 年 6 月 30 日時点）。本表にある 139 剤をモダリティーで分類すると、88 剤が低分子医薬品、46 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）、5 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剤、内分泌療法剤、全トランス型レチノイン酸（ATRA）などのビタミン A 誘導体、サリドマイド系薬剤は含まれていません。またバイオシミラー、配合剤、剤型変更も含まれていません。

標的別に見ると、全139剤の55％に相当する77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77剤のうち、12剤はモノクローナル抗体医薬品であり、Trastuzumab (2；表中の抗がん剤の番号を示す。以下同様)、Pertuzumab (37) 、Trastuzumab emtansine (44) 、Trastuzumab deruxtecan (110) 、Margetuximab (129)はHer2を、Cetuximab (11)とPanitumumab (17)、Necitumumab (68)、Cetuximab saratolacan sodium (126)は上皮成長因子受容体（EGFR）を、Ramucirumab (50)はVEGF受容体（VEGFR）2を、Olaratumab (73)はPDGF受容体αを、Amivantamab (136)はEGFR/MET（二重特異性）を抗原とします。

残りの65剤は低分子性のキナーゼ酵素阻害剤です。65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55剤のうち、38剤はBcr-Abl、Kit、EGFR、Her2、ALK、JAK、Btk、FLT3、NTRK、FGFR、CSF1R、PDGFRA、MET、RET、VEGFRなどのチロシンキナーゼ活性を持つがん遺伝子産物を標的とするチロシンキナーゼ阻害剤です（Imatinib (5)、Gefitinib (8)、Erlotinib (12)、Dasatinib (16)、Lapatinib (20)、Nilotinib (22)、Crizotinib (32)、Ruxolitinib (33)、Bosutinib (40)、Ponatinib (43)、Afatinib (47)、Ibrutinib (49)、Ceritinib (51)、Alectinib (54)、Osimertinib (66)、Brigatinib (79)、Neratinib (81)、Acalabrutinib (88)、Gilteritinib (93)、Lorlatinib (94)、Dacomitinib (96)、Larotrectinib (100)、Erdafitinib (101)、Quizartinib (102) 、Entrectinib (103)、Pexidartinib (107) 、Zanubrutinib (108) 、Avapritinib (111) 、Tirabrutinib (113)、Tepotinib (114)、Tucatinib (117)、Pemigatinib (118)、Capmatinib (120)、Selpercatinib (121)、Ripretinib (122)、Pralsetinib (127)、Tivozanib (132)、Infigratinib (138)）。

残る17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、Temsirolimus (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5剤のIdelalisib (55)、Copanlisib (85)、Duvelisib (95) 、Alpelisib (104) 、Umbralisib (130)はリン脂質キナーゼであるPhosphoinositide 3-kinase (PI3K)を標的とします。

全139剤の承認薬のうちキナーゼ標的薬以外の残り45％に相当する62剤のうち、33剤はモノクローナル抗体医薬品です。それらの抗原を見てみると、Tafasitamab-cxix/Monjuvi (124) 、Loncastuximab tesirine-lpyl (134)はCD19を、Rituximab (1)、Ibritumomab tiuxetan (6)、Tositumomab (7)、Ofatumumab (25)、Obinutuzumab (48)はCD20を、Inotuzumab ozogamicin (83)、Moxetumomab pasudotox-tdfk (92)はCD22を、Brentuximab vedotin (31)はCD30を、Gemtuzumab ozogamicin (3)はCD33を、Daratumumab (67) 、Isatuximab (115)はCD38を、Alemtuzumab (4)はCD52を、Polatuzumab vedotin-piiq (105)はCD79bを、Bevacizumab (10)はVEGFを、Denosumab (27) はRANKLを、Ipilimumab (28) はCTLA-4を、Mogamulizumab (36) はCCR4を、Nivolumab (53)、Pembrolizumab (56)、Cemiplimab-rwlc (97) 、Dostarlimab (135)はPD-1を、Atezolizumab (72)、Avelumab (76)、Durvalumab (80)はPD-L1を、Dinutuximab (63) 、Naxitamab (128)はGD2を、Elotuzumab (69) はSLAMF7を、Enfortumab vedotin-ejfv (109) はNectin-4を、Sacituzumab govitecan-hziy (119)はTROP2を、Belantamab mafodotin-blmf (125)はBCMAを、Blinatumomab (58)はCD19/CD3（二重特異性）を抗原とします。

また残りの29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28剤のうち23剤は低分子医薬品です。そのうち、10剤はエピゲノム薬であり、DNAメチルトランスフェラーゼ (DNMT)阻害剤のAzacitidine (13)、Decitabine (19)、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤のVorinostat (18)、Romidepsin (26)、Belinostat (52)、Panobinostat (62) 、Tucidinostat (139)、IDH2阻害剤の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13剤は、プロテアソーム阻害剤のBortezomib (9)、Carfilzomib (38)、Ixazomib (70)、Hedgehogシグナル伝達経路のSmoothened阻害剤のVismodegib (35)、Sonidegib (64)、Glasdegib (99)、poly(ADP-ribose) polymerase（PARP）阻害剤のOlaparib (59)、Rucaparib (74)、Niraparib (77)、Talazoparib (98)、Bcl-2阻害剤のVenetoclax (71) 、選択的核外輸送タンパク質（XPO1）阻害剤のSelinexor (106) 、KRAS阻害剤のSotorasib (137)です。

抗体医薬品、低分子医薬品以外の残る5剤はCAR-T細胞療法薬であり、CD19を抗原とするTisagenlecleucel (84)、Axicabtagene ciloleucel (87) 、Brexucabtagene autoleucel (123) 、Lisocabtagene maraleucel (131)、BCMAを抗原とするIdecabtagene vicleucel (133) です。

なお前回のNews Letter（No.25-1）のご報告（2021年2月）以降、Tivozanib (132)、Idecabtagene vicleucel (133)、Loncastuximab tesirine-lpyl (134)、Dostarlimab (135)、Amivantamab (136)、Sotorasib (137)、Infigratinib (138)、Tucidinostat (139)の8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（2021 年 6 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/Erbitux *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

	一般名 / 商品名	標的分子	適応がん種	米国承認年	日本承認年
13	Azacitidine/Vidaza	DNMT	骨髄異形成症候群 , AML	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
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）, ALCL（ALK 陽性）	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/Iclusig	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 , 食道腺がん	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 , トリプルネガティブ乳がん	2014	2016
57	Nintedanib/Vargatef	Multi-kinases **	非小細胞肺がん	2014	2015

	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
58	Blinatumomab/Blincyto *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 , 胸腺がん	2015	2015
62	Panobinostat/Farydak	HDAC	多発性骨髄腫	2015	2015
63	Dinutuximab/Unituxin *1	GD2	神経芽腫	2015	2021
64	Sonidegib/Odomzo	Smoothened	基底細胞がん	2015	未開発
65	Cobimetinib/Cotellic	MEK **	メラノーマ（BRAF/V600E/K）	2015	Phase 1
66	Osimertinib/Tagrisso	EGFR **	非小細胞肺がん（EGFR 遺伝子変異陽性）	2015	2016
67	Daratumumab/Darzalex *1	CD38	多発性骨髄腫	2015	2017
68	Necitumumab/Portrazza *1	EGFR **	非小細胞肺がん	2015	2019
69	Elotuzumab/Empliciti *1	SLAMF7	多発性骨髄腫	2015	2016
70	Ixazomib/Ninlaro	Proteasome	多発性骨髄腫	2015	2017
71	Venetoclax/Venclexta	Bcl-2(BH3 mimetic)	CLL, SLL, AML	2016	2019
72	Atezolizumab/Tecentriq *1	PD-L1	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- α **	軟部組織肉腫	2016	開発中止
74	Rucaparib/Rubraca	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	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	2021
80	Durvalumab/Imfinzi *1	PD-L1	尿路上皮がん , 非小細胞肺癌がん , 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 , FL	2017	2021
88	Acalabrutinib/Calquence	Btk **	MCL, CLL, SLL	2017	2021
89	Encorafenib/Braftovi	BRAF(V600E) **	メラノーマ（BRAF/V600E/K）, 大腸がん（BRAF/V600E）	2018	2018
90	Binimetinib/Mektovi	MEK **	メラノーマ（BRAF/V600E/K）	2018	2018
91	Ivosidenib/ Tibsovo	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 δ /PI3K γ **	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 , 基底細胞がん , 非小細胞肺がん	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	2021
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	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
105	Polatuzumab vedotin-piiq/Polivy *2	CD79b	DLBCL	2019	2021

	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
106	Selinexor/Xpovio	XPO1	多発性骨髄腫 ,DLBCL	2019	開発中止
107	Pexidartinib/Turalio	CSF1R/Kit/FLT3 **	腱滑膜巨細胞腫	2019	未開発
108	Zanubrutinib/Brukinsa	Btk **	MCL	2019	Phase 1/2
109	Enfortumab vedotin-ejfv/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	未開発
112	Tazemetostat/Tazverik	EZH2	類上皮肉腫 ,FL	2020	2021
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）	2021	2020
115	Isatuximab/Sarclisa *1	CD38	多発性骨髄腫	2020	2020
116	Selumetinib/Koselugo	MEK **	神経線維腫症 I 型	2020	Phase 1
117	Tucatinib/Tukysa	Her2 **	Her2 陽性乳がん	2020	Phase 3
118	Pemigatinib/Pemazyre	FGFR2 **	胆管がん（FGFR2 融合遺伝子陽性）	2020	2021
119	Sacituzumab govitecan-hziy/ Trodelvytm *2	TROP2 **	トリプルネガティブ乳がん , 尿路上皮がん	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/PDGFRA **	GIST	2020	未開発
123	Brexucabtagene autoleucel/ Tecartus ***	CD19/TCR	MCL	2020	未開発
124	Tafasitamab-cxix/Monjuvi *1	CD19	DLBCL	2020	Phase 1
125	Belantamab mafodotin-blmf/ Blenrep *2	BCMA	多発性骨髄腫	2020	Phase 3
126	Cetuximab saratolacan sodium/ Akalux *2	EGFR**	頭頸部がん	Phase 3	2020
127	Pralsetinib/Gavreto	RET **	非小細胞肺がん , 甲状腺がん（RET 融合遺伝子陽性)	2020	未開発
128	Naxitamab/Danyelza*1	GD2	神経芽腫	2021	未開発
129	Margetuximab/Margenza*1	Her2 **	Her2 陽性乳がん	2021	未開発
130	Umbralisib /Ukoniq	PI3K δ /CK1 ε **	MZL , FL	2021	未開発
131	Lisocabtagene maraleucel/Breyanzi ***	CD19/TCR	DLBCL , FL	2021	2021
132	Tivozanib/Fotivda	VEGFR **	腎細胞がん	2021	未開発
133	Idecabtagene vicleucel/Abecma ***	BCMA/TCR	多発性骨髄腫	2021	申請
134	Loncastuximab tesirine-lpyl/Zynlonta *2	CD19	DLBCL	2021	未開発
135	Dostarlimab/Jemperli *1	PD-1	子宮内膜がん（dMMR）	2021	未開発
136	Amivantamab/Rybrevant *5	EGFR/MET	非小細胞肺がん（EGFR エクソン 20 挿入変異陽性）	2021	Phase 3
137	Sotorasib/Lumakras	KRAS	非小細胞肺がん（KRAS G12C 変異陽性）	2021	申請
138	Infigratinib/Truseltiq	FGFR1-3 **	胆管がん（FGFR2 融合遺伝子陽性）	2021	未開発
139	Tucidinostat/Hiyasta	HDAC	ATL	Phase 1/2	2021

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

第25回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて

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研究室

第25回日本がん分子標的治療学会学術集会長を務めさせて頂きました、東京大学大学院薬学系研究科タンパク質分解創薬研究室の内藤幹彦です。今回の学術集会は5月26日～28日の3日間オンラインでの開催となりましたが、367名のご参加を頂き大きなトラブルもなく無事終えることができました。学会関係者の皆様、スポンサー企業の皆様を始め学術集会開催にご協力頂きました全ての皆様に心より感謝申し上げます。

COVID-19による活動制限の先行きが見通せない中、第25回学術集会はハイブリッド方式で開催された第24回学術集会（西岡安彦会長）を参考に、お茶の水ソラシティカンファレンスセンターでの開催をめざして準備を進めてまいりました。しかしながら3月になって首都圏などで第4波のCOVID-19拡大が避けられない状況となり、急遽オンライン開催へと変更いたしました。直前になっての開催方式の変更で準備作業は大変慌ただしいものとなり、連絡の遅れ等でご心配ご迷惑をおかけした事と思います。担当責任者として不行き届きを深くお詫び申し上げます。

学術集会のプログラムについてですが、メインテーマは「Knockdown the Targets」でした。タンパク質分解技術、核酸医薬品など標的タンパク質の発現量を制御する技術が実用化段階に入り、近年これらの技術を利用した創薬研究が急速に進んでいます。基調講演では、核酸医薬品の臨床応用で重要なDDS技術について片岡一則先生にご紹介頂き、また細胞老化のメカニズムとSenolysis誘導PROTACなどのご研究を原英二先生からご発表頂きました。シンポジウムでも創薬の新技術についての研究を重点的に取り上げ、最新の研究成果をご発表頂きました。教育講演、Year in Reviewではそれぞれの分野のオピニオンリーダーの先生方にご講演頂き、さらに医薬品の品質管理や安全性についての体系的な理解を深めて頂くために、一連のレギュラトリーサイエンス教育講演を企画しました。一般演題は全てワークショップでの口演とし、若手研究者の優れた発表21題を優秀演題賞として表彰いたしました。

基調講演、総会、鶴尾隆賞受賞講演以外は最大3チャンネルでの同時進行となりましたが、各チャンネルとも常時数十名から100名以上の参加者にご視聴頂きました。また学術集会終了後に7月末までオンデマンド配信期間を設け、聞き逃した講演を視聴できるようにしました。オンライン開催ということもあり、通常の学術集会のようにFace to faceで語り合うことは叶いませんでしたが、プログラムに関しては「大変勉強になりました」等の声を少なからず聞くことができ安堵しています。

変異株の出現でCOVID-19の終息は楽観できませんが、ワクチン接種が進んできたことは今後に向けての明るい材料となっています。来年の第26回学術集会（矢野聖二会長）では、会員の皆様が現地会場で気兼ねなく参加できる3年ぶりの学術集会となることを心から願っています。

最後になりましたが、日本がん分子標的治療学会の発展と本学会会員の皆様のご健康をお祈り申し上げ、第25回学術集会の報告とさせて頂きます。

2020年度 鶴尾 隆賞

2020年度鶴尾隆賞を受賞して

近畿大学医学部ゲノム生物学教室
西尾 和人

この度は、栄誉ある2020年度鶴尾隆賞を賜り、学会関係者の皆様並びに多くの共同研究者の皆様に心より感謝申し上げます。受賞課題は「がん分子標的薬バイオマーカー研究の精密化医療への応用」であり、これまでの研究成果も多くの共同研究者のご努力と共に成し得たものであり、改めて深謝申し上げます。また、臨床検体を用いた研究も多数ご一緒させていただきました。ご提供いただいた患者様、ご家族にも厚く御礼申しあげます。

国立がんセンター研究所で西條長宏先生のご指導の下、研究を始めた当初、phorbol ester, okadaic acid等のtumor promoterを藤木博太先生からご供与いただき、がん細胞に暴露すると増殖が抑制されることから、細胞外シグナルによるがん細胞の増殖抑制に興味を持ち、基礎的研究を始めました。TPA耐性細胞やオカダ酸耐性細胞を作成するなどの曲折を経て、鶴尾先生が提唱されたがん分子標的薬と本学会（当時は研究会）に憧れ、本学会で発表することを目標に研究を行ってきました。その中で、gefitinibと出会い、PC-9細胞の*EGFR*欠失変異の意義を見誤るなど、多くの「しくじり」を繰り返しました。それにもかかわらわらず、学会の先生方から変わらず暖かいご指導をいただき、研究を続けることができました。基礎研究を続ける過程で、臨床に還元するためのトランスレーショナルリサーチには、臨床検体を用いたバイオマーカー研究が必要であることを学び、現在の研究へと繋がっています。

近畿大学に移りましてからは、多くの臨床試験グループとの共同研究を行う機会を頂戴し、真のトランスレーショナルリサーチの実現に向けて、現在も研究を継続中です。中でも、原発不明がんの研究においては、マイクロアレイを用いた原発臓器特定アルゴリズムに基づいた層別化医療を試みる臨床試験から、蓄積した遺伝子発現データベースを用いたPD-L１発現上昇の発見を経て、原発不明がんに対する免疫チェックポイント阻害薬の臨床試験の実施へと繋がったことは、目指すべきトランスレーショナルリサーチ像を少しは体現できつつあるような感じを抱いています。

鶴尾先生からいただいた「良いくすりをつくってください。」とのお言葉を胸に、今後一層の精進を重ねると共に、真のアカデミアからの創薬に向けて、少しでも若手研究者の研究のお役にたてることを探して参ります。今後共、ご指導、ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。この度は、大変栄誉ある鶴尾隆賞を賜り本当に有難うございました。

2020年度研究奨励賞授与される

2020年度研究奨励賞の選考について

2020年度　研究奨励賞選考審査委員会
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研究室

2020年度（令和2年度）は若手研究者6名から応募があり、日本がん分子標的治療学会研究奨励賞に関する申し合わせに従って研究奨励賞等選考審査委員会で審査を行いました。その結果、佐藤和秀先生（名古屋大学高等研究院・医学系研究科病態内科呼吸器内科学講座）「近赤外光線免疫療法の機序解明と応用開発研究」、高木聡先生（公益財団法人がん研究会）「血小板を介したがん転移促進機構の解明と新規がん転移阻害剤の開発」の2名が選考されました。いずれも本学会の研究奨励賞に相応しく、選考審査委員会では学術的価値の高い研究成果であると評価されました。

研究奨励賞は、「すぐれた研究業績を発表した本学会会員若干名に対して」授与するとされており、例年1～3名が選考されています。2020年度は佐藤和秀先生、高木聡先生が高い評価を受け、他の応募者との差があったことから両名が受賞候補者となり、理事会、評議員会での承認を経て正式に奨励賞受賞者に決定しました。

これから応募を検討している若手研究者にお願いです。日本がん分子標的治療学会奨励賞は、原則として本学会会員が日本国内で行った研究で学術集会において発表したものを受賞候補業績の範囲としています。応募資格のある若手研究者におかれましては、優れた研究成果を挙げることはもちろんですが、その成果を学術集会で積極的に発表する事を心がけて頂ければ幸いです。

日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

2020年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

名古屋大学高等研究院・
医学系研究科病態内科呼吸器内科学講座
佐藤 和秀

この度は「がん分子標的治療学会研究奨励賞」を賜り、誠にありがとうございます。理事長の中村祐輔先生、学術集会会長の内藤幹彦先生、選考委員の先生方に心から感謝・御礼を申し上げます。このような栄誉ある賞をいただきまして、大変光栄に存じますとともに、改めて身が引き締まる思いです。受賞テーマは「近赤外光線免疫療法の機序解明と応用開発研究」です。がん治療における新たなモダリティとして注目される近赤外光線免疫療法の機序解明を行うことで、従来の細胞死と異なる新しい光誘導細胞死概念を証明することができ、実装とさらなる応用開発につながっている貢献を評価いただいたものと思っており、今後も引き続き頑張っていきたいと思います。

私はがん治療に貢献したいと思い医師になるために名古屋大学医学部医学科に入学し、学部3年時代の基礎研究配属先には貝淵弘三教授（現、藤田医科大学総合医科学研究所所長）が就任したばかりの薬理学講座(分子薬理学)を偶然にも選択し、当時としては最先端の分子生物学、細胞生物学を学びました。上皮の細胞間接着シグナルを中心に研究し、研究の世界の奥深さと厳しさ、さらには正しいサイエンスの進め方の基礎を学びました。研究は大変でしたが、論理的な思考と実験による新しい発見に楽しさを経験し、結局卒業まで授業そっちのけで通いました。私のサイエンスの基礎はこのときの経験がなければ培われなかったと思います。

医学部卒業後は、市中病院で3年間の初期・後期研修を行った後に貝淵先生のお誘いもあり、名古屋大学大学院医学系研究科の博士課程に臨床講座（呼吸器内科）と基礎講座（分子薬理学）の両方に所属できる研究科長直属大学院コースを選択し、学部生時代の上皮の細胞間接着のシグナルと上皮間葉移行・癌化メカニズムの解明を目指して博士課程研究を行いました。上司の適切な指導のおかげで博士課程を短縮修了できましたが、臨床講座からお礼奉公の帰局後赴任の指示があり、再び市中病院に赴任をいたしました。当時は肺がん診療に低分子標的治療が導入され数年が経った頃で、低分子標的治療は画期的ではありましたが、残念ながら1年程度で再発してしまい、その対策が急務となっておりました。

市中病院で呼吸器内科医師・腫瘍内科医師としてがん患者さんの治療に寄り添い、何十人もの患者さんを治療しましたが、残念ながら再発悪化し、完治までは程遠い状況に新しい治療を開発・研究したいとの思いが日々募りました。がん治療を改善するために貢献したいと考え、新しいがん治療法を開発研究していた米国立衛生研究所・米国立がんセンターの分子イメージング部門の小林久隆先生の元での研究を希望し、日本学術振興会の海外特別研究員に無事に採択され、渡米しました。私の分子生物学のベースとは異なった多分野融合研究をされていた小林先生に学際的研究の楽しさと奥深さを教えていただき、様々な角度からがんを俯瞰的に捉える大切さと、治療に結びつく治療法開発の醍醐味を経験しました。米国留学で得た様々な経験が、基礎研究ベースの臨床家であった私にさらなる飛躍をもたらしてく

れたと感じております。

本受賞のテーマであり、当時はまだ良くわかっていなかった近赤外光線免疫療法の機序解明にとりかかり、途中で帰国しましたが、その後も日本で研究を継続しました。大学病院の臨床診療業務の合間を縫って、京都の島津製作所本社に何度も通い原子力間顕微鏡で仮説が、“目で一見してわかる”結果として得ることができたときは、近赤外光線免疫療法の治療効果の切れ味の良さを実証できたと歓喜しました。NIHの小林先生、北海道大学の小川先生を始め様々な先生方の協力を経て本機序解明により、近赤外光線免疫療法が新規のモダリティと実証され、その結果として第5のがん治療法と認識されることとなりました。2020年秋には限定承認ではありますが、世界に先駆けて日本で最初に実装され、がん患者さんの治療選択肢を広げることに繋がったことは誠に喜ばしいことと存じます。今後もその適応拡大に向けて発展していくと思いますし、私も微力ですが貢献できればと思っております。

最後になりましたが、貝淵先生、小林先生を始めとした恩師の先生方、共同研究者の先生方、名古屋大学呼吸器内科の長谷川先生や高等研究院・医学系研究科の関係者の方々などサポート頂いているすべての方に改めて感謝申し上げます。本賞がゴールではなく、人々が驚くような新たな展開を構築し、臨

佐藤 和秀（さとう　かずひで）
名古屋大学高等研究院・医学系研究科病態内科呼吸器内科学講座

2005年3月　名古屋大学医学部医学科卒業
2005年4月　豊橋市民病院
2007年4月　公立学校共済組合東海中央病院
2008年4月　名古屋大学大学院医学系研究科博士課程（研究科長直属コース）
2011年6月　豊橋市民病院
2011年9月　名古屋大学大学院医学系研究科博士課程短縮修了（医学博士）
2013年1月　日本学術振興会海外特別研究員（NIH）
2013年2月　Visiting Fellow (National Cancer Institute/ National Institutes of Health)
2016年6月　名古屋大学医学部附属病院病態内科呼吸器内科学講座医員
2017年4月　名古屋大学高等研究院S-YLC (Selected Young Leaders Cultivation)特任助教
2019年4月　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／
医工連携ユニット長（上記と兼任）

日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

2020年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

(公財)がん研究会がん化学療法センター基礎研究部
高木　聡

この度は、2020年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞をいただき、大変光栄に存じます。理事長の中村祐輔先生、学術集会長の内藤幹彦先生、ならびに選考委員の先生方に心より御礼申し上げます。また、コロナ禍でのオンライン開催となり、内藤先生をはじめ学会関係者の皆さまにおかれましては、並々ならぬご苦労があったことと存じます。無事に学会を開催していただきましたことに、心より感謝申し上げます。

受賞対象の研究課題は、『血小板を介したがん転移促進機構の解明と新規がん転移阻害剤の開発』になりますが、本研究は、長きにわたり研究室内で受け継がれて、多くの先輩方により育まれてきた歴史のある研究です。先輩方の努力の積み重ねの上に今回の受賞があることを思うと、感慨深いと共に、身の引き締まる思いです。

私の所属研究室では、2003年に、高転移性がん細胞に発現する血小板活性化分子としてポドプラニンを同定し、ポドプラニンの血小板活性化能を阻害する抗ポドプラニン中和抗体の樹立と、その臨床応用を目指した研究が行われてきました。私は、2010年から2014年までの約4年間、抗ポドプラニン中和抗体の樹立とポドプラニン分子の機能解析に従事し、アメリカ留学などを経た後、2018年に現職へと復職しました。抗ポドプラニン中和抗体を樹立して初めて活性評価を行った時には、その強力な抗転移効果に大変驚いたことを覚えています。しかしながら、純粋にがん転移のみを抑える医薬品の開発は、臨床試験のデザインの困難さなどを理由に国内外の製薬企業では積極的に取り組まれておらず、臨床応用への道のりは困難を極めることが予想されました。そこで、ポドプラニンの機能阻害により抗腫瘍効果が得られるがん種を見出すことができれば、抗転移効果を併せ持つ世界初の抗体医薬品として当該抗体の実用化を推進できると考え、ポドプラニンを介した血小板活性化とがん悪性化機序の詳細解明を行いました。その成果として、活性化血小板から放出される増殖因子（PDGF、EGF、TGF-βなど）の受容体を高発現する一部のがん種では、血小板に依存した腫瘍増殖の亢進が誘導されることを見出し、ポドプラニンとPDGFRを共発現する骨肉腫などが当該抗体の治療対象がん種となる可能性を示すことができました。また、ポドプラニンを介した血小板活性化に真に重要な機能ドメインを同定することで、その部位を認識する新たな抗ポドプラニン中和抗体の樹立にも貢献しました。これらの成果がきっかけとなり、企業と共同でヒト化抗ポドプラニン中和抗体の開発が行われ、サルを用いた安全性試験も実施されるなど、当該抗体のヒトへの臨床応用を目指した展開が続いています。本研究は、従来開発困難と考えられてきた抗転移薬を臨床応用するための一つの方向性を示す先駆的研究となる可能性があり、今後のさらなる発展が期待されるところです。

近年、高率に肺転移する特徴を持つ骨肉腫を対象にその転移機構の詳細を解析することで、脂質メディエータ受容体アンタゴニストが骨肉腫の新規分子標的薬となる可能性を提示することができました。歴史あるポドプラニン研究の推進と共に、私独自のアイデアに基づくがん研究を展開することで、少しでもがん患者さんのために役立つ成果を残していきたいと思っています。

これまでの研究生活を通じてお世話になった先生方に対して、私ができるせめてもの恩返しは、少しでも良い研究を行うことで本学会の活性化に貢献することだと思っています。今回の受賞を励みに一層研究に邁進して参りますので、変わらぬご指導ご鞭撻を賜りたく、よろしくお願い申し上げます。

最後になりますが、恩師の長田裕之先生や清水史郎先生、日々ご指導をいただいております藤田直也先生や片山量平先生、そして研究室メンバーと私を支えて下さる多くの皆さまに、心より感謝申し上げます。

高木　聡（たかぎ　さとし）
（公財）がん研究会がん化学療法センター基礎研究部

2004年3月　法政大学工学部物質科学科 卒業
2007年4月　独立行政法人理化学研究所長田抗生物質研究室 ジュニア・リサーチ・アソシエイト
2009年3月　埼玉大学大学院理工学研究科博士後期課程 修了 博士（理学）
2009年4月　独立行政法人理化学研究所長田抗生物質研究室 ポスドク
2010年4月　財団法人癌研究会癌化学療法センター基礎研究部 特任研究員
2014年5月　Harvard Medical School/Dana-Farber Cancer Institute, Ghobrial Lab, Research Fellow
2016年2月　文部科学省研究振興局研究振興戦略官付 文部科学省調査員（出向）
2018年4月～　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 研究員

第25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

核酸医薬デリバリーのためのナノDDS設計

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）

演　者　片岡 一則（(公財) 川崎市産業振興財団 ナノ医療イノベーションセンター）

基調講演2

細胞老化を標的としたがん治療の可能性

モデレーター　間野 博行（国立がん研究センター研究所）

演　者　原 英二（大阪大学 微生物病研究所）

総会・鶴尾賞受賞講演

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）

がん分子標的薬バイオマーカー研究の精密化医療への応用

西尾 和人（近畿大学 医学部 ゲノム生物学）

Year in Review 1

したたかながんの生き残り戦略：治療抵抗性のメカニズム

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　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）

5月26日（水）

抄録掲載ページ

	チャンネル1	チャンネル2	チャンネル3
8			
9	9:00-9:10 開会式	9:00-9:10 開会式	9:00-9:10 開会式
		9:10-10:50 p60 ワークショップ1 新規分子標的 [モデレーター] 宮寺 和孝 片山 和浩 園下 将大	9:10-11:00 p65 ワークショップ2 免疫療法・抗体療法 [モデレーター] 森 聖寿 清水 史郎 片山 量平
10			
11	11:10-12:10 評議員会		
12			
13	13:00-14:00 p36 基調講演1 核酸医薬デリバリーのためのナノDDS設計 [モデレーター] 中村 祐輔 [演　者] 片岡 一則		
14	14:00-15:00 p37 基調講演2 細胞老化を標的としたがん治療の可能性 [モデレーター] 間野 博行 [演　者] 原 英二		
15	15:10-17:40 p40 シンポジウム1 ユビキチン創薬 [モデレーター] 内藤 幹彦 出水 庸介 [演　者] [1]内藤 幹彦 [2]冨成 祐介 [3]大竹 史明 [4]伊藤 拓水 [5]稲垣 昌樹 新学術領域研究ケモユビキチン 共催シンポジウム	15:10-16:30 p71 ワークショップ3A 細胞死・細胞周期・DNA修復 [モデレーター] 新家 一男 井上 啓史	15:10-16:10 p77 ワークショップ4A 分子診断・イメージング・バイオマーカー・その他 [モデレーター] 菜茂 由則 江幡 正悟
16			16:20-17:00 p80 ワークショップ4B がん代謝 [モデレーター] 大谷 直子
17		16:40-17:20 p75 ワークショップ3B ゲノム・エピゲノム [モデレーター] 吉田 稔	
18			

Year in Review 2
有機化学が先導する抗体-薬物複合体開発

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）

演　者　眞鍋 史乃（星薬科大学）

Year in Review 3
がんリキッドバイオプシーの動向と展望

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）

演　者　植田 幸嗣（(公財）がん研究会 がんプレシジョン医療研究センター

Year in Review 4
COVID-19とがん

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

演　者　野口 耕司（東京理科大学薬学部）

教育講演1
TGF-βファミリーを標的としたがん治療戦略

モデレーター　宮澤 恵二（山梨大学大学院総合研究部(医学域)生化学講座第２教室）

演　者　宮園 浩平(東京大学大学院 医学系研究科 分子病理学）

教育講演2
保険診療で行われるがん遺伝子パネル検査とデータの利活用

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　河野 隆志（国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター）

5月27日（木）

抄録掲載ページ

	チャンネル1	チャンネル2	チャンネル3
8	8:30-9:10 Year in Review 1 したたかながんの生き残り戦略: 治療抵抗性のメカニズム [モデレーター] 矢野 聖二 [演者] 片山 量平 p38	8:30-9:10 Year in Review 2 有機化学が先導する抗体-薬物複合体開発 [モデレーター] 藤原 康策 [演者] 眞鍋 史乃 p38	
9	9:20-11:50 シンポジウム2 AI [モデレーター] 浜本 隆二 旦 慎吾 [演　者] [1]樽林 陽一 [2]浜本 隆二 [3]山西 芳裕 [4]角田 達彦 [5]石川 俊平 p43	9:20-11:40 RS教育講演1 [モデレーター] 照井 康仁 三森 功士 [演　者] [1]築茂 由則 [2]井上 貴雄 [3]出水 庸介 [4]石井 明子 p56	9:20-10:40 ワークショップ5A キナーゼ阻害剤 [モデレーター] 根東 攝 南 陽介 p82
10			10:50-12:00 ワークショップ5B 発がん機構・がん遺伝子・がん抑制遺伝子 [モデレーター] 大岡 伸通 掛谷 秀昭 p86
11			
12	12:10-13:10 ランチョンセミナー1 基礎研究から考える 抗CTLA-4抗体併用療法への期待 [座長] 玉田 耕治 [演者] 冨樫 庸介 [協賛] 小野薬品工業株式会社/ ブリストルマイヤーズ スクイブ株式会社	12:10-13:10 ランチョンセミナー2 *EGFR*変異陽性肺癌の耐性機構とその克服に向けて ～CNS転移に対する治療戦略も踏まえて～ [座長] 西岡 安彦 [演者] 山口 博之 [協賛] アストラゼネカ株式会社	
13	13:20-15:50 シンポジウム3 免疫療法 [モデレーター] 石岡 千加史 西岡 安彦 [演　者] [1]各務 博 [2]杉本 正道 [3]川上 尚人 [4]小谷 透 p46	13:20-15:20 ワークショップ6A 耐性因子・感受性因子 [モデレーター] 川田 学 古川 龍彦 曽和 義広 p90	13:20-14:20 ワークショップ7A 核酸医薬・DDS [モデレーター] 永瀬 浩喜 大石 智一 p97
14			14:30-15:50 ワークショップ7B ケミカルバイオロジー [モデレーター] 片桐 豊雅 井本 正哉 p100
15		15:30-15:50 ワークショップ6B 増殖因子・サイトカイン [モデレーター] 髙橋 俊二 p96	
16	16:00-17:00 総会・鶴尾賞受賞講演 がん分子標的薬バイオマーカー研究の精密化医療への応用 [モデレーター] 中村 祐輔 [演者] 西尾 和人 p124		
17	17:10-18:10 イブニングセミナー1 がん遺伝子パネル検査2周年の現在地と未来 [座長] 高井 大哉 [演者] 鹿毛 秀宣 [協賛] 中外製薬株式会社	17:10-18:10 イブニングセミナー2 Precision Medicineに向けて ～診断薬の未来と課題～ [座長] 西尾 和人 [演者] 河野 隆志 [協賛] アムジェン株式会社	
18			

5月28日（金）

抄録掲載ページ

	チャンネル1	チャンネル2	チャンネル3
8	8:30-9:10 Year in Review 3 がんリキッドバイオプシーの動向と展望 [モデレーター] 吉野 孝之 [演者] 植田 幸嗣 p39	8:30-9:10 Year in Review 4 COVID-19とがん [モデレーター] 馬島 哲夫 [演者] 野口 耕司 p39	
9	9:20-11:50 シンポジウム4 New Technology [モデレーター] 宮澤 恵二 清宮 啓之 [演　者] [1]高橋 恵生 [2]八尾 良司 [3]松永 行子 [4]大澤 毅 [5]小路 弘行 p48	9:20-11:40 RS教育講演2 [モデレーター] 矢守 隆夫 藤田 直也 [演　者] [1]清原 宏眞 [2]佐藤 陽治 [3]山口 照英 [4]簡木 修 p58	9:20-10:50 ワークショップ8A 転移・浸潤 [モデレーター] 近藤 豊 井上 正宏 青木 正博 p104
10			11:00-11:40 ワークショップ8B 希少がん [モデレーター] 伊東 進 p109
11			
12	12:10-13:10 ランチョンセミナー5 新規ALK阻害剤ブリグチニブの臨床的位置づけ [座長] 久保田 馨 [演者] 吉田 達哉 [協賛] 武田薬品工業株式会社	12:10-13:10 ランチョンセミナー6 標的タンパク質分解技術によるがん治療薬の開発と今後の展開 [座長] 横井 晃 [演者] 大岡 伸通 [協賛] エーザイ株式会社	
13	13:20-16:20 シンポジウム5 核酸医薬品 [モデレーター] 井上 貴雄 田原 栄俊 [演　者] [1]下條 正仁 [2]神田 光郎 [3]程 久美子 [4]秋永 士朗 [5]田原 栄俊 [6]稲澤 譲治 p51	13:20-14:20 教育講演1 TGF-βファミリーを標的としたがん治療戦略 [モデレーター] 宮澤 恵二 [演　者] 宮園 浩平 p54	13:20-14:40 ワークショップ9A 微小環境・血管新生・低酸素 [モデレーター] 坂本 毅治 近藤 科江 p111
14		14:20-15:20 教育講演2 保険診療で行われるがん遺伝子パネル検査とデータの利活用 [モデレーター] 木村 晋也 [演　者] 河野 隆志 p54	14:50-15:50 ワークショップ9B がん幹細胞・不均一性 [モデレーター] 畠 清彦 加藤 幸成 p115
15		15:20-16:20 教育講演3 製薬企業における創薬研究とキャリアディベロップメント [モデレーター] 川谷 誠 [演　者] 大和 隆志 p55	
16	16:20- 閉会式・表彰		
17			
18			

教育講演3
製薬企業における創薬研究とキャリアディベロップメント

モデレーター　川谷 誠（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　大和 隆志（エーザイ株式会社 オンコロジービジネスグループ）

RS教育講演1

モデレーター
照井 康仁（埼玉医科大学 血液内科）
三森 功士（九州大学病院別府病院 外科）

コンパニオン診断薬の現状と今後の展望
○築茂 由則
国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部

核酸医薬開発の現状と安全性確保に向けた取り組み
○井上 貴雄
国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部

低分子・中分子医薬品開発効率化に資するレギュラトリーサイエンス研究
○出水 庸介
国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部

抗体医薬品に関するレギュラトリーサイエンス
○石井 明子
国立医薬品食品衛生研究所

RS教育講演2

モデレーター
矢守 隆夫（帝京大学 臨床研究センター）
藤田 直也（(公財）がん研究会 がん化学療法センター）

厚生労働省及びPMDAにおけるがん医療推進に資する取組み
○清原 宏眞
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

新規モダリティとしての細胞加工製品の品質・安全性試験法の開発
○佐藤 陽治
国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部

腫瘍溶解性ウイルスをめぐる課題ー品質と安全性
○山口 照英
金沢工業大学

抗がん剤の非臨床安全性評価
○笛木 修
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

ランチョンセミナー1
基礎研究から考える抗CTLA-4抗体併用療法への期待

モデレーター　玉田 耕治（山口大学大学院医学系研究科 免疫学）

演　者　冨樫 庸介（岡山大学学術研究院医歯薬学域）

共催：小野薬品工業株式会社/ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

ランチョンセミナー2
EGFR 変異陽性肺癌の耐性機構とその克服に向けて ～CNS 転移に対する治療戦略も踏まえて～

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　山口 博之（長崎大学病院 呼吸器内科(第二内科)）

共催：アストラゼネカ株式会社

ランチョンセミナー3
複合がん免疫療法 ー課題克服のための基礎的知見ー

モデレーター　中川 和彦（近畿大学医学部 内科学腫瘍内科部門）

演　者　原田 守（島根大学医学部 免疫学講座）

共催：MSD株式会社

ランチョンセミナー5
新規ALK阻害剤ブリグチニブの臨床的位置づけ

モデレーター　久保田 馨（日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学）

演　者　吉田 達哉（国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科/先端医療科）

共催：武田薬品工業株式会社

ランチョンセミナー6
標的タンパク質分解技術によるがん治療薬の開発と今後の展開

モデレーター　横井 晃（エーザイ株式会社 オンコロジー筑波研究部）

演　者　大岡 伸通（国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部）

共催：エーザイ株式会社

イブニングセミナー1
がん遺伝子パネル検査2周年の現在地と未来

モデレーター　高井 大哉（虎の門病院 呼吸器センター内科）

演　者　鹿毛 秀宣（東京大学大学院医学系研究科 次世代プレシジョンメディシン開発講座）

共催：中外製薬株式会社

イブニングセミナー2
Precision Medicineに向けて ～診断薬の未来と課題～

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　河野 隆志（国立がん研究センター 研究所 ゲノム生物学研究分野）

共催：アムジェン株式会社

シンポジウム1
ユビキチン創薬（新学術領域研究ケモユビキチン共催シンポジウム）

モデレーター

内藤 幹彦（東京大学大学院薬学系研究科 タンパク質分解創薬社会連携講座）

出水 庸介（国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部）

化合物による標的タンパク質の選択的分解
○内藤 幹彦
東京大学大学院薬学系研究科

Drugging Undruggable Targets: タンパク質分解誘導剤の効率的多様性創出を可能にする合成技術と新規E3 ligaseバインダー
○冨成 祐介
ファイメクス株式会社

標的タンパク質分解誘導剤（PROTAC）による分岐型ユビキチン鎖形成
○大竹 史明
星薬科大学 先端生命科学研究所

Thalidomide存在下におけるCRBNネオ基質
○伊藤 拓水、朝妻 知子、半田 宏
東京医科大学・ケミカルバイオロジー講座

ユビキチン修飾系による一次線毛動態制御と疾患治療
○笠原 広介、山川 大史、稲垣 昌樹
三重大学大学院 医学系研究科 分子生理学分野

シンポジウム2
AI

モデレーター

浜本 隆二（国立がん研究センター研究所医療 AI研究開発分野）

旦 慎吾（がん研究会がん化学療法センター分子薬理部）

内閣府官民研究開発投資拡大プログラム(PRISM)「創薬標的探索プラットフォームの構築」－事業成果の概要と将来展望
○樽林 陽一
神戸大学 大学院 医学研究科 AI・デジタルヘルス科学分野

機械学習・深層学習技術を活用した肺がんのオミックス解析と創薬への応用
○浜本 隆二[1,2]
[1]国立がん研究センター研究所医療AI研究開発分野
[2]理化学研究所革新知能統合研究センターがん探索医療研究チーム

AIによるデータ駆動型研究が拓く創薬
○山西 芳裕
九州工業大学 大学院情報工学研究院 生命化学情報工学研究系

ゲノム医科学を推進する深層学習と数理科学
○角田 達彦
東京大学大学院 理学系研究科・新領域創成科学研究科

深層テクスチャによるがん病理組織像の数値化
○石川 俊平
東京大学 医学部 衛生学教室

シンポジウム3
免疫療法

モデレーター

石岡 千加史（東北大学大学院医学系研究科 臨床腫瘍学分野）

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）

抗腫瘍免疫のメカニズムと末梢血バイオマーカー
○各務 博
埼玉医科大学国際医療センター 呼吸器内科

がん免疫療法に関する非臨床育薬研究からの効果予測バイオマーカー同定の試み
○杉本 正道[1]、根東 攝[2]
[1]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
[2]中外製薬株式会社 メディカルアフェアーズ本部 メディカルPHC推進部

MSI-H癌に対する複合がん免疫療法の治療戦略
○川上 尚人
近畿大学 医学部 腫瘍内科

ONO-4578によるPGE2/EP4経路の阻害はT細胞活性化及び骨髄細胞の樹状細胞への分化を促進する
○小谷 透[1]、高野 裕嗣[1]、吉田 智子[1]、浜崎 亮太[1]、コハンバッシュ ゲーリー[2,3]、竹田 和彦[1]、岡田 秀穂[2]
[1]小野薬品工業株式会社
[2]カリフォルニア大学サンフランシスコ校
[3]ピッツバーグ大学

シンポジウム4
New Technology

モデレーター
宮澤 恵二（山梨大学大学院総合研究部（医学域）生化学講座第 2 教室）
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）

組織透明化手法のがん研究への応用
○髙橋 恵生[1,2]、宮園 浩平[1]
[1]東京大学大学院 医学系研究科 分子病理学
[2]アルバータ大学 化学科

転移・再発に伴う大腸がん組織の細胞不均一性の変化
○八尾 良司
がん研究会・がん研究所・細胞生物部

転移メカニズム理解のためのがん微小環境模倣デバイスの開発
○松永 行子
東京大学 生産技術研究所

ニュートリオミクス、がんと代謝
○大澤 毅
東京大学先端科学技術研究センター ニュートリオミクス・腫瘍学

不規則配列を標的にしたヘリックス構造模倣化合物ライブラリー（ACLS)によるがん治療薬の創製
○小路 弘行
株式会社大分大学先端医学研究所

シンポジウム5
核酸医薬品

モデレーター
井上 貴雄（国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部）
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）

難治性がん治療を目的としたSRRM4標的Gapmer型アンチセンス核酸医薬の開発
○下條 正仁
大阪大学 薬学研究科 生物有機化学分野

胃癌腹膜播種に特化したアンチセンス核酸医薬の開発研究
○神田 光郎
名古屋大学 大学院医学系研究科 消化器外科学

K-RAS変異特異的SNPD-siRNA医薬品の開発
○程 久美子
東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻

脂質ナノ粒子に代わる新規ナノマシン・YBCポリマーを用いたsiRNA/ASOの研究開発
○秋永 士朗[1]、片岡 一則[2]
[1]ナノキャリア（株）
[2]（公財）川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター

抗腫瘍核酸医薬MIRX002の非臨床試験・医師主導治験
○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

がん抑制型miRNAを創薬シーズとした核酸抗がん製剤の開発
○稲澤 譲治[1,2]
[1]東京医科歯科大学・難治疾患研究所・分子細胞遺伝
[2]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1
新規分子標的

モデレーター
宮寺 和孝（大鵬薬品工業株式会社 研究本部）
片山 和浩（日本大学薬学部 分子標的治療学研究室）
園下 将大（北海道大学 遺伝子病制御研究所 がん制御学分野）

エピジェネティック阻害剤によるSP細胞形質の抑制
○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

Ertredinによるユビキチルヒストン H2Bの細胞内局在性変化について
○渥美 園子[1]、澁谷 正史[2]、内藤 幹彦[3]
[1]微生物化学研究所
[2]上武大学
[3]東京大学大学院薬学系研究科

ミトコンドリア標的型p14ペプチドによるがん抑制へのアプローチ
○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

HDAC阻害剤は悪性黒色腫でSOX10発現抑制を介してPD-L1発現を誘導する
○横山 悟[1]、高橋 篤司[1]、周 越[1]、早川 芳弘[2]、櫻井 宏明[1]
[1]富山大学 大学院医学薬学研究部(薬学) がん細胞生物学研究室
[2]富山大学 和漢医薬学総合研究所

RSK-EphA2 経路の活性化におけるストレスキナーゼp38とMK2の役割
○周 越[1]、横山 悟[1]、矢野 聖二[2]、櫻井 宏明[1]
[1]富山大学 大学院医学薬学研究部(薬学) がん細胞生物学研究室
[2]金沢大学 がん進展制御研究所 腫瘍内科

嫌酒薬ジスルフィラムはFROUNTを標的分子としてがんを抑制する
○寺島 裕也、松島 綱治
東京理科大学 生命医科学研究所 炎症・免疫難病制御部門

肝細胞癌における腫瘍微小環境下でのPD-L1調節因子CMTM6の生物学的意義
○伊藤 心二、森 正樹
九州大学大学院 消化器・総合外科

RSK阻害薬BI-D1870はタンパク質合成を阻害し、急性骨髄性白血病細胞の増殖を抑制する
○片山 和浩
日本大学・薬学部・分子標的治療学研究室

MUSASHI-2 RNA結合タンパク質は肺腺がんのEGFR阻害剤オシメルチニブ耐性を賦与する
○竹内 康人、後藤 典子
金沢大学がん進展制御研究所

ワークショップ2
免疫療法・抗体療法

モデレーター
森 聖寿（協和キリン（株）研究開発本部 疾患サイエンス第 2 研究所）
清水 史郎（慶應義塾大学理工学部応用化学科）
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）

免疫チェックポイント阻害薬の有害事象とHLA遺伝子型の関連性～免疫関連有害事象としてのナルコレプシーの症例から～
○名取 穣、佐々木 栄作、木村 礼子、須賀 淳子、佐治 重衡
福島県立医科大学 医学部 腫瘍内科学講座

腎細胞癌におけるイミキモド経皮投与療法
○辛島 尚、山本 新九郎、福原 秀雄、井上 啓史
高知大学 医学部 泌尿器科

腫瘍選択的抗CD137アゴニスト抗体STA551の創製とその全身性免疫反応に関する検討
○三上 紘史
中外製薬株式会社 研究本部

Cetuximab－EGFR 複合体の効率的なエンドサイトーシスの解析
○高橋 隼一郎、櫻井 宏明、周 越、横山 悟
富山大学

TS-1による腫瘍関連骨髄由来抑制細胞の制御を介した免疫チェックポイント阻害剤との併用効果の検討
○ヌーイェン ナー シー、三橋 惇志、香西 博之、米田 浩人、アフローズ タニア、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

口腔がんを標的としたコアフコース欠損抗CD44抗体の開発
○武井 潤子[1]、大石 智一[2]、淺野 禎三[1]、川田 学[2]、加藤 幸成[1]
[1]東北大学 大学院 医学系研究科 抗体創薬研究分野
[2]（公財）微生物化学研究会 微生物化学研究所 沼津支所

新規エピトープマッピング法（REMAP法）を用いた抗EGFRモノクローナル抗体のエピトープ解析
○淺野 禎三、武井 潤子、加藤 幸成
東北大・院医・抗体創薬

前立腺癌マウスモデルを用いたJAK1/2阻害薬およびPD-L1阻害薬とアンドロゲン除去療法による前臨床試験について
○倉 由吏恵[1]、デベラスコ マルコ[1]、坂井 和子[1]、植村 天受[2]、西尾 和人[1]
[1]近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室
[2]近畿大学 医学部 泌尿器科学教室

血清糖タンパク質由来マクロファージ活性化因子GcMAFの糖鎖構造と活性の相関研究
○高良 玲衣[1]、高良 毅[1]、宇都 義浩[2]
[1]医療法人社団盛心会タカラクリニック
[2]徳島大学大学院社会産業理工学研究部

循環腫瘍細胞のゲノム情報に基づく血中モニタリングシステムの実用化
○田巻 佐和子、鈴木 浩一
自治医科大学附属さいたま医療センター 一般・消化器外科

消化器がんに対する免疫放射線療法の可能性
○坂元 直行[1]
[1]朝日大学病院 消化器内科
[2]朝日大学病院 放射線治療科

ワークショップ3A
細胞死・細胞周期・DNA修復

モデレーター
新家 一男（産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門 最先端バイオ技術探求グループ）
井上 啓史（高知大学医学部泌尿器科学講座）

BAP1変異悪性中皮腫細胞株におけるCHK2の役割
○丹下 将希[1]、鈴木 浩也[2]、三井田 孝[2]、関戸 好孝[3]、村上（渡並） 優子[1,2]
[1]東京工科大学大学院バイオ・情報メディア研究科 腫瘍分子遺伝学
[2]順天堂大学大学院医学研究科 臨床病態検査医学講座
[3]愛知県がんセンター研究所 分子腫瘍学分野

StatinsによるRas阻害を介したKRAS変異型大腸がんでのオキサリプラチン細胞死誘導増強効果
○松田 拓弥、椿 正寛、武田 朋也、山本 裕太、岸本 佳奈、西田 升三
近畿大・薬・薬物治療学

Akt阻害剤はPIK3CA変異大腸癌においてオキサリプラチン及び5-フルオロウラシルの感受性を増大させる
○森井 悠介[1,2]、椿 正寛[1]、武田 朋也[1]、松田 拓弥[1]、山本 裕太[1]、岸本 佳奈[1]、西田 升三[1]
[1]近畿大・薬・薬物治療学
[2]市立池田病院薬剤部

AT9283によるイマチニブ感受性及び耐性慢性骨髄性白血病細胞におけるAurora A及びAurora B阻害を介した細胞死誘導効果
○武田 朋也[1]、椿 正寛[1]、松田 拓弥[1]、山本 裕太[1]、岸本 佳奈[1]、森井 悠介[1]、西田 升三[1]
[1]近畿大・薬・薬物治療学
[2]市立池田病院薬剤部

Artesnate は脂質過酸化を介してフェロトーシスを誘導する
○上田 陽子[1]、森 美奈子[1]、鈴木 紀子[1]、平山 祐[2]、永澤 秀子[2]、森重 健一郎[1]
[1]岐阜大・院・産婦
[2]岐阜薬大・薬・薬化学

ペンタサイクリックトリテルペノイドはATL細胞において、ミトコンドリアの機能不全を起こしながらアポトーシスを誘導する
○吉田 安宏
産業医科大学

光感受性を有するチロシンキナーゼ阻害薬への光照射による活性酸素種が及ぼすアポトーシス誘導
○山本 新九郎[1]、福原 秀雄[1,2]、辛島 尚[1]、井上 啓史[1,2]
[1]高知大学医学部 泌尿器科学講座
[2]高知大学医学部附属光線医療センター

高い抗がん選択性を持つ新規合成ラメラリン類縁体Azalam 4の抗がん作用様式の解析
○大橋 愛美[1]、福田 勉[2]、岡村 睦美[1]、西谷 直之[3]、岩尾 正倫[2]、旦 慎吾[1]
[1]（公財）がん研究会 がん化学療法センター 分子薬理部
[2]長崎大・工・物質科学・有機生命科学
[3]岩手医科大・薬・臨床薬学・情報薬科学

ワークショップ3B
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）

経口DNA脱メチル化剤 OR-2100は慢性骨髄性白血病幹細胞の自己複製を抑制しTKIの抗腫瘍効果を高める
○蒲池 和晴[1,2]、嬉野 博志[1,2]、倉橋 祐樹[1,3]、吉田 奈央[1]、山本 雄大[1]、渡邉 達郎[1]、木村 晋也[1,2]
[1]佐賀大学 医学部 創薬科学共同研究講座
[2]佐賀大学 医学部 血液腫瘍内科
[3]大原薬品工業株式会社

ALK陽性大細胞型リンパ腫に対するDNA脱メチル化剤の抗腫瘍効果
○吉田 奈央[1]、渡邉 達郎[1]、嬉野 博志[1,2]、倉橋 祐樹[1,3]、蒲池 和晴[1,2]、山本 雄大[1]、木村 晋也[1,2]
[1]佐賀大学 医学部 創薬科学共同研究講座
[2]佐賀大学 医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科
[3]大原薬品工業株式会社

成人T細胞白血病／リンパ腫に対するDNA脱メチル化剤とEZH阻害剤の併用効果とその標的因子DUSP5の機能解析
○倉橋 祐樹[1,2]、吉田 奈央[1]、嬉野 博志[1,3]、蒲池 和晴[1,3]、山本 雄大[1]、渡邉 達郎[1]、末岡 榮三朗[4]、木村 晋也[1,3]
[1]佐賀大学 医学部 創薬科学共同研究講座
[2]大原薬品工業株式会社
[3]佐賀大学 医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科
[4]佐賀大学 医学部 臨床検査医学講座

新規LSD1阻害剤の開発
○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

ワークショップ4A
分子診断・イメージング・バイオマーカー・その他

モデレーター
築茂 由則（国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部）
江幡 正悟（東京大学大学院 医学系研究科 分子病理学）

肺癌におけるTP53変異はhigh tumor mutation burden(TMB)と関連する
○西尾 和人[1]、坂井 和子[1]、中川 和彦[2]、杉尾 賢二[3]、山本 信之[4]
[1]近畿大学 医 ゲノム生物学
[2]近畿大学 医 腫瘍内科
[3]大分大 医 呼吸器 乳腺外科
[4]和歌山医大 第3内科

がん細胞由来エクソソームのin vivoイメージング
○小根山 千歳[1,2,3,4]
[1]愛知県がんセンター研究所
[2]名古屋大学大学院医学系研究科
[3]名古屋市立大学大学院薬学研究科
[4]JSTさきがけ

ハイブリッドリポソームを用いた乳がんに対するセラノスティクス
○宮本 英、香月 勇紀、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

進行・再発乳癌に対するトラスツズマブ・デルクステカンの初期治療経験
○新関 浩人
北見赤十字病院 外科

DuloxetineはERK1/2の活性阻害を介してオキサリプラチン及びパクリタキセル誘発末梢神経障害を抑制する
○西田 升三、椿 正寛、武田 朋也、松田 拓弥、山本 裕太、木村 智裕
近畿大・薬・薬物治療学

局所免疫反応及び薬物応答の解析が可能な胆のうがん患者モデルマウスの構築
○加藤 真吾[1]、筆宝 義隆[2]
[1]横浜市立大附属病院・がんゲノム診断科
[2]千葉県がんセンター研究所・発がん制御研究部

ワークショップ4B
がん代謝

モデレーター
大谷 直子（大阪市立大学大学院医学研究科・病態生理学）

トリプルネガティブ乳癌細胞においてBIG3-PHB2複合体は癌病態ミトコンドリアを安定制御する
○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

低栄養環境で高発現するがん特異的代謝遺伝子の探索と機能解明
○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

炎症性腸疾患関連大腸がんにおけるSirt1-NAD^+ 経路の機能解析
○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

肺がん細胞株において相同組換え修復不全を誘導する代謝阻害剤の探索・同定
○岡本 有加、冨田 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

ワークショップ5A
キナーゼ阻害剤

モデレーター
根東 攝（中外製薬株式会社 MA 本部 メディカル PHC 推進部）
南 陽介（国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科）

EGFR-T790M変異陽性肺がんの生物学的特徴に関する基礎的検討
○片山 勇輝[1]、西岡 直哉[1]、大倉 直子[1]、森本 健司[1]、谷村 恵子[1]、堀中 真野[2]、酒井 敏行[2]、矢野 聖二[3]、山田 忠明[1]
[1]京都府立医科大学大学院 呼吸器内科
[2]京都府立医科大学大学院 創薬医学
[3]金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科

FLT3阻害薬ギルテリチニブによる多剤耐性ALK陽性肺がんの克服
○水田 隼斗[1,2]、高木 聡[1]、竹本 愛[1]、西尾 誠人[3]、藤田 直也[4]、清水 史郎[2]、片山 量平[1,5]
[1]（公財）がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部
[2]慶應義塾大学 理工学部 応用化学科
[3]（公財）がん研究会 がん研有明病院 呼吸器内科
[4]（公財）がん研究会 がん化学療法センター
[5]東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻

EGFR遺伝子変異陽性肺癌におけるosimertinib 耐性例のafatinibの効果と血漿EGFR変異との関連性
○伊藤 貴司、秋山 真親、長島 広相、前門戸 任
岩手医科大学 内科学講座 呼吸器内科分野

PerifosineによるPIK3CA変異を介したMEK阻害剤耐性克服効果
○山本 裕太[1]、椿 正寛[1]、武田 朋也[1]、松田 拓弥[1]、木村 智裕[1]、森井 悠介[1,2]、西田 升三[1]
[1]近畿大・薬・薬物治療学
[2]市立池田病院薬剤部

非小細胞肺がんにおけるEGFRチロシンキナーゼ阻害剤Gefitinibの治療耐性を改善する化合物の同定
○小齊 啓祐[1]、増田 隆明[1]、石崎 敏理[2]、加藤 明良[3]、小路 弘行[4]、安東 由貴[1]、大津 甫[1]、武石 一樹[1]、米村 祐輔[1]、三森 功士[1]
[1]九州大学別府病院 外科
[2]大分大学医学部薬理学教室
[3]大分大学医学部臨床薬理学講座
[4]大分大学先端医学研究所

EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌におけるエルロチニブ分割投与療法の血中濃度と有害事象及び効果との関連性に関する臨床試験
○梅山 泰裕[1]、佐野 和美[2]、迎 寛[1]
[1]長崎大学病院第二内科
[2]明治薬科大学薬物動態学研究室

PI3K阻害剤の染色体転座陽性肉腫細胞に対するアポトーシス誘導作用の解析
○礒山 翔、玉城 尚美、旦 慎吾
（公財）がん研究会 がん化学療法センター 分子薬理部

当科における進行性腎癌に対する分子標的薬と免疫チェックポイント阻害薬治療の臨床的検討
○村元 啓仁[1,2]、平野 央[1]、永田 政義[1]、堀江 重郎[1]
[1]順天堂大学医学部附属順天堂医院 泌尿器科
[2]東京女子医科大学 実験動物研究所

ワークショップ5B
発がん機構・がん遺伝子・がん抑制遺伝子

モデレーター
大岡 伸通（国立医薬品食品衛生研究所）
掛谷 秀昭（京都大学大学院薬学研究科 システムケモセラピー（制御分子学）分野）

HMGA1は顆粒球系への分化を抑制し、骨髄系腫瘍における治療標的となりうる
○海老澤 和俊[1]、黒川 峰夫[1,2]
[1]東京大学医学系研究科 血液腫瘍内科
[2]東京大学医学部附属病院 無菌治療部

選択的α1遮断薬が尿路上皮癌の発生と進展に及ぼす影響
○永田 祐二郎[1,2]、藤本 直浩[1]
[1]産業医科大学 医学部 泌尿器科学
[2]ロチェスター大学

転写因子TEADの転写活性を制御する新規翻訳後修飾リジン長鎖アシル化の解析
○則次 恒太[1]、堂前 直[2]、吉田 稔[3,4,5]、伊藤 昭博[1,3]
[1]東京薬科大・生命科学
[2]理研 CSRS・生命分子解析
[3]理研 CSRS・ケミカルゲノミクス
[4]東大院農・応生工、微生物連携機構
[5]理研CSRS・創薬シード

LATS2変異悪性中皮腫に対する新規合成致死遺伝子を標的とした抗腫瘍活性の包括的評価
○鈴木 浩也[1,2]、向井 智美[3]、三井田 孝[1]、関戸 好孝[3]、村上 (渡並)優子[1,4]
[1]順大・医・臨検
[2]順大・医・老研セ
[3]愛知がんセ・分腫
[4]東京工科・応生

TMEPAI遺伝子ファミリー欠損マウスにおける消化管腫瘍形成抑制機構の解明
○星名 黎、伊東 進、中野 なおこ
昭和薬科大学 薬学部 生化学研究室

新規がん抑制因子*SALL3*不活化はトリプルネガティブ乳癌の化学療法抵抗性に関与する
○松下 洋輔[1]、小松 正人[1,2]、清谷 一馬[1,3]、鈴木 拓[4]、吉丸 哲郎[1]、井本 逸勢[4]、片桐 豊雅[1]
[1]徳島大学先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野
[2]神戸大学医学部附属病院 病理診断科
[3]がん研究会 がんプレシジョン医療研究センター
[4]札幌医科大学医学部 分子生物学講座
[5]愛知県がんセンター研究所

成人T細胞白血病/リンパ腫の発がん及びアザシチジン耐性獲得におけるUCK2の役割
○渡邉 達郎[1]、吉田 奈央[1]、倉橋 祐樹[1,2]、蒲池 和晴[1,3]、山本 雄大[1]、嬉野 博志[1,3]、末岡 榮三朗[4]、木村 晋也[1,3]
[1]佐賀大学 医学部 創薬科学共同研究講座
[2]大原薬品工業株式会社
[3]佐賀大学 医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科
[4]佐賀大学 医学部 臨床検査医学講座

ワークショップ6A
耐性因子・感受性因子

モデレーター
川田 学（(公財）微生物化学研究会）
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）
曽和 義広（京都府立医科大学大学院 分子標的予防医学）

シスチン・グルタミン酸トランスポーターxCTの阻害はROS依存的にvorinostatの感受性を増強する
○渡邉 元樹[1]、朴 将源[2]、酒井 敏行[3]
[1]京都府立医科大学 分子標的予防医学
[2]関西医科大学附属病院 がんセンター
[3]京都府立医科大学 創薬医学

トリプネガティブ乳がんにおけるDasatinib抵抗性機序の解明
○芳賀 優弥
大阪大学大学院薬学研究科

がん細胞の低血流耐性を標的とする抗腫瘍物質の探索
○早川 洋一[1]、新家 一男[2]
[1]東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科
[2]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

TGF-β/SMAD3経路は酸化ストレスおよび抗がん剤への耐性を促進する
○横山 隆志[1]、齋藤 正夫[2]、宮澤 恵二[1]
[1]山梨大学 大学院総合研究部 医学域 生化学講座第２教室
[2]山梨大学 医学部 総合医科学センター

Serum/Glucocorticoid Regulated Kinase 1の過剰発現は多発性骨髄腫においてプロテアソーム阻害薬耐性に寄与する
○木村 智裕[1]、椿 正寛[1]、武田 朋也[1]、松田 拓弥[1]、山本 裕太[1]、森井 悠介[1,2]、西田 升三[1]
[1]近畿大・薬・薬物治療学
[2]市立池田病院薬剤部

トラスツズマブ耐性HER2陽性乳がんに対するBIG3-PHB2相互作用の標的治療薬としての可能性
○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

すい臓がん細胞と間質細胞の共培養によるキナーゼ阻害剤耐性機構の解析
○立田 大輔、吉田 潤次郎、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

前立腺癌における5-アミノレブリン酸を用いた光線陸学治療における治療効果予測分子の検討
○福原 秀雄、山本 新九郎、辛島 尚、井上 啓史
高知大学医学部泌尿器科学講座

EGFR-TKI多重耐性化へのWnt/beta-catenin経路の関与とその薬理学的制御
○西谷 直之[2]、片桐 紘[1]、前門戸 任[1]
[1]岩手医科大学 医学部 呼吸器・アレルギー・膠原病内科分野
[2]岩手医科大学 薬学部 臨床薬学講座 情報薬科学分野

第二世代TRK阻害薬の耐性機構解明と耐性克服治療の探索
○鈴木 千晶、柳村 尚寛、新井 祥子、福田 康二、西山 明宏、竹内 伸司、矢野 聖二
金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科

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、新井 祥子、福田 康二、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

EGFRチロシンキナーゼ阻害薬耐性後にみられる遺伝子変異プロファイルの変化
○木村 英晴
金沢大学附属病院 呼吸器内科

ワークショップ6B
増殖因子・サイトカイン

モデレーター
髙橋 俊二（(公財）がん研究会有明病院総合腫瘍科）

多発性骨髄腫が分泌するHGFは骨髄間質細胞および骨芽細胞でのRANKL発現を介して骨破壊を亢進する
○岸本 佳奈[1]、椿 正寛[1]、武田 朋也[1]、松田 拓弥[1]、山本 裕太[1]、森井 悠介[1,2]、西田 升三[1]
[1]近畿大・薬・薬物治療学
[2]市立池田病院薬剤部

W6B-2 カインは悪性胸膜中皮腫の悪性度を増強する
○堀尾 大介、南 俊行、木島 貴志
兵庫医科大学 呼吸器・血液内科学

ワークショップ7A
核酸医薬・DDS

モデレーター
永瀬 浩喜（千葉県がんセンター研究所）
大石 智一（(公財）微生物化学研究会微生物化学研究所沼津支所）

皮膚扁平上皮癌における*miRNA-634*の経皮投与によるEGFR阻害剤の治療効果の増強
○井上 純[1]、稲澤 譲治[1,2]
[1]東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子細胞遺伝
[2]東京医科歯科大学 疾患バイオリソースセンター

スーパーエンハンサーを標的としたmiRNA核酸抗癌薬の開発
○玄 泰行[1]、村松 智輝[1]、Inoue Jun[1]、稲澤 譲治[1,2]
[1]東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子細胞遺伝分野
[2]東京医科歯科大学 疾患バイオリソースセンター

老化関連マイクロRNAを用いた悪性胸膜中皮腫治療
○山本 佑樹、西浦 彩花、高橋 凌宇、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

c-Mycの発現量に応じて最適な薬剤放出パターンを選択できる機能性ナノミセルの開発
○喜納 宏昭[1]、柴崎 仁志[1,2]、クワドラ サビーナ[1]、片岡 一則[1,3]
[1]ナノ医療イノベーションセンター
[2]東京大学大学院 耳鼻咽喉科頭頸部外科
[3]東京大学未来ビジョン研究センター

鎖長最適化による多糖量子化複合体の形成とDDSへの応用
○秦 祐基[1]、隅谷 和樹[1]、和泉 弘人[2]、櫻井 和朗[1]
[1]北九州市立大学 国際環境工学部 環境生命工学科 櫻井研究室
[2]産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学

ワークショップ7B
ケミカルバイオロジー

モデレーター
片桐 豊雅（徳島大学先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野）
井本 正哉（順天堂大学大学院医学研究科）

BRAF遺伝子変異陽性がんに対するBRAF分解誘導キメラ化合物の開発
○大岡 伸通[1]、簗茂 由則[1]、井上 貴雄[1]、内藤 幹彦[2]
[1]国立医薬品食品衛生研究所
[2]東京大学

2DE-CETSAを用いた抗がん活性化合物NPD971の標的同定
○青野 晴美、川谷 誠、室井 誠、長田 裕之
理研CSRS ケミカルバイオロジー研究グループ

YAPシグナルを標的とした新規抗がん剤の開発
○中野 なおこ[1]、田代 悦[1]、永野 和果[1]、内藤 幹彦[2]、伊東 進[1]
[1]昭和薬科大学 薬学部 生化学研究室
[2]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

中皮腫進展抑制を目指したSNIPER化合物の開発
○永野 和果[1]、内藤 幹彦[2]、伊東 進[1]、中野 なおこ[1]、田代 悦[1]
[1]昭和薬科大学 薬学部 生化学研究室
[2]東京大学大学院薬学系研究科

個体表現型スクリーニングが加速する新規がん治療薬開発
○園下 将大
北海道大学遺伝子病制御研究所がん制御学分野

合成レチノイドとHDAC阻害剤の併用用法がヒト乳がん細胞株に示す増殖阻害効果
○湯浅 磨里、影近 弘之
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 薬化学分野

疎水性ホウ素クラスターによる新規タンパク質分解誘導剤の開発とその機構解明
○浅輪 泰允[1,2]、中村 浩之[2]
[1]東工大生命理工
[2]東工大化生研

制がん性グアニン四重鎖リガンドによるタンパク質生合成の阻害
○岡部 幸子[1]、新家 一男[2]、長澤 和夫[3]、清宮 啓之[1]
[1]（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
[2]産業技術総合研究所生命工学領域創薬基盤研究部門
[3]東京農工大学大学院工学研究院生命工学専攻

ワークショップ8A
転移・浸潤

モデレーター
近藤 豊（名古屋大学 大学院医学系研究科 腫瘍生物学）
井上 正宏（京都大学医学研究科 クリニカルバイオリソース研究開発講座）
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）

発酵大麦エキスによるマウス初期乳癌の浸潤の抑制
○伊東 潤二、戸井 雅和
京大院・医・乳腺

RhosinによるRho/YAP経路阻害によるがん転移抑制効果
○椿 正寛[1]、武田 朋也[1]、松田 拓弥[1]、山本 裕太[1]、木村 智裕[1]、森井 悠介[1,2]、西田 升三[1]
[1]近畿大・薬・薬物治療学
[2]市立池田病院薬剤部

ALCAM (CD166)は大腸がん幹細胞の幹細胞性と転移能に寄与する
○青木 正博[1,2]、武藤 誠[3]、藤下 晃章[1]
[1]愛知県がんセンター 研究所 がん病態生理学分野
[2]名古屋大学 医学系研究科 がん病態生理学分野
[3]京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構

胆管がんの転移・浸潤を抑制するカチオンリポソーム
○田端 拓実、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

口腔扁平上皮癌におけるCrumbs3の発現と機能の解析
○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

トリプルネガティブ乳がんTNBCの高悪性化に伴うエピゲノム変化と治療標的遺伝子の同定
○荻窪 一貴[1]、田村 佑介[1]、西田 純[2]、高橋 恵生[1]、江幡 正悟[1]、鯉沼 代造[1]、宮園 浩平[1]
[1]東京大学医学系研究科 分子病理学分野
[2]ハーバード大学医学部 ダナ・ファーバーがん研究所

新規上皮成長因子受容体(EGFR)抗体EMab-17は大腸がんに制がん効果を示す
○大石 智一[1]、加藤 幸成[2]、大庭 俊一[1]、川田 学[1,3]
[1]微生物化学研究所（微化研）沼津支所
[2]東北大学大学院 医学系研究科 抗体創薬研究分野
[3]微生物化学研究所（微化研）第１生物活性研究部

活性化血小板由来LPAはLPAR1活性化を介して骨肉腫の肺転移を亢進する
○高木 聡[1]、小池 清恵[1]、藤田 直也[2]、片山 量平[1]
[1]（公財）がん研究会・がん化学療法センター・基礎研究部
[2]（公財）がん研究会・がん化学療法センター

FARP1はインテグリンαvβ5によるCDC42の活性化に関わり、進行胃がんの予後に関わる
○古川 龍彦[1]、河原 康一[1]、南 謙太朗[2]
[1]鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 分子腫瘍学分野
[2]宮崎大学医学部付属病院 薬剤部

ワークショップ8B
希少がん

モデレーター
伊東 進（昭和薬科大学薬学部生化学研究室）

多標的制御性化合物による悪性中皮腫治療薬の開発
○村田 琴美、柴田 浩行
秋田大学 大学院医学系研究科 臨床腫瘍学講座

唾液腺癌遠隔転移症例に対するがんゲノム医療の試み
○徳善 紀彦、中城 公一、合田 啓之、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

化学修飾MIR143-3pによる横紋筋肉種特異的KRAS/PAX3-FOXO1ネットワークの解明とその抗腫瘍作用
○杉戸 信彦、平島 一輝、赤尾 幸博
岐阜大学大学院 連合創薬医療情報研究科

卵巣癌希少組織型患者由来ゼノグラフトを用いたニラパリブの有効性の検討
○朝野 拓史[1]、畑中 佳奈子[2]、畑中 豊[2,3]、渡利 英道[1]
[1]北海道大学 医学研究院 産婦人科学教室
[2]北海道大学病院 先端診断技術開発センター
[3]北海道大学病院 ゲノムコンパニオン診断研究部門

ワークショップ9A
微小環境・血管新生・低酸素

モデレーター
坂本 毅治（金沢大学医薬保健研究域医学系 システム生物学分野）
近藤 科江（東京工業大学生命理工学院）

ヒトがん細胞の血管擬態におけるMetAP2の機能解析
○清水 翔太、川原 遼太、清水 史郎
慶應義塾大学理工学部応用化学科

ErbB4が血管擬態形成に与える影響
○川原 遼太、清水 史郎
慶應義塾大学 理工学部 応用化学科

架橋結合によって拘束されたコンフォメーションを持つ抗腫瘍性環状デプシペプチドの構造活性相関
○山田 晴輝[1]、平山 祐[1]、旦 慎吾[2]、永澤 秀子[1]
[1]岐阜薬大 薬 薬化学
[2]がん研 化療セ 分子薬理部

抗PD-1/PD-L1抗体による腫瘍血管新生抑制メカニズムの解析と治療効果予測バイオマーカーとしての応用

○三橋 惇志、アフローズ タニア、ヌーイェン ナーシー、荻野 広和、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部呼吸器・膠原病内科学分野

Mint3はトリプルネガティブ乳がん細胞の腫瘍組織中での抗がん剤抵抗性を制御する

○坂本 毅治
金沢大学医薬保健研究域医学系システム生物学分野

含窒素三環性骨格を基盤としたHIF転写活性阻害剤の開発

○梅寺 倖平[1,2]、中村 浩之[1]
[1]東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所
[2]東京工業大学 生命理工学院 生命理工学系

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

○吉田 潤次郎[1]、雨宮 昌秀[1]、立田 大輔[1]、大石 智一[2]、大庭 俊一[2]、川田 学[1,2]
[1]（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
[2]（公財）微生物化学研究会 微生物化学研究所 沼津支所・動物施設

翻訳開始因子を介したストレス応答転写因子ATF4の新たな制御機構の解明

○岩男 行恵[1,2]、冨田 章弘[1,2]
[1]（公財）がん研究会 がん化学療法センター ゲノム研究部
[2]東京大学

ワークショップ9B
がん幹細胞・不均一性

モデレーター
畠 清彦（国際医療福祉大学三田病院悪性リンパ腫血液腫瘍センター）
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）

膵がんにおける腫瘍内不均一性を示すROR1陽性細胞の役割

○山崎 昌哉
熊本大学 大学院生命科学研究部 病態生化学講座

胃がん細胞集団に存在するALDH1A3高発現がん細胞の薬剤抵抗性への寄与

○馬島 哲夫、清宮 啓之
(公財)がん研・がん化療セ・分子生物治療

淡明細胞型腎細胞癌におけるendoglin陽性細胞のがん幹細胞としての評価

○桃井 悠作[1]、西田 純[1]、宮國 昂介[1]、江幡 正悟[1,2]、宮園 浩平[1]
[1]東京大学大学院 医学系研究科 分子病理学
[2]東京大学 環境安全研究センター

高分子ハイドロゲルによるリプログラミングを利用した癌幹細胞標的治療薬の同定

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

トランスグルタミナーゼ2を標的とする肝がん幹細胞の増殖制御と分子機構解明

○秦 咸陽
理研肝がん予防研究ユニット

W9B-6 大腸がん細胞集団における幹細胞性の可塑性とNotchシグナルによる制御

リン イーカイ、井上 正宏
京都大学 大学院 医学研究科 CLBR研究開発講座

基調講演 1

核酸医薬デリバリーのためのナノDDS設計

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）
演　者　　片岡　一則　（(公財）川崎市産業振興財団
ナノ医療イノベーションセンター）

本年度の基調講演は（公財）川崎市産業振興財団・ナノ医療イノベーションセンターの片岡一則先生に「核酸医薬デリバリーのためのナノDDS設計」というタイトルでお話していただきました。片岡先生は、皆様がご存じのように、薬剤のナノデリバリーの分野において世界をリードしている研究者の一人です。片岡先生は、私がオンコセラピーサイエンス社を設立したのと同じ時期にナノキャリアというベンチャー企業を立ち上げ、基礎研究を臨床応用に結びつける努力をされてこられましたので、共に苦労してきた仲間のような気持ちで講演を聞かせていただきました。

今回は核酸医薬品のデリバリーについて、ご自身の経験を中心に、さまざまな課題に直面し、それをどのように乗り越えてきたかを紹介していただきました。核酸医薬品は、血液中の安定性が低いこと、細網内皮系に非特異的に吸収されること、がん組織への集積性が低いことなど、多くの課題がありました。がん遺伝子に対するsiRNAなどを、がん組織に効率的に届けることができれば、がん分子標的治療薬として応用することができます。in vitroのデータではsiRNAは効果的にがん細胞を殺します。片岡先生は課題解決のために、ポリエチレングリコールなどの親水性の高分子とカチオン性ポリアミノ酸を連結した物質を利用して、ポリイオンコンプレックス（PIC）を形成し、ナノDDSを創製されました。また、ナノパーティクルの大きさを工夫しつつ、より効率的にがん組織に核酸医薬品を届ける改良を繰り返してこられました。

その成果はがん患者さんにとって福音となることが期待されます。それに加え、今回の講演をお聞きして感じた最も重要なことは、医学・医療は一つ技術が進んだとしても、また、別の課題が見つかり、そして、それを解決できたとしても、また別の課題に直面することです。このサイクルを繰り返しながら、ようやく患者さんの手に届くものを開発できるということです。骨髄移植や臓器移植を振り返っても、1歩前に進んでも、半歩押し戻され、そして、1歩前進、半歩後退を繰り返し、ようやく、ゴールにたどり着けたのでした。片岡先生もこのような道を辿り、先の見えてきたゴールに向かっていると感じた1時間でした。

リジェンドの歴史に触れたことは、多くの会員にとって有益であったと確信しています。基礎研究から臨床応用への道に、近道はなく、目の前の課題を地道に確実に解決していくしかないのです。

基調講演 2

細胞老化を標的としたがん治療の可能性

モデレーター　間野　博行（国立がん研究センター研究所）
演　者　　原　　英二（大阪大学 微生物病研究所）

内藤幹彦先生を大会長として開催された第25回日本がん分子標的治療学会学術集会の第1日目午後に、大阪大学の原英二教授をお招きして基調講演2を開催した。

DNA複製ストレスなどが生じると細胞周期が止まり、CDK阻害因子であるp16などの作用で不可逆的増殖停止である「細胞老化（cellular senescence）」が誘導される（図1）。これは異常なゲノムを有する細胞の増殖によるがん発生を抑える生体防御機構といえるが、senescenceとなった細胞は特徴的なタンパク分泌を行うようになり、周辺に炎症性微小環境を形成し、結果的に発がんを誘導することになる。また老化細胞数は加齢とともに増加していくため、老化に伴う様々な疾患の原因となると考えられている。

原教授は、senescenceとなった細胞に細胞死（アポトーシス）を誘導する薬剤をスクリーニングし数々の低分子化合物を同定したが、興味深いことにBET阻害剤が高率に単離されたのである。様々なBET阻害剤の中から、IC50の低い薬剤としてARV825を同定し、その細胞死誘導機序を詳細に解析した。その結果、ARV825は主にBRD4の作用を阻害することで、DNA修復に重要なXRCC4の転写を抑制し、細胞のDNA損傷感受性を上げることが明らかになった。またBRD4作用低下は同時にオートファジー関連遺伝子の発

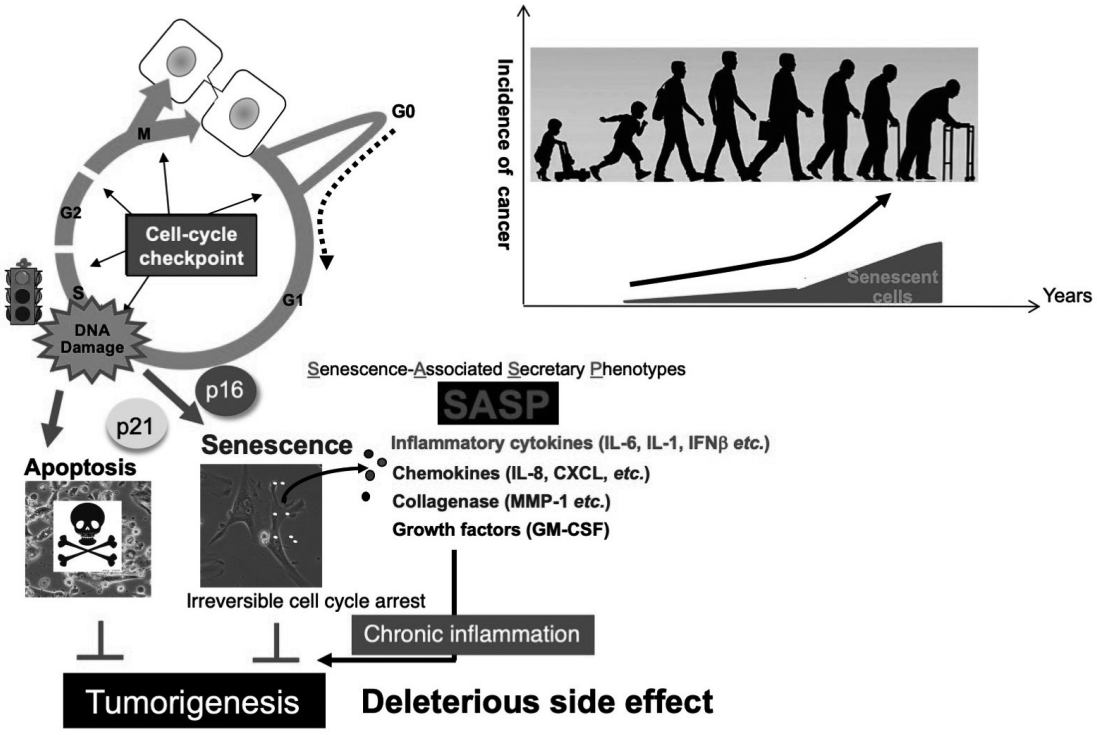


図1　細胞老化と発がん機構

現を誘導し、細胞のオートファジーを活性化することにもつながっていた（図2）。実際、大腸がん細胞株HCT116を接種したマウスにドキソルビシン（DXR）を投与後、さらにARV825を投与することで著明にがん細胞の増殖を抑制できることがin vivoで確認されたのである。

原教授は細胞老化の概念の黎明期から、この分野を世界的にリードしてきた研究者であり、本講演では、さらに細胞老化を標的とした治療薬の開発に踏み込む最新の研究成果を拝聴できた。このように、広いバックグラウンドの知見に立脚した、新規分子標的薬剤開発に関する原教授の講演は、極めてインパクトの高いものであり、まさに本学術集会の基調講演を飾るにふさわしいものであった。オンラインの講演であったが170名以上の参加者があり、本学会会員の関心の高さを表していた。あらためて御講演をいただいた原教授に感謝申し上げる。

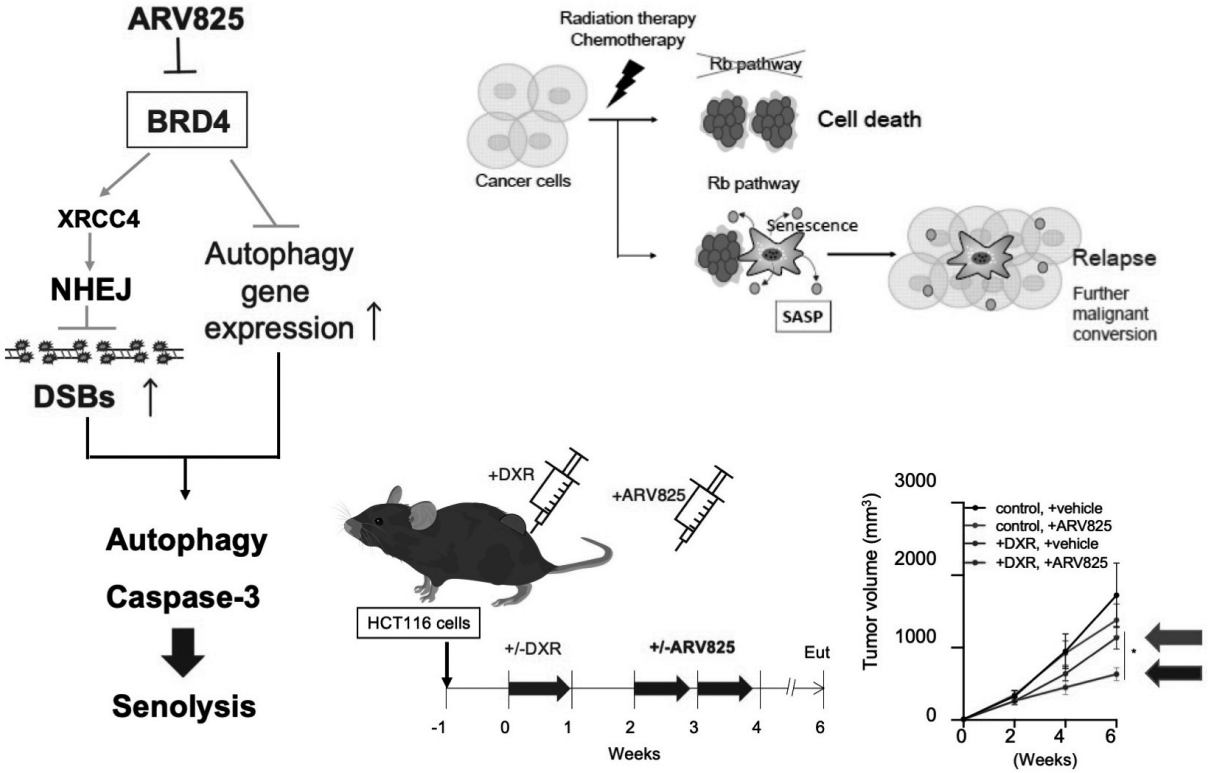


図2　ARV825の抗がん作用

Year in Review 1

したたかながんの生き残り戦略：治療抵抗性のメカニズム

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　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Year in Reviewでは、「したたかながんの生き残り戦略：治療抵抗性のメカニズム」と題して、片山量平先生（がん研究会）から肺がんを中心にがんの分子標的薬耐性機構やその克服法に関する最新の知見が紹介された。

進行非小細胞肺がんの治療は、2002年に登場したゲフィチニブが活性化EGFR変異（2004年に発見）のある肺がんに著効することが判明してから、この約20年の間に目覚ましい進歩を遂げてきた。殺細胞性抗がん剤を中心とする化学療法は今でも重要な薬物療法の1つであるが、非小細胞肺がんにおいてがん化の原因となるドライバーがん遺伝子の相次ぐ発見と、それに対応したチロシンキナーゼ阻害薬を中心とするがん分子標的薬が多数開発されたことにより、著しく予後が改善されつつある。本発表では触れられなかったが、がん免疫チェックポイント阻害薬の開発と臨床応用が肺がんのさらなる予後改善に貢献していることも事実である。

がん分子標的薬は、一部の患者において長期にわたって継続する腫瘍縮小効果が認められるようになってきた一方で、獲得耐性の出現により、いずれがんが再発してしまうことが問題となっている。このことについて片山先生は、EGFR変異陽性肺がんを例に、どのようにしてがん分子標的薬（EGFRチロシンキナーゼ阻害薬）に対する耐性が獲得されるかの最新知見と、その克服法候補の最新情報を紹介された。また、腫瘍組織中には治療前から耐性変異を持つクローンがわずかに存在すると同時に、分子標的薬による増殖抑制は受けつつも生存できるがん細胞（DTP: Drug-tolerant persister）が存在し、それらの両方が耐性に関わる可能性が高いことが、臨床データと数理モデルを使った検討から示されていることも紹介された。また、DTPが生き延びるために使用すると考えられているバイパス経路としてAXL、IGF-1Rなどのチロシンキナーゼ型受容体の活性化等があることなども紹介された。EGFR以外にもALK融合遺伝子陽性肺がんについて、既存のALK阻害薬5種が全く無効なALK重複変異に対して、FLT3陽性AMLに対する分子標的薬Gilteritinibが抗腫瘍効果を示すことや、GilteritinibはAXLの活性化を介した耐性にも有効である可能性が報告された。

以上のように、本Year in Reviewでは、分子標的薬抵抗性・耐性に関する最新の情報が肺がんに焦点を絞った形で幅広く紹介された。DTPに関する研究は耐性研究の中で最近もっともホットな研究Topicであり、それらの知見が、効果的な治療法の創製へとつながることを期待したい。

Year in Review 2

有機化学が先導する抗体-薬物複合体開発

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）
演　者　　眞鍋　史乃（星薬科大学薬学部
東北大学大学院薬学系研究科）

本セッションでは、眞鍋史乃先生より最新の抗体-薬物複合体（Antibody-drug conjugate: ADC）技術の進展について紹介された。最近ADCの研究開発が活発化している。ADCのアイデアは比較的古くからあるが、最近まで臨床で使用されるADCの数は限られていた。それが2021年1月時点では9例にまで増え、ADCへの大きな期待が寄せられている。ADCでは抗体部分と薬物を結合させるリンカー部分の設計が、放出された薬物の動態（放出部位や速度の制御）に大きく影響を及ぼすため、より付加価値の高いADCを創出するには有機化学的アプローチが非常に重要である。薬物を抗体へ結合させる従来の反応では薬物結合部位の制御が困難であり、一つの薬剤が結合部位の違いによって非常に多様な分子種を含んだり、結合方法によっては薬物が安定的に結合されないなどの問題点があった。このような問題点を克服し規制上均一性の高い薬剤を目指すために、1) 抗体に含まれていない官能基を導入して薬物を結合させる試み、2) 酵素による切断によって薬物を放出させる試み、3) 生体直交系反応で薬物を抗体に付加させる試み、などが試みられた。一つの例として、抗体の糖鎖部分に薬物を結合させるために、まず糖鎖における不均一箇所を含んだ部分を糖加水分解酵素によって除去し、そこにアジド基を導入したヒト型糖鎖を付加し、さらに生体直交系反応によって薬物を糖鎖部分に付加させることを行った（図1）。このように有機化学的に反応を制御することによって薬物が抗体と結合する部位ならびに分子数を制御することが可能となった。現在ADCに関する技術改革は様々試みられており、技術の進化によって同一標的を狙った抗体を用いたADCであってもより効果を高めたADCを創出することが可能となりつつある。今後もbest-in-classのADCが次々と創出され、がん患者の治療に大きく寄与することが期待された。

現在ADCのアイデアは多岐にわたっており、例えば飛程距離の短いアルファ線を放出する化学物質を結合させた放射性免疫療法や、光を照射することによって活性化する薬物を結合させた光免疫療法、さらにはPROTAC化合物を結合するアイデアなどの報告もある。今後ADCはがん治療のみではなく免疫疾患や感染症などにも応用される可能性が考えられており、有機化学、生物学、臨床医学、レギュラトリーサイエンスなど様々な専門性の協業の成果として疾患治療薬としての地位が一層高まることが期待された。

均一ADC 合成

Our data

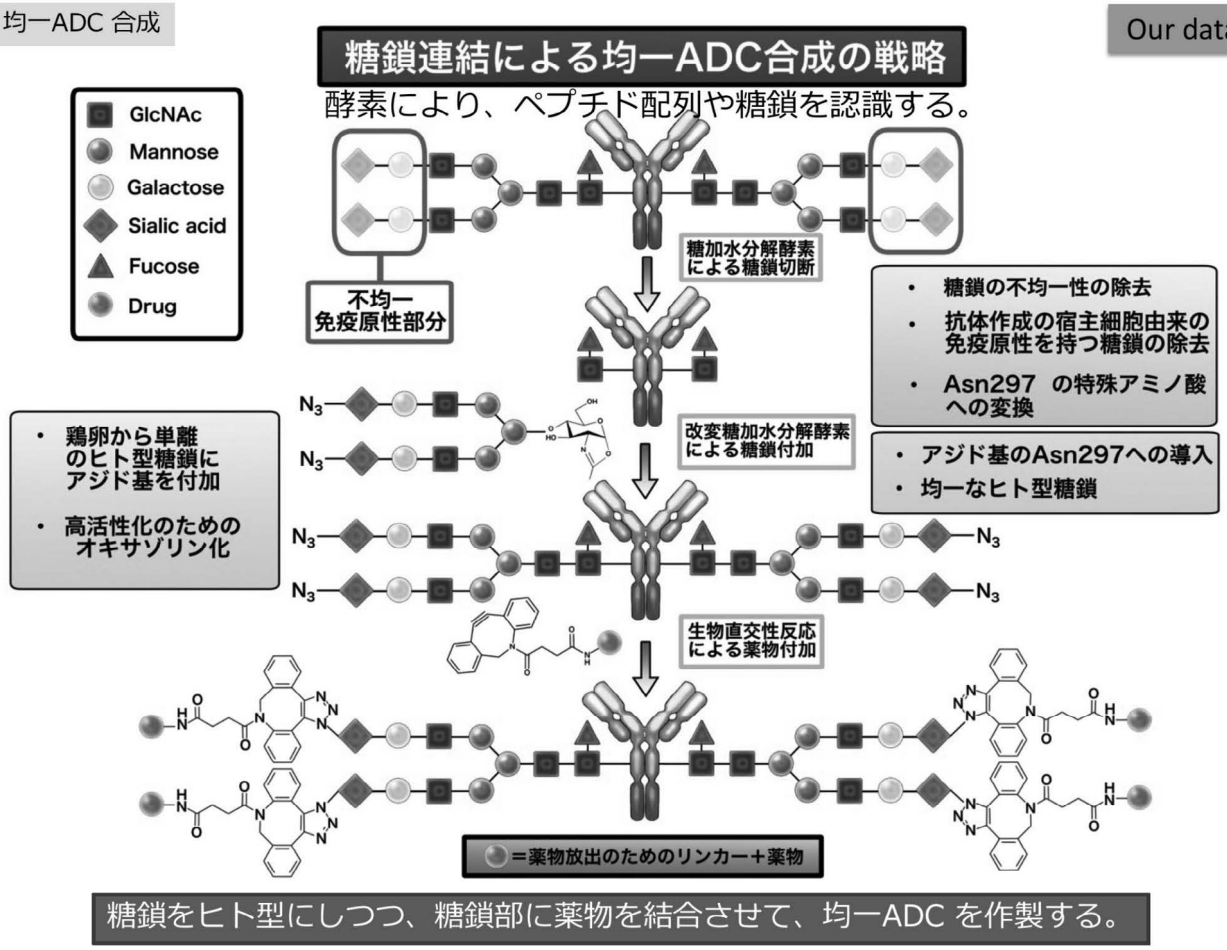


図1　眞鍋先生ご発表スライドより掲載

Year in Review 3
がんリキッドバイオプシーの動向と展望

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）
演　者　植田　幸嗣（（公財）がん研究会
がんプレシジョン医療研究センター）

本セッションでは植田幸嗣先生より最新のリキッドバイオプシーを用いた遺伝子検査の現状や、リキッドバイオプシーの利点を生かした今後の治療の開発の現状についてご発表いただいた。

すでに保険診療となっているFoundationOne CDxがんゲノムプロファイルやOncoGuide NCCオンコパネルシステムをはじめとしたがん組織を用いる遺伝子パネル検査に続いて、体液を利用するリキッドバイオプシーの臨床実装が進んでいる。わが国でも非小細胞肺がんにおけるコバス® EGFR変異検出キットv2.0、Archer®METコンパニオン診断システム、大腸がんにおけるOncoBEAM™ RAS CRCキット、固形がんにけるFoundationOne® Liquid CDxが保険適応されている（表1）。検査費用やエキスパートパネルなど運用面での課題は多いものの、今後も分子標的治療薬の更なる種類、適用の拡大に伴いがんリキッドバイオプシーの利用機会は増加することが想定される（表2）。実際に、腫瘍組織を用いたゲノムスクリーニング検査では4.1%の症例が遺伝子異常に対応した臨床試験に登録されているのに対して、血漿を用いたゲノムスクリーニング検査では9.5%の症例が臨床試験に登録されており、リキッドバイオプシー検査の有用性が示されている。

実際、微小残存腫瘍（MRD）検出、治療後のモニタリング、超早期診断などがん病態のあらゆるステージにおいてのリキッドバイオプシー活用が各国の臨床試験で進められている。リキッドバイオプシーは、コンパニオン診断薬としてだけではなく、腫瘍の不均一性の克服、薬剤抵抗性の解明、さらにはMRDの検出を利用した個別化医療への応用など、多岐にわたる可能性を有しており、一部は実臨床でも利用されている。

急速に進歩している遺伝子科学技術が、患者治療につながるよう実臨床へのさらなる応用が期待されている。例えばCTCやエクソソームを利用したがんリキッドバイオプシー技術も製品化ベースで著しく進展しており、FDAブレイクスルーデバイス指定下で開発が進む前立腺がん

表1　代表的なctDNAアッセイ

解析法	アッセイ	癌種	対象遺伝子
PCR ベース	コバス® EGFR変異検出キット v2.0	非小細胞肺がん	EGFR del19, EGFR L858R, and EGFR T790M
	OncoBEAM™ RAS CRCキット	大腸がん	KRAS and NRAS 遺伝子変異
NGSベース	Archer®METコンパニオン診断システム	非小細胞肺がん	MET ex14 skipping
	Guardant360® CDx	固形がん	74 遺伝子とMSIステータス
	FoundationOne® Liquid CDx	固形がん	324 遺伝子とMSIステータス

MSI, **マイクロサテライト不安定性**（microsatellite instability）.

表2　血漿検体および組織検体を用いたがんゲノムプロファイリング検査の利点と注意点

	利点	注意点
血漿	検体採取が容易 採取時点における腫瘍の遺伝子異常の情報が取得可能 検査所要時間が短い	腫瘍量が十分でない場合、検出されない可能性がある 加齢に伴いCHIPによる偽陽性の頻度が高まる
組織	腫瘍細胞における遺伝子異常を直接評価できる	検体採取に患者負担、合併症のリスクがある 腫瘍細胞割合が低い場合には偽陰性となる 過去の検体は現時点の腫瘍細胞における遺伝子異常を反映していない可能性がある。 検体採取から3〜5年以上経過している場合には検体が劣化する

「血中循環腫瘍DNAを用いたがんゲノムプロファイリング検査の適正使用に関する政策提言」より一部改変して引用

尿中エクソソームRNA診断薬など多くの革新的な診断モダリティの実用化が近い将来期待されている。

新型コロナウイルス感染拡大により完全オンライン形式の中、植田先生から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。

Year in Review 4

COVID-19とがん

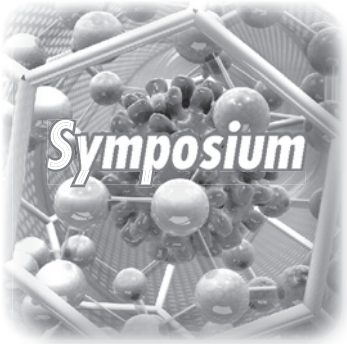
モデレーター　馬島　哲夫（(公財）がん研究会 がん化学療法センター
分子生物治療研究部）
演　者　　野口　耕司（東京理科大学薬学部）

新型コロナウイルス(COVID-19)は、昨年の初頭よりすでに1年以上も世界中で猛威をふるっており、我が国においても現時点で収束の見通しは立っていない。こうした中で、今年の本学術集会もオンラインでの開催を余儀なくされた。がんは特に、COVID-19の重症化リスク因子であることから、がん患者は、その治療過程やワクチン接種などにおいても、特別なケアが必要と考えられている。本セッションでは、感染症とがん薬物療法の領域の専門家である東京理科大学薬学部の野口先生が、がん患者に関する切り口で、COVID-19の最新知見や最新動向を簡潔にまとめられた。まず、がん患者とCOVID-19に関するコンソーシアム（CCC19やTERAVOLTなど）について紹介され、がん患者でCOVID-19の重症化に関わる因子として、年齢（40歳以上）、男性、ECOG PS>2、血液がん、進行がん、化学療法があることを挙げられた。また、がん薬物療法とCOVID-19に関しては、がん関連3学会合同の連携委員会新型コロナウイルス対策ワーキンググループにより作成されたQ&Aを示された（図1）。分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬を含め、薬物治療の可否については有益性と不利益を個別に判断すべきであるとのことであった。さらに、COVID-19ワクチンの2021年5月時点での開発状況についてまとまられ、100を超えるワクチン候補薬について、300を超える臨床試験が走っている現状を述べられた。ワクチン候補として、不活化ウイルス、組換えスパイク、スパイク遺伝子を導入した非増殖型組換えウイルス、スパイクmRNAを含むナノ粒子ワクチンといったものがあるとのことであった。がんは、COVID-19の重症化リスク因子であることから、米国においても、NCCN（全米総合がん情報ネットワーク）のガイドラインでは、がん患者は、例外的注意点を除き、基本的にはできるだけ早く予防接種を受けることが推奨されている。これは我が国でも同様であり、日本では、COVID-19ワクチン接種の優先対象として、(1)医療従事者、(2)高齢者に続く、(3)高齢者以外で基礎疾患のある方の中に、がん患者が含まれている。しかし一方で、がん患者、特に血液がんの患者さんでは、ワクチン応答が明らかに弱い、いわゆるノンレスポンダーがかなりいるという研究結果があることを示され、がん患者のワクチン接種に関する潜在的な課題を指摘された。さらに、コロナ禍でのがん検診の低下、治療の遅延が10年生存率の短縮につながる懸念もあるとのことであった。以上のように、本Year in reviewは、がん研究や治療の領域に直接に携わる本学術集会参加者にとり、コロナ禍でのがん患者の治療体制における現状とその問題点や課題をよく理解するとても良い機会となった。末筆ながら、新型コロナウイルスの早期収束を心より願いたい。

がん関連3学会
（日本癌学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会）合同連携委員会
新型コロナウイルス（COVID-19）対策ワーキンググループ（WG）

■WG長
寺嶋　毅（東京歯科大学市川総合病院 呼吸器内科）
■WGメンバー
【日本癌治療学会】
江藤正俊（九州大学大学院医学研究院 泌尿器科学分野）
【日本癌治療学会】
江藤正俊（九州大学大学院医学研究院 泌尿器科学分野）
掛地吉弘（神戸大学大学院医学研究科 食道胃腸外科）
調　憲（群馬大学大学院医学系研究科 総合外科学講座肝胆膵外科分野）
西村恭昌（近畿大学医学部 放射線腫瘍学部門）
藤原俊義（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・腫瘍外科学）
【日本癌学会】
清野　透（国立がん研究センター 先端医療開発センター）
高山智子（国立がんセンターがん対策情報センター がん情報提供部）
松尾恵太郎（愛知県がんセンター研究所 がん予防研究分野）
松岡雅雄（熊本大学生命科学研究部 血液内科）
三森功士（九州大学病院別府病院 外科）
【日本臨床腫瘍学会】
市原英基（岡山大学病院 呼吸器・アレルギー内科）
小林信明（横浜市立大学附属病院　呼吸器内科）
小山泰司（神戸大学医学部付属病院 腫瘍・血液内科）
姫路大輔（県立宮崎病院 内科）

がん薬物治療とCOVID-19



シンポジウム 1
ユビキチン創薬

モデレーター　内藤　幹彦（東京大学大学院薬学系研究科
タンパク質分解創薬研究室）
出水　庸介（国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部）

シンポジウム1「ユビキチン創薬」では、ユビキチン・プロテアソーム系を創薬標的として、PROTAC、SNIPER、E3モジュレーター等による標的タンパク質の選択的分解技術、及び脱ユビキチン化酵素を標的とする創薬等についての研究成果が発表された。

一題目の東京大学大学院薬学研究科の内藤幹彦博士は、タンパク質を選択的に分解するプロテインノックダウン技術として、標的タンパク質に結合するリガンドとE3ユビキチンリガーゼに結合するリガンドを繋いだキメラ化合物PROTAC/SNIPERを利用したタンパク質分解医薬品の開発、脱ユビキチン化酵素阻害剤を利用した標的タンパク質の分解促進技術について、BCR-ABLを例に挙げ紹介した（図1）。PROTAC/SNIPER技術は、標的タンパク質のリガンドを置換することで様々な疾病関連タンパク質を特異的に分解できること、通常の阻害剤と比較して投与量の低減、投与間隔の延長にも繋がることから、タンパク質を標的とした創薬のパラダイムシフトを起こすことが期待される。またプロテインノックダウン技術はキナーゼ阻害剤耐性を克服するアプローチとしても有効である事を示した。

二題目のファイメクス株式会社の冨成祐介博士は、独自のプラットフォーム技術RaPPIDS™によるタンパク質分解医薬品の合理的設計、実例として、IRAK-M、TRIB1分解薬開発について発表した。本技術は、多様性志向合成を基盤とした標的タンパク質分解誘導薬の創薬プラットフォームであり、Lead GenerationとLead Optimizationの2段階で構成されている（図2）。Lead Generationでは、複数のE3バインダーとリンカーの組み合わせで構成された分子を予め用意しておくことで、短期間で数十個の標的タンパク質の分解誘導薬を合成でき、リード化合物を見いだすことができる。Lead Optimizationで

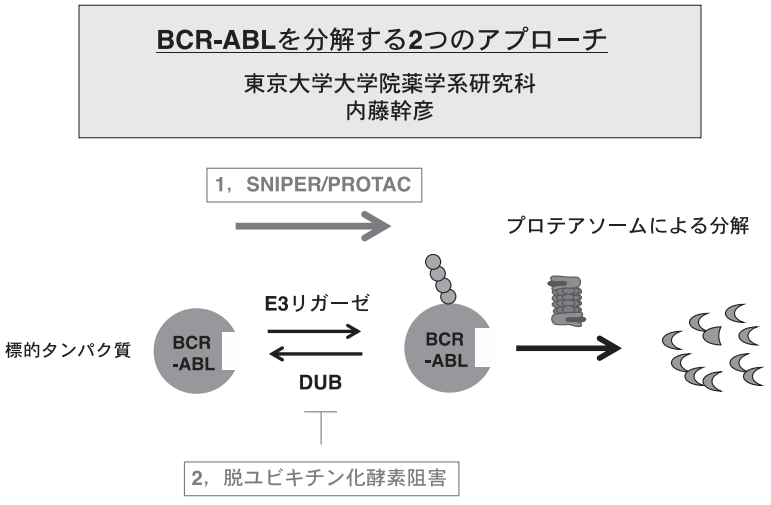


図1

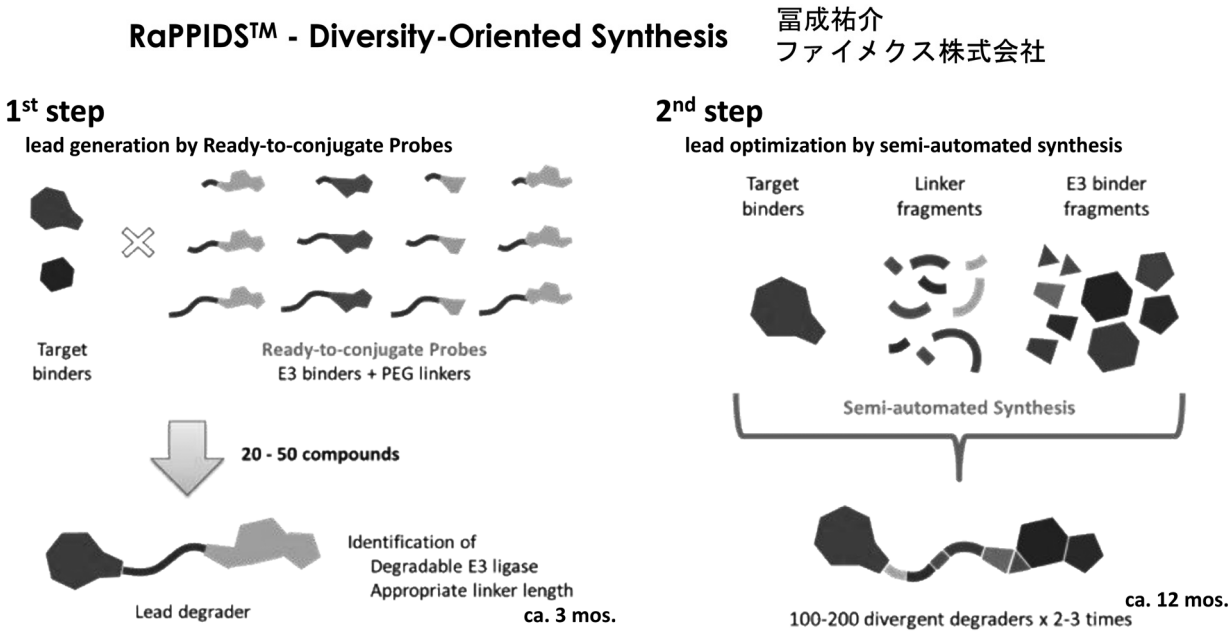


図2

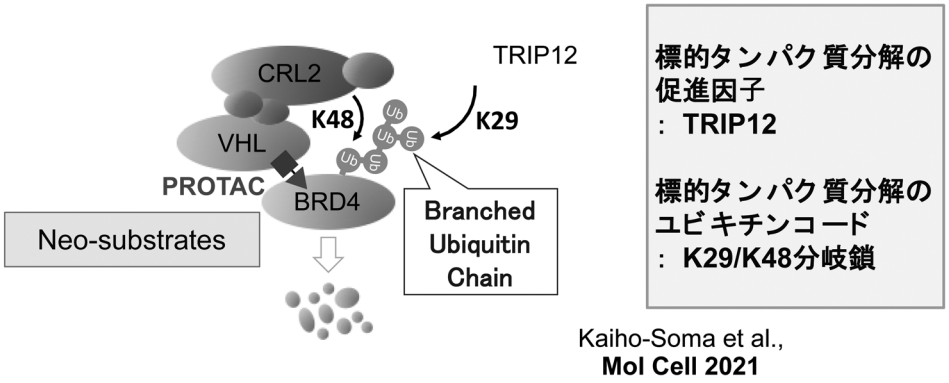
は、リード化合物を基にハイスループットセミオート合成により最適なタンパク質分解誘導薬を短期間で創出することが可能となる。医薬品候補化合物を短期間で創出できる本技術を利用することで、アンメットメディカルニーズを満たすタンパク質分解医薬品の開発がさらに加速されることが期待される。

三題目は、星薬科大学の大竹史明博士がPROTACによる標的タンパク質の分解における分岐型ユビキチン鎖の形成とその意義について発表した。PROTACによって標的タンパク質が分解される際、どのようなユビキチン鎖が形成されるかについてこれまでほとんど研究が行われていない。大竹博士らは、$CRL2^{VHL}$を利用してBRD4タンパク質を分解するPROTAC（MZ1）を利用してユビキチン鎖の解析を行い、K29/K48分岐鎖型のユビキチン鎖が形成されること、K29分岐鎖の形成はK29特異的E3リガーゼTRIP12によって行われること、K29/K48分岐鎖形成によってBRD4の分解が亢進することを示した（図3）。興味深いことに$CRL2^{VHL}$の内在性基質であるHIF1にはTRIP12の関与は認められず、PROTACによって強制的に分解されるネオ基質BRD4は進化的に最適化された分解基質HIF1とは異なる機構で分解されることを示唆している。

四題目は、東京医科大学の伊藤拓水博士がサリドマイド化合物群の抗がん活性、催奇性に関わるネオ基質の同定について発表した。サリドマイドはE3リガーゼ$CRL4^{CRBN}$の基質認識サブユニットであるCRBNに結合し、その基質認識特異性を変化させネオ基質をユビキチン化して分解する。伊藤博士らは、サリドマイドの催奇性にはSall4とp63の分解が重要である事を示した。またサリドマイド誘導体CC-885のネオ基質として翻訳終結因子GSPT1を同定し、抗がん剤としてCC-885よりも毒性の低い化合物の開発が進んでいることを示した。ポマリドミドはレナリドミドに耐性化した多発性骨髄腫の治療薬として使われているが、ポマリドミドの強力な抗がん活性にはARID2の分解が寄与すること、さらにポマリドミドの新しいネオ基質としてPLZF-RARα等を同定し、APL、T-ALL等の治療薬への展開の可能性について発表した（図4）。

標的タンパク質分解誘導剤（PROTAC）による分岐型ユビキチン鎖形成

星薬科大学先端生命科学研究所
大竹　史明



The targeted degradation induced by PROTACs utilizes unique mechanisms that is not a simple hi-jacking of the intrinsic mechanisms.

図3　標的タンパク質分解誘導剤（PROTAC）による分岐型ユビキチン鎖形成

Thalidomide存在下におけるCRBNネオ基質

サリドマイド(Thalidomide)やその誘導体はCRBNを介した分解剤(degrader)である。

東京医科大学ケミカルバイオロジー講座
伊藤拓水、朝妻知子、半田宏

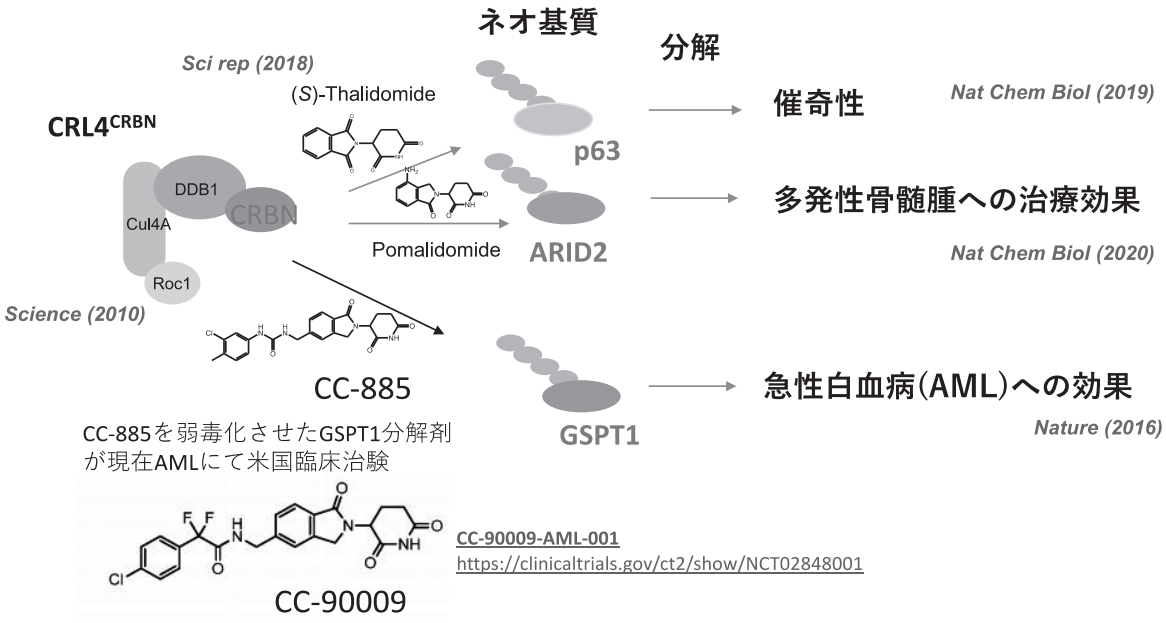


図4

最後の五題目の発表では、三重大学の稲垣昌樹博士が一次線毛（シリア）の動態制御と疾患治療について発表した。一次線毛は一つの細胞に一本だけ存在する長さ1－5μmの不動性の突起物で、主に細胞外環境を感知するセンサーとしての機能を持つ。稲垣博士らは、トリコプレインが蓄積すると一次シリアが消失し細胞が増殖すること、トリコプレインの蓄積には脱ユビキチン化酵素USP8が関与することを示した（図5）。またトリコプレインの欠損マウスは高脂肪食を与えて飼育しても肥満や脂肪肝にならず、熱代謝の亢進した脂肪細胞に分化している事を示した。トリコプレインから一次シリア形成の経路が、細胞増殖及び脂肪細胞分化を制御する重要な経路であり、この経路を標的とする新しい薬剤開発の可能性を示唆した。

ユビキチン・プロテアソーム系の制御には、ゲノムにコードされた全タンパク質の約5%もの分子が関与すると考えられており、これらの分子の変異はがんを始め多くの疾患に関与することが明らかになってきた。今回のシンポジウムで取り上げた標的タンパク質の分解技術など、ユビキチン・プロテアソーム系を制御する薬剤の開発が近年世界的に隆盛しつつある。従来の小分子創薬では難しいとされたアンドラッガブルな標的に対する新しい薬剤が、ユビキチン創薬から開発されることを期待したい。

ユビキチン修飾系による一次線毛動態制御と疾患治療

笠原広介、山川大史、稲垣昌樹（三重大・医・分子生理）

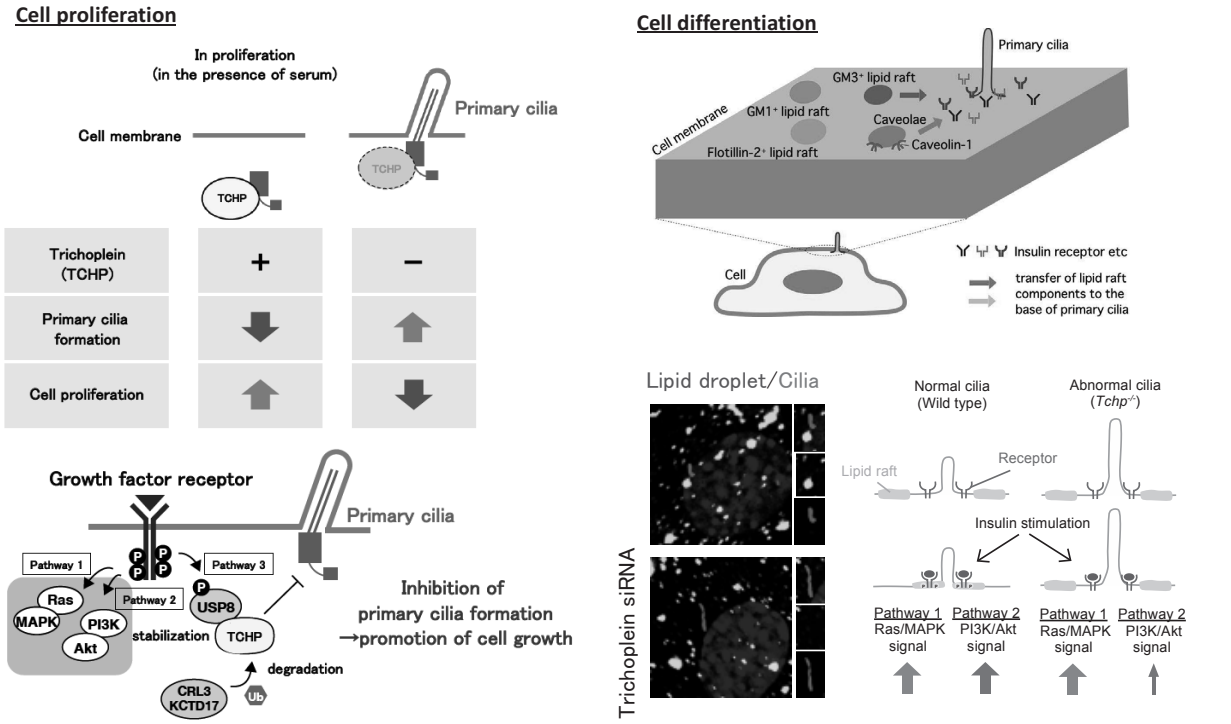
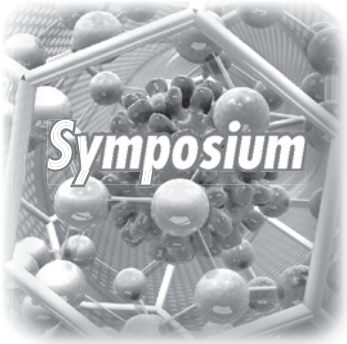


図5



シンポジウム 2
AI

モデレーター　浜本　隆二（国立がん研究センター研究所
医療AI研究開発分野）
旦　　慎吾（（公財）がん研究会 がん化学療法センター
分子薬理部）

シンポジウム2「AI」では、医療分野における人工知能、AIの研究開発においてフロントランナーとしてご活躍されている5人の先生方をお招きし、ご講演いただいた。

樽林陽一博士（神戸大学大学院・AIデジタルヘルス科学分野）は、内閣府が進める官民 研究開発 投資拡大プログラム（PRISM）課題「創薬標的探索プラットフォームの構築」の成果概要について報告した。現在、層別化マーカーを利用した治験の割合は2割以下、オンコロジー領域でも50%以下となっており、Phase II臨床試験での失敗が高止まりしている原因となっている。そこで本研究事業では、診療情報に紐づけられた網羅的オミクスデータの開発にAIを実装し、データ駆動的に層別化バイオマーカーと創薬標的を探索できる新たなプラットフォームの開発に取り組んできた（図1）。本講演では、国の指定難病である原因不明な気象疾患である特発性肺線維症（IPF）と、既知のドライバー変異が認められない“Pan-negative”の肺癌について、質・量ともに世界一の疾患オミクスデータベースを構築するとともに、標的探索に必要な多種類のAIを創出して肺癌・IPFの新規ターゲット候補探索に応用した具体例を披露された。

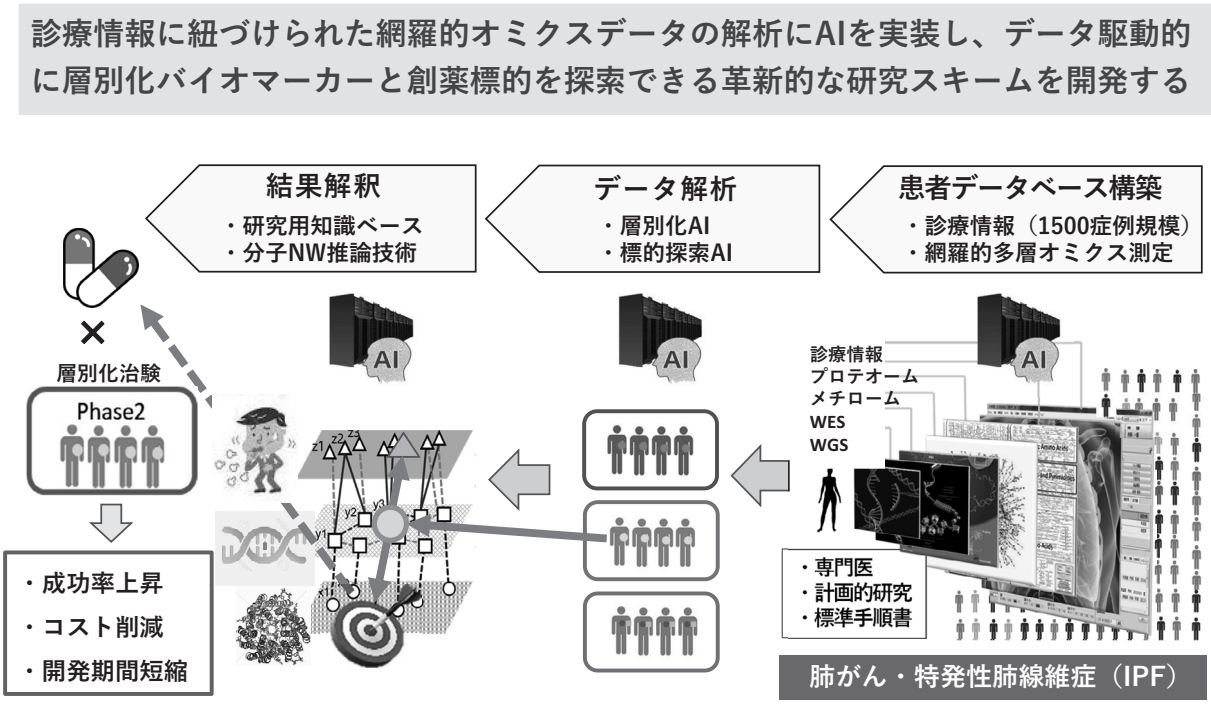


図1　PRISM創薬AIの事業目標　新たな標的探索プラットフォームの構築

浜本隆二博士（国立がん研究センター研究所・医療AI研究開発分野）は、AI技術を用いて肺がんの新規創薬標的を探索することを目的に、世界最大規模の肺がん統合データベースを構築したことを発表した。続いてAI技術を用いたオミックス解析に関しては、まずオートエンコーダを用いて、マルチオミックスデータを統合的に解析するプラットフォームを構築し、肺腺がん患者の予後良好群と予後不良群を分類することに成功するとともに、予後を規定する遺伝子の同定にも成功したことを発表した。次にModified Diet Networksを用いて、肺がん体細胞変異の情報を基に組織型分類を、精度高く行うことができたことを報告した（図2）。続いて、非負値行列因子分解を利用した、新規DNAメチル化解析手法“methPLIER”を開発し、この手法を用いることで、584個の特徴潜在変数を含む因子負荷行列が得られたこと、また得られた特徴潜在変数スコアにより、統計学的有意差を持って、肺がん患者の無再発生存期間のグループ分けに成功し、得られた潜在特徴ベクトルは、高い解釈性を有することを報告した。

山西芳裕博士（九州工業大学大学院）は、化合物に関する化学構造・表現型・遺伝子発現・標的分子情報と、疾患に関する病因遺伝子・環境因子・臨床情報を融合した医薬ビックデータを用い、薬物とタンパク質、タンパク質と疾患がどのようなネットワークを構成しているのかを網羅的に予測することにより、どの薬が、どのタンパク質を標的としてどの疾患に効くのかを大規模に予測する機械学習法の開発を進めている（図3）。似ている病気の創薬標的分子情報、治療薬の化学構造・応答遺伝子などを事前知識として取り入れることにより、創薬標的分子や治療薬が存在しない疾患への既存薬の適応拡大（ドラッグリポジショニング）や、創薬標的分子の応用を予測する研究を展開している。また、上記の分子間相互作用ネットワークを利用して薬剤の相乗効果をAIを用いて予測するシナジー創薬学や、既知の25万種類の有機化合物の活性情報を用いた深層学習により所望の活性を持つ新規化合物の構造生成を実現する研究など、創薬のさまざまな局面でAIを利用した先端的な取り組みを進めており、今後の研究の進展が期待される。

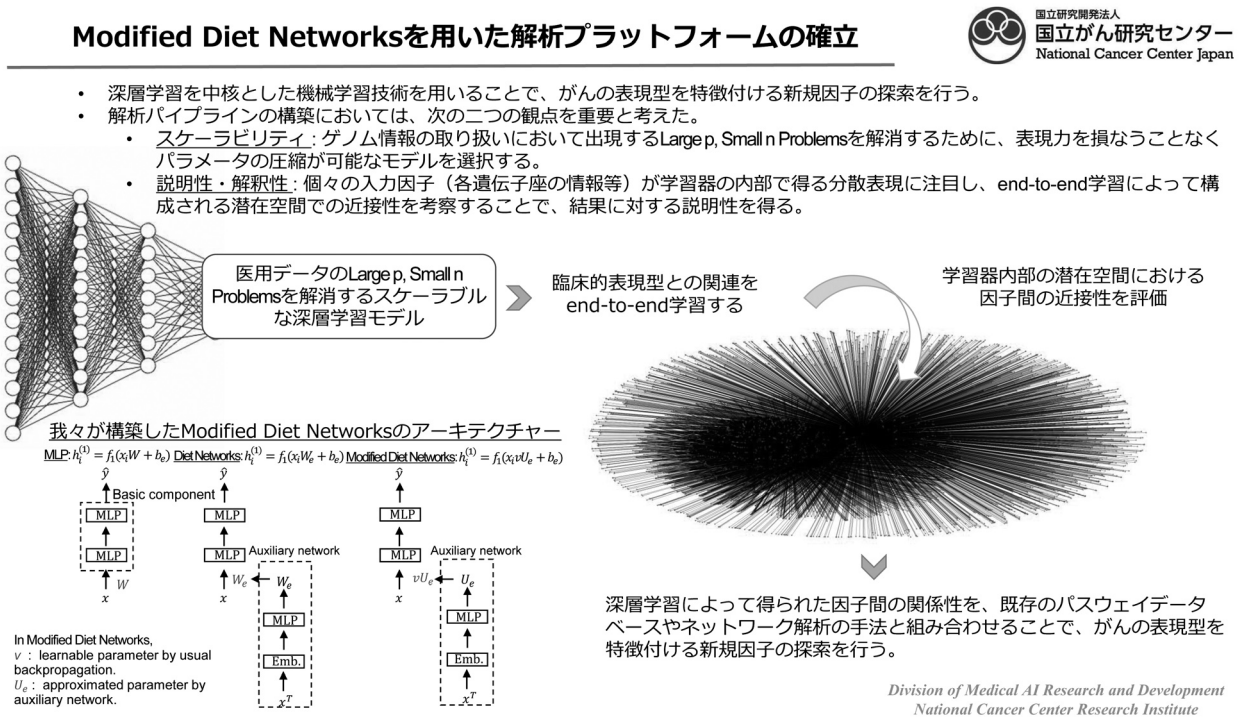


図2

薬物・タンパク質・疾患ネットワークを網羅的に予測
（どの薬が、どのタンパク質を標的として、どの疾患に効くか？）

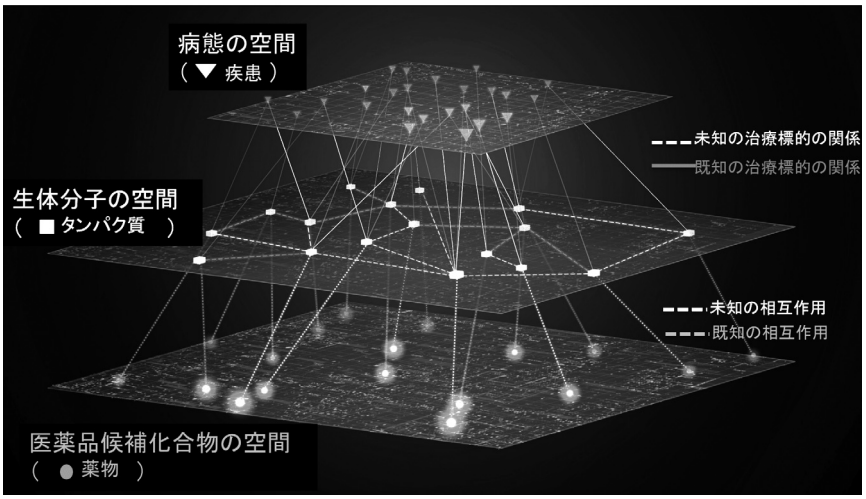


図3

角田達彦博士（東京大学大学院理学系研究科）は、今後のゲノム医科学として、網羅的オミックス解析のための数理科学と、疾患・生体・分子モデルのための数理科学とを医学に組み込み、系全体の挙動の把握と疾患の克服・予防へ貢献する取り組みの重要性を発表した（図4）。この中で角田博士の研究グループは、深層学習技術は画像解析に強いという性質に着目し、オミックスデータを画像のように変換して深層学習を用いる新手法「ディープインサイト法」を紹介した。本手法では最初の段階で、画素としての変数を適切に再配置し、非画像データから画像データへの変換を行うことで、非画像データの解析に対しても深層学習が可能になった。この手法を、がん遺伝子発現などの実データに適用した結果、既存のランダムフォレスト法などの機械学習手法よりも有意に高精度で分類できることが分かった。本方法論には普遍性があり、さまざまな非画像データを深層学習で扱うことができる可能性がある。

石川俊平博士（東京大学医学部）は、深層ニューラルネットワークから得られたディープテクスチャ情報ががんの病理組織学的特徴を上手く表現し、数値ベクトルとして普遍的に構造化できることを同定し、報告した（図5）。構造化されたがんの病理組織像は、臨床検査値データなどと同様に数値解析が可能となる。本手法は様々な応用が考えられ、例えば、解析対象となるがん集団の病理組織学的多様性の全体像を把握し、希少なサブタイプの特定が可能である。また、多くの画像データベースから病理組織学的に類似した画像を検索することも可能となる。さらに、がんの病理組織像を用いて、ゲノムの変異予測を行うことも重要な応用例である。病理組織像を構造化することにより、ゲノム情報などと同様に病理組織学にデータサイエンスの特徴を持たせることが可能であり、医学や医療に高いエビデンスをもたらす体系に変化させる原動力になると期待される。

東京大学大学院 理学系研究科・新領域創成科学研究科 医科学数理研究室　教授 角田 達彦

深層学習と統計科学、数理モデルにもとづき、がんのプレシジョン医療を推進する。

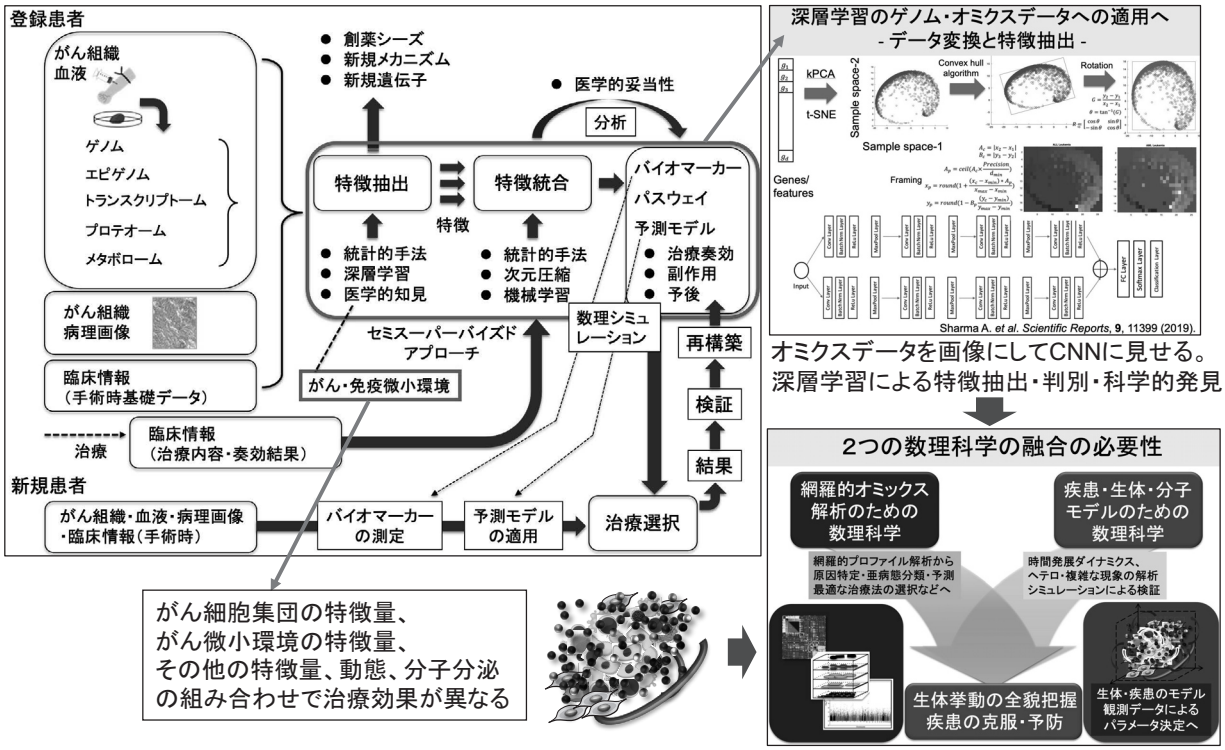


図4　ゲノム医科学を推進する深層学習と数理科学

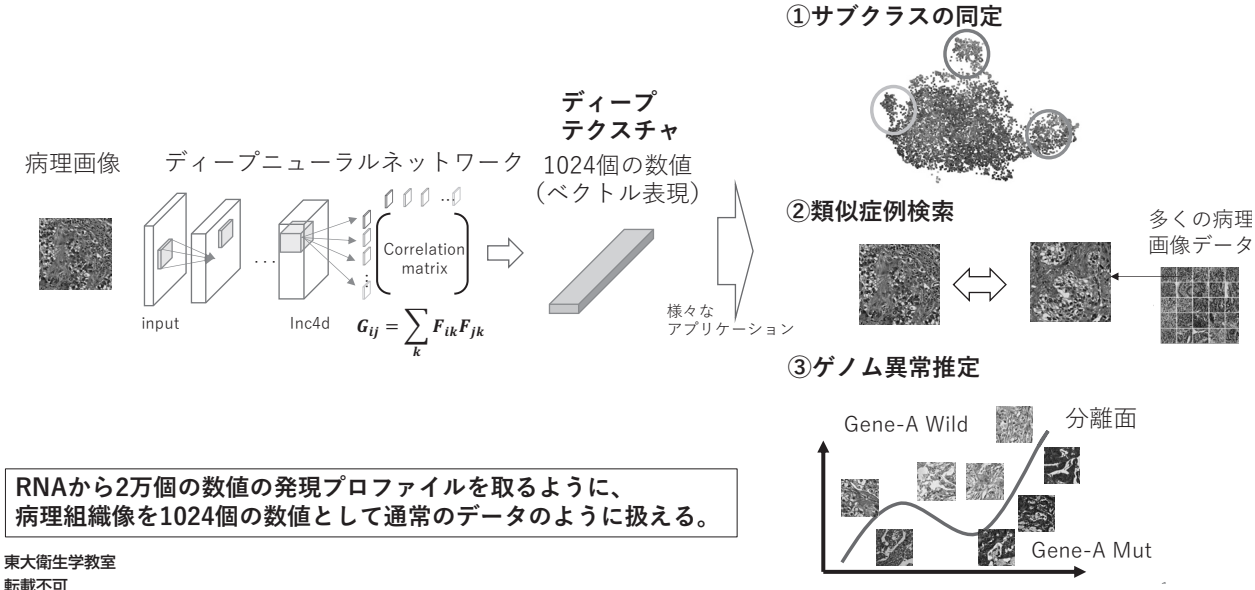
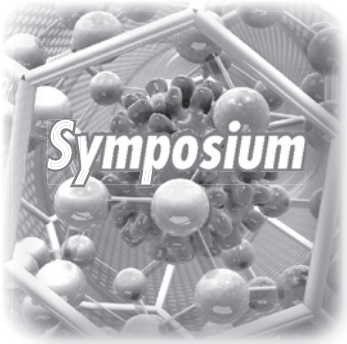


図5　がん病理組織像のユニバーサルな構造化（数値化）



シンポジウム 3
免疫療法

モデレーター　石岡千加史（東北大学大学院医学系研究科
臨床腫瘍学分野）
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）

シンポジウム3では、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）の登場によりがん薬物療法の主役となったがん免疫療法の最新の話題について4人の先生からご講演があった。現在、ICI治療を受けた患者の末梢血や腫瘍組織検体を用いて、シングルセル解析やマスサイトメトリーといった最新技術による免疫モニタリング解析が精力的に進められている。これらの解析から導き出される新たな知見は、がん免疫病態の解明に留まらず臨床現場で効果予測バイオマーカーとして、また今後の複合がん免疫療法の開発戦略に大きく貢献することが予想される。本シンポジウムでは前半に最新のバイオマーカー研究について、後半に新規複合がん免疫療法の開発研究について講演いただいた。

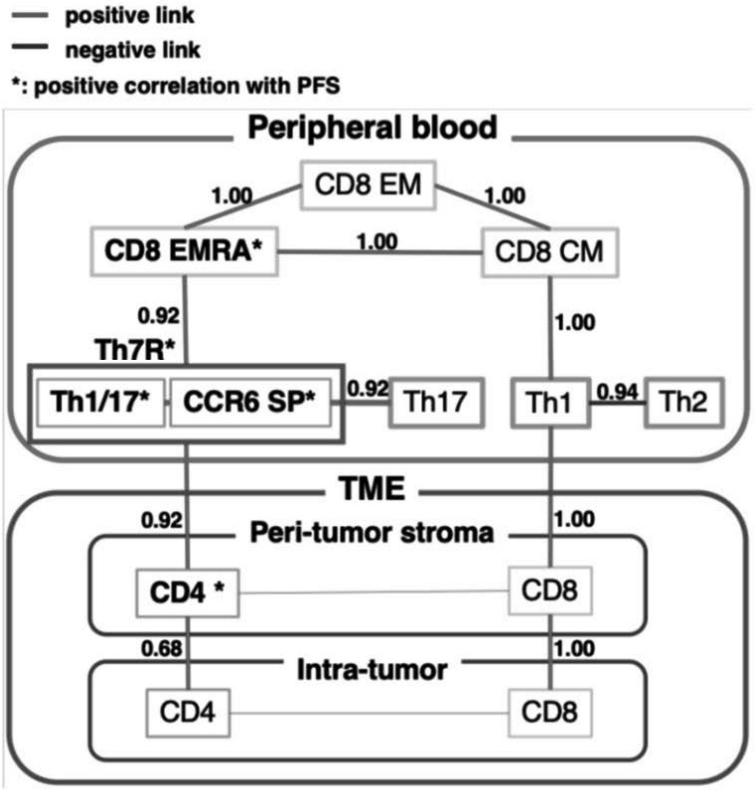
S3-1で、埼玉医科大学国際医療センター呼吸器内科の各務　博らは、「抗腫瘍免疫のメカニズムと末梢血バイオマーカー」のタイトルで、抗腫瘍免疫の誘導に全身性免疫システムの駆動の重要性と、その役割を果たす中心的細胞としてCD4$^+$ T細胞の解析結果を報告した。シングルセル解析、マスサイトメトリー、メチローム解析を用いてICIの治療効果と相関する末梢血CD62L^{low}/CD4$^+$ T細胞研究をさらに掘り下げ、本分画中のCXCR3$^+$CCR4$^-$CCR6$^+$(Th1/Th17)型細胞とCXCR3$^-$CCR4$^-$CCR6$^+$(CCR6SP)型細胞が患者の無増悪生存期間（PFS）と相関する結果を示した。腫瘍組織の解析から腫瘍周囲間質のCD4$^+$ T細胞がPFSと相関するとともにネットワーク解析で末梢血中の上記2分画の細胞と強く相関したことから（図参照）、これらの細胞群が全身性免疫誘導に重要な役割を果たしていることが示された。

S3-2では、中外製薬株式会社プロダクトリサーチ部の杉本正道らは、「がん免疫療法に関する非臨床育薬研究からの効果予測バイオマーカー同定の試み」と題してPD-L1発現のない腫瘍に対する抗PD-L1抗体の作用機序解析を行った。PD-L1発現の低いFM3A腫瘍を用いたマウスモデルの解析から、抗PD-L1抗体の作用点をリンパ節内の樹状細胞とする仮説の下、所属リンパ節中のCD8$^+$ T細胞の活性化とCXCR3発現に着目した。腫瘍内での樹状細胞マーカー（XCR1）とCXCR3リガンド遺伝子発現の平均値（AP/Tスコア）をマーカーとすることで、マウスモデルに加え、OAK試験データにおいてもAP/Tスコアは抗PD-L1抗体の抗腫瘍効果と相関した。さらにAP/Tスコアが腫瘍のPD-L1発現にかかわらず効果予測マーカーとなる可能性、腫瘍内のCXCR3リガンド発現を増強するアプローチとしての抗VEGF抗体併用の可能性にも言及した。

S3-3では、近畿大学医学部腫瘍内科の川上尚人は、「MSI-H癌対する複合がん免疫療法治療戦略について」と題して、前半ではマイクロサテラトDNA不安定性（MSI-H）癌の特徴について、その分子機構や臨床上の特徴について幅広くレビューし、抗PD-1抗体薬を端緒とする免疫チェックポイント阻害薬（ICI）の内外の開発経過を概説した。後半に、そのde novo耐性機構に焦点を当てて耐性機構の分子病理学的機序と、耐性克服につながる標的分子機構を考察、臨床試験

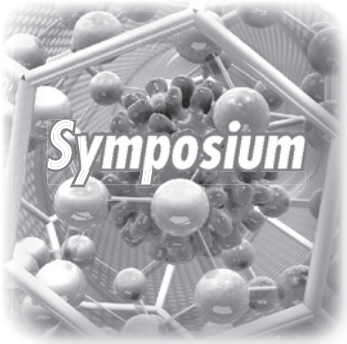
が既に開始されている抗PD-1抗体薬と抗CTLA-4抗体薬の併用療法を含め、MSI-H癌の治療成績向上に期待される複合がん免疫療法療法の可能性について論じた。

S3-4 では、小野薬品工業株式会社の小谷透らは、「ONO-4578によるPGE2/EP4経路の阻害はT細胞活性化及び骨髄細胞の樹状細胞への分化を促進する」と題し、自社開発のONO-4578のEP4特異的阻害作用が、がんに対する新しい複合免疫療法の開発に繋がる可能性を示した。プロスタグランジンE2（PGE2）は標的細胞のEP1、EP2、EP3およびEP4と呼ばれる4種類の受容体に結合することが知られ、ONO-4578はこのうち樹状細胞（DC）やT細胞の表面に発現するEP4受容体に選択的に結合することを明らかにした。さらに、ONO-4578は同種マウス可移植モデル（SB20やGL-261マウス神経膠腫細胞やMC38 マウス大腸腺癌細胞）、および免疫不全マウスモデルを用いて、ONO-4578が抗PD-1抗体薬の効果を増強することとその分子機構が宿主の免疫応答に依存することを解説するとともに、既に早期臨床試験が開始されていることを報告した。



（講演S3-1より）

図　末梢血T細胞クラスターから見える腫瘍微小環境



シンポジウム 4
New Technology

モデレーター　宮澤　恵二（山梨大学大学院総合研究部（医学域）
生化学講座第2教室）
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）

新たな分子標的薬の開発には、腫瘍生物学の深い理解とともに生体分子の機能制御技術の進歩が欠かせない。本シンポジウムでは個体レベルから分子レベルまで、先端的なテクノロジーを用いて研究を展開する5名の演者をお招きし、新しいテクノロジーにより明らかにできたこと、今後の方向性等についてご講演いただいた。

組織透明化手法のがん研究への応用

組織透明化手法は、個体内での細胞動態を三次元かつ1細胞レベルで観察できる革新的な研究技術である。東京大学大学院医学系研究科（現アルバータ大学）の髙橋恵生博士は、本手法をがん研究に先駆的に応用してきたが、本講演では検出プローブを組み合わせた発展型による研究例を紹介した（図1）。まず、細胞周期を可視化するFucciシステムと組み合わせることより、転移巣における細胞の増殖挙動が転移モデルによって異なることを明らかにした。これは一般的に用いられているin vivoモデル系の特性を知り、実験の適切なリードアウトを選択するための有用な情報になる。一方、がん微小環境の構成細胞にも注目し、機械学習を用いたシグナル抽出により、血管とリンパ管の走行状態を鮮明に可視化することにも成功した。これにより、転移巣においてがん細胞とリンパ管が相互作用している状況が明らかとなった。本技術は将来的な拡張性も高く、がんの生物学的理解に大きく貢献することが期待される。

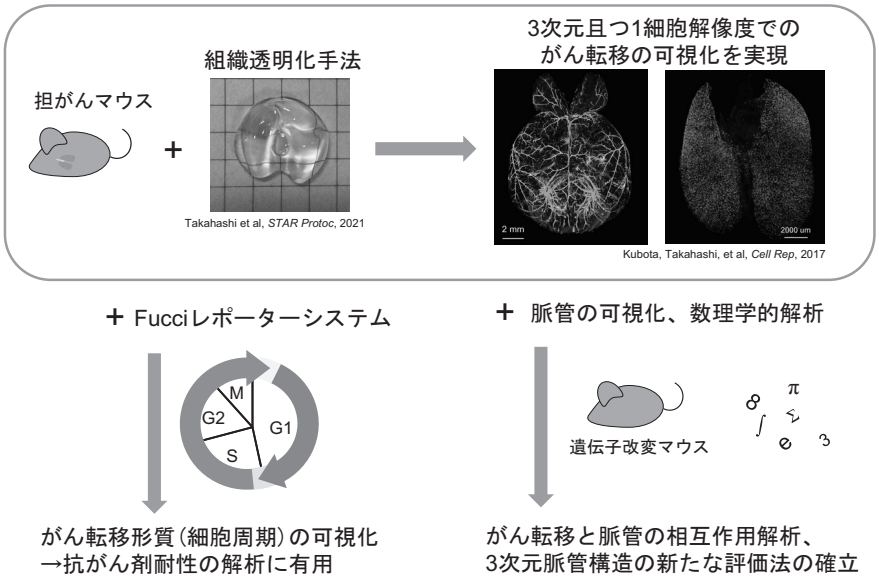


図1　組織透明化手法のがん研究への応用

転移・再発に伴う大腸がん組織の細胞不均一性の変化

がん研究会がん研究所の八尾良司博士は同一患者の原発巣、転移巣、再発巣に由来する大腸がんオルガノイドを数多く樹立している（図2）。オルガノイドは由来する腫瘍組織のがん細胞の性質を反映しており、間質細胞に起因するノイズを除外した解析が可能である。八尾博士らはまず、1細胞ゲノミクス解析により各オルガノイドの構成細胞が5つのクラスターに分類されることを見いだした。興味深いことに、転移巣と再発巣では分化マーカー発現クラスターだけでなく、幹細胞マーカー発現クラスターの構成比率が原発巣と比べて減少していた。また、幹細胞マーカー発現クラスターに特異的な遺伝子 OLFM4 は原発巣由来オルガノイドの維持に必須であるのに対し、転移巣由来の場合は必須でないことも明らかにした。これは原発巣と転移巣で腫瘍組織の形成機構が異なることを示唆している。本実験系は悪性化に伴うがん細胞集団の性状変化を捉える有用な手法であり、治療法開発に向けた研究戦略として期待される。

転移メカニズム理解のためのがん微小環境模倣デバイスの開発

東京大学生産技術研究所の松永行子博士はがん微小環境を模倣したマイクロデバイスを作成し、細胞動態をライブイメージングで観察する研究を発表した。コラーゲンゲル中に血管内皮細胞を組み込んだデバイスでは、血管のsprout-ingプロセス、sorafenibとsunitinibの血管透過性への影響等が明快な動画で紹介された（図3）。また、本手法は細胞間相互作用の解析にも優れている。血管との共培養系は、通常の培養細胞だけでなくオルガノイドにも適用可能であり、がん細胞が血管に遊走したり、老化線維芽細胞がSASPにより血管新生を誘導する様子が示された。血管内皮細胞と平滑筋細胞からなる血管組織は細胞を混合するだけで構築できるとのことで、さらに高度ながん微小環境模倣モデルの構築も視野に入る。本手法はパラメーターを変えた多様な解析モードが可能であり、in vitroとin vivoの実験系のギャップを埋める評価系として広範な応用が期待される。

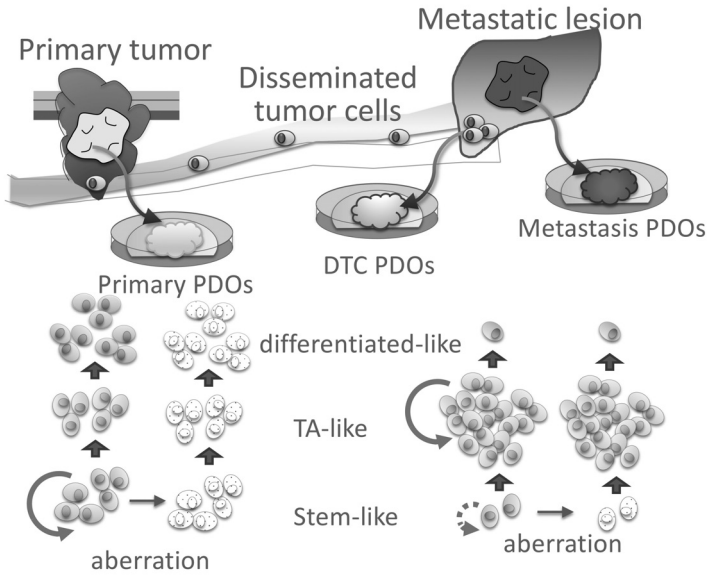
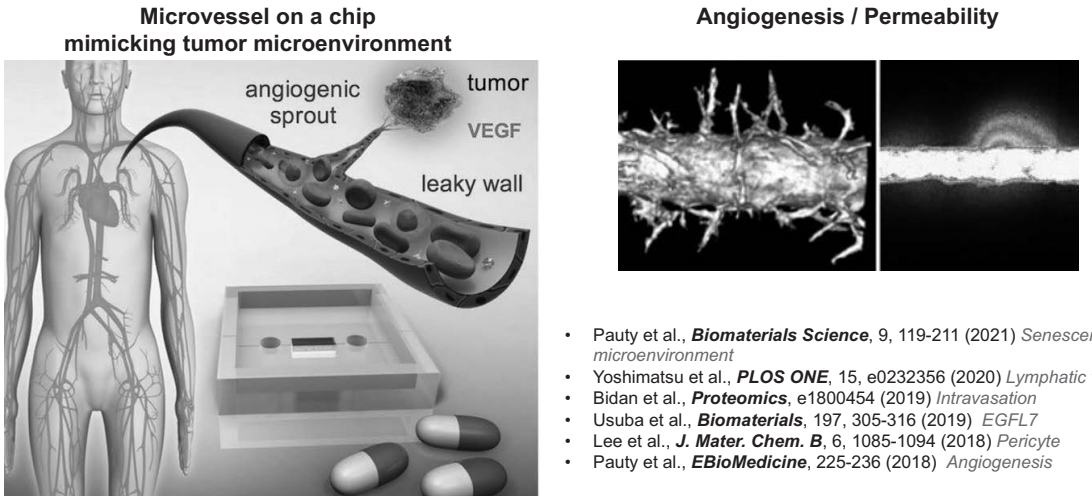


図2

松永行子 Yukiko Matsunaga
1. 東京大学生産技術研究所 機械・生体系部門
2. 東京大学大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻



- Pauty et al., ***Biomaterials Science***, 9, 119-211 (2021) *Senescent microenvironment*
- Yoshimatsu et al., ***PLOS ONE***, 15, e0232356 (2020) *Lymphatic vessel*
- Bidan et al., ***Proteomics***, e1800454 (2019) *Intravasation*
- Usuba et al., ***Biomaterials***, 197, 305-316 (2019) *EGFL7*
- Lee et al., ***J. Mater. Chem. B***, 6, 1085-1094 (2018) *Pericyte*
- Pauty et al., ***EBioMedicine***, 225-236 (2018) *Angiogenesis*

図3

ニュートリオミクスが拓く新たながん生物学

東京大学先端科学技術研究センターの大澤毅博士は、栄養（nutrition）を出発点とした統合オミクス解析基盤、「ニュートリオミクス」により、腫瘍内微小環境におけるがん細胞の新たな代謝適応応答を発見した。大澤博士らはまず、グルタミンが欠乏したがん細胞では代謝酵素PCYT2の発現が低下してエタノールアミンリン酸が蓄積し、これが栄養飢餓耐性に寄与することを見出した。さらに、がん細胞がグルタミン欠乏を感知する仕組みとして、転写因子NRF2が特異的エンハンサーを介して遺伝子発現を制御することを突き止めた。興味深いのは、必須分岐鎖アミノ酸の感知適応機構はmTOR複合体依存的であるという先行知見に対し、非必須アミノ酸であるグルタミンの感知適応機構はmTOR複合体に依存しないという点である。必須分岐鎖アミノ酸の欠乏はオートファジーを促進するが、グルタミン欠乏下では栄養飢餓によるオートファジーが誘導されず、アミノ酸欠乏応答の多様性が示された。ニュートリオミクスはさらに、がん細胞とCAF、あるいはオルガネラ間の代謝レベルでの相互作用の解析に応用されつつあり、がん細胞の新たな脆弱点の描出が期待される。

タンパク質間相互作用を遮断するケミカルバイオロジー

株式会社大分大学先端医学研究所の小路弘行博士は、タンパク質内で特定の立体構造を持たない「不規則配列領域（intrinsically disordered protein: IDP）」を標的とした、新たな化合物ライブラリーを用いた創薬アプローチを紹介した（図4）。細胞内タンパク質間相互作用（PPI）阻害剤の創製を企図する場合、阻害活性に必要な分子サイズと当該分子の膜透過性という、相反する課題に直面する。小路博士らは、PPIに寄与するIDP領域は標的タンパク質に結合する際に固有の2次構造を形成することに着目し、そのヘリックス構造を模倣した分子量500前後の化合物ライブラリーを構築した。具体的には、ある種のアルカロイドを母核構造として、PPIに多用される種々のアミノ酸を3つの側鎖部分に付加することで、IDPが標的に結合する際のヘリックス構造を模倣した化合物を多数創製した。これにより、例として筋萎縮性側索硬化症（ALS）治療薬のシーズとして有望なSOD1-Derlin-1相互作用阻害剤を高効率で取得することに成功した。IDPを標的とする本法は、PROTAC/SNIPERリガンドやアロステリック酵素阻害剤の開発にも威力を発揮すると期待される。

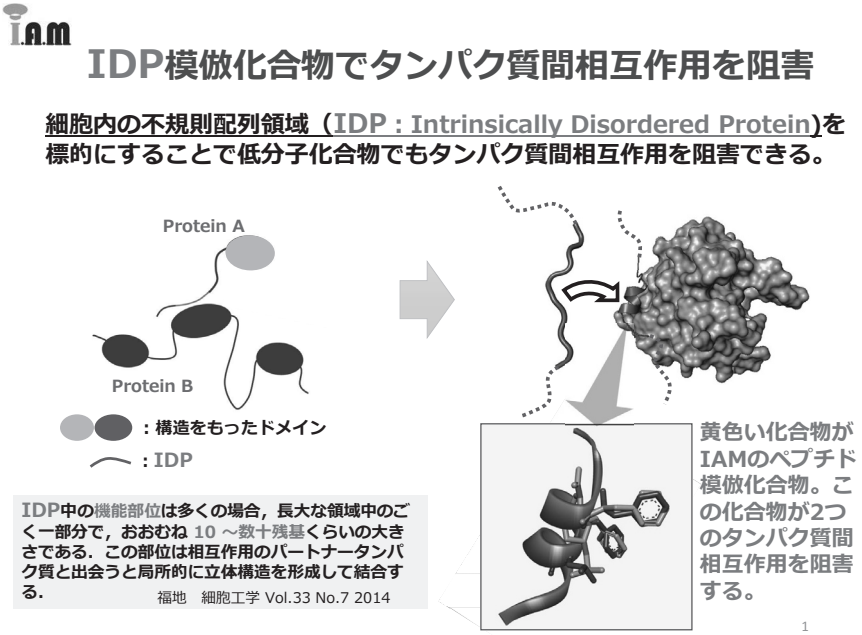
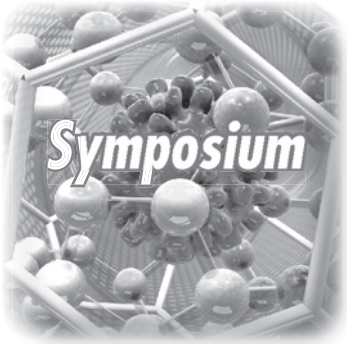


図4

以上のように、本シンポジウムではがんの進展過程あるいは病態を鮮やかに再現・可視化する技術から、その分子背景の理解を深化させて新しい治療標的分子に迫る技術、タンパク質の固有の特性を活かした高効率創薬技術に至るまで、秀逸な発表が並んだ。いずれも技術論に留まらず、生物学的な側面からも洞察に富んだ議論を展開いただいた。この場を借りて、深く御礼申し上げたい。



シンポジウム 5
核酸医薬品

モデレーター　井上　貴雄（国立医薬品食品衛生研究所･遺伝子医薬部）
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）

がんゲノム医療の推進を背景に、がん治療の新たなモダリティとして核酸医薬が注目されている。現在のがん治療薬開発は低分子医薬や抗体医薬が主流であるが、これらのモダリティでは例えば酵素活性のない細胞内分子を標的にすることは困難であり、有望と考えられる分子があっても創薬が難しいケースがあった。一方、アンチセンスやsiRNAに代表される核酸医薬はRNAを標的にすることから、原理的に全ての分子を標的にすることが可能である。近年、修飾核酸技術の進展などにより難治性疾患や遺伝性疾患を対象にした核酸医薬が次々と承認されており、高い治療効果が得られていることから、アンメットメディカルニーズに対する有望なモダリティとして認知されつつある。

以上の潮流を背景に、本学術集会では「Knockdown the Targets」が可能な次世代型がん分子標的薬という切り口で、タンパク質分解医薬とともに核酸医薬がメイントピックに取り上げられた。ノックダウン型の核酸医薬としては、Gapmer 型アンチセンス、siRNA ならびにマイクロ RNA（miRNA）の３つの種類があるが（表１：太字）、本シンポジウムでは、この３つのモダリティについて、国内の選りすぐりの技術/シーズを集約し、一挙に御紹介頂いた。以下に、各先生の御講演の概要を列記する。

1.難治性がん治療を目的としたSRRM4標的 Gapmer型アンチセンス核酸医薬の開発

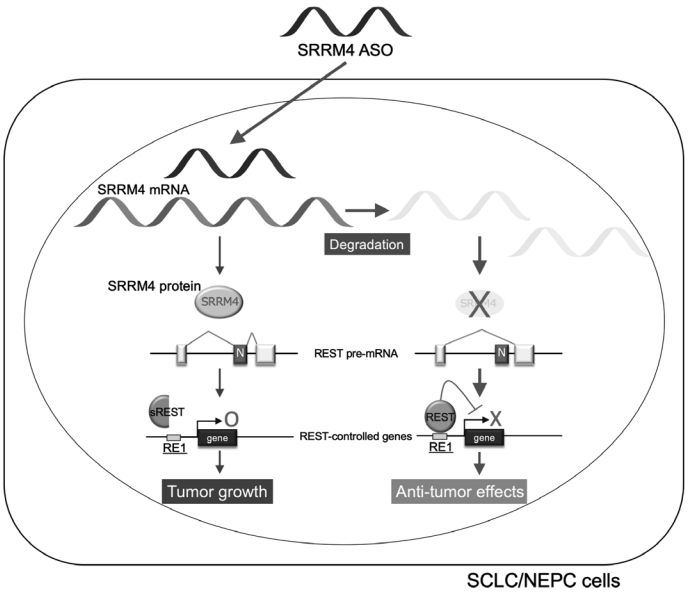
下條正仁氏（大阪大学大学院薬学研究科・生物有機化学分野）

小細胞肺がん（SCLC）は、脳などへの転移頻度が高い難治性の肺がんである。最近、免疫治療薬の適応が追加されたが治療薬開発は大きく進んでいない。下條正仁らは、新規SCLC治療標的SRRM4を発見し、SRRM4を標的とした抗腫瘍効果を誘導するGapmer型アンチセンス（ASO）を開発している（図1）。このASOには、阪大・

表1　RNAを標的とする核酸医薬品の分類

分類	アンチセンス			siRNA	miRNA
	RNA分解型（Gapmer）	スプライシング制御型（SSO）	miRNA阻害型		
標的	**pre-mRNA mRNA**	pre-mRNA	miRNA	**mRNA**	**mRNA**
原理	**RNase H**	立体障害	立体障害	**Argonaute（RISC）**	**Argonaute（RISC）**
作用機構	**RNA分解（ノックダウン型）**	pre-mRNAとスプライシング因子の結合阻害	miRNAとmRNAの結合阻害	**RNA分解（ノックダウン型）**	**翻訳阻害（ノックダウン型）**

SRRM4標的ギャップマー型アンチセンスオリゴヌクレオチド



SRRM4 ASOはSRRM4発現を抑制後、RESTスプライシングに影響し抗腫瘍効果を示す

図1

小比賀らが開発したアミド架橋型人工核酸（AmNA）を導入したギャップマー構造を採用することで、毒性を低減し、高い有効性を得ている。現在は治療に向けたSCLCサブタイプ別の効果を調べ、抗腫瘍効果及び安全性を重視した核酸医薬として臨床試験へ向けた開発を進めている。

2.胃癌腹膜播種に特化した アンチセンス核酸医薬の開発研究

神田光郎氏（名古屋大学大学院医学系研究科･消化器外科学）

腹膜播種は最も難治な胃癌の転移再発形式である。腹腔内治療は腹腔内病巣に薬剤を直接送達でき、全身投与と比べて安全性の面からも有利な点が多い。しかし、パクリタキセル単剤腹腔内投与は奏効例がごく一部であることから、保険収載は見送られている。より効果的な胃癌腹膜播種に対する腹腔内治療薬の開発が急務であると考え、synaptotagmin 13（SYT13）を標的とする架橋型人工核酸AmNA搭載アンチセンス核酸医薬の開発を進めている（図2）。アンチセンス核酸は、in vitroおよび胃癌腹膜播種モデルへの腹腔内投与で効果を示した。オフターゲットリスクおよび肝毒性の少ない配列を用いての非臨床安全性試験へと進めていく。

3.K-RAS変異特異的SNPD-siRNA医薬品の開発

程久美子氏（東京大学大学院理学系研究科･生物科学専攻）

KRASはがん治療における重要な標的と認識されて数十年になり、その点突然変異は膵臓がんの90%、肺がんの50%、大腸がんの30%で認められる。しかしながら、KRASのタンパク質表面には、低分子薬が結合して機能を阻害できる部位が欠如しているため、これまで創薬が困難なタンパク質と認識されてきた。本研究ではタンパク質ではなくmRNAを標的とするsiRNA核酸を用いることで、1塩基変異をもつKRASを特異的に抑制するSingle nucleotide polymorphism-distinguishable small interfering RNA（SNPD-siRNA）を開発した（図3）。SNPD-siKRASは膵

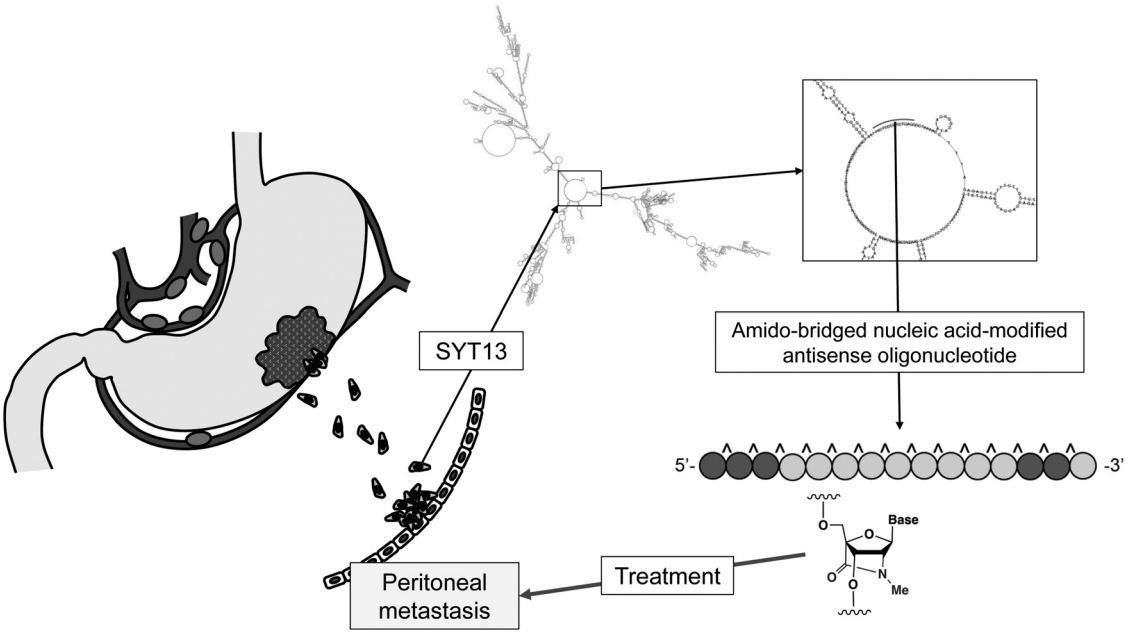


図2

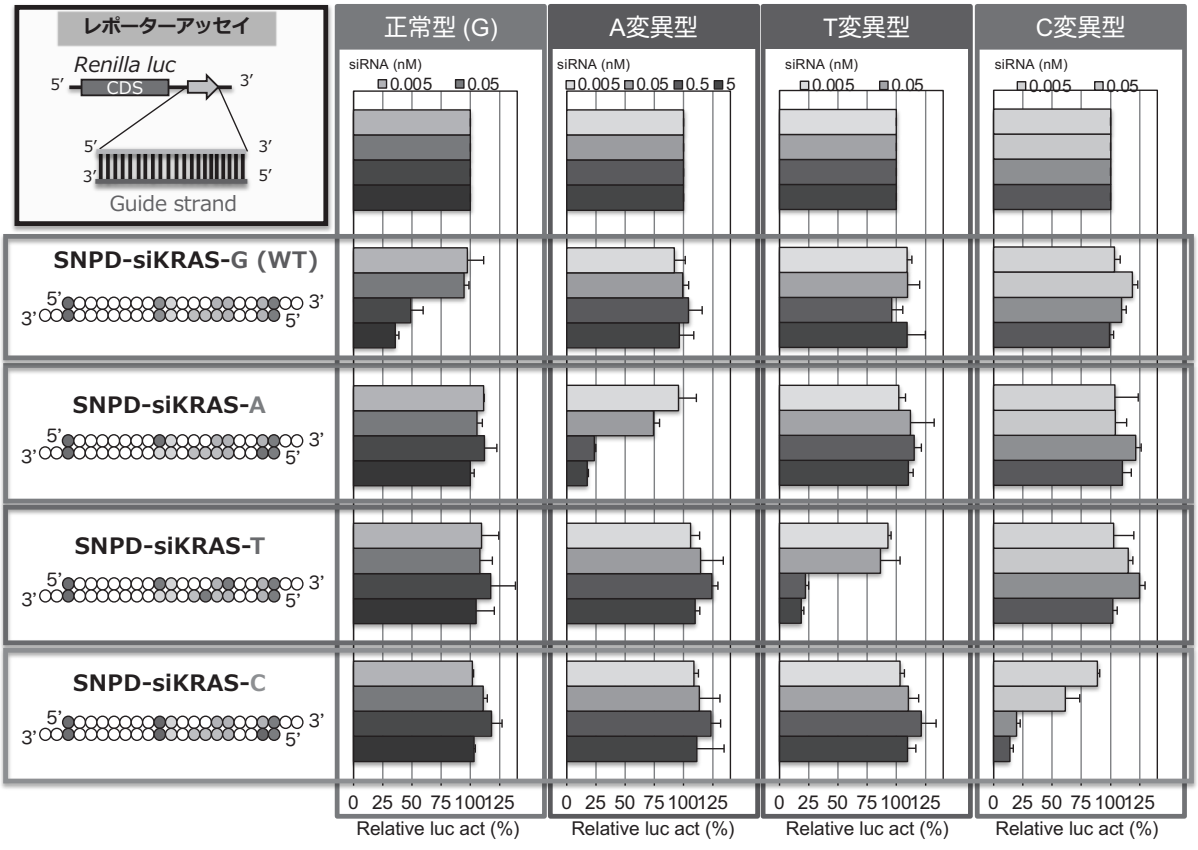


図3　SNPD-siKRASの１塩基特異的RNA干渉効果

臓がん由来細胞の三次元培養およびヌードマウスを用いたXenograftモデルでも特異的な有効性を示した。本手法は、siRNA核酸という新しい手法を用いることで、長年標的とできなかった様々な疾患関連遺伝子変異に適応できる有用な手法と考えられる。

4. 脂質ナノ粒子に代わる新規ナノマシン・YBCポリマーを用いたsiRNA/ASOの研究開発

秋永士朗氏（ナノキャリア(株)）
片岡一則氏（公益財団法人川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター）

片岡一則らは最近、従来の概念を覆す革新的な“分岐鎖PEG結合型ブロックカチオマー（YBC）”型ナノマシンを報告した。YBCはsiRNA、アンチセンス（ASO）等の核酸医薬とIgGサイズ（18nm）のユニット型ポリイオン複合体（uPIC：図4）を形成し、その血中滞留性を向上させ腫瘍部位への集積を高め、強い抗癌活性を示す。YBCは慶応大・谷口博昭らとの共同研究により、乳癌のがん幹細胞に高発現するPRDM14に対するsiRNA/YBC複合体のPhase I試験が有明がん研病院で乳癌を対象に開始された。また、名大・近藤豊らとの共同研究により膠芽腫で高発現する長鎖非翻訳RNA TUG1に対するASO/YBC複合体の臨床開発に向けた非臨床GLP試験も開始された。

5. 抗腫瘍核酸医薬 MIRX002 の非臨床試験・医師主導治験

田原栄俊氏（広島大学大学院医系科学研究科・細胞分子生物学研究室）

核酸医薬の中でも、ヒトの生体内で作られる核酸の一つであるmiRNA（miR）を用いた治療薬開発が進んでいる。田原栄俊らは、これまでに、ヒトの線維芽細胞の老化に寄与するmiRNAを機能的RNAスクリーニングシステムと画像解析システムを用いて、がん細胞を老化させるコ

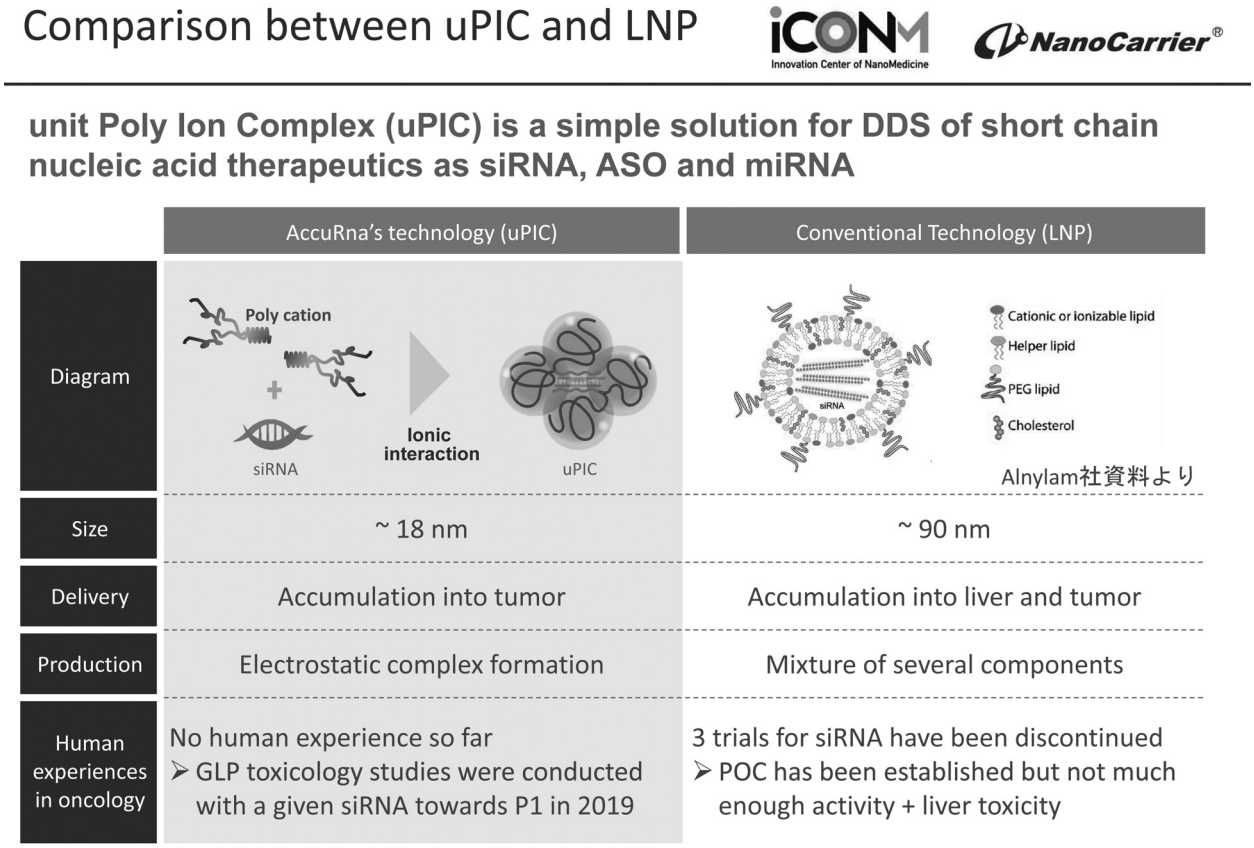


図4

ンセプトで創薬を進めてきた。その一つとして、miR-3140-3pを見いだし、がん幹細胞や抗がん剤耐性がん細胞を含む広範囲の抗腫瘍スペクトラムを有することを明らかにした（図5）。アスベストが原因で起こる難治性がんの一つである悪性胸膜中皮腫を対象した核酸医薬への応用を実践し、非臨床試験の実施とFirst in Human試験（Phase1）を実施する為のプロトコル作成と実施体制を構築し、抗腫瘍核酸医薬 MIRX002の医師主導治験を実施する準備を完結させた（2021．3月IND）。悪性胸膜中皮腫を対象として、胸腔鏡を用いた局所投与での核酸医薬の投与が今年開始される予定であり、miRNAを用いた日本で初めての臨床試験となる成果であり、治験の結果に期待したい。

6.がん抑制型miRNAを創薬シーズとした核酸抗がん製剤の開発

稲澤譲治氏（東京医科歯科大学･難治疾患研究所･分子細胞遺伝）

ヒトでは2,600種以上のmiRNA（miR）の存在が知られている。種々の機能的スクリーニング法により20種以上のTS (tumor suppressive)-miRを同定し、核酸抗がん製剤開発の可能性を追究してきた。それらの中でもmiR-634は細胞内代謝・生存のハブとなる遺伝子群を同時かつ直接的に抑制する（図6）。ヒトがん細胞株Xenograft腫瘍マウスモデルにおいて、miR-634-脂質ナノ粒子製剤の全身投与ならびにmiR-634軟膏製剤の経皮投与により、miR-634の腫瘍細胞内送達と顕著な抗腫瘍効果を確認した。さらに、ペット犬自然発症メラノーマを対象にmiR-634の腫瘍内注射投与法による臨床試験で良好な結果が得られた（岐大・獣医・森崇教授との共同研究）。

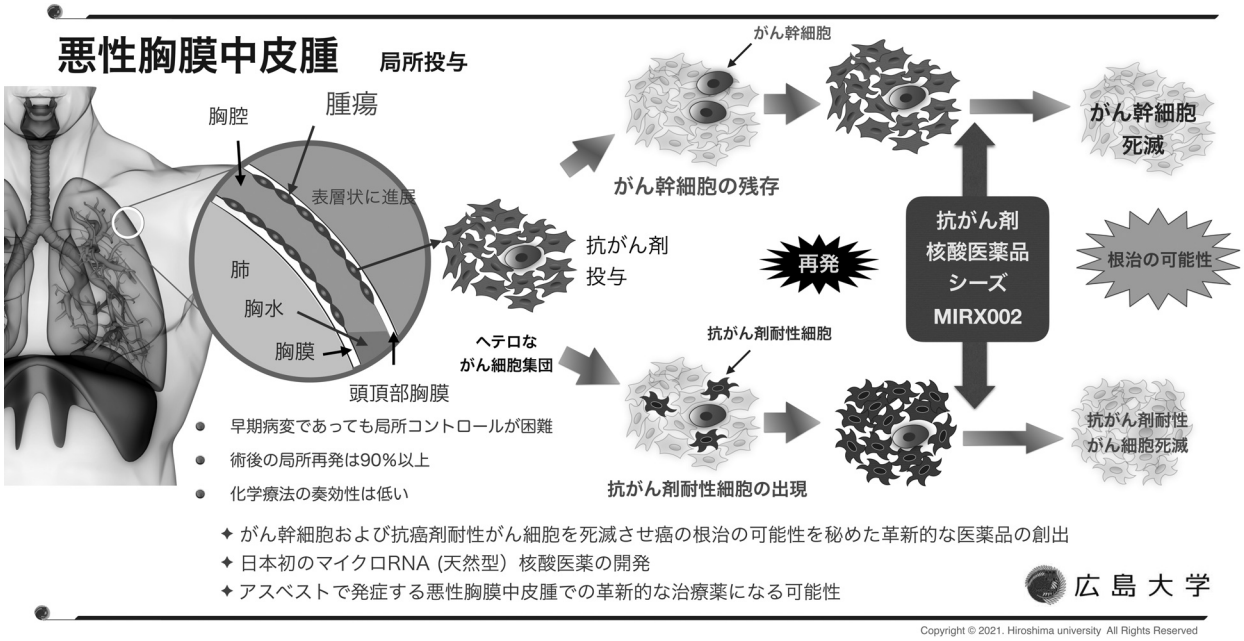


図5　悪性胸膜中皮腫を対象したマイクロRNA核酸医薬のFirst in Human試験(Phase1)開始

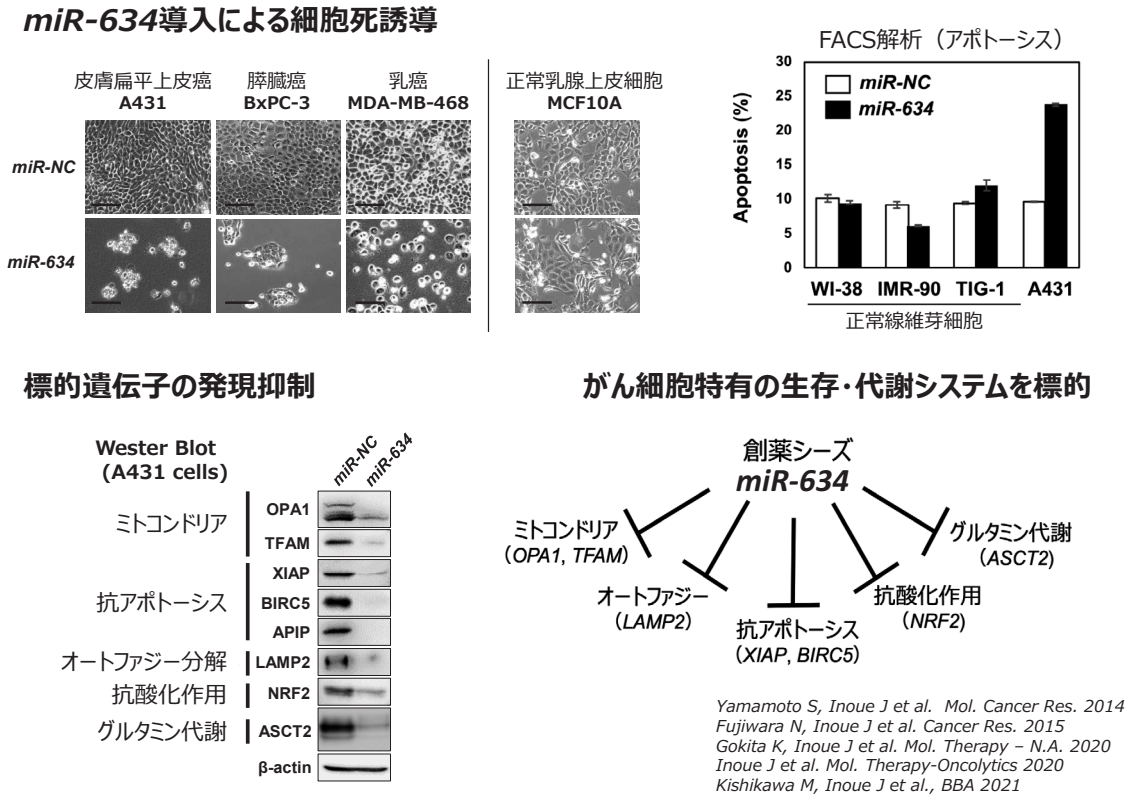
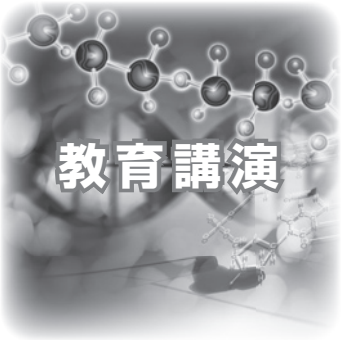


図6　創薬シーズとしての*miR*-634の同定

以上、本シンポジウムでは、ノックダウン型の核酸医薬を用いたがん治療薬開発の最新動向を御紹介頂いた。これらの核酸医薬モダリティは、新型コロナウイルス感染症のmRNAワクチンと同様に標的RNAの配列に基づいて設計を行うことから、開発候補品の構造決定や臨床試験に到達するまでのスピードが極めて早いという利点を持つ。また、開発のプラットフォームが一度完成すると、塩基配列を変えるだけで次々に新しい標的に対して治療薬を創出できるという利点がある。核酸医薬のこれらの優位性は、多様な遺伝子異常への対応が求められる今後のがんゲノム医療に適した特徴と捉えることができる。また、RNAを標的とする核酸医薬だけでなく、タンパク質を標的とするアプタマーやToll様受容体を刺激するオリゴ核酸（CpGオリゴ）もがん治療薬としての臨床開発が進んでおり、がんの克服に向け、実に多様な創薬戦略が可能である（文献）。本シンポジウムを契機に、がん領域における核酸医薬の開発がさらに活性化することを期待したい。

文献：

「がんに対する核酸医薬品の開発」
井上貴雄，柴田識人；がん分子標的治療，Vol.18，No.1，78-86 （2020）
（国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部のホームページの「研究業績」からダウンロード可能）



教育講演 1

TGF-βファミリーを標的としたがん治療戦略

モデレーター　宮澤　恵二（山梨大学大学院総合研究部（医学域）
生化学講座第2教室）
演　者　　宮園　浩平（東京大学大学院 医学系研究科 分子病理学）

TGF-β（transforming growth factor-β）は腫瘍に対して抑制・促進の二面性を持つ細胞増殖因子である。現在、TGF-βシグナルを標的として受容体キナーゼ阻害剤、リガンド中和抗体、受容体細胞外ドメインを利用したリガンドトラップ、アンチセンスヌクレオチド等の開発が進められている。本教育講演では、30年以上にわたってTGF-β研究の最前線に立って来られた宮園浩平先生から、TGF-βファミリーを標的としたがん治療法開発について、最近の動向を解説していただいた。

TGF-βの腫瘍促進的作用には上皮間葉移行（epithelial-mesenchymal transition, EMT）が関与すると考えられている。実際、EMT にともなって細胞運動性の亢進や幹細胞性・抗がん剤耐性の誘導がおこる。さらに最近、TGF-β処理によりEMTを誘導したがん細胞が、転移巣でマクロファージの活性化を介し、転移に適した微小環境を作り出していることも明らかにされた（Kubota, Miyazono et al., 2021）。すなわち、TGF-βは多様なメカニズムで転移のプロセスを促進していることが示唆される。

また、TGF-βは腫瘍組織内へのTリンパ球の侵入を抑制するなど、強い免疫抑制作用を持ち、これががん細胞の免疫逃避につながると考えられる。したがってTGF-βシグナルを標的にすれば抗腫瘍免疫の増強が期待されるが、特に免疫チェックポイント阻害薬との併用が注目されている。このような背景のもと、ここ数年でTGF-βを標的とした治療法が、ベンチャー企業からメガ・ファーマへと続々とライセンシングされている（表1）。

TGF-βは潜在型複合体として生合成・分泌され、局所で活性化されることが作用に必要である。したがって、通常の細胞増殖因子の場合に標的となるリガンドや受容体の他に、活性化装置も分子標的になる（図1）。Treg細胞の膜タンパク質GARPは潜在型TGF-βの活性化に関与しており、TGF-βの免疫抑制作用を解除する目的で、GARPをブロックする抗体が開発中である。一方、通常組織ではインテグリンが潜在型複合体のRGD配列と結合することにより、TGF-βを潜在型複合体から放出させて活性化する。これを阻害するためには抗αvβ8抗体が用いられる。

表1　TGF-β 標的療法は大きな注目を浴びている

TGF-β Tx Company	Licensing/ Acquiring Co	Inhibitors	Date	Deal Stage	Terms	Indication
Xoma	Novartis	MAb to TGF-β1/2	2015	Pre-clinical	$517M	Oncology
Argenx	AbbVie	MAb to GARP	2016	Pre-clinical	$685M	Oncology
Scholar Rock	Gilead	MAb to latent TGF-β1 (LAP)	2018	Pre-clinical	$1.5B	Oncology, Fibrosis
Tilos	Merck	MAb to latent TGF-β1 (LAP)	2019	Pre-clinical	$773M	Oncology
EMD Serono	GSK	TβRII ligand trap +anti-PD-L1	2019	Clinical/Ph II	$4.2B	Oncology
Forbius	BMS	TβRII ligand trap	2020	Phase I	Not disclosed	Oncology, Fibrosis

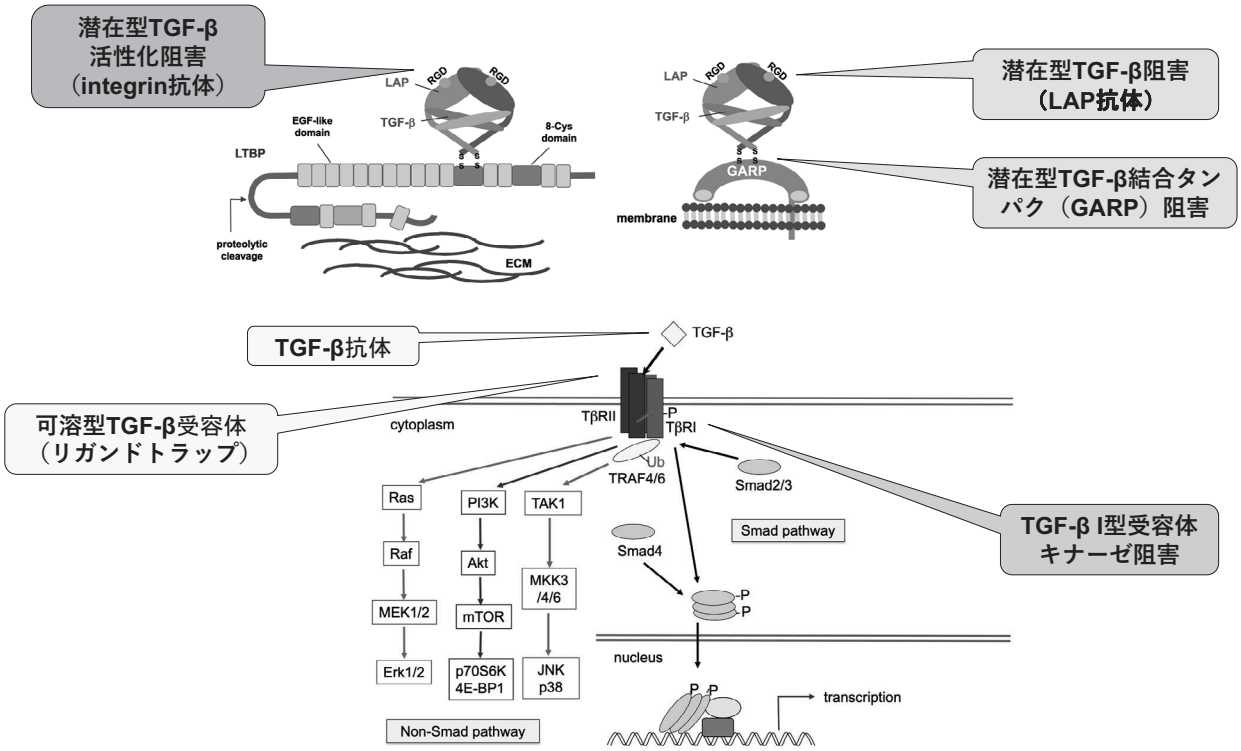
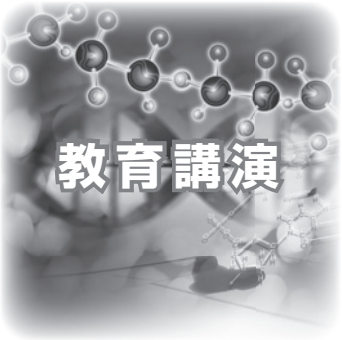


図1　潜在型 TGF-βの活性化から細胞内シグナル経路とその制御

哺乳類のTGF-βには、β1、β2、β3の3つのアイソフォームがあり、生体内での発現は時間的空間的に異なっている。in vitro実験ではTGF-βのアイソフォームによる作用の違いは見られないが、in vivoでの作用抑制を治療法として開発する上では、アイソフォームの違いにも留意する必要がある。現在までのところ、がんに対する治療法としてはβ1アイソフォームを標的にすることが適切と考えられる。一方、すべてのアイソフォームを同時に抑制すると心血管系への副作用が見られる。したがって、今後はアイソフォーム選択的な中和抗体やリガンドトラップが主要な治療ストラテジーになることが予想される。また、リガンドトラップは高機能化も可能である。一例として、免疫チェックポイント阻害剤との併用効果を狙って、anti-PDL1抗体とTGF-βRII受容体の細胞外ドメインを融合させた2機能性タンパク質（Bintrafusp alfa）が開発されている。

講演を通し、TGF-βの研究分野では厚みのある基礎的知見により、多様な治療ストラテジーの考案が可能になっていることが感じられた。また、国内の学会で話題にのぼることの少ない「潜在型TGF-βの活性化」や「アイソフォーム特異性」についての解説もあり、聴衆にとって非常に有用な内容であった。今後の治療法開発の進展に期待したい。



教育講演 2

保険診療で行われるがん遺伝子パネル検査とデータの利活用

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　　河野　隆志（国立がん研究センター
がんゲノム情報管理センター）

本教育講演では、2019年から保険診療が可能となった遺伝子パネル検査について、第一人者である国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター河野隆志先生から、その利活用についてご講演頂いた。

遺伝子パネル検査（がん遺伝子パネル検査）とは、1度に多数のがんにかかわる遺伝子の変異を調べる検査である。全国のがんゲノム医療中核拠点・拠点・連携病院で、標準治療がない固形がん患者又は局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者（終了が見込まれる者を含む)に対し、保険診療として行うことができる。

国立がんセンターが開発されたNCCオンコパネルでは 114遺伝子の変化を一度に検査ができる。その他、現在日本の保険診療で行われるがん遺伝子パネル検査として FoundationOne CDxとFoundationOne Liquid CDx（予定）がある。得られた遺伝子の情報は、がんゲノム情報管理センター（C-CAT）に集積され、見つかった変異に結びつく治療薬や国内臨床試験の情報などのC-CATの調査結果が各施設のエキスパートパネルに伝えられる。エキスパートパネルは、担当医、がん治療の専門医、臨床検査を担当する医師、検体を見極める病理医、ゲノムの専門家、臨床遺伝専門医や遺伝カウンセラーらで構成され、討議を重ね、解析結果の意義づけと、治療法の提案を担当医に行う。そして担当医から当該患者への説明や解析結果に基づく治療が行われる。がん遺伝子パネル検査による薬剤到達率は、おおよそ7-13%と報告されている。令和3年度、C-CATに蓄積された情報は、利活用検索ポータルを通じて、がんゲノム医療病院・アカデミア・企業などが契約の上、利用できるようになる予定である。遺伝子パネル検査の結果は、母の子宮頚がんが出産時に子供の肺に移行したことが新たに発見されるなど（Arakawa et al, *NEJM*, 2021）、新たな医学の発見にも役立つことも紹介された。

さらに今後の展望として、全ゲノムシークエンスによる検査の高精度化、その推進に向けた体制整備についてお話頂いた。河野先生のご講演によって、がん遺伝子パネル検査とデータの利活用が、がん治療やがん分子標的薬の開発に重要となってくることがよく理解できた。

教育講演 3

製薬企業における創薬研究とキャリアディベロップメント

モデレーター　川谷　誠（理化学研究所環境資源科学研究センター）
演　者　大和　隆志（エーザイ株式会社 オンコロジービジネスグループ）

創薬モダリティの選択肢が着々と広がる中、今後の医薬品開発とそれにかかわる人材のキャリア形成は重要な課題である。エーザイ株式会社の大和隆志博士はこれまで、E7070（Indisulam）やプラジエノライド、エリブリン、レンバチニブの研究、開発に携わってきた。その経験から、画期的な新薬を開発するためには、「こんな薬があったらいいな」と思い描き、自由な発想で独自性ある研究を行うことが大事だ。そして、それを実直に取り組むことが自ずと望むキャリアの実現につながる、と述べた。

E7070はDCAF15とCAPERαのモレキュラーグルーとして作用する。E7070はセルベース探索でヒットしたスルホンアミド化合物である。がん細胞にG1期停止を誘導し優れた抗腫瘍効果を発揮するが、作用機構は長らく不明だった。そして、20年以上の月日を経てついに標的が明らかになる。すなわち、E7070やその類縁体E7820は、CUL4ユビキチンリガーゼ複合体の基質認識タンパク質であるDCAF15に結合し、スプライシング因子であるCAPERαをリクルートして選択的に分解誘導するモレキュラーグルーであった（図1）。

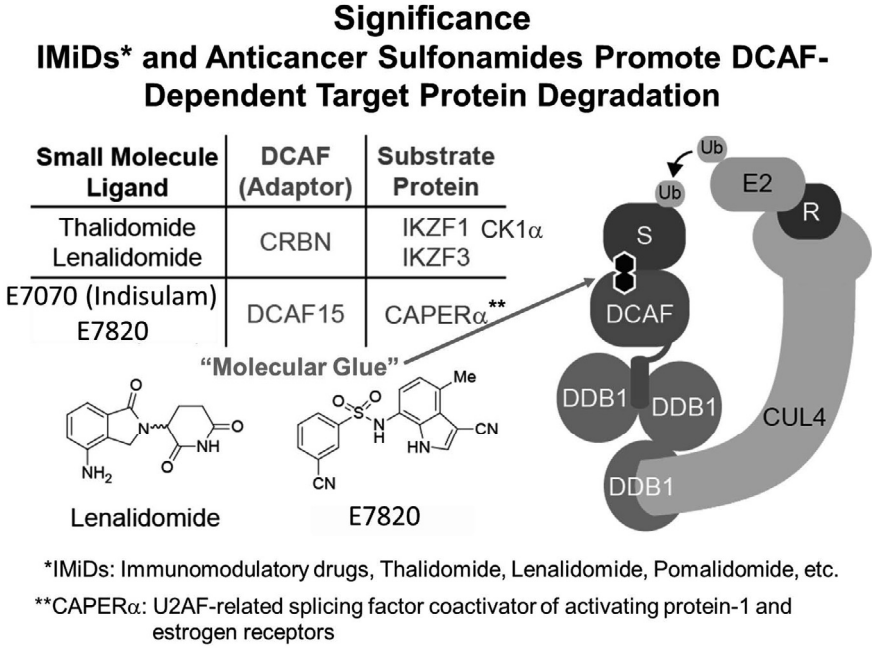


図1

プラジエノライドはスプライシング因子SF3bを標的にする。プラジエノライド類はVEGFシグナルを評価するセルベース探索でヒットした天然由来12員環マクロライド化合物である。顕著な抗腫瘍活性を有し、既存の抗がん剤とは異なる作用を示した。プラジエノライドプローブを用いた結合タンパク質のアフィニティ精製により、本化合物はスプライシング因子のSF3bサブユニットに存在するSAP130に結合することが明らかとなった。E7070と合わせてこれらの新しいスプライシングモジュレーターは臨床開発が進行中だ。

エリブリンはがん微小環境で免疫調節作用を示す可能性がある。エリブリンは海洋生物クロイソカイメンから抽出されたハリコンドリン類の合成類縁化合物で、微小管へのユニークな作用機序を有する抗がん剤である。最近の研究から、本化合物はがん微小環境で多様な作用を示すことが明らかになり、腫瘍免疫を含めた免疫調節作用があることが示唆された。今後ターゲットやメカニズムが明らかになれば、新たな創薬につながることが期待される。

レンバチニブは他のチロシンキナーゼ阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬との併用で優れた効果を示す。マルチキナーゼ阻害薬のレンバチニブは、VEGFRやFGFRに素早くかつ持続的に結合するユニークな結合様式を有する。最近の臨床試験において、エベロリムス（mTOR阻害剤）やペムブロリズムマブ（抗PD-1抗体）との併用療法で高い有効性が示された。

最後に、大和博士は探索研究時代や臨床開発時代のこのような経験を通して、理想の薬を思い描き独自性の高い研究を真剣に取り組むことが、画期的な薬剤の開発、ひいては自身のキャリア形成につながるだろう、と伝えた。質疑応答では、視聴者から「先生の講演でいつも勇気をもらっています」とコメントがあった。大和博士の創薬に対する情熱が伝わる教育講演だった。

RS教育講演 1

モデレーター　照井　康仁（埼玉医科大学 血液内科）
三森　功士（九州大学病院別府病院 外科）

RS1-1 コンパニオン診断薬の現状と今後の展望

国立医薬品食品衛生研究所　遺伝子医薬部
築茂由則先生

がん分子標的薬開発の進展とともに、それらの治療効果を投与前に予測・判定するためのコンパニオン診断薬の同時開発が求められるようになってきた。築茂先生から、コンパニオン診断薬登場までの背景について概説するとともに、現在最も開発が進んでいる肺がんを例として、承認品目の検出原理や判定基準の解説、単一検査とマルチプレックス検査のメリット、デメリット、また規制的観点からの課題について紹介され、わかりやすくご解説いただいた。さらに最近のトピックとして、新型コロナウイルス蔓延に伴い国内で緊急使用許可を受けたCOVID-19診断用核酸増幅検査薬（28品目）の一斉評価試験についての紹介があった。

No.	コンパニオン診断薬	変異検出方法	検査項目	対象疾患	対応する治療薬	標的分子
1	VYSIS ALK Break Apart FISH Probe Kit	ISH	ALK融合遺伝子	非小細胞肺がん	クリゾチニブ、アレクチニブ、ブリグチニブ	ALK
2	ポテリジオテストFCM	FCM	CCR4タンパク	成人T細胞白血病リンパ腫	モガムリズマブ	CCR4
3	ポテリジオテストIHC	IHC	CCR4タンパク	成人T細胞白血病リンパ腫	モガムリズマブ	CCR4
4	therascreen EGFR変異検出キットRGQ「キアゲン」	PCR	EGFR遺伝子変異	非小細胞肺がん	ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、ダコミチニブ	EGFR
5	コバスEGFR 変異検出キット v2.0(組織、血漿)	PCR	EGFR遺伝子変異	非小細胞肺がん	ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ダコミチニブ（組織のみ）	EGFR
6	ヒストファイン ALK iAEP キット	IHC	ALK融合タンパク	非小細胞肺がん	クリゾチニブ、アレクチニブ	ALK
7	コバスBRAF V600 変異検出キット	PCR	BRAF遺伝子変異	悪性黒色腫	ベムラフェニブ	BRAF
8	THxID BRAF Kit	PCR	BRAF遺伝子変異	悪性黒色腫	エンコラフェニブ＋ビニメチニブ、トラメチニブ＋ダブラフェニブ	BRAF, MEK
9	PD-L1 IHC 22C3 pharmDx	IHC	PD-L1タンパク	非小細胞肺がん、食道がん、頭頸部がん	ペンブロリズマブ	PD-1
10	OncoGuide AmoyDx ROS1融合遺伝子検出キット	PCR	ROS1融合遺伝子	非小細胞肺がん	クリゾチニブ	ROS1
11	ベンタナ　OptiView　ALK (D5F3)	IHC	ALK融合タンパク	非小細胞肺がん	クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ	ALK
12	MEBGEN RASKET-B キット	PCR	KRAS, NRAS, BRAF遺伝子変異	結腸・直腸がん	セツキシマブ、パニツマブ、エンコラフェニブ＋ビニメチニブ、化学療法	EGFR
13	BRACAnalysis 診断システム	サンガーシークエンス、PCR	BRCA1/2遺伝子変異	乳がん、卵巣がん、前立腺がん、膵がん	オラパリブ	PARP
14	MSI検査キット(FALCO)	PCR/電気泳動	マイクロサテライト不安定性	固形がん	ペンブロリズマブ	PD-1
				結腸・直腸がん	ニボルマブ	PD-1
15	リューコストラットCDx　FLT3変異検査	PCR/電気泳動	FLT3遺伝子変異	急性骨髄性白血病	ギリテリチニブ、キザルチニブ	FLT3
16	オンコマイン　Dx Target Test　マルチCDxシステム	NGS	EGFR遺伝子変異	非小細胞肺がん	ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、オシメルチニブ	EGFR
			ALK融合遺伝子	非小細胞肺がん	クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ	ALK
			ROS1融合遺伝子	非小細胞肺がん	クリゾチニブ、エヌトレクチニブ	ROS1
			BRAF遺伝子変異	非小細胞肺がん	ダブラフェニブ＋トラメチニブ	BRAF, MEK
17	Foundation CDx　がんゲノムプロファイル	NGS	EGFR遺伝子変異	非小細胞肺がん	ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、オシメルチニブ	EGFR
			ALK融合遺伝子	非小細胞肺がん	クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ	ALK
			ROS1融合遺伝子	非小細胞肺がん	エヌトレクチニブ	ROS1
			MET遺伝子エクソン14スキッピング変異	非小細胞肺がん	カプマチニブ	MET
			BRAF遺伝子変異	悪性黒色腫	ベムラフェニブ、ダブラフェニブ＋トラメチニブ	BRAF, MEK
			ERBB2遺伝子増幅	乳がん	トラスツズマブ、ペルツズマブ、アド-トラスツズマブ-エムタンシン	HER2
			KRAS, NRAS遺伝子変異	結腸・直腸がん	セツキシマブ、パニツマブ	EGFR
			BRCA1/2遺伝子変異	膵臓がん	オラパリブ	PARP
			FGFR2融合遺伝子	胆道がん	ペミガチニブ	FGFR2
			NTRK1/2/3融合遺伝子	固形がん	エヌトレクチニブ、ラロトレクチニブ	NTRK
18	OncoBEAM RAS CRCキット	PCR	KRAS, NRAS遺伝子変異	結腸・直腸がん	パニツマブ	EGFR
19	ベンタナOptiView PD-L1(SP142)	IHC	PD-L1タンパク	非小細胞肺がん、乳がん	アテゾリズマブ	PD-L1
20	ArcherMETコンパニオン診断システム	NGS	MET遺伝子エクソン14スキッピング変異	非小細胞肺がん	テポチニブ	MET
21	MEBCDX AAV9 テスト	ELISA	抗AAV9抗体	脊髄性筋萎縮症	オナセムノゲン アベパルボベク	SMN
22	EGFRリキッド遺伝子解析ソフトウェア(組織、血漿)	NGS	EGFR遺伝子変異	非小細胞肺がん	ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ	EGFR
23	therascreen BRAF V600E変異検出キットRGQ「キアゲン」	PCR	BRAF遺伝子変異	結腸・直腸がん	エンコラフェニブ、エンコラフェニブ＋ビニメチニブ	BRAF, MEK
24	myChoice診断システム	NGS	相同組換え欠損、BRCA1/2遺伝子変異	膵臓がん	ニラパリブ、オラパリブ	PARP

本邦で承認されたコンパニオン診断薬等（2021年3月時点）

承認済みコンパニオン診断薬とコンパニオン診断システム

RS1-2　核酸医薬開発の現状と安全性確保に向けた取り組み

国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部
井上貴雄先生

近年、アンチセンスやsiRNAに代表される核酸医薬品の開発が大きく進展しており、遺伝性疾患や難治性疾患に対する新しいモダリティとして注目を集めている。核酸医薬品はオリゴ核酸で構成され、RNAに作用するという点で新規の医薬品であり、したがって、毒性の「予測・評価」あるいは「低減・回避」の観点においても、これまでにない特有の考慮事項が存在する。井上先生の講演では、核酸医薬品の基本的性質、作用機序、優位性、開発動向等を概説するとともに、核酸医薬品の安全性評価の考え方、オフターゲット効果の評価手法（手順）の整備、ならびに肝毒性低減の手法（修飾核酸の導入、配列に最適化）について紹介され、将来的な展望と大いなる期待も含めてわかりやすくご解説いただいた。

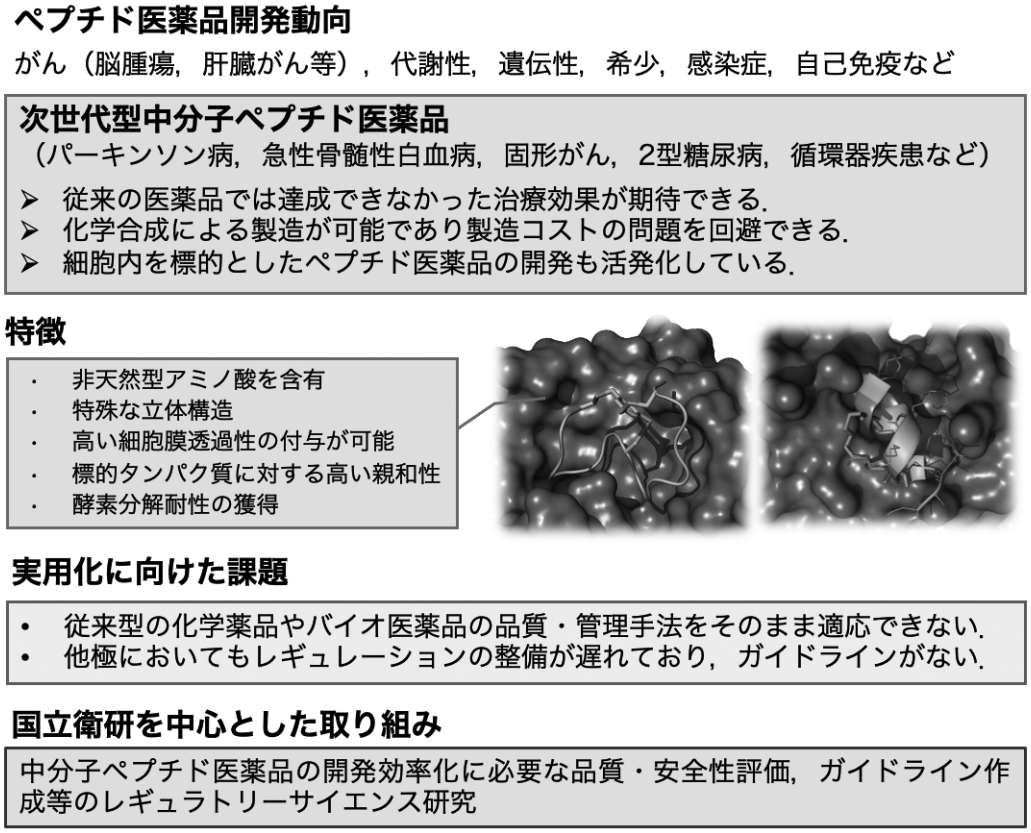
核酸医薬品の開発状況（既承認品目：2021年4月時点）

商品名	一般名	分類	化学修飾等	DDS等	承認国/年	標的	適応	投与
Vitravene	fomivirsen	アンチセンス	PS-oligo	Naked	US 1998 EU 1999	CMV IE2 mRNA	CMV性網膜炎 （AIDS患者）	硝子体内
Macugen	pegaptanib	アプタマー	2'-OMe, 2'-F	Naked (PEG-conjugate)	US 2004 EU 2006 JP 2008	VEGF165 （タンパク質）	滲出型 加齢黄斑変性症	硝子体内
Kynamro	mipomersen	アンチセンス	PS-oligo 2'-MOE	Naked	US 2013	ApoB-100 mRNA	ホモ接合型家族性 高コレステロール血症	皮下
Exondys 51	eteplirsen	アンチセンス	モルフォリノ核酸	Naked	US 2016	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	静脈内
Spinraza	nusinersen	アンチセンス	PS-oligo 2'-MOE	Naked	US 2016 EU 2017 JP 2017	SMN2 pre-mRNA	脊髄性筋萎縮症	髄腔内
HEPLISAV-B	― (CpG1018)	CpGオリゴ	PS-oligo	Naked	US 2017	TLR9 （タンパク質）	B型肝炎 （予防）	筋肉内
Tegsedi	inotersen	アンチセンス	PS-oligo 2'-MOE	Naked	US 2018 EU 2018	TTR mRNA	遺伝性ATTR アミロイドーシス	皮下
Onpattro	patisiran	siRNA	2'-OMe	LNP	US 2018 EU 2018 JP 2019	TTR mRNA	遺伝性ATTR アミロイドーシス	静脈内
Waylivra	volanesorsen	アンチセンス	PS-oligo 2'-MOE	Naked	EU 2019	ApoCIII mRNA	家族性 高カイロミクロン血症	皮下
Givlaari	givosiran	siRNA	PS (partial) 2'-OMe, 2'-F	Naked (GalNAc-conjugate)	US 2019 EU 2020 JP 2019	ALAS1 mRNA	急性肝性 ポルフィリン症	皮下
Vyondys 53	golodirsen	アンチセンス	モルフォリノ核酸	Naked	US 2019	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	静脈内
Viltepso	viltolarsen	アンチセンス	モルフォリノ核酸	Naked	JP 2020 US 2020	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	静脈内
Oxlumo	lumasiran	siRNA	PS (partial) 2'-OMe, 2'-F	Naked (GalNAc-conjugate)	US 2020 EU 2020	HAO mRNA	原発性 高シュウ酸尿症Ⅰ型	皮下
Leqvio	inclisiran	siRNA	PS (partial) 2'-OMe, 2'-F	Naked (GalNAc-conjugate)	EU 2020	PCSK9 mRNA	高コレステロール血症 混合型脂質異常症	皮下
Amondys 45	casimersen	アンチセンス	モルフォリノ核酸	Naked	US 2021	Dystrophin pre-mRNA	デュシェンヌ型 筋ジストロフィー	静脈内

RS1-3 低分子・中分子医薬品開発効率化に資するレギュラトリーサイエンス研究

国立医薬品食品衛生研究所　有機化学部
出水庸介先生

出水先生は、様々な非天然型アミノ酸を天然型ペプチドに組み込み、特異的な立体構造を形成する次世代型の中分子ペプチド医薬品に関して、低分子医薬品とバイオ医薬品の長所を併せ持つことから、「がん」をはじめとしたアンメットメディカルニーズを満たす医薬品モダリティとして期待されていることをご説明いただいた。また、ペプチド医薬品の抱える課題にも言及された。さらに現在、中分子ペプチド医薬品の開発企業はICHガイドラインの適切な部分を参照しながら開発を進めており、その実用化を加速するためには、科学的知見に基づいた、品質、有効性、安全性を適正に評価できるガイドラインを整備することが重要であることを熱く語られた。

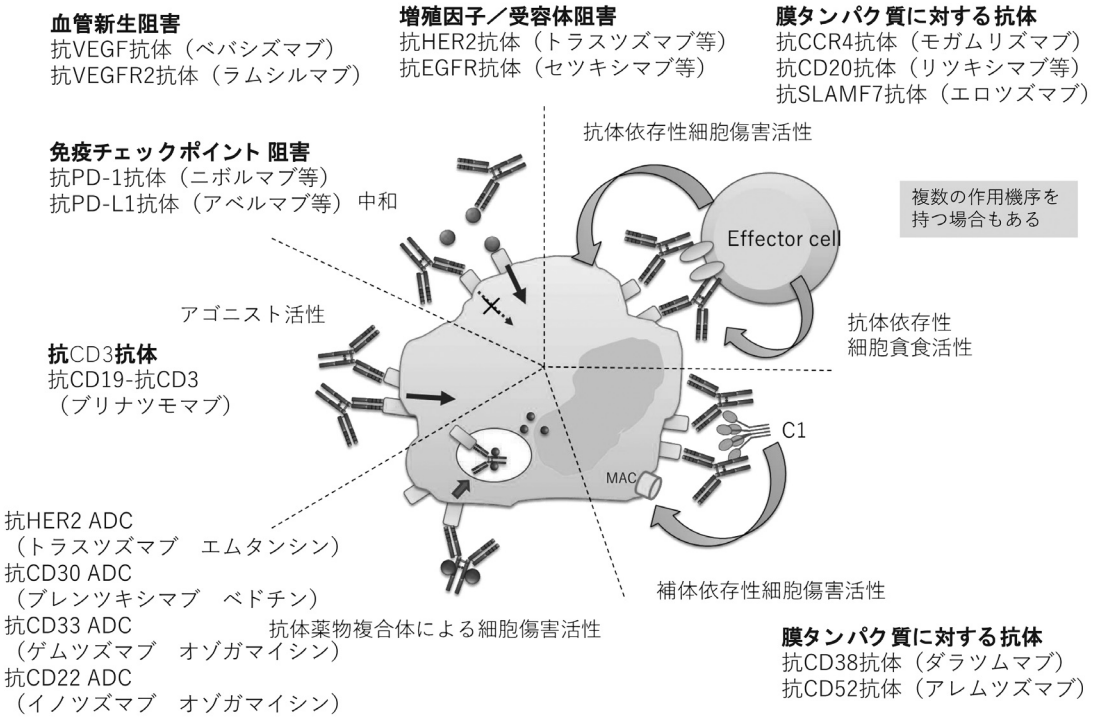


中分子ペプチド医薬品の開発動向と実用化に向けた課題と取り組み

RS1-4 抗体医薬品に関するレギュラトリーサイエンス

国立医薬品食品衛生研究所　生物薬品部
石井明子先生

石井先生は抗体医薬品の規制上の考え方と次世代の品質安全性確保の課題についてのご講演であった。まず最初にがん治療に用いられる抗体医薬品の作用機序は図の様に多岐に渡っていることをご説明いただいた。また抗体医薬品の品質及び非臨床安全性評価に関する規制上の基本的な考え方はバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品に関するICHガイドラインにより整備されていることもご教示いただいた。さらに抗体医薬品は各製品に共通の骨格構造を持つことから製造にはプラットフォーム化された技術が適用可能であり、クオリティ・バイ・デザインによる管理戦略構築のケーススタディ等が先駆的に行われていることをご紹介いただいた。



がん治療に用いられる抗体医薬品の作用機構と代表的製品

RS教育講演 2

モデレーター　矢守　隆夫（帝京大学 臨床研究センター）
藤田　直也（(公財）がん研究会 がん化学療法センター）

学術的研究によって見出されたシーズを医療製品として実用化するためには、薬機法に基づき薬事承認を得ることが必須である。薬事承認とは、厚生労働大臣が医薬品・医療機器・化粧品などの製造・販売を認めることである。薬事承認の申請を受けて、医薬品医療機器総合機構（PMDA）が当該医療製品の有効性、安全性、品質を審査し、薬事・食品衛生審議会の答申を経て、厚生労働大臣が承認する。このように医薬品等の実用化に向けては従うべき規制というハードルがある。しかしながら、アカデミアにおいては規制に関して必ずしもよく理解されておらず、それが研究成果の実用化を阻む死の谷の一要素となっている。薬事規制は、医療製品の開発を阻害するものではなく、よく理解されることによってむしろ開発を促進するものである。一方、規制当局である厚生労働省・PMDAも医療分野の進歩に対応し、レギュラトリーサイエンスの観点から規制の基準を科学的合理性に基づいて新たに定め、あるいは修正することが求められている。以上の背景に基づき、本RS教育講演2は本学会会員に薬事規制およびレギュラトリーサイエンスについての理解を深めていただく目的で企画され、この分野の第一線で活躍しておられる（独）医薬品医療機器総合機構の清原宏眞先生、国立医薬品食品衛生研究所の佐藤陽治先生、金沢工業大学の山口照英先生、（独）医薬品医療機器総合機構の笛木修先生に、ご自身の専門的な立場からレギュラトリーサイエンスの現状について概説いただいた。

1番目の演者は、PMDA新薬審査第5部部長の清原宏眞先生で、PMDAにおける抗がん剤の承認審査の人頭指揮を取られている立場から、「厚生労働省およびPMDAにおけるがん医療推進に資する取り組み」について下記の四つのトピックをあげ講演された。以下要約する。1）がん治療状況の概要：平成18年に成立したがん対策基本法のもとでがん対策推進基本計画が第1期から第3期（平成30年）まで実施され、その成果としてがん医療の進歩と均てん化が進み、治療可能ながんが増えたといえる。しかし、難治性のがんがまだ残されており、それらに有効な新薬の開発が待たれている。2）薬機法改正（図1）：薬事法は、2014年に改正され、名称も薬機法と改名された。その後2019年に薬機法の改正が行われた（https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000179749_00001.html）。この改正のポイントは、PMDAが行なってきた先進的取り組みであるところの「先駆け審査指定制度」ならびに「条件付き早期承認制度」が法制化されたことである。これによって医薬品、医療機器等の承認が加速され、医療現場への提供がより迅速になされることが期待される。3）抗悪臨床評価ガイドライン改定（図2）：抗悪臨床評価ガイドラインが去る3月に15年ぶりに改定された（https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T210401I0060.pdf）。いくつか注目すべき変更として、まず、第Ⅰ相試験における患者管理について、従来は原則入院での管理が求められていたが、緊急対応可能な環境下での管理が求められることになったことがあげられた。また、免疫チェックポイント阻害薬の特性に応じた記載

薬機法改正（令和元年法律63号）の概要

改正の趣旨

国民のニーズに応える優れた医薬品、医療機器等**をより安全・迅速・効率的に提供**するとともに、住み慣れた地域で患者が安心して医薬品を使うことができる環境を整備するため、制度の見直しを行う。

改正の概要

1．医薬品、医療機器等をより安全・迅速・効率的に提供するための開発から市販後までの制度改善

(1)「先駆け審査指定制度※」の法制化、小児の用法用量設定といった特定用途医薬品等への優先審査等
※先駆け審査指定制度 … 世界に先駆けて開発され早期の治験段階で著明な有効性が見込まれる医薬品等を指定し、優先審査等の対象とする仕組み
(2)「条件付き早期承認制度※」の法制化
※条件付き早期承認制度 … 患者数が少ない等により治験に長期間を要する医薬品等を、一定の有効性・安全性を前提に、条件付きで早期に承認する仕組み
(3) 最終的な製品の有効性、安全性に影響を及ぼさない医薬品等の製造方法等の変更について、事前に厚生労働大臣が確認した計画に沿って変更する場合に、承認制から届出制に見直し
(4) 継続的な改善・改良が行われる医療機器の特性やＡＩ等による技術革新等に適切に対応する医療機器の承認制度の導入
(5) 適正使用の最新情報を医療現場に速やかに提供するため、添付文書の電子的な方法による提供の原則化
(6) トレーサビリティ向上のため、医薬品等の包装等へのバーコード等の表示の義務付け　等

2．住み慣れた地域で患者が安心して医薬品を使うことができるようにするための薬剤師・薬局のあり方の見直し

(1) 薬剤師が、調剤時に限らず、必要に応じて患者の薬剤の使用状況の把握や服薬指導を行う義務
薬局薬剤師が、患者の薬剤の使用に関する情報を他医療提供施設の医師等に提供する努力義務
} **を法制化**
(2) 患者自身が自分に適した薬局を選択できるよう、機能別の薬局※の知事認定制度（名称独占）を導入
※①入退院時や在宅医療に他医療提供施設と連携して対応できる薬局（地域連携薬局）
②がん等の専門的な薬学管理に他医療提供施設と連携して対応できる薬局（専門医療機関連携薬局）
(3) 服薬指導について、対面義務の例外として、一定のルールの下で、テレビ電話等による服薬指導を規定　等

3．信頼確保のための法令遵守体制等の整備

(1) 許可等業者に対する法令遵守体制の整備（業務監督体制の整備、経営陣と現場責任者の責任の明確化等）の義務付け
(2) 虚偽・誇大広告による医薬品等の販売に対する課徴金制度の創設
(3) 国内未承認の医薬品等の輸入に係る確認制度（薬監証明制度）の法制化、麻薬取締官等による捜査対象化
(4) 医薬品として用いる覚せい剤原料について、医薬品として用いる麻薬と同様、自己の治療目的の携行輸入等の許可制度を導入　等

4．その他

(1) 医薬品等の安全性の確保や危害の発生防止等に関する施策の実施状況を評価・監視する医薬品等行政評価・監視委員会の設置
(2) 科学技術の発展等を踏まえた採血の制限の緩和　等

施行期日

公布の日から起算して１年を超えない範囲内において政令で定める日（ただし、１.(3)(5)、２.(2)及び３.(1)(2)については公布の日から起算して２年を超えない範囲内において政令で定める日、１.(6)については公布の日から起算して３年を超えない範囲内において政令で定める日）

1

図1

抗悪性腫瘍薬の臨床評価ガイドライン（2）

- 2006年以来、15年ぶりの改定
- 要点：近年の抗悪性腫瘍薬の開発・審査を巡る状況の変化を踏まえて見直し
  - 第Ⅰ相試験では原則入院での患者管理が求められていたが、治験環境の整備を踏まえ、緊急対応可能な環境下での患者管理に変更
  - 免疫チェックポイント阻害薬の特性に応じた記載を追記
  - がん遺伝子検査に基づいた希少なサブタイプを対象とした分子標的薬の特性に応じた記載を追記

図2

2

が追記されたこと、さらに、がん遺伝子検査に基づいた希少なサブタイプを対象とした分子標的薬の特性に応じた記載も追記されたことがあげられた。いずれも最近の医薬品の開発と審査の現状を踏まえた改訂とのことだった。4）リアルワールドデータ（RWD）活用： PMDA は、2018 年にレギュラトリーサイエンスセンターを設置しレギュラトリーサイエンスの振興につとめてきており、RWD の活用はその一環であり、レジストリに関する新たな相談枠を設置して、レジストリーの作成と活用に関する相談を実施しているとのことである、（https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0101.html）。また、RWD を活用した医薬品・医療機器開発に資するガイドライン作成も進めているとのことだった。以上、清原先生から、抗がん剤開発および規制について最新動向を非常に詳しく伺うかがうことができた。

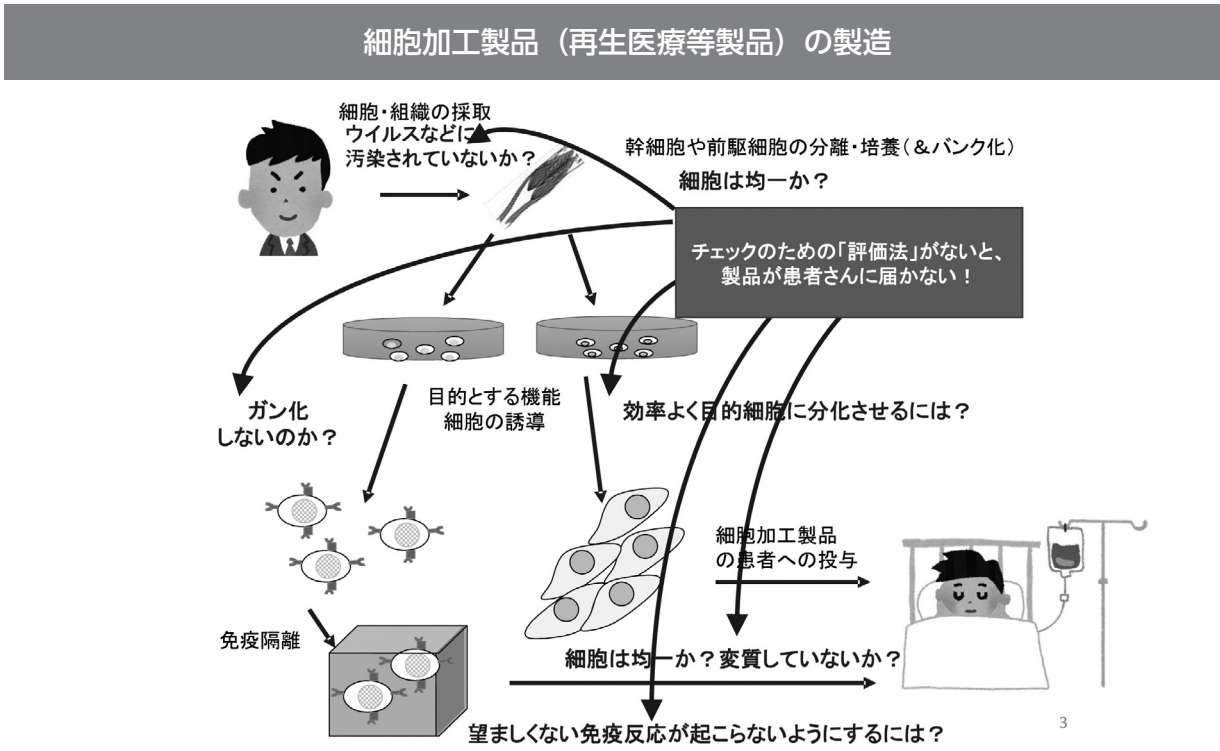


図3

2番目の演者は、国立医薬品食品衛生研究所の再生・細胞医療製品部部長の佐藤陽治先生に登壇いただいた。佐藤先生は、再生医療、細胞医療に関する種々のガイドライン作成に関与され、この分野のレギュラトリーサイエンスのエキスパートとして国内外で活躍されている。その立場から、新規モダリティとしての細胞加工製品の品質・安全性試験法の開発について講演していただいた。冒頭にレギュラトリーサイエンスとは、医療製品の安全性、有効性、品質、性能を評価するための新しい手段、標準、手法を開発する科学である、と説明された上で、細胞加工製品は低分子医薬品と異なり新しいモダリティであるため、その品質・安全性を評価するための確立した試験法がない、したがって、細胞加工製品の特性を踏まえ、その品質・安全性を評価する目的にかなった評価法を探す・作ることが必要であると強調された（図3）。この講演では、細胞加工製品の品質・安全性上の重大なハザードとして造腫瘍性に焦点があてられた。造腫瘍性の要因となるES・iPS細胞の混入・残存や悪性形質転換細胞の混入を高感度で検出するべく佐藤先生らにより開発された非臨床試験法が細胞レベルから動物レベルまで具体的に紹介された。その成果の多くははすでにガイドラインとして公表されている（https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T190705I0010.pdf）。さらに佐藤先生は、新たに開発した試験法はその能力と限界を見極めて使うことが重要であり、また、開発した試験法が有用であれば国際会議等を通じてグローバルにその活用の標準化をはかるべきであると述べられた（図4）。

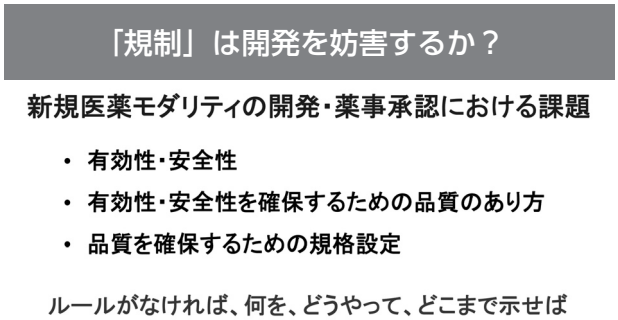


図4

3番目の演者は、金沢工業大学の山口照英先生で、「腫瘍溶解性ウイルスをめぐる課題―品質と安全性」という演題で講演いただいた。腫瘍溶解性ウイルス（OV）は、正常細胞内では増殖できずに標的とする癌細胞内で選択的に増殖可能な制限増殖型ウイルスであり、これまでに、野生型ウイルス・弱毒変異株・遺伝子組み換え株などに加え、免疫活性化を促進するようなGM-CSFやIL-12を付加したようなArmed OVと呼ばれるものや、プロドラッグの改変酵素遺伝子を組み込んだものなど多様な腫瘍溶解性ウイルス（OV）が開発されている現状が報告された。FDAではメラノーマを対象に2015年11月にT-VEC（talimogene laherparepvec）が承認されていたが、その際に、OVは直接的な腫瘍溶解に加えて腫瘍溶解に伴う宿主免疫系の活性化（bystander effect）が抗腫瘍効果に重要であることが示されていて、OVの抗腫瘍効果が免疫チェックポイント阻害剤と同様に遅延型の有効性が認められることも最初に紹介されていた（図5）。OVの品質評価においては、野生型や弱毒型では非均一性の問題が、組換えOVではコドンの最適化が行われていないとゲノム解析で恒常性が確認できないとか、搭載遺伝子の特徴に応じた品質評価が必要など、個別対応が必要な場合もある点を紹介された。さらに、生物活性評価においては、増殖能が高い正常細胞への影響などを確認するために腫瘍細胞を含めた種々の細胞パネル試験で検証はするが、bystander effectがvitroでは見れないなど必ずしも生体内での効果とは一致しないなどの難しさが紹介された。動物モデルでの安全性試験においても、種特異性の問題から評価が難しいOVがあることや、GLP試験の実施自体が困難である場合もあることが紹介された。講演が行われた週の月曜日には遺伝子組換HSV-1のデリタクト注が再生医療製品部会において条件付きではあるが日本初のOVとして承認されるなど、現在はOVに対して非常に注目が集まっている。その注目点の1つとしては、承認条件の1つでもあるカルタヘナ法の第一種使用規定の順守である。山口先生もOVの体外排出に伴う第三者への伝搬防止に向けた対応の重要性を最後に指摘されていたが、このカルタヘナ法の第一種使用規定の認可を得る難しさは、今後のOVの開発においても高いハードルになる可能性があると考えられた。

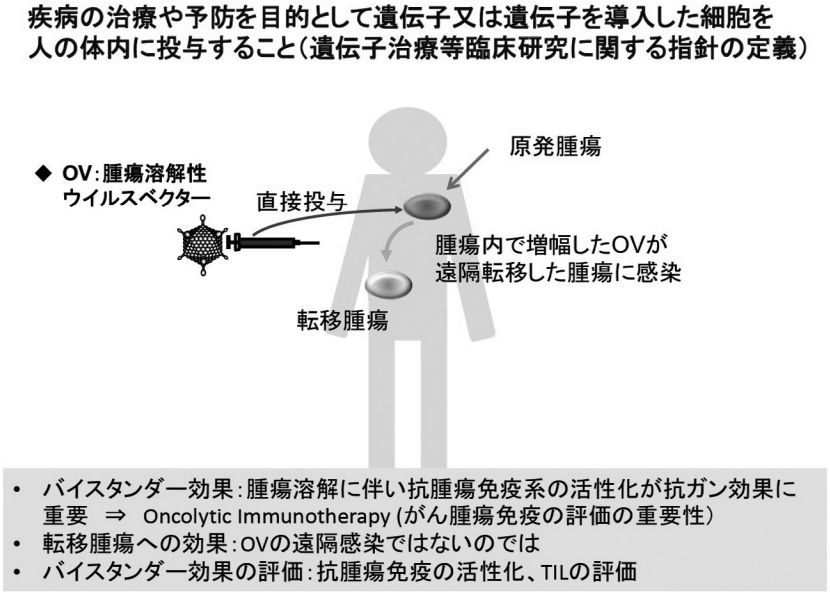


図5　腫瘍溶解性ウイルスの作用機構

4番目の演者は、（独）医薬品医療機器総合機構の笛木修先生で、「抗がん剤の非臨床安全性評価」という演題で講演いただいた。笛木先生からは、ICH S9ガイドライン（抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性評価に関するガイドライン）について、その概説と注意するポイントが紹介された。ICHとは、日米欧の医薬品規制当局と業界団体が集まって発足させた医薬品規制調和国際会議（*International* Council for *Harmonisation* of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）の略称であり、各地域の医薬品承認審査の基準の合理化・標準化を目指して様々なガイドラインを発出している会議体のことである。ICH-S9の目的は、抗悪性治療薬の開発を加速させるために如何に非臨床試験をデザインし、そのことによって抗悪性治療薬の不必要な副作用から患者を守るとともに動物を用いた安全性試験実施における3R（使用動物数の削減・Reduction、代替法の利用・Replacement、苦痛低減・Refinement）を促進することである。ICH-S9ガイドラインでは、重篤かつ致死性の悪性腫瘍を有する患者の治療を目的とした低分子医薬品及びバイオ医薬品について、初回臨床試験前に実施すべき非臨床試験である薬効薬理試験、安全性薬理試験、薬物動態試験、一般毒性試験などについて記載されている。ICH-S9ガイドラインには、必要でないと明記された試験なども載っており、迅速な抗悪性腫瘍薬の開発に役に立つことが紹介された。特に、ICH-S9ガイドラインはあくまでもガイドラインであり、絶対的なものではないこと、そのため、PMDAとの相談を実施することで別のアプローチが可能になることなどが強調されていたことが印象的であった（図6）。

以上の4名のレギュラトリーサイエンスのエキスパートの先生方の講演を拝聴し、創薬シーズの実用化を目指す場合にはレギュラトリーサイエンスを理解して研究を進める必要があることを痛感した。本学会において、創薬シーズの実用化は間違いなく重要なミッションであるので、今後もレギュラトリーサイエンスに接する機会を持つのは良いことと考える。

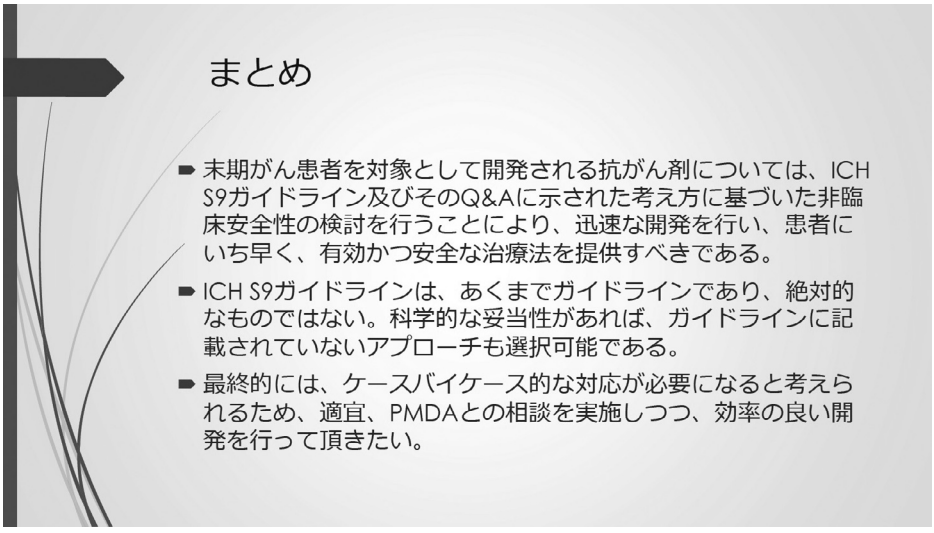


図6

ワークショップ 1
新規分子標的

モデレーター　宮寺　和孝（大鵬薬品工業株式会社 研究本部）
片山　和浩（日本大学薬学部 分子標的治療学研究室）
園下　将大（北海道大学 遺伝子病制御研究所
がん制御学分野）

がん治療薬の開発においては、治療標的の同定やその阻害モダリティの創出は極めて大きな意義を持つ。本セッションでは、9名の先生方がこれらの各分野の最新の知見を発表した。

まず慶應義塾大学の加藤優先生は、エピジェネティック阻害剤によるSide population（SP）細胞の形質の抑制について発表した。SP細胞はがん幹細胞性を示すことが知られており、新規治療法開発の重要な標的となっている。加藤先生は非小細胞肺がん細胞などを使用し、BET阻害剤とやHDAC阻害剤の組み合わせがSP細胞の割合を著明に低下させることを見出した。今後これらのエピジェネティクス関連因子を標的とする効果的な治療薬の開発が期待される。

微生物化学研究所の渥美園子先生は、乳がん細胞のスフェロイド形成を抑制する化合物としてErtredinを同定し、ErtredinがE3モジュレーターとしてヒストンH2AとH2Bのユビキチン化を促すことを見出した。今後ErtredinがH2AやH2Bの細胞内局在や各種のユビキチンリガーゼに与える影響を詳細に解析することで、効果的な薬物の創出につながる可能性がある。

新潟大学の齋藤憲先生からは、p14ペプチドの創薬展開について発表があった。齋藤先生は、がん抑制遺伝子p14のC末端側の12アミノ酸残基（p14MIS）ががん細胞の増殖を抑制することを見出した。p14MISはミトコンドリアの膜電位調節に関与するMT-CO1に結合して膜電位を低下させ、活性酸素を誘導した。齋藤先生は神経膠腫細胞への選択的透過ペプチドも開発しており、本手法の応用に向けたさらなる開発に期待が高まる。

腫瘍細胞表面のPD-L1発現の低下が、抗PD-1抗体が奏功しない要因とされている。富山大学の横山悟先生らは、悪性黒色腫においてHDAC阻害剤がSOX10発現を抑制し、SOX10/IRF4/IRF1経路を介してPD-L1発現を誘導することを示した。加えて、担がんマウス実験でもHDAC阻害剤はPD-L1発現を誘導し、抗PD-1抗体の腫瘍増殖抑制を増強したことから、これらの併用の有用性が期待できる。

がんの悪性化因子EphA2はRSKによりリン酸化され、がん細胞の遊走能を亢進させる。富山大学の周越先生らは、ストレス刺激でp38–MK2経路がRSKを介してEphA2をリン酸化し、細胞遊走能を亢進することを見出した。一方、クリゾチニブ耐性肺がん細胞では、p38を介さずにMK2はRSK–EphA2経路を活性化した。以上より、MK2-RSK-EphA2経路を標的とした分子標的薬の開発が期待される。

腫瘍促進性マクロファージの集積は、免疫チェックポイント療法の抵抗性に関与する。東京理科大学の寺島裕也先生らは、マクロファージが集積するがんではFROUNTの発現が高く、FROUNT KOマウスでマクロファージの集積が低下することを見出した。嫌酒薬ジスルフィラムはFROUNTを阻害するが、臨床研究におけるジスルフィラムと免疫チェックポイント阻害薬の併用の効果は限定的であった。ジスルフィラムによるALDHの阻害ががんを悪性化した可能性があり、FROUNT特異的な阻害薬の開発が有用な可能性がある。

また近年、CMTM6とPD-L1の発現の関連が報告された。九州大学の伊藤心二先生らは肝細胞癌の約25%でCMTM6が高発現し、これらの症例でPD-L1が発現していることを報告した。またこれらの症例は予後不良で、CMTM6の発現とPD-L1の発現により層別化するという結果であった。肝がん細胞株では、CMTM6とPD-L1発現との間に正の相関があり、さらにCMTM6は浸潤能、遊走能、コロニー形成能も促進したことから、CMTM6を標的とする今後の創薬研究が待たれる。

日本大学の片山和浩先生らは、AML（急性骨髄性白血病）の新規分子標的としてMAPKの下流シグナルの一つRSKに注目した。RSK阻害薬BI-D1870は複数のAML細胞に選択的な細胞増殖抑制を示したが、この時4E-BP1とp70S6Kのリン酸化を低下させてタンパク質合成を阻害し、さらにアポトーシスを誘導した。標準治療薬のシタラビンとの併用効果は今回認められなかったが、RSK阻害によりこれまでとは異なる機序でがんの進展を制御できる可能性を提示したことは意義深い。

非小細胞肺がんでは、EGFR-TKIへの耐性が臨床上大きな問題となっている。金沢大学の竹内康人先生らは、ゲフィチニブ耐性株PC9M2に過剰に発現しているMUSASHI-2をノックダウンするとオシメルチニブ耐性を解除できることを見出した。また、MUSASHI-2が幹細胞コア因子NANOGと相互作用していることを突き止め、MUSASHI-2/NANOGがEGFR-TKIの耐性克服のための新規標的候補であることを示唆した。

これらの成果はいずれも現在の分子標的治療に大きな多様性を加えるものであり、今後研究が一層進展することで新たな分子標的治療戦略の創出が実現することを期待したい。

ワークショップ２
免疫療法・抗体療法

モデレーター　森　　聖寿（協和キリン（株）研究開発本部
疾患サイエンス第2研究所）
清水　史郎（慶應義塾大学 理工学部応用化学科）
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、有害事象の原因を遺伝子レベルで解析を試みる発表や抗体治療を介した新たなエンドサイトーシスの機構解析、さらには新規の抗体開発など当該研究分野の活発さを反映して多岐にわたっていた。計11の演題が発表され、Q&Aからも活発な議論が交わされた。

福島県立医科大学の名取らは、免疫チェックポイント阻害剤への免疫関連有害事象（irAE）について詳細に解析するとともに、ヒト白血球抗原（HLA）の遺伝子型についても解析し、1例よりirAEとしてナルコレプシーと診断された症例を世界で初めて発見した。この対象患者は、抗PD-1抗体ペンブロリズマブを1回投与した後にナルコレプシーを発症したが、ナルコレプシーの遺伝的素因として知られる特有のHLA遺伝子型を有していた。

高知大学の辛島らは、尖圭コンジローマや日光角化症の治療薬として使用される免疫賦活剤イミキモドにより抗腫瘍効果が見られた臨床経験に基づき、Balb/cマウスに同系のマウス腎がん細胞Rencaを移植するモデルでイミキモドとチロシンキナーゼ阻害薬や免疫チェックポイント阻害抗体との併用実験を行った。その結果、抗PD-1抗体とイミキモドとの併用により抗腫瘍効果が確認され、一部の個体では完全寛解も認められ免疫記憶も獲得された。

中外製薬株式会社の三上は、ATPの濃度依存的に機能を発揮する新規CD137アゴニスト抗体STA551について紹介した。T細胞の共刺激受容体の1つであるCD137（4-1BB）はそのリガンド刺激によりT細胞の活性化を誘導し抗腫瘍免疫を誘導するが、腫瘍局所でのCD137活性化を狙い、細胞外ATP濃度に依存的に活性化する様に設計された。ヒトCD137ノックインマウス等を用いてSTA551の腫瘍増殖抑制効果が高いことや、正常組織における免疫細胞の活性化が限定的であることが示された。現在このCD137アゴニスト抗体は第1相臨床試験が実施中とのことである。

富山大学の高橋らは、抗EGFR抗体CetuximabがEGFRの細胞外領域に結合した後の輸送を制御し、抗体薬剤複合体（ADC）の作用増強法の開発研究を紹介した。MAPキナーゼの1つであるp38によりEGFRの細胞内領域にあるセリン1015がリン酸化を受けるとリガンド非依存的にEGFRはエンドサイトーシスするが、Cetuximab-EGFR複合体についてもp38をTNF-α刺激により活性化することで15分以内にエンドサイトーシスが促進され、60分後には大部分がリサイクルされることが判明した。このp38経路活性化を介した輸送経路を応用することで抗体薬剤複合体（ADC）の効率化へと応用できる可能性が示唆された。

徳島大学のヌーイェンらはTS-1による腫瘍関連骨髄由来抑制細胞（MDSCs）の制御を介した抗PD-1抗体との併用効果について報告した。主に*in vivo*における解析の結果、TS-1処理はMDSCsが腫瘍内にリクルートするためのサイトカインやケモカインの発現を抑制し、結果として抗PD-1抗体による治療効果を高めることを示した。

東北大学の武井らは、先行研究で樹立した抗CD44モノクローナル抗体のC44Mab-5（mouse IgG1, kappa）について、遺伝子改変を行い口腔がんに対する抗腫瘍効果の検討を行った。C44Mab-5のサブクラスをADCC/CDC活性を有するmouse IgG2aに改変後、さらなるADCC活性増強のためFUT-8欠損ExpiCHO-S細胞（BINDS-09）を用いてコアフコース欠損mouse IgG2a型抗CD44抗体の5-mG2a-fを作製した。5-mG2a-fはCD44を発現する口腔がんの抗体治療に有用なことが示唆された。ADCやマルチスペシフィック抗体など更に治療効果を高める形態への応用が期待される。

東北大学の淺野らは、新規に開発したエピトープマッピング法（REMAP法）を用いた抗EGFR抗体（EMab-51）のエピトープ決定について報告した。REMAP法はRIEDL配列をEGFRに挿入し、EMab-51および抗RIEDL抗体（LpMab-7）を用いて検出する手法である。REMAP法によりEMab-51のエピトープはEGFRのArg377-Pro386であることが明らかになり、REMAP法は構造的エピトープの解析が可能であることが示された。またREMAP法はSPRなどによるエピトープ決定法と同程度の精度でエピトープを同定できることからも、様々な抗体医薬のエピトープ解析に有用であると考えられる。

近畿大学の倉らは*Pten*-null前立腺がんマウスのトランスジェニックおよびシンジェニックマウスを使用し、抗体を使用したPD-L1阻害およびJAK1/2に対する低分子阻害剤AZD1480の前臨床について報告した。その結果、単剤よりも両薬剤を使用後にアンドロゲンを遮断した群が最も良い効果を示した。

医療法人社団盛心会タカラクリニックの高良から、マクロファージ活性化因子であるGcMAFに認められるGalNAc修飾についての発表があった。GalNAcを除去したGcMAFは、マクロファージの貪食活性化やNO産生に関してはGalNAcで修飾されたGcMAFと同等であったが、Galectin-3の発現誘導は認められなかった。GcMAFによる免疫活性化機構は、糖鎖修飾に応じていくつかのメカニズムが存在する可能性が示された。

自治医科大学付属さいたま医療センターの田巻らは、Nivolumabを投与した胃がん患者10例を対象に、マイクロ流路チップを用いたOn-Chip Sortシステムにより高純度にCTCを回収した後、包括ゲノム解析を行った結果を報告した。臨床情報と比較したところ、腫瘍変位量やPD-L1発現量と治療効果との相関可能性、ならびに、耐性症例とCTC量の関係性などが示唆された。免疫力の評価なども行えるようにすることで、本プラットフォームのさらなる有用化が期待される。

朝日大学病院の坂元からは、胃がん、肝細胞がんの症例の中から、放射線治療（RT）と免疫チェックポイント阻害剤（ICI）の併用治療について報告があった。治療奏功例に抗VEGFR-2抗体やoxaliplatinを使用したところ、ICI中断後においても長期のtreatment-free survivalが得られた症例も紹介された。消化器がんでのRTとICI併用による免疫放射線療法の進展に向け、分子レベルでのメカニズム解明と臨床症例解析という両方向からの検証が待たれる。

以上のように、本ワークショップで発表された研究成果は基礎から応用まで幅広いものであり、いずれもたいへん興味深い報告であった。聴衆の数も多く（常時70名以上のアクセスがあった）、発表後の質疑討論も活発に行われた。免疫療法・抗体療法は、間違いなく今後も益々進展する研究領域であり、本学会での演題数も増え実効性を検証した研究が続くことを期待したい。

ワークショップ 3A
細胞死・細胞周期・DNA修復

モデレーター　井上　啓史（高知大学・医学部 泌尿器科学講座）
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）

第25回日本がん分子標的治療学会学術集会の第1日目 午後、本セッション「ワークショップ3A 細胞死・細胞周期・DNA修復」が行われた。8名の講演者が、細胞死・細胞周期・DNA修復をターゲットとした治療の研究開発から、臨床応用に向けた今後の展開について基礎研究者の立場から発表、討論した。

W3A-1は、東京工科大学　丹下将希先生の発表である。悪性中皮腫の原因となるがん抑制遺伝子であり、脱ユビキチン化酵素をコードするBRCA1-associated Protein1 (BAP1) と合成致死を示すCheckpoint Kinase2(CHK2)遺伝子を阻害することで、in vitroおよびin vivoにおける腫瘍増殖抑制効果を示した。

W3A-2は、近畿大学 椿正寛先生の発表である。大腸がんの術後の補助療法や手術不能・再発例にはオキサリプラチン、5-FU、Levofolinateを併用するFOLFOX療法等がファーストラインである。その大腸癌細胞において、PIK3CA変異は野生型細胞と比較し、オキサリプラチン及び5-FU併用の感受性が低く、Akt阻害剤perifosine (ペリフォシン) の併用で、オキサリプラチン及び5-FUの殺細胞効果増強、Akt及びNF-kB活性低下を認めることを示し、Akt阻害剤がFOLFOX療法の併用薬として有用である可能性を示した。

W3A-3では、近畿大学 松田拓弥先生の発表である。同じく、大腸がんにおいて、KRAS変異は、オキサリプラチン抵抗性を示す。そこで、Ras経路阻害薬であるStatinを併用することで、Ras のプレニル化抑制に伴う Ras/Akt/NF-kB経路の抑制およびJNKの活性上昇により Bcl-2、Bcl-xL、XIAP、survivin活性低下及びp53、PUMAが発現上昇を介して細胞死の誘導を認め、Statinとオキサリプラチンの併用が、KRAS変異性の癌において、より効果的に作用することを示した。

W3A-4では、近畿大学 武田朋也先生の発表である。BCR-ABL1阻害剤耐性慢性骨髄性白血病(CML) に対する、Aurora A/B、JAK2/3、Abl(T315i)、Flt3を対象としたマルチキナーゼ阻害剤AT9283 による治療実験が行われ、AT9283は、BCR-ABL1阻害剤感受性および耐性CMLにおいて、Aurora A/Bの活性化を抑制しヒストンH3リン酸化を抑制し、G2/M期の細胞集団を増加させアポトーシスを誘導し、細胞生存率を有意に低下させることが示され、AT9283がBCR-ABL1阻害剤耐性CML患者の治療に応用できる可能性が示唆された。

W3A-5は、岐阜大学　上田陽子先生の発表である。抗マラリア薬であるartemisininの誘導体である、artesunate（ATR）がNRAS変異細胞に対して鉄が関与するフェロトーシスを誘導することで細胞死を誘導することを報告した。Artemisininの抗マラリア作用機作として提唱されているのは、赤血球からの鉄遊離を促進し、鉄と結合することでラジカルを発生し (Fenton反応)、抗マラリア活性を示すものである。今回の発表では、ATRがNRAS変異を有するHT1080細胞に選択的細胞死を誘導するが、リソソームおよびER内の二価鉄が増加する現象が観察されている。遊離された鉄と結合することが細胞死誘導に大きな役割を担っているが、ATRの鉄遊離

作用に関しては未だ明らかにされておらず、今後の研究が望まれる。

W3A-6は、産業医科大学の吉田安宏先生の発表である。五環性天然トリテルペノイドである、oleanolic acidおよびursolic acidのATL細胞に対する効果を報告した。両化合物は、肝保護効果、抗菌、抗ウィルス、抗腫瘍と言った様々な薬効が報告されている。その作用機作として、STAT3経路を阻害するという報告もあるが、確実なターゲットは判明していない。今回の報告では、mTORのリン酸化阻害やオートファジーの誘導などが観察されているが、ミトコンドリア膜電位の低下がその主な原因と結論づけている。元々の化合物の作用が多様であるため、今後の研究により直接的なターゲットの同定が望まれる。

W3A-7は、高知大学の山本新九郎先生の発表である。チロシンキナーゼ阻害剤であるスニチニブ (sunitinib) の新たな薬効発現に関する興味ある発表であった。スニチニブ添加群に光照射を行う事により、強い細胞死が誘導される。このメカニズムを明らかにするため、本発表ではがん細胞を用いて、スニチニブ単独およびスニチニブ＋光照射における活性酸素種の発生を観察した結果、細胞死に先立ち顕著な活性酸素種の発生が肝サルされた。スニチニブ単独群では、活性酸素種の発生は確認されなかったことから、チロシンキナーゼ阻害活性とは異なる活性発現機序であることが明らかになった。

W3A-8は、がん研究会　大橋愛美先生の発表である。海洋生物から単離されたラメラリンはTopo I阻害活性とタンパク質キナーゼ阻害活性を併せ持つ天然化合物であるが、その合成誘導体であるAzalam 4はTopo I阻害活性を示さずにキナーゼ阻害活性のみを発現する。ターゲットとなるキナーゼとしてCDKを同定した。既存のCDK4/6阻害剤とは異なるスペクトルで特定のがん細胞に対し強い効果を示すことを明らかにした。

以上、本セッションでは8つの講演において、キナーゼ阻害からフェロトーシスと言った幅広い分野に亘る、抗腫瘍剤候補物質の作用機作解析が報告された。これらは、基礎研究に止まらず臨床応用まで言及した有意義な発表であり今後の発展が期待される。

ワークショップ 3B
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）

大規模なゲノム解析からがん化や悪性化に重要な働きをするゲノム変化が包括的に理解できるようになり、従来の臨床病理学的な分類を越えた分子的な類似性や違いが判明すると同時に多くの分子標的の発見につながってきた。さらに環境因子によって大きな影響を受けるエピゲノム変化がゲノム異常と組み合わされることにより、相乗的にがん化に寄与していることがわかってきた。本ワークショップでは、DNAメチル化やヒストンメチル化などエピゲノム制御の主要な分子を標的とする阻害剤の開発、薬効メカニズム、併用を含めた応用の可能性を検討する4題が発表された。

慢性骨髄性白血病（CML）の治療は特異的なチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）の開発によって大きく前進したが、TKI耐性の出現及びCML幹細胞の残存という問題が残っている。蒲池和晴博士（佐賀大学医学部）の所属するグループは、シチジンデアミナーゼ耐性の経口DNMT1阻害剤であるOR21を大原薬品工業と共同開発した（図1）。今回、蒲池博士はOR21が慢性骨髄性白血病（CML）のDNA脱メチル化を誘導し、がん抑制遺伝子の発現を増加させ、イマチニブによる細胞死を強く増強することを報告した。この効果は動物モデルでも観察された。さらにOR21はCML幹細胞の自己複製を抑制し、その生着を抑制したことから、OR21とTKIの併用は有望な治療法となることが示唆された。

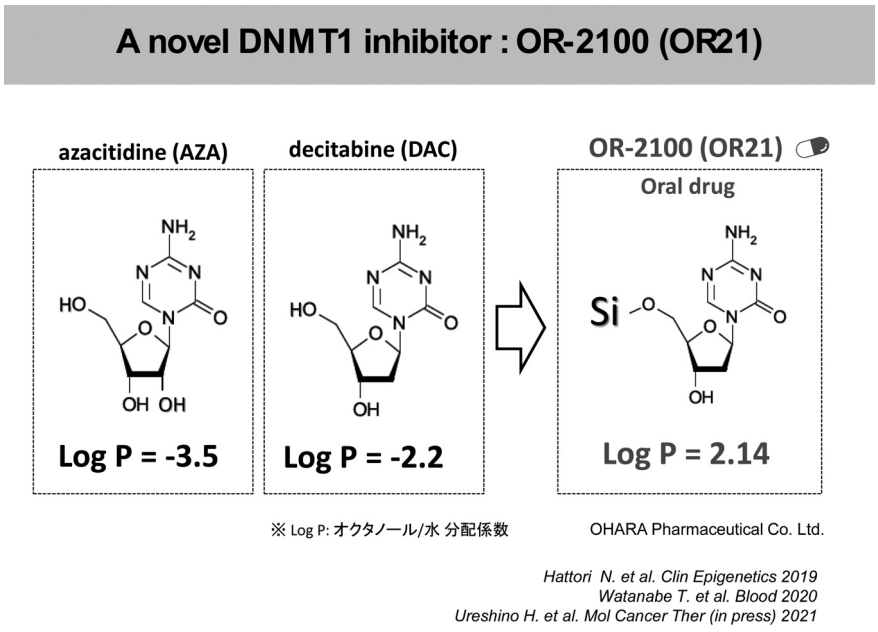


図1　経口DNMT1阻害剤OR21の開発

ALK融合遺伝子を持つALK陽性末梢性大細胞リンパ腫（ALCL）の増殖は、アレクチニブ等のALKチロシンキナーゼ阻害剤によって阻害される。吉田奈央博士（佐賀大学医学部・渡邉達郎博士代理発表）は、 ALK陽性ALCLでは、STAT3の活性化を介してDNMT1の発現が誘導されることから、経口投与可能なデシタビンのプロドラッグOR21を用いてALK陽性ALCLへのDNA脱メチル化の影響を検討した。その結果、OR21はALK陽性ALCL細胞に単剤で増殖抑制効果を示した。このとき、容量依存的なDNAメチル化の減少とDNMT1の分解が誘導されたが、高濃度ではDNAダメージが誘導された。さらに、ALK阻害剤アレクチニブとともに加えると、OR21は相乗的な抗腫瘍効果を示した。

倉橋祐樹博士（佐賀大学医学部）は、エピゲノム異常の蓄積が発症に関わるとされる成人T細胞白血病（ATL）／リンパ腫の遺伝子発現に対するDNA脱メチル化剤とヒストンH3K27トリメチル化酵素EZH2阻害剤の併用効果について解析し、併用による相乗的な増殖抑制と遺伝子発現の大きな変化を観察した。そこで、併用した際に特異的に発現上昇する遺伝子を特定したところ、ERK1/2の脱リン酸化酵素DUSP5の発現がATLの臨床検体において正常T細胞に比べて大きく低下しており、薬剤投与で回復することがわかった。そこで、ATL細胞株にDUSP5を強制発現させたところ、ERKのリン酸化の低下とともに増殖抑制が観察されたことから、ATLにおいてエピゲノム異常によるDUSP5の発現低下が発がんの機序になっていることが示唆された。本発表は優秀演題賞を受賞した。

新城恵子博士（名古屋大学大学院医学系研究科）は、理化学研究所梅原博士らと共同して新しいヒストンH3K4脱メチル化酵素LSD1阻害剤S2172がグリオーマ幹細胞（GSC）の増殖を強く抑えることを見出した。S2172は動物実験でもGSCの移植により発生した脳内腫瘍を有意に縮小させた（図2）。さらにS2172は通常のグリオブラストーマ細胞（GBM）に対しても強い増殖抑制効果を誘導した。S2172処理したGBM細胞では、c-Mycエンハンサーの H3K4メチル化が上昇し、c-Mycの発現低下が認められた。さらに、Mycが制御していると考えられるいくつかの幹細胞マーカーの発現低下も誘導されていた。現在、副作用を防ぐために、腫瘍特異的にLSD1の阻害を達成するデリバリーシステムの応用を検討している。

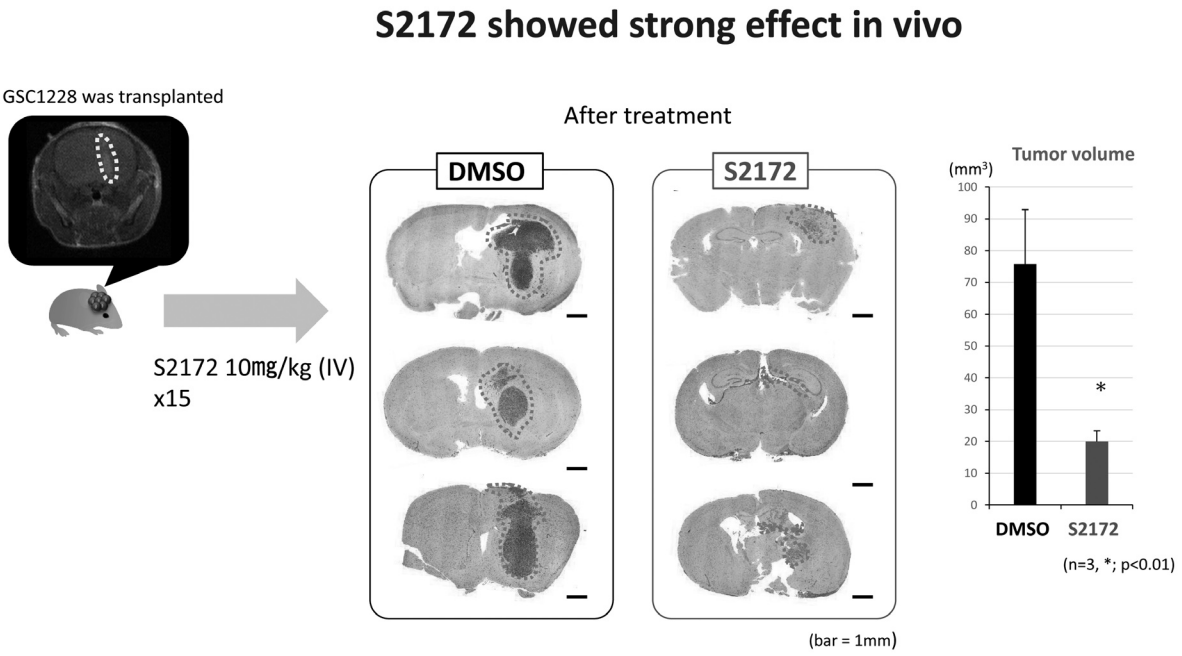


図2　グリオーマ幹細胞移植モデルにおけるS2172の効果

ワークショップ 4A
分子診断・イメージング・バイオマーカー・その他

モデレーター　築茂　由則（国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部）
江幡　正悟（東京大学 環境安全研究センター）

本ワークショップでは、セッションタイトルになっている分子診断やイメージング技術に加え、抗体薬物複合体の使用経験、抗がん剤による末梢神経障害の抑制法の発見、新規担がんモデルマウスの確立など、非常にバラエティに富んだ研究成果が紹介された。以下では、これらの成果について簡単にご紹介したい。

近畿大学の西尾らは、免疫チェックポイント阻害薬(ICI)の効果予測因子であるTMB（Tumor mutation burden）に着目し、肺がんにおけるドライバー変異として知られる*EGFR*変異、*KRAS*変異、そしてがん抑制遺伝子*TP53*変異とTMBの関連を検討した。腫瘍組織(n = 389)の アンプリコンシークエンスを実施し、各種体細胞変異とTMBを解析した。その結果、*EGFR*変異陽性肺がんはTMBが有意に低く(p<0.0001)、*KRAS*変異(p=0.0499)、*TP53* 変異(p=0.0005)ではTMBが有意に高かった。これらの結果から、*TP53*変異は高TMBに影響し、*TP53*変異陽性肺がんに対してICI治療が有効となる可能性が示唆された。続報が大いに期待される発表内容であった。

愛知県がんセンター研究所の小根山らは、生体イメージング用BRET(Bioluminescence resonance energy transfer)レポーター Antares2 によるエクソソーム標識とゼノグラフトモデルを組み合わせ、がん細胞由来エクソソームの定量的in vivoイメージングを試みた。CD63（エクソソームマーカー）-Antares2 発現がん細胞を構築し、これを用いたマウス皮下移植モデルにより、血中エクソソーム及び、臓器や組織へ取り込まれたエクソソームの発光定量解析が可能であることを示した。CD63-Antares2を用いたモデルは、エクソソームの体内動態解析やエクソソーム阻害薬の生体評価モデルとして有用であると考えられ、今後のエクソソーム研究にさらなる発展をもたらす非常に有用なツールとなると考えられた。

崇城大学の宮本らは、腫瘍選択的に蓄積し、アポトーシス誘導効果を持つハイブリッドリポソーム(HL)に近赤外蛍光試薬であるインドシアニングリーン(ICG)を含有した HL/ICGを新たに創製した。HL/ICGは培養細胞レベルおよびin vivo乳がん皮下移植マウスモデルにおいて乳がん細胞選択的に蓄積した。マウスモデルでは、HL/ICGは高い治療効果を有しつつ、生体外から乳がんを検出可能であることを示しており、セラノスティクス製剤ならびに光線力学療法への応用が期待される。

北見記念病院の新関らは、抗体薬物複合体トラスツズマブ・デルクステカン（T-Dxd）を使用した乳がん症例について報告した。HER2 陽性の進行・再発乳がんに対しT-Dxdを4サイクル以上投与し、画像で効果判定を行った 6 例を対象に治療効果と有害事象についての結果を示した。結果として、無再発生存期間(PFS)中央値は7ヶ月、奏効率は50%、有害事象を全例に認めたが、重篤な毒性は認められず、緩和的な化学療法として有用と考えられた。T-Dxdは次世代抗体医薬品として注目される分子標的薬であり、貴重な使用経験を紹介いただいた。

近畿大学の西田（発表者は椿氏）らは、抗がん剤の副作用である末梢神経障害に対する有効な治療法として、Duloxetineによる抑制作用を見出し、その作用機序がMEK/ERK 経路の抑制であることを示した。本研究から、抗がん剤誘発末梢神経障害においては、脊髄におけるMEK/ERK経路の活性化が関与し、これを抑制するDuloxetineが有用である可能性が示唆された。抗がん剤による末梢神経障害は、治療効果に関わらず投与中止を余儀なくされるため、臨床上大きな問題となっており、本発見ががん患者のQOL向上につながっていくことを期待したい。

横浜市立大学の加藤らは、オルガノイドの遺伝子操作と野生型同系マウスへの同所移植を組み合わせることで、新規胆嚢がんモデルを確立した。具体的には、C57BL/6J系統のマウス胆嚢から樹立したオルガノイドに変異型*Kras*誘導と*Trp53*ノックアウトの遺伝子改変を行った後、同系統マウスに皮下移植して得た腫瘍片をマウスの胆嚢外表面に同所移植した。このモデルでは腫瘍浸潤免疫細胞の代表的なサブセットの検出やゲムシタビンの有効性が評価できた。本モデルは、他のがんにも拡張可能であり、局所免疫反応や薬物動態の解析を含めた非臨床試験に極めて有用と考えられた。

以上、本ワークショップでは、分子診断や分子標的薬などの臨床研究に加え、新規イメージングあるいは治療モデルの成果が示された。いずれの研究も各分野の最先端をいく内容であり、今後のさらなる発展が期待される。

ワークショップ 4B
がん代謝

モデレーター　大谷　直子（大阪市立大学大学院医学研究科
病態生理学）

がん細胞は、正常細胞とは異なる様々な代謝経路を使って、生存に必要なエネルギーを産生していることが知られている。がん細胞におけるエネルギー代謝経路は、酸化的リン酸化ではなく、解糖系が優位になるワールブルグ効果が有名であるが、ほかにもがん細胞に特異的な代謝経路がいくつも見つかり、がん細胞はこれらの特異的な代謝を使って増殖に必要な生体分子をつくり出していることが明らかになってきている。近年、がん細胞の特異的代謝経路を阻害してがん細胞を死滅させようとする抗がん剤の開発がさかんに行われている。本ワークショップにおいても、そのような目的で新規代謝経路の探索や、がん細胞における代謝をターゲットとする研究が紹介された。

最初の演題は、徳島大学先端酵素学研究所・ゲノム制御学分野から、「トリプルネガティブ乳がん細胞においてBIG3-PHB2複合体は癌病態ミトコンドリアを安定制御する」と題して、相原仁先生が発表された。研究グループは先行研究において、エストロゲン（ER）受容体陽性乳がんにおいて、過剰発現した繋留タンパク質BIG3が、細胞質でPHB2をトラップし、PHB2のER依存性転写抑制を解除し、発がんに寄与することを報告していた。研究グループは、トリプルネガティブ乳がん（TNBC）細胞において、BIG3-PHB2複合体は主にミトコンドリアに存在し、巨大複合体を形成していることを見出した。BIG3高発現のTNBCでは予後不良であることから、BIG3-PHB2複合体のミトコンドリア局在はミトコンドリアの構造維持に必須であり、今後TNBCにおいても、BIG3を抗がん治療の標的となる可能性を示した。

2演題目は、公益財団法人微生物化学研究会・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探索と機能解明」という演題名で小野寺威文先生が発表された。研究グループでは、がん細胞株を用いて、腫瘍内部環境を模倣した低栄養（低グルコースおよび低アミノ酸）環境で培養すると、ペントースリン酸経路にかかわるトランスケトラーゼの発現が著しく増加することを見出した。すい臓がん、大腸がん細胞株では、このトランスケトラーゼ遺伝子をノックダウンすると、細胞増殖が抑制されたことから、トランスケトラーゼは、がん治療の分子標的になる可能性が示唆された。

3演題目は、近畿大学医学部生化学教室から、「炎症性腸疾患関連大腸がんにおけるSirt1-NAD^+経路の機能解析」と題して天野恭志先生が発表された。近年、炎症性腸疾患に伴う大腸がんが増加の一途をたどっている。本研究グループは、Sirt1-NAD^+経路を活性化させるニコチンアミドモノヌクレオチドを、炎症性大腸がんモデルに投与すると、がん形成が抑制されるという結果を得、発表された。メカニズムを探るため、RNAシーケンスを行っていたが、まだメカニズムの詳細は不明である。

4演題目は公益財団法人がん研究会がん化学療法センター・ゲノム研究部から、「肺がん細胞株において相同組み換え修復不全を誘導する代謝性阻害剤の探索・同定」という演題名で岡本

有加先生が発表された。研究グループはこれまでに、解糖系阻害剤2DGが複数のがん細胞において、シスプラチン感受性を増強すること、その際にシスプラチン単独処理と比べて、DNA二本鎖切断の増加や相同組み換え修復不全を誘導することを見出していた。今回、このような合成致死による抗腫瘍効果を示すあらたな化合物の探索を行い、グルコース・トランスポーターGLUT1の阻害剤とグルタミン・グルタミン酸変換酵素GLSの阻害剤が同様の合成致死をもたらすことを確認した。まだメカニズムの詳細は明らかになっていないが、解糖系の阻害でDNA修復が阻害されるという共通点がある。

以上、本ワークショップでは上述の4演題が発表されたが、これまでよく研究されていた糖代謝以外にも、様々な代謝経路へのかかわりが探索されている傾向にある。がん細胞はひとつのエネルギー代謝経路が使えなくなっても、また別の経路を開拓し、エネルギーを産生して生存し続ける。したがって、がん細胞が作り出すあらゆるエネルギー代謝経路を明らかにしていくことは重要である。また、抗がん剤の標的分子としては、最後の演題にあったように、がん細胞をDNA修復機構不全に陥らせて、細胞死に至らせることは有効なストラテジーと考える。今後も、そのようなコンセプトによる合成致死剤の開発が進むと期待される。

ワークショップ 5A
キナーゼ阻害剤

モデレーター　根東　　攝（中外製薬株式会社 MA本部
メディカルPHC推進部）
南　　陽介（国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科）

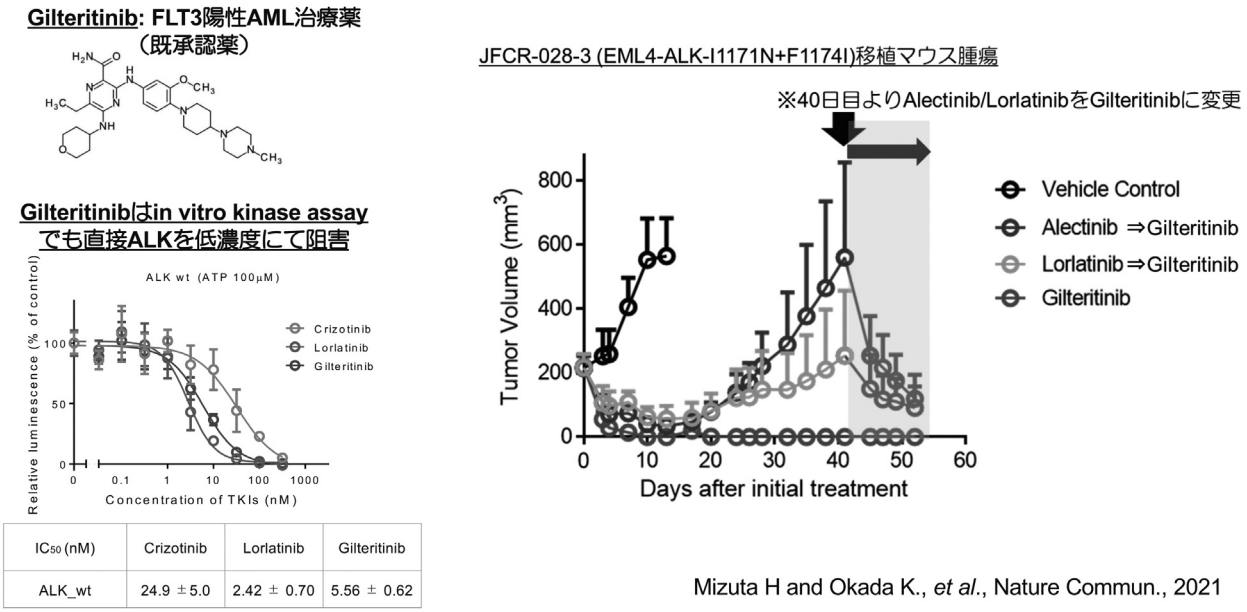
がん分子標的治療の中心を担うキナーゼ阻害剤に関する作用機序や薬剤耐性機序とその克服法、臨床的意義に関する報告など、今後の臨床効果の改善に期待が膨らむ興味深いワークショップであった。

WS5A-1では、京都府立医科大学の片山勇輝氏らが「EGFR-T790M変異陽性肺がんの生物学的特徴にかんする基礎的検討」について報告した。第2世代EGFR-TKIダコメチニブ由来T790M耐性株は、第1世代ゲフィチニブ耐性株よりEGFRシグナルの依存性が高く、第3世代オシメルチニブ高感受性が示された。

WS5A-2では、公益財団法人がん研究会の水田隼斗氏らが「FLT3阻害剤ギルテリチニブによる多剤耐性ALK陽性肺がんの克服」について発表した。既存ALK阻害薬耐性のALK-I1171N+F1174I重複変異細胞に対しても、急性骨髄性白血病既承認薬ギルテリチニブが有効であることが、詳細なメカニズムやマウスモデル含め示された（図1）。

WS5A-3では、岩手医科大学の伊藤貴司氏らが「EGFR遺伝子変異陽性肺癌におけるosimertinib耐性例のafatinibの効果と血漿EGFR変異との関連性」について報告した。osimertinib耐性後にafatinibが有効な症例があることや、血漿EGFR変異解析によるコンパウンド変異の詳細な検討の有用性が示唆された。

WS5A-4では、近畿大学の山本裕太氏らが「PerifosineにおけるPIK3CA変異を介したMEK阻害剤克服効果」について発表した。大腸癌細胞に対するMEK阻害剤耐性において、PIK3CA変異によるAkt経路活性化の関与とAkt阻害剤の有用性が示された。



IC_{50} (nM)	Crizotinib	Lorlatinib	Gilteritinib
ALK_wt	24.9 ± 5.0	2.42 ± 0.70	5.56 ± 0.62

図1　Gilteritinibは既存ALK阻害薬耐性のALK-I1171N+F1174I重複変異にも有効

WS5A-5では、九州大学別府病院の小齊啓祐氏らが「非小細胞肺がんにおけるEGFRチロシンキナーゼ阻害剤Gefitinibの治療耐性を改善する化合物の同定」について報告した。ゲフィチニブ抵抗性のがん細胞株に対し、ゲフィチニブとの併用による細胞増殖阻害を発揮する化合物74L-1を、約2,000の化合物のライブラリーから同定した。74L-1のみでは認められないアポトーシス誘導もゲフィチニブ併用によって、ゲフィチニブ単体よりも強く誘導することを示した。その後の化合物処理に応答する遺伝子発現の解析により、アポトーシスやグルタチオン代謝遺伝子セットとの関連を認め、メタボローム解析では、グルタミンの上昇傾向を認めている。74L-1化合物の投与において動物モデルの効果は現時点では認められていないが、今後の併用メカニズムのさらなる解明とそれに基づく化合物の最適化により、動物モデル、さらには臨床での併用効果による耐性克服が期待される。

WS5A-6では長崎大学病院の梅山泰裕氏らによる「EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌におけるエルロチニブ分割投与療法の血中濃度と有害事象及び効果との関連性に関する臨床試験」のタイトルでの発表があった。エルロチニブ（一日一回）の投与開始から8日目と2日目の血中濃度比（D8/D2）とPFSに関する先行研究を背景に、1日2回の分割投与による血中濃度推移と有害事象や抗腫瘍活性との関連を解析した。14症例の奏効率が57.1%、有害事象は全例（Grade3以上は4例）に認めたが、血中濃度との相関は得られなかった。またD8/D2血中濃度比と奏効との相関も認められなかった。より最適な治療に向けたさらなる仮説やその検証が待たれる。

WS5A-7では、公益財団法人がん研究会の礒山翔氏らが「PI3K阻害剤の染色体転座陽性肉腫細胞に対するアポトーシス誘導作用の解析」について発表した。PI3K阻害剤ZSTK474の肉腫に対する有効性が期待されることから、特に染色体転座陽性肉腫（TRS）由来の肉腫細胞におけるアポトーシス誘導効果の検討を行った。

ユーイング肉腫、滑膜肉腫、胞巣型横紋筋肉腫、明細胞肉腫でアポトーシス誘導が認められた一方で、CIC遺伝子再構成肉腫、隆起性皮膚繊維肉腫、胞巣状軟部肉腫では誘導が認められなかった。アポトーシス誘導が認められた肉腫細胞においては、ZSTK473処理によるアポトーシス促進たんぱく質PUMA・BIMの発現上昇が認められ、またこれらのノックダウンによりZSTK473によるアポトーシス誘導の有意な抑制が示された。融合遺伝子の種類によるアポトーシス誘導の差異を含めた分子メカニズムの解明と、臨床での応用が期待される。

WS5A-8では順天堂大学医学部附属順天堂医院の村元啓仁氏らによって「当科における進行性腎癌に対する分子標的薬と免疫チェックポイント阻害薬治療の臨床的検討」とのタイトルでの発表がなされた。2001年1月から2020年4月までの順天堂大学医学部付属病院の泌尿器科における進行腎がん患者102症例に対して、分子標的薬およびIO（Immuno-Oncology）治療の全生存率と各臨床因子の相関を後ろ向き解析した。IO治療群の分子標的治療のみの群に対するOSの有意な延長や、IMDCリスク分類とOSに統計学的有意差を認め、予後予測因子の多変量解析においては腎摘未施行、BMI（Body Mass Index）低値、治療前CRP高値でそれぞれ有意に予後不良であった。IMDCリスク分類がIO治療の時代にも有用であり、腎がん治療におけるIO治療や、分子標的薬とIO治療の（逐次）併用などによるさらなる生存率の改善が期待される。

ワークショップ 5B

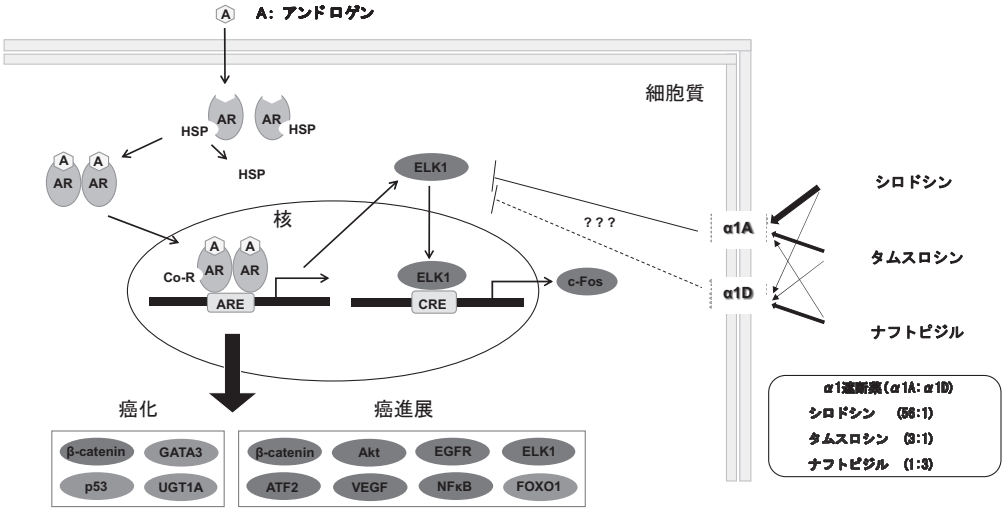
発がん機構・がん遺伝子・がん抑制遺伝子

モデレーター　大岡　伸通（国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部）
掛谷　秀昭（京都大学大学院薬学研究科
システムケモセラピー・制御分子学分野）

近年のゲノム解析技術の進展により、がん治療の新たなターゲットとなりうるがん遺伝子、がん抑制遺伝子が次々と発見されている。また、がん分子標的治療法の開発には発がん機構に関する基礎研究が不可欠であり、適切な標的分子の同定と機能解析は最も重要なプロセスである。本ワークショップでは、「発がん機構・がん遺伝子・がん抑制遺伝子」の解析に基づいた新たな治療薬の開発、がんの発症や進展機構の解明に取り組んでいる研究グループから7演題の成果発表が行われた。

骨髄異形成症候群(MDS)や急性骨髄性白血病(AML)などの高リスク骨髄性悪性腫瘍は予後が悪く、特異的な治療法はほとんどない。海老澤ら（東京大学医学系研究科；W5B-1）は、MDS患者由来骨髄サンプルの幹細胞分画を用いたトランスクリプトーム解析から、HMGA1を発現上昇遺伝子として見出した。また、HMGA1はAMLやMDSで広く発現増加していることを示し、レトロウイルスでHMGA1をノックダウンすると、HL-60細胞ではATRAによる分化が促進され、マウスモデルではAMLの発症が遅れることを明らかにした。これらの結果は、HMGA1の上昇が骨髄系悪性腫瘍の発症に関与している可能性を示唆しており、今後の進展が期待される。

永田ら（産業医科大学；W5B-2）は、選択的アドレナリンα1A遮断薬のシロドシンが、アンドロゲン受容体（AR）陽性細胞においてELK1を不活性化し、尿路上皮における発癌とその進展を抑制することをこれまでに報告しており、今回は、シロドシンとはサブタイプ選択性が異なるα1受容体遮断薬2種類（タムスロシン、ナフトピジル）を用いたさらなる検討結果について発表した（図1）。シンドロシンに比してα1A選択性



永田祐二郎先生（産業医科大学）より提供

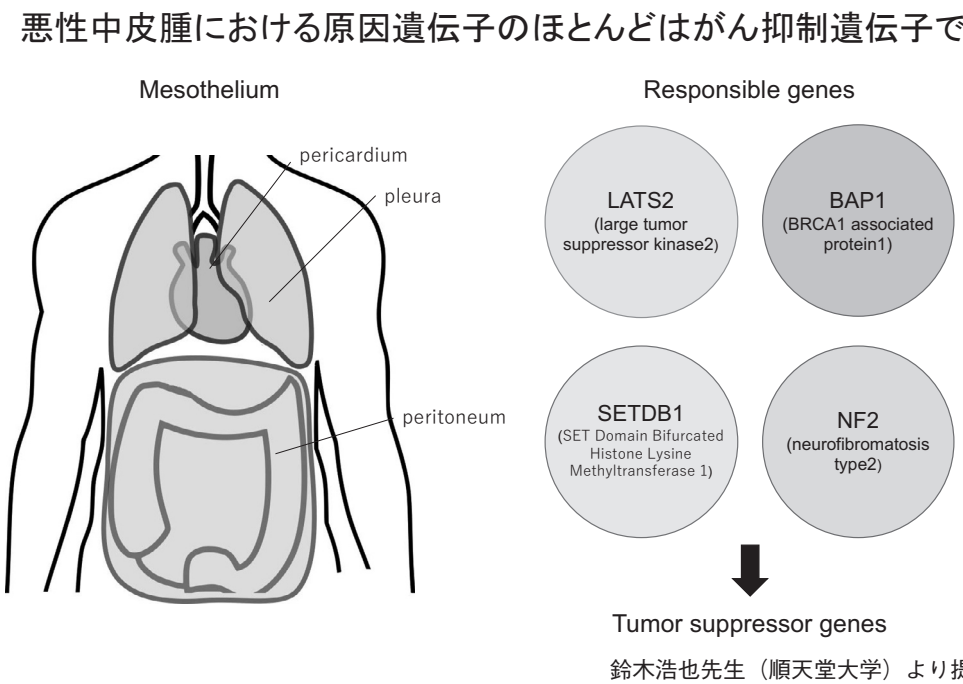
図1　選択的アドレナリンα1遮断薬は、AR陽性尿路上皮癌の悪性化を抑制する

の低い他2剤においては、AR陽性細胞においても有意な癌化・癌増殖抑制効果は認めなかった。また、AR陰性細胞ではシンドロシンを含めた3剤とも有意な影響は認めなかった。したがって、α1A受容体の選択的阻害がAR陽性癌に対する新たな治療戦略として利用できる可能性が示唆された。

則次ら（東京薬科大；W5B-3）は、独自に行った修飾プロテオーム解析により、転写因子TEADのリジン残基におけるミリストイル化、パルミトイル化といった長鎖アシル化修飾を発見し、本学会で報告してきた。本発表では、このリジンアシル化修飾が近接するシステイン残基からの分子内転移によって引き起こされ、細胞内で安定に修飾されていることを新たに見出し報告した。TEADは転写共役因子YAPと結合することで活性化されるが、生細胞内でのTEAD-YAP間結合とそれに伴う転写活性は、TEADのリジンアシル化修飾の欠損によって減弱した。これらの結果は、TEADのリジンアシル化修飾ががん治療の新たな標的となる可能性を示唆しており、今後の進展が期待される。

鈴木ら（順天堂大；W5B-4）は、悪性中皮腫の原因遺伝子の一つであるLATS2変異に対する合成致死遺伝子としてSMG6、TERTを見出し、これらを阻害した時の抗腫瘍効果をin vitro、in vivoの実験系で検証した（図2）。LATS2を欠損させたヒト細胞株に対してSMG6、TERTを発現抑制したところ、細胞生存率が有意に低下し、アポトーシスが誘導された。LATS2欠損に伴い、SMG6/TERTの下流で制御されるp73の転写活性の促進が認められたことから、この経路が合成致死誘導機序である可能性が示唆された。また、悪性中皮腫担がんモデルマウスにおいても、SMG6の発現抑制及びTERT阻害剤を投与することでLATS欠損細胞の退縮が確認された。したがって、SMG6とTERTはLATS2変異性悪性中皮腫の新たな分子標的として期待され、実用化に向けた取り組みが待たれる。

TMEPAIファミリーのTMEPAIとC18ORF1は、TGF-βシグナルを抑制することが知られている。星名ら（昭和薬科大学；W5B-5）は、消化管腫瘍自然発症モデルAPC$^{\Delta 716/+}$マウスとTMEPAI-KOまたはC18ORF1-KOマウスを交配し、これらTMEPAIファミリーの消化管腫瘍形成における役割を解析した。APC$^{\Delta 716/+}$マウスでTMEPAIをノックアウトすると、腫瘍形成は抑制されマウスの生存期間が延長することが示さ



鈴木浩也先生（順天堂大学）より提供

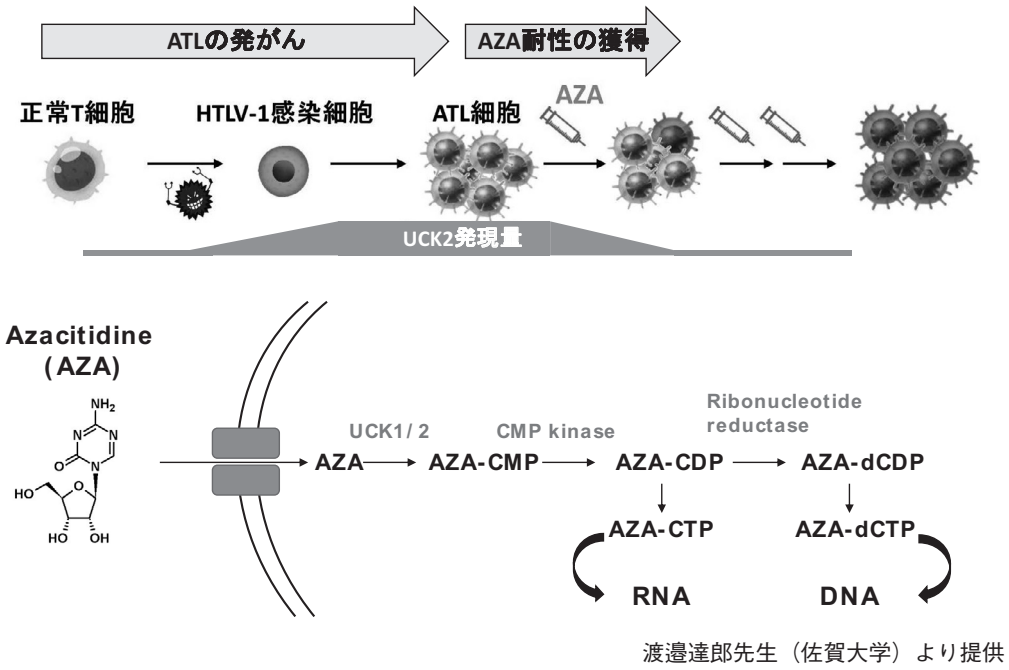
図2　がん抑制遺伝子変異がんに対する合成致死の応用

れた。また、C18ORF1のノックアウトでは、この効果は認められなかったが、両者のノックアウトでは、TMEPAI単独よりも顕著に腫瘍形成を抑制した。現在、この腫瘍形成抑制時に発現変動が認められたがん関連遺伝子について機能解析を行っており、今後の展開が期待される。

松下ら（徳島大学先端酵素学研究所；W5B-6）は、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）の化学療法抵抗性の分子機序を解明するため、TNBC切除標本を用いたWES解析を行い、複数症例でがん抑制遺伝子であるSALL3に変異が認められることを見出した。SALL3に着目して解析を進め、SALL3がそのプロモーター領域のメチル化に起因してTNBCで特異的かつ高頻度に発現低下が認められることを明らかにした。また、SALL3の発現低下は、DMBT1タンパク質の分泌低下やNF-κB経路の活性化を通じて、化学療法剤への抵抗性に関与していた。これらの結果は、TNBCの悪性化メカニズムを理解する上で重要な知見であり、新規治療薬開発への応用が期待される。

成人T細胞白血病/リンパ腫（ATL）はHTLV-1ウイルス感染により形質転換したT細胞がクローナルな増殖能を獲得することで発症する。渡邉ら（佐賀大学；W5B-7）は、ATLの病態の進行に伴いDNAメチル化亢進異常が蓄積すること、DNA脱メチル化剤アザシチン（AZA）の長期曝露による耐性にはUCK2の発現低下が関与していることを明らかにしており、本発表では、UCK2のATL細胞における役割について検討した結果を報告した（図3）。ATL患者よりHTLV-1感染細胞（ATL細胞）と正常T細胞を分離したところ、HTLV-1感染細胞でUCK2の過剰発現が認められた。UCK2が不活化されたAZA耐性株をマウスに移植すると親株より増殖が顕著に抑制された。これらの結果は、UCK2がATLの発がん過程とAZA耐性化の両方に関与することを示唆しており、ATLに対する有力な治療標的として期待される。

以上、本ワークショップで発表された演題は、いずれも新たながん治療薬の開発につながる研究成果であり、各先生方のさらなる研究の発展を期待している。



渡邉達郎先生（佐賀大学）より提供

図3　ATLの発がん・アザシチジン耐性獲得におけるUCK2の発現変化

ワークショップ 6A
耐性因子・感受性因子

モデレーター　川田　学（(公財)微生物化学研究会 微生物化学研究所）
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）
曽和　義広（京都府立医科大学大学院 分子標的予防医学）

本ワークショップでは、がん分子標的治療薬の薬剤耐性機構の解明や薬剤感受性の増強などに焦点をおいた12演題が発表された。時間が限られた中、活発なディスカッションが行われた。各演題のポイントを以下にまとめる。

京都府立医科大の渡邉らは、HDAC阻害剤がROSの誘導により細胞死を引き起こすが、臨床試験では限定的な効果しか得られていないことに着目した。HDAC阻害剤vorinostatによる細胞死がGSHを減少させることで増加し、またxCTの発現量とHDAC阻害剤の感受性が逆相関することを見出した。さらにxCT阻害物質によってferroptosisを介してvorinostatの効果が増強されることが分かった。これらの結果から、HDAC阻害剤感受性の予測マーカーとしてのxCTおよび併用療法としてのxCT阻害剤の可能性を示した。

大阪大学の芳賀らは、TNBCの治療改善には薬剤の初期抵抗性が関与していると考え、dasatinibをモデル薬剤として検討した。複数のTNBC細胞株のdasatinib感受性を調べた結果、Srcの下流であるAktの活性化が抵抗性に関与する事を見出した。さらに高濃度のdasatinib処理によって樹立した耐性細胞株を解析した結果、Aktの活性化が確認された。これらdasatinibの抵抗性はAkt阻害剤を併用することで克服されたことから、TNBCのdasatinib初期抵抗性の解除にAkt阻害剤の併用が有効である可能性を示した。

東京理科大の早川らは、固形がんが血管不足の状態で増殖するため低血流に耐性を獲得していると考え、がん細胞の低血流耐性を標的とする抗腫瘍物質を微生物培養液から探索した。その結果、通常培地中よりも血清含有緩衝液中で細胞障害作用を示す物質として放線菌RAI364株からcurromycin Aと新規化合物neocurromycin Aを発見した。この作用はERストレスを感受するGRP78の発現抑制によるものであることがわかった。この知見を発展させた低グルコース耐性に関与するGRP78の発現を抑制する活性物質の探索結果についても示した。

山梨大学の横山らは、酸化ストレスや抗がん剤への耐性とSMADファミリータンパクの関係について解析した。H_2O_2やdoxorubicinによるがん細胞の増殖抑制がTGF-β前処理により耐性化したが、SMAD3 KO細胞では耐性化しなかった。SMAD3のMH2ドメインをSMAD1に置換した変異体では、TGF-β処理による運動性の促進には影響しなかったが、H_2O_2やdoxorubicinに対しては耐性化しなかった。したがって、SMAD3のMH2ドメインが酸化ストレスや抗がん剤への耐性に重要であることが明らかとなり、今後さらなる機能ドメンの絞り込み、および関連遺伝子の発現などの解析を行う計画である。

近畿大学の木村らは多発性骨髄腫（MM）のプロテアソーム阻害剤ixazomib、bortezomibに対する耐性メカニズムをほかの細胞に比べて抵抗性を示したKMS20細胞を用いて調べた。プロテアソームβ5サブユニットの増加やオートファジの亢進は否定的であったが、KMS20細胞のCGH arrayの解析からSGK1、CCR2、FGFRの遺伝子増幅、mRNA、タンパク質の発現上昇が認められた。FGFR、CCCR2の阻害分子の併用ではプ

ロテアソーム阻害剤の効果に変化はなかったが、SGK1阻害剤の併用ではプロテアソーム阻害剤の効果が増強されSGK1の発現増加が耐性と関わっていると考えられた。KMS20細胞ではタンパク質の解析からAKT、JNK、ERK、NFκBの活性化が観察され、耐性にはSGK1によるNFκBの活性化が関わっている可能性を示した。

HER2陽性乳がんではトラスツマブ治療の耐性は大きな問題である。徳島大学の吉丸らはすでにER陽性乳がんで高頻度にBIG3の発現上昇とPKA、PP1Cαとの相互作用による腫瘍抑制分子PHB2の機能阻害が腫瘍増殖に関わっていることを見出している。一方、HER2陽性細胞由来のトラスツマブ耐性細胞ではEGFRの過剰発現とBIG3のリン酸化亢進と細胞膜への局在が見出された。細胞膜上ではBIG3はPHB2、EGFRとの複合体を形成していた。また、HER2-EGFR、HER2-HER3の2量体の形成を認めた。BIG3-PHB2の結合を特異的に阻害するペプチドStapled-ERAP（StERAP）を作用させるとBIG3を細胞膜から遊離させた。HER2-EGFR HER2-HER3の形成とHER2、EGFRのリン酸化の抑制を認めた。StERAPはXenograftでも耐性細胞の増殖を強く抑制できた。

微生物化学研究所の立田らは4つの癌間質細胞CAFとの共培養が膵臓癌にキナーゼ阻害剤Vandetanibに対する耐性を賦与することを見出した。CAF の培養上清（CM）に責任分子があり、CMの有無でVandetanibの存在下での膵癌細胞のタンパク質のチロシンリン酸化とERKのリン酸化に差がみられた。CM存在下ではインスリンレセプターのリン酸が高まっていることがチロシンリン酸化抗体アレイで判明し、下流の分子IRS-1のリン酸化も上昇していた。インスリンレセプターの6種類のリガンド分子を培地に加えて、Vandetanib耐性の有無を調べてOncostatin-Mを同定した。Oncostatin-Mの中和抗体はCM によるVandetanib抵抗性賦与を阻害でき、さらにIRS-1とERKのリン酸化は低下した。一方、予測される下流分子のp-STAT3のリン酸化はVandetanibによって影響を受けなかった。

高知大学の福原らは前立腺がんにおける、5アミノレブリン酸（ALA）を用いた光線力学療法(PDT)の治療効果の増強について検討した。ミトコンドリア内でのプロトポルフィリン（PPIX）の蓄積を高めることで効果増強できると考えられるので、PPIXのヘムへの転換酵素フェロケラターゼの阻害条件下で*in vitro*では前立腺癌細胞に対するPDTの効果を増加させることができたが、*in vivo*では効果増強はなかった。培養細胞株4種でのPPIX の蓄積には差がみられたことから、5-ALAからPPIXへの代謝酵素と関連する輸送体タンパク質のmRNA発現を調べABCG2の発現に差が大きいことを見出した。*in vitro*でABCG2の機能を阻害するFumitremorgin Cを用いてPDT効果を増強できた。*in vivo*ではABCG2の高い細胞では発現の低い細胞に比べてPDTの治療効果は限定的であり、ABCG2の発現が治療効果の予測指標となる可能性を示した。

岩手医科大学の片桐らは、第3世代EGFR-TKIオシメルチニブは、第1世代EGFR-TKIゲフィチニブにT790M変異により耐性を獲得した肺腺がんPC-9細胞に対しても増殖抑制効果を示すが、長期オシメルチニブ処理により、オシメルチニブ耐性を獲得することを見出した。また、そのオシメルチニブ耐性の獲得は、親株PC-9細胞に比べて易耐性化傾向であった。そのオシメルチニブ耐性細胞ではβ-cateninの核内蓄積が観察され、Wnt/β-catenin阻害剤によりその耐性化が抑制され、さらにその抑制はβ-cateninの強制発現で解除されたことから、Wnt/β-catenin経路がオシメルチニブ耐性化に寄与することを見出した。

NTRK融合遺伝子を標的とする第1世代TRK阻害薬entrectinibに対しては既に耐性変異が出現することが報告されており、第2世代TRK阻害剤repotrectinibが開発されている。金沢大学の鈴木らは、entrectinib耐性であるNTRK1-G595R陽性大腸がんM3B細胞を作製した。第2世代TRK阻害剤repotrectinib は、NTRK1-G595R遺伝子導入Ba/F3細胞の増殖を抑制するが、上記M3B細胞の増殖抑制は軽度であり、このrepotrectinibへの

耐性化にはEGFRの活性化が寄与しており、実際、EGFR阻害によりrepotrectinib感受性が亢進し、repotrectinibとgefitinibの併用効果が認められた。

金沢大学の柳村らは、ALK融合遺伝子陽性肺がん細胞株において、ALK-TKI耐性化に寄与する分子としてCRISPR-Cas9 sgRNAライブラリーを用いた検索によりSTAT3に着目し、その役割の評価、更にALK-TKIとSTAT3阻害剤の併用の有効性を評価した。その結果、併用によりアポトーシスが誘導され、その際にはBCL-X_Lの発現低下が寄与していることを明らかにした。また、マウス皮下移植モデルにおいても併用の有効性を認めた。

金沢大学の木村らは、第1世代EGFR-TKI耐性と第2世代EGFR-TKIの耐性メカニズムの比較検討を行うために、EGFR変異陽性非小細胞肺がんと診断された症例を対象に、診断時と初回EGFR-TKI耐性時の腫瘍組織に対して遺伝子変異プロファイルを作成した。第1世代EGFR-TKI耐性と第2世代EGFR-TKIで明らかな差は認められなかったが、第1世代EGFR-TKI耐性のみで認められた変異としてERBB2があった。またEGFR以外の遺伝子ではKMT2Dの変異が診断時と耐性時とも認められた。

ワークショップ 6B
増殖因子・サイトカイン

モデレーター　髙橋　俊二（（公財）がん研究会有明病院 総合腫瘍科）

増殖因子、サイトカインは腫瘍微細環境に重要な役割を果たしており、今回も微小環境におけるサイトカインについて貴重な報告がなされた。

近畿大薬学部の岸本らは、多発骨髄腫における骨病変の原因物質として、hepatocyte growth factor（HGF）に注目した。HGF は多発骨髄腫細胞から多く分泌され、また HGF は骨髄間質細胞・骨芽細胞における receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand（RANKL）の発現を亢進させた。その機序としては、HFG 受容体 c-MET の阻害剤、下流シグナルの NF-KB 阻害剤により発現が抑制されることから、c-met 受容体－NFKB 活性化による RANKL 発現、RANKL を介する破骨細胞の増加、活性化によって骨病変が進行している可能性が示された。c-MET 阻害剤は既に実用化されており、例えば c-MET, VEGFR 阻害剤の cabozantinib は腎細胞癌骨転移に対する有用性が報告されている。骨髄腫においても有効な骨特異的分子標的剤が開発される可能性がある。

兵庫医大の堀尾らは、悪性胸膜中皮腫の機序として、腫瘍関連マクロファージ（TAM）に注目し、サイトカインシグナルについて検討した。まず、悪性中皮細胞において正常中皮細胞に比較して IL-1 receptor（IL-1R）を強発現していることが示された。アスベストを貪食したマクロファージが活性化され、分泌した IL-1β が悪性中皮細胞において強発現している IL-1R を介して CD26 の発現を誘導し、スフィア形成能を促進することから、中皮細胞の腫瘍幹細胞（CSC）化に関わる可能性が示唆された。さらに IL-1R の発現は悪性中皮腫の予後不良因子であった。今後悪性中皮腫の分子標的治療として、IL-1β 抗体、CD26 抗体などが有効な可能性がある。

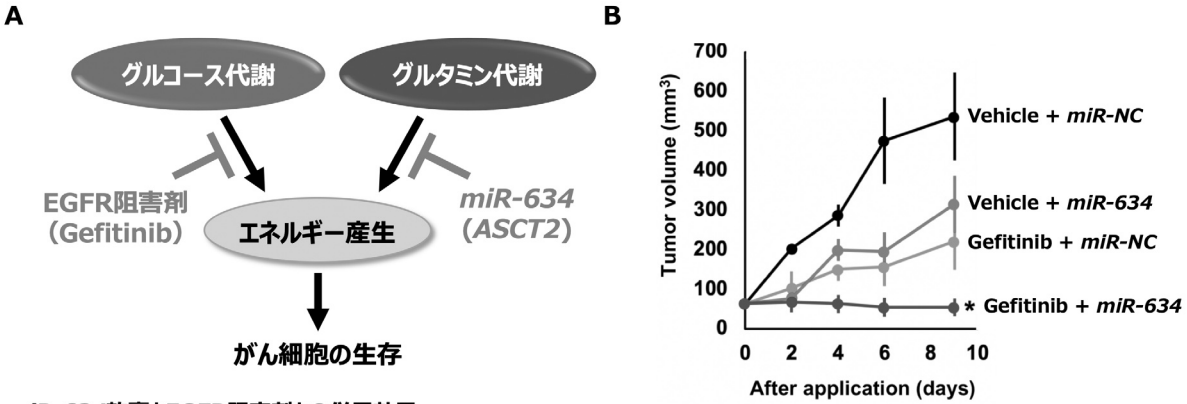
ワークショップ 7A
核酸医薬・DDS

モデレーター　永瀬　浩喜（千葉県がんセンター研究所）
大石　智一（(公財）微生物化学研究会 微生物化学研究所 沼津支所）

核酸医薬は低分子化合物や抗体医薬では標的にするのが難しいDNAやRNAを標的にすることが可能であり、臨床応用も実現したことから、がん治療の新たなモダリティーとして注目されている。これまで核酸医薬は生体内における安定性や標的部位への移行性の問題が課題であったが、核酸の修飾手技やDDS技術の進歩により、安定性が向上し標的への集積が改良されたがん治療薬として開発が進んでいる。本ワークショップでは「核酸医薬・DDS」というテーマで、興味深い5演題の発表があった。

1題目は東京医科歯科大学の井上純先生から「皮膚扁平上皮癌におけるmiR-634の経皮投与によるEGFR阻害剤の治療効果の増強」というタイトルで細胞内代謝や細胞生存に関与するがん細胞特異的miRであるmiR-634を用いて核酸医薬に皮膚透過性ILTS（Ionic Liquid Transdermal System）技術を応用するという野心的取り組みが報告された。皮膚扁平上皮癌の化学発癌動物モデルにおいても抗腫瘍効果が確認され、EGFR阻害剤の効果の増強が誘引され、そのMoAとしてASCT2の発現抑制を介することを報告した（図1）。分子量の大きな核酸医薬では困難と考えられた皮膚透過性を可能とする新たな皮膚がんへの治療への取り組みで今後の臨床応用が期待される。

2題目は東京医科歯科大学の玄泰行先生から「スーパーエンハンサーを標的としたmiRNA核酸抗がん薬の開発」というタイトルで増殖抑制とMyc/Maxレポーターアッセイによるスーパーエンハンサーを標的とするmiRNAのスクリーニングを行い、核酸薬シーズとしてmiR-766-5pを同



miR-634軟膏とEGFR阻害剤との併用効果

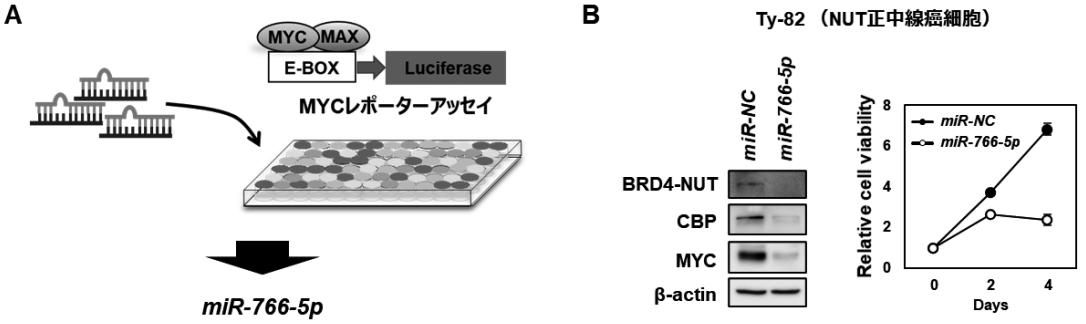
A.　EGFR阻害剤の処理は、グルコース代謝を抑制する一方で、代償性に活性化するグルタミン代謝を介したエネルギー産生によって、その抗腫瘍効果が減弱するが知られている。*miR-634*は、グルタミントランスポーターASCT2を標的とことによるエネルギー産生の遮断がEGFR阻害剤の抗腫瘍効果を増強することを示した。

B.　A431担がんマウスにおいて、Gefitinib（週2回：経口）および軟膏製剤（毎日：経皮）は投与された。Gefitinib単独（Gefitinib + *miR-NC*）または*miR-634*軟膏単独（Vehicle + *miR-634*）と比較して、併用投与することにより、抗腫瘍効果の増強が認められました（Gefitinib + *miR-634*）。*$P < 0.05$

図1

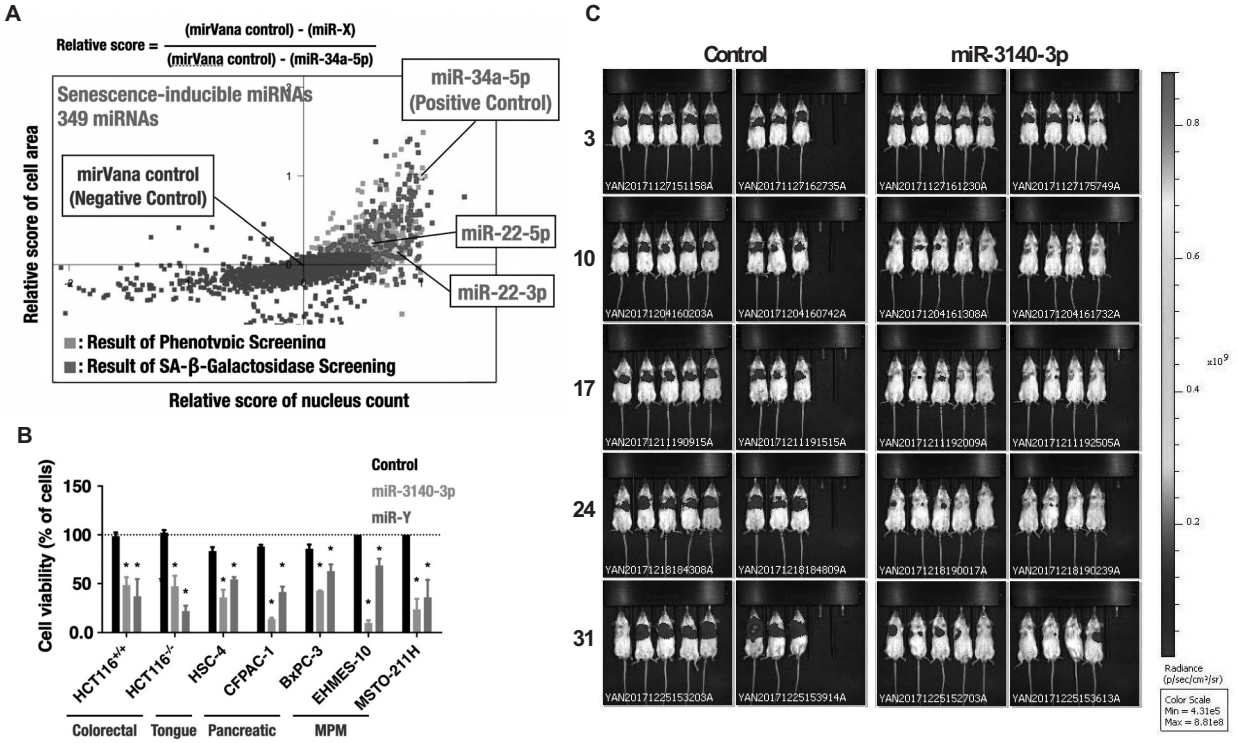
定し報告した。Mycがん遺伝子は遺伝子アンプリファイアとして遺伝子活性化マーカーであるH3K27アセチル化を示すtrenascriptional poausingにあるがん関連遺伝子などを迅速に活性化するが、この転写制御にかかわるBRD4コーディング及びアセチル化酵素CBPの3'UTRを標的にしたmiR-766-5pが同定され、希少・難治性のNUT正中線癌でBRD4とCBPを介して増殖抑制効果を確認しており（図2）、今後がん治療miRNA核酸医療シーズとして期待される。

3題目は広島大学の山本佑樹先生より「老化関連マイクロRNAを用いた悪性胸膜中皮腫治療」と題して、正常線維芽細胞を用いた老化誘導スクリーニングにより同定された349種類の新たな老化関連miRNA(SA-miRNA)のうち、顕著な腫瘍増殖抑制を示すmiR-3140-3pについて報告された。miR-3140-3pは、悪性中皮腫で発現低下がみられ、その投与により腫瘍増殖 が抑制されることをin vivo でも確認した（図3）。さらに網羅的遺伝子発現とsiRNAノックダウン解析により



A. 腫瘍抑制型miRNAを対象にMYCレポーターアッセイを行い、MYCを強く抑制するmiRNAとして*miR-766-5p*が同定された。
B. *miR-766-5p*のNUT正中線癌細胞に対する*in vitro*における効果（左：ウエスタンブロッティング、右：増殖アッセイ）

図2



A. 細胞老化表現型、細胞老化マーカーを指標に正常線維芽細胞を用いてスクリーニングを行い、2028 種類の microRNA から、349 種類の新規老化関連 microRNA (SA-miRNA) を同定した。
B. 349 種類の SA-miRNA のうち、強い抗腫瘍効果を示すものを 2 種類同定し、中でも miR-3140-3p に着目した。
C. 同所移植ゼノグラフトマウスモデルにおいて、miR-3140-3p の補充は顕著な腫瘍抑制効果を示した。

図3

miR-3140-3pと発現が逆相関し、標的配列を持つヒストンシャペロン遺伝子ASF1Bが抗老化がん遺伝子でありmiR-3140-3pの標的である可能性を示唆した。現在臨床試験に向け精力的に研究が取り組まれており、未だ有効な治療薬がなく苦しむ悪性胸膜中皮腫患者を救う核酸医薬として期待される。

4題目はナノ医療イノベーションセンターの喜納宏昭先生から「c-Mycの発現量に応じて最適な薬剤放出パターンを選択できる機能性ナノミセルの開発」というタイトルで発表があった。がんの代謝の重要な制御因子でありがんの治療標的と考えられているc-Mycを阻害する薬剤の開発は期待されているものの困難とされてきた。喜納先生らは、エピジェネティック阻害剤のJQ-1ホモログをミセル化し、その薬理作用を時空間的に制御可能なpH応答性リンカーを用いて、c-Mycレベルが高い腫瘍と低い腫瘍の両方を治療可能な腫瘍標的ナノメディシンの開発を行った。c-Mycの発現が高い腫瘍では、速放性ナノメディシンが遅放性ナノメディシンよりも抗腫瘍効果を示した。一方、c-Mycの発現の低い腫瘍では、遅放性ナノメディシンがより効果的な抗腫瘍効果を示した。これらの結果は、c-Myc阻害に有用な精密設計ナノメディシンの可能性を示唆しており、がんのバイオマーカーの発現レベルに応じた薬剤放出のパターンを選択できることを報告した（図4）。

5題目は北九州市立大学の秦祐基先生から、「鎖長最適化による多糖量子化複合体の形成とDDSへの応用」というタイトルで発表があった。核酸医薬の実用化に向けた課題の一つに標的部位への送達技術があげられる。秦先生らは、多糖β-1,3-グルカンの1種シゾフィラン（SPG）をキャリアとして用いる検討を行ってきた。SPGはポリデオキシアデニンのような核酸があると、核酸の鎖長に適したSPGが選択される形で複合体が形成される。SPGは、βグルカン受容体のDectin-1に認識されるため、SPG/核酸複合体をキャリアとして用いることにより生体内酵素による分解から保護しつつ、Dectin-1発現細胞に送達することが可能になる。秦先生らはヒト肺がん細胞に対する増殖抑制の検討から、従来のSPG/核酸複合体よりも分子量の少ないSPG/核酸複合体の方がより効果的に増殖抑制効果を示すことを見出した。分子量の少ないSPG/核酸複合体に関しては収量が少ないという問題もあったが、ソニケーションを用いることにより同複合体を効率的に得る手法についても合わせて報告した（図5）。

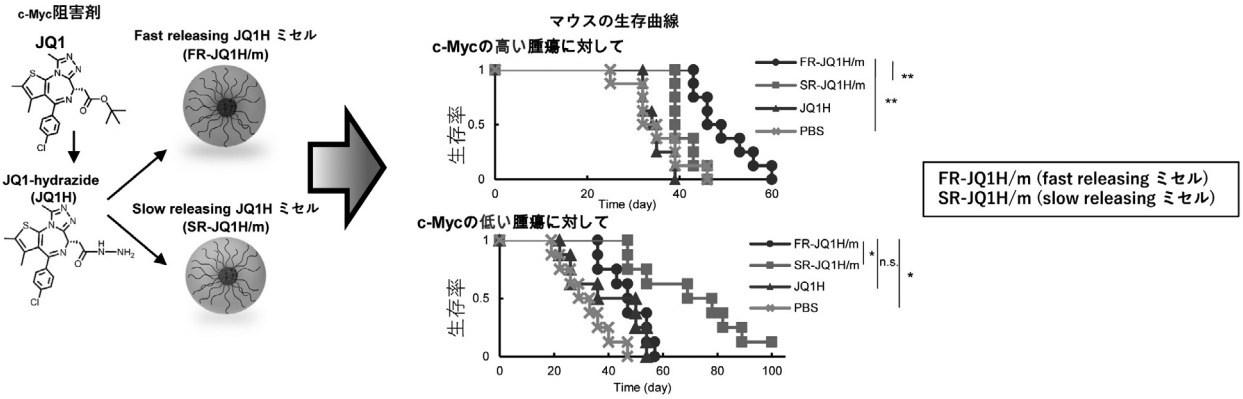
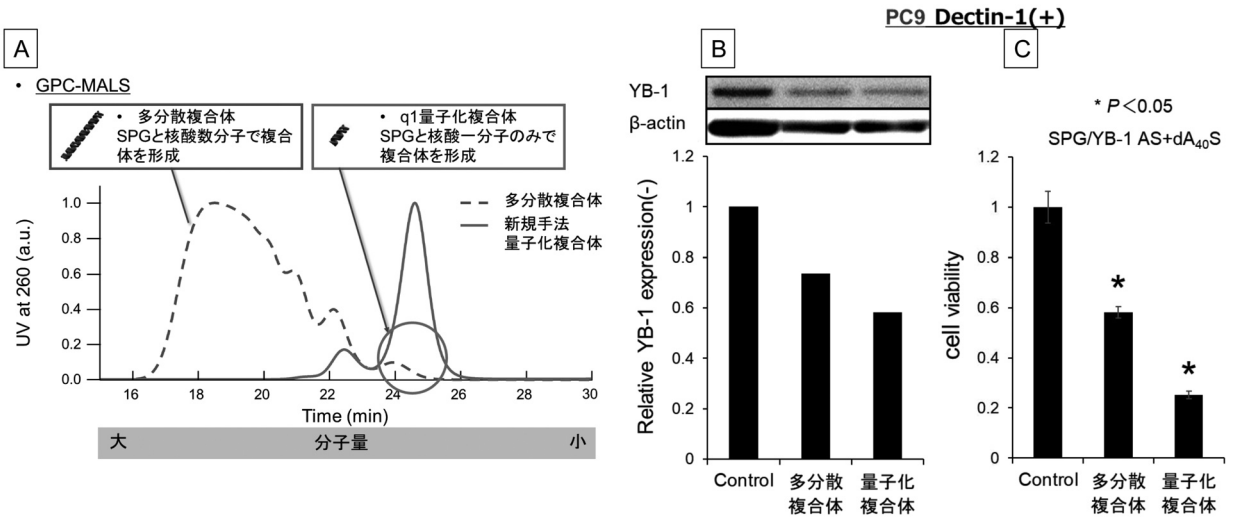


図4

以上のように、本ワークショップで発表されたすべての演題が新規がん分子標的治療薬の開発につながりうる内容であり、大変興味深いものであった。オンライン開催ではあったが、活発な質疑討論が行われ、この分野の注目の高さと新たな治療戦略の可能性を実感できた。本分野のさらなる理解が進み、より効果的ながん分子標的治療薬の開発につながることを期待したい。



新規手法によりq1量子化複合体を多く含む複合体が得られ、量子化複合体がより効果的に増殖抑制効果を示す。
新規手法により得られた低分子SPG/核酸量子化複合体のGPC-MALS測定結果(A)と、同手法により得られた低分子SPG/YB-1アンチセンスオリゴ複合体を肺がん細胞株PC9に投与し、タンパク発現の抑制（B：Western blotting）と細胞毒性の効果（C：WST-8 assay）を確認した。

図5

ワークショップ 7B
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）
片桐　豊雅（徳島大学先端酵素学研究所
ゲノム制御学分野）

本ワークショップでは、ケミカルバイオロジーのワークショップが設けられ、本学学術総会のテーマである「Knockdown the Targets」に沿った選択的タンパク分解に基づいた治療薬の開発3題を含み、新規の分子標的治療薬の探索システムや候補標的分子の同定から薬剤の開発、新たな制がん作用機序の解明に関して計8演題の成果発表がなされ、完全オンラインにも関わらず活発な議論が交わされた。

国立医薬品食品衛生研究所の大岡らは、SNIPER/PROTACを利用して、メラノーマや肺がんで高頻度に体細胞変異が認められるBRAFの分解誘導キメラ化合物の開発について検討した。その結果、E3リガンドとしてCRBNを利用したキメラ化合物CRBN(BRAF)-24はBRAF野生型では分解を認めず、$BRAF^{V600E}$特異的にプロテアソーム依存的な分解を誘導し、さらにMEK-ERKなどの下流シグナルの活性化も阻害することを見出した。またCRBN(BRAF)-24は複数の$BRAF^{V600E}$陽性がん細胞の増殖抑制効果を認めた。今後、この化合物によるBRAFタンパク質、特に変異タンパク質に対する分解の詳細なメカニズムの解明が待たれる。

理研CSRSの青野らは、独自に生物活性化合物の新たな標的分子の探索方法として、二次元電気泳動（2D-DIGE）とセルサーマルシフト法（CESTA）を組み合わせた2DE-CESTAを構築し、抗がん物質NPD971の標的分子同定について報告した。2DE-CESTA解析を通じて、NPD971がHSP70と直接結合して熱不安定化を誘導し、その結果、XIAPやsurvivinの発現を顕著に抑制した。これらのことから、NPD971はHSP70(/HSC70)を標的として、がん細胞の増殖の抑制を導くことを見出し、2DE-CESTAによる抗がん活性化合物の探索においての有用性を報告した。

昭和薬科大学の中野らは、現在有効な分子標的治療薬のない中皮腫に対する治療薬の開発を目的に、中皮腫を含む多くの癌腫において活性を認めるYAPに結合する低分子化合物のスクリーニングを行った。その結果、表面プラズモン共鳴技術・ルシフェラーゼレポータアッセイを通じて、YAPに結合し、YAPの転写活性能を抑制する化合物ナルシクラシンを同定した。ナルシクラシンは、YAPのN末領域に結合し、濃度依存的にTEAD4とYAP複合体形成を競合的に阻害することで、YAPの活性化が報告されている悪性中皮腫NCI-H290細胞に対して*in vitro, in vivo*で抗腫瘍効果を示すことを報告した。今後、ナルシクラシンをリード化合物としたより高親和性のYAP標的治療薬の開発が期待される。

昭和薬科大学の永野らは、前演者と同様に、中皮腫に対するYAPを標的としたSNIPER法によるプロテインノックダウン治療薬の開発を目的に、まずYAPタンパク質と結合する化合物のスクリーニングを行った。その結果、Betulinが見出されたが、毒性が強かったために誘導体合成展開を通じてHK13を得た．次にHK13とcIAPリガンドLCL161のハイブリッド化合物を合成し、最も顕著なYAPタンパク質分解による発現抑制効果を認めるSNIPER化合物HK24を同定した。また、HK24はプロテアソーム依存性のYAPタン

パク質分解を誘導し、その結果、悪性中皮腫の細胞増殖抑制効果を認めることを報告した。

北海道大学の園下は、個体レベルのモデルとしてショウジョウバエを用いた膵臓がんを対象とした新規治療薬の開発スクリーニングの研究基盤について報告した。ヒト膵がんの発がん進展過程に関連する遺伝子群の4遺伝子ヒット(KRAS活性化、TP53・CDKN2A・SMAD4の機能損失)を模倣した膵がん遺伝子型モデルハエを構築し、変異由来の翅原基の表現型を観察するスクリーニング系を通じて、キナーゼ阻害化合物にフォーカスして膵がん新規治療標的シーズ群の探索を行った。その結果、変異由来の表現系を回復でき、生存率を向上させることができる新規キナーゼ阻害化合物を同定し、さらにそれらがヒト膵臓がんに対する抗腫瘍効果を*in vitro*、*in vivo*にて認めることを明らかにした。このスクリーニング法は、薬効や毒性を一度に観察することが可能であり、さらに、網羅的遺伝学的解析を通じたシグナルネットワークの全体像の理解やハエとヒトとの臓器保存性が高いことに通じた臓器間相互作用の理解にもつながることが期待される。

東京医科歯科大学の湯浅らは、難治性・再発の急性前骨髄球性白血病の治療薬として開発されたレチノイン酸受容体（RARα, β）選択的アゴニストである合成レチノイドAm80に着目し、その作用機序から、HDAC阻害剤との併用治療効果について他癌腫において検討した。その結果、Am80とHDAC阻害剤SAHAとの併用によって前立腺癌LNCaP細胞の増殖を顕著に阻害した．また，Am80とSAHAとの併用処理した乳がん細胞MCF7の3D培養では，2D培養の時と同程度の抑制効果しか示さなかった。Am80とSAHA併用処理によるRARα下流遺伝子の発現に及ぼす影響はLNCaP細胞とMCF7細胞では全く異なっていた．このことから、癌細胞の種類によってエピジェネティック制御機構が異なり，それよって抑制効果が異なる可能性について報告された。

東工大学の浅輪らは、疎水性タグによる標的タンパク質分解を誘導する化合物の開発を行った。これまでに疎水性タグとしてアダマンタンを用いることで効率的に標的タンパク質の不安定化を誘導することが報告されている．今回はより大きな疎水性クラスター分子であるカルボランを導入した化合物3がよりアダマンタンを導入した化合物よりも高い標的分子の分解能を有することが明らかとなった。さらに、標的タンパク質としてBSAを用いた化合物3の標的タンパク質分解誘導の作用機序を調べたところ、カルボランにBSAが6分子結合し、BSAのリジン残基が露出することでタンパク質の不安定性を促進することが認められた。以上より、多くの疎水性タグを標的タンパク質に導入することで分化誘導能を向上させる可能性が示された。

がん研究会の岡部らは、グアニン四重鎖(G4)リガンドのDNA損傷非依存性の制がん作用の存在に着目し、その分子機構の解明について報告した。G4はRNAでも形成されるが、さらにG4リガンドはRNAのG4配列を安定化させることで転写・翻訳を阻害することを明らかにした。またG4リガンドによってリボソームの生合成をはじめとする翻訳関連因子の発現を阻害すること、さらに膵がん細胞のタンパク合成を阻害することが明らかとなった。以上より、これまでの明らかとなっているG4リガンドによるDNA損傷による制がん効果に加えて、タンパク質合成を阻害することでも制がん効果を発揮する可能性が示された。

このようにケミカルバイオロジーのセッションでは、これまでの新しい分子標的治療薬シーズの探索に加えて、プロテインノックダウン、個体モデル系の構築、併用療法、さらには新しい標的分子同定方法や作用機構解析など広範囲で高い波及効果が期待される発表がなされ、ケミカルバイオロジーをベースにしたがんの分子標的治療薬研究の展開がますます重要になると思う。

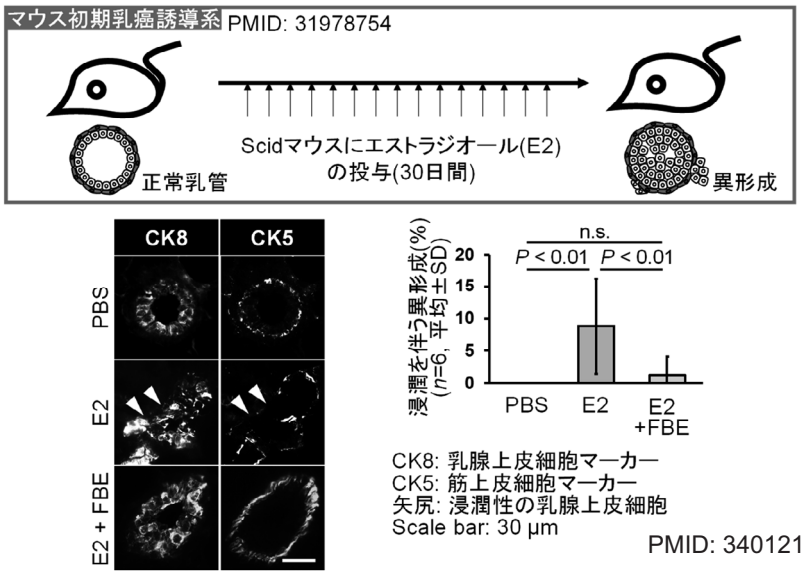
ワークショップ 8A
転移・浸潤

モデレーター　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）
井上　正宏（京都大学医学研究科
クリニカルバイオリソース研究開発講座）
近藤　　豊（名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍生物学）

本ワークショップでは、がんの転移・浸潤の新規機序の解明、およびそれを抑制する治療薬の開発について、最先端の研究内容を様々な視点から幅広く発表いただいた。

乳癌が浸潤型へ進展する段階は、乳癌の進行において極めて重要なステップであり、メカニズムの解明や創薬のための良いモデル系が求められていた。伊東潤二氏ら（京大・医）は、独自に開発した初期乳癌マウスモデルを用いて、発酵大麦エキス（FBE）が乳癌初期病変を抑制することを示した（図 1）。FBE は乳管内異形成細胞の MMP 活性を抑制することで、浸潤を抑えていることを示した。今後、FBE に含まれる活性物質を同定することにより、効果的な乳癌予防薬の開発が期待できる。

がんの浸潤転移に Rho GTPase が関わることは広く知られている。椿正寛氏ら（近大・薬）は、Rho 阻害剤である rhosin が、高転移性メラノーマ細胞において in vitro, in vivo で浸潤転移を抑制すること、さらに YAP の核内移行を抑制することを示した。YAP の高発現は乳がんやメラノーマの予後不良と関係しており、Rho GTPase を介した YAP 経路を阻害することが治療に有用である可能性が示された。



(上段) DNA修復能が低いscidマウスに、E2(女性ホルモンの一種)を、30日間、腹腔内投与すると、乳管の異形成を誘導できる。
(下段) ネガティブコントロール(PBS投与)では正常な乳管が観察された。E2で浸潤性の異形成がみられた。FBE投与で浸潤性の異形成の発生が抑えられた。

図 1　発酵大麦エキス(FBE)の給水投与で初期乳癌の浸潤が抑えられる

これまでに、大腸癌の肝転移トランスジェニックマウスモデルは存在しなかったが、青木正博氏ら（愛知がんセ・研）は、優れたマウスモデルを独自に開発した。大腸癌の責任遺伝子変異4種を導入したマウスは、転移に至る前に多発する腺腫のために死亡するが、発症頻度と時期を遅らせることにより、転移に至るモデルの開発に成功した。さらにプロテオーム解析を行うことにより、ALCAM（CD166）が浸潤先端と転移巣で高発現していること、ALCAMの上昇は機能的に転移能の維持に必要であることを示し、ALCAMが治療標的になり得ることが示唆された。

田端拓実氏ら（崇城大学・工）は、カチオンリポソーム （CL）に着目し、胆管がん細胞の転移・浸潤を抑制する効果を示した。CLはジミリストイルホスファチジルコリン、ポリオキシエキレンドデシルエーテルおよびカチオン性脂質で構成されるナノ粒子である。がん細胞表面が正常細胞と比較して陰性荷電を持つ傾向にあることを利用した新しい抗腫瘍薬としての可能性が示された。抗腫瘍効果についての詳細な機序の解明が今後期待される。

飯岡英和氏（新潟大学・医）らは腺上皮に発現するCrumbs3（Crb3）が、大腸がんや口腔扁平上皮がん（OSCC）で発現亢進することに着目しがん細胞での機能についての報告を行った。OSCC細胞ではCrb3はRhoAシグナルを介して細胞の転移・浸潤に関わっており、Crb3の発現抑制を行うと、上皮間葉転換（EMT）関連タンパク質非依存的にがん細胞の移動性は低下することを見出した。Crb3はOSCCの新たな治療標的となる可能性が示された。

トリプルネガティブ乳がん（TNBC）は、いまだ治療法の選択肢が限れられており予後不良であることが知られている。荻窪一貴氏ら（東京大学・医）らは、がんの進展に関わるエピゲノムの制御機序としてスーパーエンハンサーのがん特異的改変に着目し、TNBC細胞株であるMDA-231-D細胞株を用いた解析結果を示した（図2）。高転移能に関わるスーパーエンハンサー関連転写因子を同定し、その転写因子がサイトカインの発現変化を介して転移能を亢進させることを報告した。スーパーエンハンサーを標的とする治療薬を含めたエピゲノム治療薬の開発が進む中、こうした新しい機序の解明による新しいがん治療戦略の展開が期待される。

大腸がんの分子標的治療薬として上皮成長因子受容体（EGFR）抗体が用いられるが、*RAS*遺伝子（*KRAS/NRAS*）が野生型の症例に限られている。大石智一氏（微生物化学研究所）らは、新しい抗EGFR抗体EMab-17を作製し、EMab-17が大腸がん肝転移モデルにおいて有意な転移抑制効果を示すこと、その作用はEGFRシグナルの抑制による細胞増殖抑制効果ではなく、抗体依存性細胞障害（ADCC）活性と補体依存性細胞障害（CDC）活性によるものと考えられることを報告した。*RAS*遺伝子変異を有する大腸がんに対する新しい治療法につながる可能性が期待される。

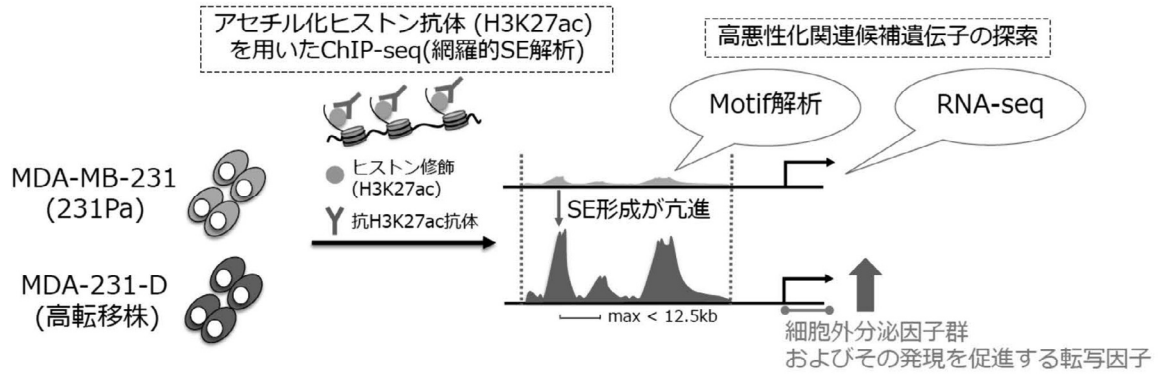


図2　TNBCの高悪性化に伴うエピゲノム変化と治療標的遺伝子の同定

骨肉腫はAYA世代に好発し、その死因のほとんどが肺転移によることから肺転移の抑制が重要となるが有効な治療法がない。高木聡氏（がん研究会）らは、骨肉腫細胞が高い血小板活性化能を持つこと、活性化血小板から放出されるリゾホスファチジン酸（LPA）が骨肉腫細胞の浸潤能を亢進させることを見出した（図3）。さらに、LPA受容体LPAR1のノックアウトあるいはLPAR1アンタゴニストの投与により、骨肉腫細胞の肺転移が阻害されることを報告した。LPAR1を標的とした、骨肉腫の肺転移に対する画期的な分子標的治療薬の開発につながることが期待される。

古川龍彦氏（鹿児島大学・医）らは、RhoGEF活性を持つFARP1を高発現する進行胃がんが予後不良であること、FARP1が胃がん細胞の遊走・浸潤能を増加させ、CDC42の活性化を引き起こすことを示した。また、FARP1がインテグリンβ5と結合すること、インテグリン阻害剤SB273005によりFARP1発現胃がん細胞のフィロポディア形成が低下し、CDC42活性が減弱することを報告した。インテグリン阻害剤が進行胃がんの予後改善につながる可能性が示唆され、生体レベルでのさらなる解析が期待される。

がんの転移・浸潤の概念をさらに深め、新しい分子標的を含めた研究内容が報告された。新しいモダリティの開発により今後治療薬としての応用展開が期待されるワークショップであった。

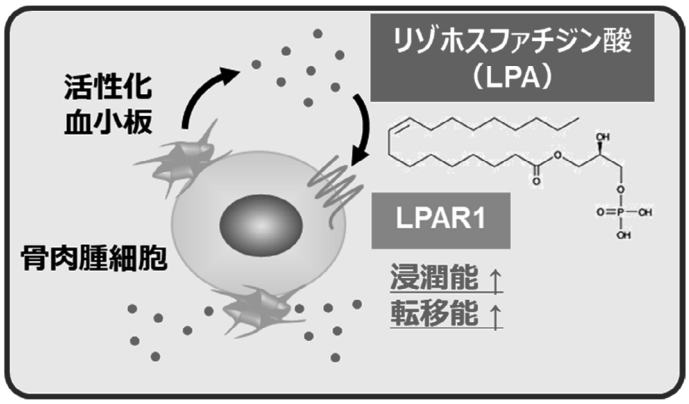


図3　リゾホスファチジン酸を介した骨肉腫の悪性化機構

ワークショップ 8B
希少がん

モデレーター　伊東　進（昭和薬科大学薬学部生化学研究室）

ワークショップ8Bでは、悪性中皮腫、唾液腺がん、横紋筋肉腫、卵巣がん希少組織型の新たな抗がん剤開発・薬物治療法に関して各１題、計４題が発表された。

W8B-1では、秋田大学大学院医学研究科臨床腫瘍学講座　村田らが様々ながん種で抗腫瘍活性を有しているクルクミン誘導体の一つであるGO-Y030由来の水溶性誘導体であるGO-Y199を用いて、悪性中皮腫細胞株MSTO-211H細胞とNCI-H226細胞における、抗腫瘍効果について検討した。細胞増殖抑制効果に関して、GO-Y199のIC_{50}値は、MSTO-211H細胞では2.4 μM 、NCI-H226細胞では4.7 μMであり、シスプラチンの10倍程度、クルクミンの４倍程度強い細胞増殖抑制作用を有することを認めた。さらに、MSTO-211H細胞をマウスに移植したゼノグラフトモデルにおいて、GO-Y199は腫瘍増殖を抑制した。演者らはこれまでに大腸がん細胞を用いてGO-Y199がNF-κB発現抑制、βカテニン発現抑制、ｐSTAT3発現抑制並びにカスパーゼ３の活性化を引き起こすことを報告しているが、MSTO-211H細胞ではこれらの作用が認められなかった。演者らは、GO-Y199が新たな作用機序で悪性中皮腫細胞の細胞増殖を抑制すると考えており、今後GO-Y199の細胞内標的分子を調べ、新規抗悪性中皮腫薬としての可能性を探っていく予定である。

W8B-2では、愛媛大学大学院医学研究科口腔顎顔面外科講座　徳善らが標準治療法のない切除不能唾液腺がんに対して行ったゲノム医療についての発表であった。がん遺伝子パネル検査（F1CDx）と全ゲノムシークエンスにより、サイクリンD1遺伝子増幅、EGFR遺伝子増幅、ATK11遺伝子欠損、FGF3遺伝子増幅、FGF4遺伝子増幅、FGF19遺伝子増幅、CDKN2A/B遺伝子欠損が確認されたが融合遺伝子の存在が認められなかった。さらに血液を用いたリキッドバイオプシーのG360テストでサイクリンD1とEGFRの増幅が認められた。異なる３種類の検査で、サイクリンD1遺伝子増幅とEGFR遺伝子増幅が認められたので、これら２つの分子を標的とした既知の分子標的薬の中から、頭頚部がんで使用できるEGFRを標的としたセツキシマブとパクリタキセルとの併用療法を試みた。その結果、転移巣を含めた腫瘍縮小効果が認められた。本腫瘍では、サイクリンD1遺伝子増幅とCDKN2A/B遺伝子欠損も認められたことから、CDK4/6阻害剤も有効であった可能性もある。これらの結果から、標準治療法のない切除不能唾液腺がんに対してゲノム医療が有用である可能性が示された。

W8B-3では、岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科　杉戸らが横紋筋肉腫治療におけるマイクロRNAの効果について発表を行った。横紋筋肉腫には、予後が良い胎児型(ERMS)と予後不良の胞巣型(ARMS)があり、ARMSではPAX3/FOXO1の融合遺伝子が認められている。横紋筋肉腫では、FGFR4/RAS/AKTシグナル関連遺伝子に40%程度変異が入っており、N-rasにも変異が入っている場合が多いことも知られている。演者らは、MiR143-3p 発現が正常な横紋筋細胞で高いが、ERMS ではその発現が半減し、ARMSではほぼ抑制されていることを見出し

た。実際ARMS 由来細胞に化学修飾を施し安定化させたMiR143-3p (MiR143-3p#12)を添加すると細胞増殖が抑制され、K-ras、N-ras、Akt、Erkの発現が抑制された。さらにアポトーシスやオートファジーのマーカータンパク質の発現が上昇した。一方、がん化に関連しているPAX3/FOXO1融合タンパク質の発現が減少した。演者らは次にPAX3/FOXO1融合遺伝子の3’UTR内にMiR143-3pが結合することをルシフェラーゼ法により証明した。さらにK-rasのノックダウンによってもPAX3/FOXO1融合タンパク質の発現低下が認められた。しかしながら、PAX3/FOXO1ノックダウンでは、K-rasの発現量に変化がなかった。したがって、K-rasからのシグナルによりPAX3/FOXO1融合遺伝子の発現が制御されていると考えられ、MiR143-3p#12はこの経路を阻害することでARMS 由来細胞に対する抗腫瘍効果を現していると結論付けた。

W8B-4では、北海道大学大学院医学研究院産婦人科教室　朝野らが卵巣がん希少組織型由来ゼノグラフト(PDX)モデルを用いて、PARP阻害剤であるニラパリブの効果について検討した。卵巣がんは約40種類に分類されており、その中で希少組織型であるがん肉腫と神経内分泌がんを伴う腺がんの手術摘出検体をNOGマウス皮下移植し、PDXマウスモデルを樹立した。いずれの場合もカルボプラチンで腫瘍増殖が抑制されたが、ニラパリブはがん肉腫の増殖を抑制したが、神経内分泌がんを伴う腺がんの増殖を抑制できなかった。患者由来の腫瘍を調べたところ、がん肉腫ではARID1A欠損とSLFN11の高発現、BRCA2遺伝子変異が確認された。一方、神経内分泌がんを伴う腺がんでは、ARID1が高発現、SLFN11は弱陽性,であり、BRCA2変異が認められなかった。したがって、卵巣がん希少組織型においてARID1A欠損かつBRCA2遺伝子変異ではニラパリブが有効であると考えられた。

本ワークショップでは、様々な希少がんを標的とした新たな分子標的薬の探索を目的としたセッションであり、基礎的な内容から臨床応用に近づきつつある幅広い内容の発表であった。今回発表された分子標的候補薬から将来臨床開発される‘くすり’が創られることを切に望みたい。

ワークショップ 9A
微小環境・血管新生・低酸素

モデレーター　坂本　毅治（金沢大学医薬保健研究域医学系
システム生物学分野）
近藤　科江（東京工業大学生命理工学院）

低酸素や腫瘍血管新生、免疫細胞や線維芽細胞など、がん細胞を取り囲むがん微小環境は、がんの進展や薬剤耐性に大きく関わる一方、新たな創薬標的としても注目されている。本ワークショップでは微小環境、血管新生、低酸素に関わる8つの演題発表が行われた。以下に個々のご発表について簡単に紹介する。

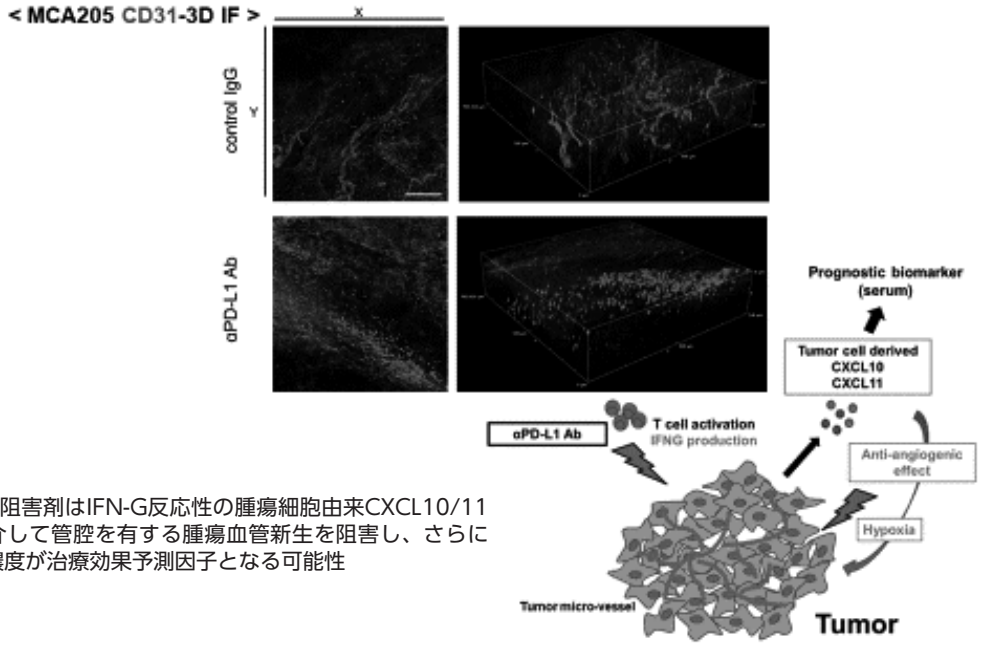
慶應義塾大学理工学部の清水翔太先生らは、がん細胞の血管擬態のメカニズムの解明のため、血管新生に関わるタンパク質であるMethionine aminopeptidase 2 (MetAP2)に着目し、血管擬態におけるMetAP2の機能を解析された。ヒト線維肉腫HT1080細胞でMetAP2をノックアウトすると、マトリゲル上でのHT1080細胞の血管擬態が阻害された。このMetAP2ノックアウト細胞にMetAP2を再発現するとHT1080細胞の血管擬態が回復することから、確かにMetAP2はHT1080細胞の血管擬態を促進することを示された。

続いての演題もがん細胞の血管擬態のメカニズム解明に関するご発表で、慶應義塾大学理工学部の川原遼太先生らは、乳がん細胞株を用いて受容体チロシンキナーゼErbB4の血管擬態形成に与える影響についての解析結果を発表された。ErbB4を高発現している乳がん細胞株MCF-7、T47D細胞ではErbB4の発現の低いMDA-MB-231細胞に比べて血管擬態の形成が低く、MCF-7やT47D細胞でErbB4をノックアウトすると血管擬態が著しく促進され、MDA-MB-231細胞にErbB4を過剰発現させると血管擬態が抑制されること、ErbB4のリン酸化状態は血管擬態には影響しないことを示された。

岐阜薬科大学薬学部の山田晴輝先生らは、低酸素応答に関わる転写因子HIF-1の阻害剤であるエキノマイシンの特徴的な二環性オクタデプシペプチドのコンフォメーションを拘束した誘導体の合成に成功し、その活性についてご報告された。このエキノマイシン誘導体はエキノマイシンに比較して3倍程度強いHIF-1転写活性阻害、2-10倍強い抗腫瘍活性を示し、JFCRパネルスクリーニングでは、エキノマイシンでは十分な抗腫瘍作用を示さなかった一部の肺がん、脳腫瘍細胞株に対しても強い抗腫瘍活性を示すことを発表された。

徳島大学大学院医歯薬学研究部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て、抗PD-1/PD-L1抗体治療による血管新生制御メカニズムを解析し、そのメカニズムが治療効果予測因子として応用可能かについて検討された。担癌マウスへの抗PD-L1抗体投与により、未成熟な腫瘍内血管新生の増加と網目状の低酸素領域が確認され、血管新生抑制作用を有するケモカインCXCL10/11の腫瘍組織、血清中での増加が観察された。CXCL10/11の受容体CXCR3の中和抗体投与により、抗PD-L1抗体の血管新生抑制および抗腫瘍効果が阻害された。また、ヒト肺腺がん症例において、治療前血中CXCL10/11濃度と抗PD-1抗体治療後の予後が有意に相関することを示された（図1）。

金沢大学医薬保健研究域医学系の坂本毅治先生らは、HIF-1活性化分子Mint3がトリプルネガティブ乳がんの化学療法耐性に関わるかについ



PD-1/PD-L1阻害剤はIFN-G反応性の腫瘍細胞由来CXCL10/11分泌促進を介して管腔を有する腫瘍血管新生を阻害し、さらにはその血中濃度が治療効果予測因子となる可能性

図1　抗PD-L1抗体による腫瘍内血管新生への影響（徳島大学・三橋惇志先生ご提供）

て検討された。Mint3をノックダウンしたヒトトリプルネガティブ乳がん細胞株MDA-MB-231細胞はドキソルビシン、パクリタキセルに対するin vitroでの抗がん剤耐性には変化がなかったが、ヌードマウス皮下に腫瘍を形成させMint3をノックダウンさせると、MDA-MB-231細胞由来腫瘍の化学療法感受性が亢進した。このMint3依存的なトリプルネガティブ乳がん腫瘍の化学療法感受性に関わる分子Xを同定し、分子XとMint3の発現がヒトトリプルネガティブ乳がん患者検体で有意に相関することを示された。

東京工業大学科学技術創成研究院の梅寺倖平先生らは、含窒素三環性骨格を基盤としたHIF-1α模倣分子を設計することで、新規HIF-1転写活性阻害剤を開発された。HIF-1αと転写共役因子p300との結合を阻害するため、ジアザトリシクロドデセン骨格を母骨格としてHIF-1αの構造を模倣した分子を設計し、その中でHIF転写活性のIC50が約4.1μMの新規化合物を見出された。

微生物化学研究所の吉田潤次郎先生らは、がん細胞と線維芽細胞との共培養系においてがん細胞単独よりも強い抗がん剤活性を示すintervenolin (ITV)の作用機序についてご報告された。ITVはミトコンドリアのcomplex Iを阻害することで線維芽細胞およびがん細胞の解糖系への代謝シフトを引き起こし、解糖系で産生された乳酸により細胞内外が低pHになることでがん細胞の増殖を抑制していること、この低pHによる増殖抑制効果にはPP2Aの関与が示唆されることを発表された。

がん研究会がん化学療法センターの岩男行恵先生らは、oncogenic signal下流で制御されるeIF4Bに着目し、ATF4を介した細胞のストレス応答における役割について発表された。BRAF活性変異型メラノーマ細胞株A375細胞でBRAF阻害剤vemurafenibが誘導するストレスについて解析を行った結果、eIF4BノックアウトはeIF2αのリン酸化に影響を及ぼさずATF4の翻訳を抑制することを示された。また、eIF4BはATF4の発現を介してASNSなどアミノ酸代謝関連遺伝子を制御することでがん細胞の生存に寄与していることを報告された。

この様に本セッションは有機合成や細胞を用いたシグナル解析、マウス個体やヒト臨床検体を用いた研究など多様な演題で構成されており、オンラインでの質疑応答も円滑に進められた。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 9B
がん幹細胞・不均一性

モデレーター　畠　　清彦（国際医療福祉大学三田病院
悪性リンパ腫血液腫瘍センター）
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）

がんの腫瘍内不均一性は、がんの治療抵抗性、再発、転移などに寄与していることが知られている。しかし、何を起点にどのように不均一な細胞集団を形成しながら、がんが進展するのか不明な点が多い。また、がん組織に対する抗がん剤処理後に耐性細胞が残存するプロセスやその機序は十分に明らかにされていない。本ワークショップにおいては、これらの課題を克服するための研究成果が発表された。

熊本大学の山崎氏は、膵がん細胞株のS2-VP10 xenograftについて1細胞遺伝子発現解析を行い、EMTクラスターで高発現していた受容体チロシンキナーゼROR1に注目した。膵がん同所移植モデルマウスでは、腫瘍進展初期のROR1発現抑制は有意に腫瘍の増大を抑制しており、腫瘍進展後期の発現抑制では肺や腸間膜リンパ節などへの転移や抗がん剤処置後のがん細胞の再増殖を抑制することが認められた。ROR1の不均一性を司るレギュレーターを探索したところ、ROR1の転写開始点の上流にH3K27acの高い領域があり、エンハンサーであることが示唆された。同部位にはYAPが結合しており、YAP阻害によりROR1の発現が抑制され、腫瘍内のROR1不均一性はエピジェネティックに制御されていることが示唆された。

がん研の馬島氏は、GFP遺伝子をALDH1A3にノックインした胃がん細胞株を樹立し、クローン化した単一の細胞について解析を行ったところ、ALDH1A3の発現レベルが不均一な細胞集団が自然に生じることを示した。5-FU未処理の細胞集団内に存在するALDH1A3高発現細胞は、5-FU処理後に残存する細胞と類似した遺伝子発現パターンを示し、TROY、DKK1、LAMA3などの高発現を認めた。薬剤処理前のALDH1A3高発現細胞の薬剤耐性を検討したところ、低発現細胞と比較し有意に抵抗性を示した。胃がん細胞集団内に存在するALDH1A3の発現不均一性は可塑的に生じ、ALDH1A3高発現細胞の残存が胃がん制がん剤処理後の初期治療抵抗性に寄与することが示唆された。

東京大学の桃井氏は、ヒト淡明細胞型腎細胞がん細胞（OS-RC-2）をマウス腎への反復同所性移植し、高悪性株のOS5K-3を樹立したところ、親株(OSPa)に比べendoglin陽性細胞の割合が増加することを示した。また、OS5K-3より得られたendoglin陽性細胞はendoglin依存性に高い足場非依存的増殖能を示した。一方、OS5K-3の系においてはendoglin陽性細胞を頂点としたがん幹細胞モデルが合致せず、腎の微小環境が腫瘍の不均一性に大きく関与していることが示唆された。

北海道大学の津田氏は、DNゲルによる膠芽腫リプログラミング技術を用いて、膠芽腫幹細胞に有効な薬剤の選定を行った。膠芽腫細胞株および初代培養細胞をDNゲル上で培養すると、Sox2、Nanog、Oct3/4の発現が上昇、マウス生体内での腫瘍形成能力が亢進し、機能的な膠芽腫幹細胞を誘導することに成功した。またNanogの発現量は2週間の培養で、iPS細胞の半分程度まで上昇することが確認された。通常培養環境でEGFR高発現の初代膠芽腫細胞をDNゲル上で培養するとPDGFRの発現が亢進し、抗PDGFR阻害剤によりアポトーシスを誘導した。さらに、288

種類のドラッグスクリーニングにより、膠芽腫幹細胞に有効な薬剤を選定した。DNゲルは膠芽腫以外のがん細胞もがん幹細胞にリプログラミングできることを確認しており、がん幹細胞を標的とした新規個別化医療の開発への応用が期待される。

理研の秦氏は、トランスグルタミナーゼ2（TG2）を標的とする肝がん幹細胞の増殖制御とその分子機構を検討した。TG2基質であるビオチン標識ペンチルアミンを用いた免疫染色では、肝がん細胞の細胞質において高いタンパク質架橋活性が見られ、非環式レチノイド（ACR）により優位に抑制された。shRNAレンチウイルスを用いた機能欠損実験では、TG2ノックダウンにより肝がん細胞の3次元スフェロイドの増殖が抑制され、細胞増殖マーカーKi67陽性細胞、EpCAM陽性肝CSCの減少が観察された。EpCAM陽性肝CSCにおいて高いTG2遺伝子とタンパク質発現が見られ、TG2阻害剤NC9による高い細胞死誘導活性が観察された。nLC-MS/MSプロテオーム解析では、がんの発生と進行に関わるヘパラン硫酸プロテオグリカンの合成酵素EXT1がTG2の下流で抑制され、TG2はヘパラン硫酸シグナルを介して肝CSC増殖を制御することが示唆された。

京都大学のリン氏は、Cancer tissue-originated spheroid (CTOS)法を用いて、大腸がん細胞のクラスターを形成する細胞数に連動してスフェロイド形成能が増加し、細胞死の割合が減少することを示した。Notchシグナリングに着目したところ、Notchはクラスターを形成している細胞でのみ活性化され、1細胞では活性化されなかった。DAPTによってNotchシグナルを阻害すると、非増殖細胞が増加し、また生存細胞も増加した。これらの結果から、クラスター内での細胞間におけるNotchリガンド-Notch受容体の相互作用ががん細胞クラスターの増殖、維持に関わっていることが示唆された。

第 25 回日本がん分子標的治療学会学術集会

優秀演題賞

嫌酒薬ジスルフィラムはFROUNTを標的分子としてがんを抑制する

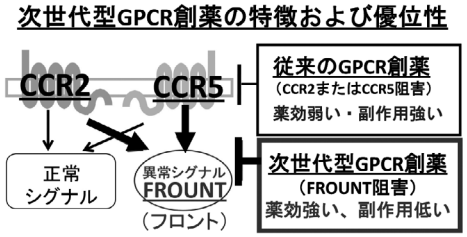
寺島 裕也

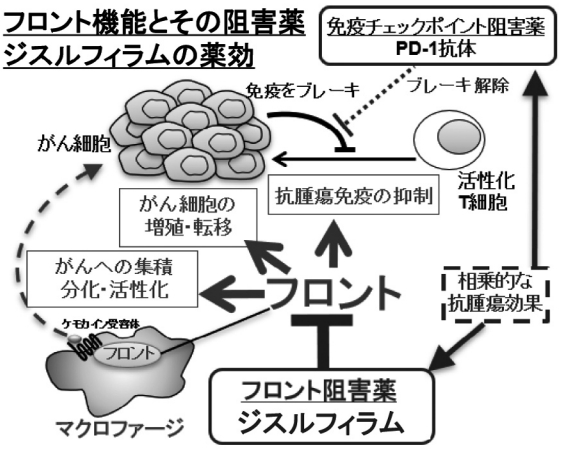
東京理科大学生命医科学研究所炎症・免疫難病制御部門

このたびは優秀演題賞を賜りまして、本学会の諸先生方に心より御礼を申し上げます。

この研究のはじまりは、末期胃がんとなった祖父の入院がきっかけで、当時金沢大学がん研究所の松島綱治先生の研究室へ通うようになったときでした。当時所属していた研究室での進学を控えた3月に、自分が本当にやりたいことを考え、修士への進学を中止して松島研に就職しました。

松島先生は細胞の動き、分化、活性化を調節するサイトカインの一種であるケモカインを発見され、その後ケモカインとその受容体（GPCR：Gタンパク質共役型受容体）が次々と報告されたものの細胞内シグナルはいまだ多くが謎のままです。私は各受容体に固有の細胞内シグナル制御分子が存在すると考えて探索を行い、単球・マクロファージに高発現し、ケモカイン受容体に結合する無名のシグナル制御タンパク、FROUNT（フロントと命名、寺島ら Nature Immunology 2005）を発見しました。マクロファージの動きを制御する創薬標的分子としての可能性、さらには次世代型GPCR創薬研究の開拓を期待して、FROUNT阻害薬と欠損マウスの開発のためにベンチャー企業へ転職しました。その後に企業の経営が傾いたことにより無給下での2年間の研究開発の末に、FROUNT阻害剤投与マウスとFROUNT欠損マウスは、共にがんに対して抵抗性を示すことを見出しました。





このFROUNT阻害剤の一つがジスルフィラム(disulfiram：ノックビン)であり、東大創薬機構よりご提供いただいた13万種類の化合物から多段階の創薬スクリーニングにより同定したものです。ジスルフィラムはアルコール代謝を阻害する経口嫌酒薬であり、ここで初めてジスルフィラムはFROUNTを阻害して腫瘍促進マクロファージを制御するという新たな薬効を見出しました。

この結果をもって松島研に戻り抗がん剤としての FROUNT 阻害剤の薬効機序の解析を進め、熊本大学の先生方とはジスルフィラムが FROUNT 内の受容体結合部近傍に結合することを明らかにしました。非臨床研究ではジスルフィラムは免疫チェックポイント阻害薬との併用により相乗的に腫瘍に浸潤する細胞傷害性 T 細胞を誘導して強力な抗がん作用を発揮すること、千葉県がんセンターの先生方とは FROUNT 発現の高い患者さんほど術後の予後が不良であることを見出しました（寺島ら Nature Communications 2020）。そして、国立がん研究センター東病院の先生方のご支援のもとで末期胃がんの患者さんを対象とした臨床研究を実施しました（jRCTs031180183）。

これまでご指導・応援いただいております松島先生と書ききれない多くの共同研究先の先生方にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。そして、ともに無給時代に耐えて研究を継続し、いまも本当にやりたいことを共に考え進めてくれているチームメンバーの方々に感謝して、今後も新たな標的分子FROUNT（およびファミリー分子）の研究と次世代型GPCR創薬研究に邁進する所存です。

本学会の先生方におかれましては、今後とも引き続きご指導を賜りますようお願い申し上げます。

第 25 回日本がん分子標的治療学会学術集会

優秀演題賞

MUSASHI-2 RNA結合タンパク質は肺腺がんのEGFR阻害剤オシメルチニブ耐性を賦与する

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

この度は、「第25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。会長の内藤幹彦先生をはじめ、本学会の諸先生方に心より御礼申し上げます。

非小細胞肺がんの治療において、T790M変異のある上皮成長因子受容体（EGFR）は、第１世代分子標的治療薬であるゲフィチニブに耐性である事が知られております。この変異を持つEGFRに対する特異的阻害剤として、第３世代分子標的薬のオシメルチニブが開発され、今日の臨床でも使用されております。しかし、オシメルチニブによる治療から数年以内に再び耐性がんが出現することが明らかになってきました。本研究では、肺腺がんにおけるオシメルチニブ耐性獲得のメカニズムを明らかにすることを目的としました。

我々の研究室では以前、ゲフィチニブ感受性のPC9細胞を用い、低容量のゲフィチニブに長期間暴露することによって耐性を獲得したPC9M2細胞を樹立しました。この細胞はEGFRキナーゼドメイン内に、報告されている耐性変異を有しません。PC9M2細胞は、親株であるPC9細胞よりもオシメルチニブに強い耐性を示し、幹細胞性を反映するNanog、Sox2の発現や、ALDH活性が増加していました。そこで、幹細胞性の増加が薬剤耐性に関与しているのではと考え、トランスクリプトーム解析を行いました。その結果、幹細胞性を示す遺伝子群の増加がPC9M2細胞に見られ、その中で、Musashi-2（MSI2）に着目しました。MSI2は、RNA結合タンパク質であり、肺がん細胞における薬剤耐性への寄与は知られておりません。

MSI2をノックダウンすると、ゲフィチニブとオシメルチニブに対する薬剤耐性が低下し、親株であるPC9細胞と同程度まで感受性が回復しました。MSI2ノックダウンによって、Nanog, Sox2の発現や、Tumor-initiating abilityが低下し、幹細胞性の低下が見られました。一方、MSI2を過剰発現させると、Nanogの発現が増加し、ゲフィチニブとオシメルチニブに対する薬剤耐性も増加しました。RNA免疫沈降（RIP）アッセイを行い、MSI2がNanog mRNAに結合してNanogタンパク質の量を増加させていることが示唆されました。さらにMSI2またはNanogをPC9細胞に過剰発現させると、ゲフィチニブとオシメルチニブ耐性が獲得されました。最後に、MSI2ノックダウンPC9M2細胞をマウスに移植する実験を行い、マウス生体内でも、MSI2の発現抑制がオシメルチニブに対する感受性を回復させることを確認しました。

以上より、MSI2は、Nanog mRNAへの結合を介して、オシメルチニブ耐性を賦与することが示唆され、耐性肺がんに対する新たな治療標的になることが期待されます。

本研究は、金沢大学がん進展制御研究所分子病態研究分野の後藤典子教授のご指導と、大学院生のRecheman Yuming君をはじめとした研究室の皆さまの協力のもと行われました。この場をお借りして心より御礼申し上げます。

第 25 回日本がん分子標的治療学会学術集会

優秀演題賞

腫瘍選択的抗CD137アゴニスト抗体STA551の創製とその全身性免疫反応に関する検討

三上 紘史

中外製薬株式会社 研究本部

この度は第25回日本がん分子標的治療学会学術集会優秀演題賞に選出いただき、大変光栄に存じます。学術集会会長の内藤幹彦先生をはじめ、選考委員の先生方、ならびにスタッフの方々に厚く御礼申し上げます。

CD137は共刺激分子の一つであり、T細胞を初めとする様々な免疫細胞の活性化に関与しています。CD137に対するアゴニスト抗体は腫瘍免疫応答を誘導することから、抗腫瘍効果が期待されて過去に複数の臨床試験が実施されていますが、未だ承認には至っていません。最大の課題は重篤な肝毒性と全身での免疫活性化であり、抗CD137抗体の開発を進めるにはこの安全性に対する課題を解決する必要がありました。毒性軽減の方法として腫瘍特異的抗原とCD137を標的とする二重特異性抗体も開発されていますが、腫瘍特異性を腫瘍組織-正常組織間の発現量の差に求める限り、適用範囲の限界が存在するため、汎用性と安全性がともに高い新たな抗CD137抗体が求められていました。

従来とは異なる方法で腫瘍特異的に免疫応答を誘導するべく、我々が着目したのが細胞外ATPです。細胞外ATPは正常組織にはほとんど存在せず、腫瘍組織にのみ豊富に存在しています。我々の考案したアプローチは、ATP存在下でのみCD137に結合する抗体を創製することで、正常組織での免疫応答誘導を最小化しつつ腫瘍免疫応答を誘導しようという前例のないものでした。

抗体取得にあたって、ナイーブ抗体ライブラリから取得したATP依存性抗体をベースにしてATP結合モチーフを内蔵した合成抗体ライブラリを構築、そこからATP存在下でのみCD137に結合する抗体を取得した後、網羅的改変等の抗体エンジニアリング技術を駆使して目的の抗体を取得する、という戦略を立てました。しかし、これまでにない抗体を目指したことから予想に反するデータが得られることの繰り返しで、都度試験条件の見直しを行う必要に迫られました。一見in vitroでATP依存性が無いように見える抗体であっても、通常は4℃で実施する試験をすべて37℃で実施することでATP依存性を示すようになり、なおかつin vivoでの挙動をよく反映していた、といったように、これまでにない手法での評価によって道が拓けたこともあります。こうした最適化を地道に続け、抗体改変と薬理評価のサイクルを繰り返すことでATP依存性抗体という全く新しい機序を持つ抗体であるSTA551の創製に至ることが出来ました。

薬理評価の結果から、STA551は想定していた通りに作用することが分かりました。STA551はin vitroにおいてATP依存的な$CD8^+$ T細胞の活性化能を示し、in vivoでは従来の抗CD137抗体と同等以上の薬効を発揮しました。次に、正常組織の解析から、従来の抗CD137抗体で誘導される全身の免疫活性化がSTA551では認められないことも判明しました。また、抗PD-L1抗体との併用により相乗的な抗腫瘍効果が見られるにもかかわらず、正常組織での免疫反応の惹起は限定的でした。これらの結果は、STA551が細胞外ATP依存的に作用し、腫瘍選択的に免疫細胞を活性化する安全性の高い抗CD137アゴニスト抗体であることを示しています。

最後になりましたが、本研究成果は中外製薬において様々なバックグラウンドを持つ多くの研究員が互いに知恵を出し合い、真摯に科学と向き合ってきた長年の努力が実を結んだものです。この場を借りて関係者の皆様に心より御礼申し上げます。

第 25 回日本がん分子標的治療学会学術集会

優秀演題賞

Cetuximab−EGFR 複合体の効率的なエンドサイトーシスの解析

高橋 隼一郎
富山大学

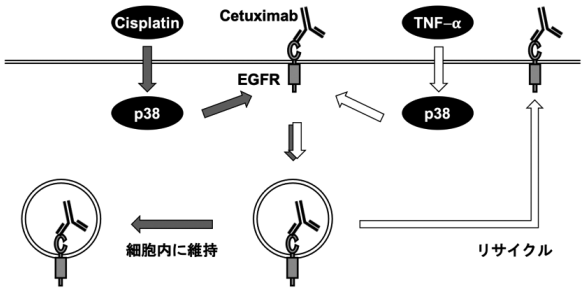
この度は第25回日本がん分子標的治療学会学術集会優秀演題賞を賜り、大変光栄に存じます。学術集会会長の内藤幹彦先生をはじめ、本学会の諸先生方に心より感謝申し上げます。

抗体薬物複合体（ADC）は、抗体の標的特異性により薬物の治療標的送達効率を高めた製剤です。しかし、送達後の細胞内への輸送効率が低いという問題があります。この点を改善するため、本発表ではEGFRが持つリガンド非依存的活性化機構を検討しました。一般的に知られるEGFRシグナルは、リガンドにより二量体化したEGFRのチロシンキナーゼ活性によって誘導されます。この定型的機構では、EGFRはMAPKなどを活性化しながらエンドサイトーシスし、最終的にリソソームで分解されます。これに対し、当研究室ではリガンド結合に依存しない新しい活性化機構の存在を明らかにしてきました。この非定型的機構では、①リガンド結合に非依存的、②チロシンキナーゼ活性化を生じない、③p38によりセリン/スレオニンがリン酸化される、④単量体のままクラスリン依存的にエンドサイトーシスする、⑤内在化後は分解ではなく膜表面にリサイクルする、といった特徴があります。そこで、非定型的機構によりADC製剤の細胞内輸送効率を向上させることができると考えました。

モデル抗体cetuximabはEGFR中和活性を有していることから、リガンドによる定型的なEGFRエンドサイトーシスを阻害してしまいました。一方、TNF-αによって非定型的機構を誘導すると、p38依存的にcetuximab-EGFR複合体が速やかに、かつ高効率にエンドサイトーシスしました。次に、定型的・非定型的機構を明確に区別するため、定型的または非定型的機構どちらかのみが働くEGFR変異体発現細胞を用いて検討すると、非定型的機構が働く変異体のみがcetuximabを細胞内に輸送することができました。これらの結果から、cetuximab-EGFR複合体の細胞内輸送は非定型的機構によると結論づけました。しかし、TNF-αによるエンドサイトーシスは一時的であり、1時間後には細胞膜にリサイクルしてしまいました。そこで、長時間非定型的活性化を誘導するcisplatin処理では、複合体は持続的に細胞内にとどまっていました。これらの結果から、抗体製剤はp38の活性化調節により細胞内での貯留時間を制御できることがわかりました。

本研究の重要な点として、EGFR変異体発現細胞株の樹立が挙げられます。野生型EGFRでは二つの機構の比較が困難でしたが、変異型EGFR作製により両機構を完全に分離した解析が可能となりました。今後、非定型的機構の研究を進めていく上でも有用な研究材料になると期待しています。

最後になりますが、本研究は研究室の先生方や同僚のご指導・ご協力のもとで進めて参りました。この場をお借りして御礼申し上げます。優秀演題賞を頂いたことは大きな励みとなっており、引き続き研究活動に精進して参ります。この度は誠にありがとうございました。



p38に依存したCetuximab-EGFR複合体の内在化

第25回日本がん分子標的治療学会学術集会

優秀演題賞

前立腺癌マウスモデルを用いたJAK1/2阻害薬およびPD-L1阻害薬とアンドロゲン除去療法による前臨床試験について

倉 由吏恵
近畿大学医学部ゲノム生物学教室

この度は「第25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。会長の内藤幹彦先生をはじめ、選考委員会の先生方や本学会に携われた諸先生方、スタッフの皆様に心より感謝申し上げます。

本発表では、前立腺癌に対するJAK1/2阻害薬およびPD-L1阻害薬とアンドロゲン除去療法を組み合わせた際の抗腫瘍効果についてマウスモデルを用いた研究成果を発表させていただきました。進行性前立腺癌はアンドロゲン除去療法(Androgen-deprivation therapy :ADT)が主流ですが腫瘍に免疫抑制細胞の集積やリクルートが起こり、このような腫瘍微小環境はICBの奏功にブレーキをかけてしまいます。一方、immune modulatorとして重要なSTAT3は進行性前立腺癌で発現が増加し腫瘍の免疫回避に関与しています。そこでSTAT3シグナルを標的とするJAK1/2阻害薬であるAZD1480を用いて、ADTの抗腫瘍効果と免疫促進効果を利用しつつ、免疫抑制効果を最小限に抑えることで前立腺癌に対する抗PD-L1効果を最大限に発揮する最適な組み合わせの探索を行いました。前立腺特異的*Pten*ノックアウトマウス(*Pten*-KO)にコントロール群、AZD1480群、PD-L1群、併用群を振り分け、さらに外科的処置去勢によるADTを、ADTを行わない（A）、薬物療法と同時に行う（B）、ADT先行で薬物療法を行う（C）、薬物療法を行いADTが追従する（D）の4種類で検討したところ、AZD1480とPD-L1を併用し薬物療法を行いADTが追従する（D）において最もマウス前立腺腫瘍量が減少しました。ADTのタイミングを変化させることで腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害薬の奏効率が変化することは如何に腫瘍の微小環境をコントロールすることが重要であるかが示唆されました。またシンジェニックマウスモデルでは宿主に前立腺癌を発症している*Pten*-KOマウスと野生型で免疫健全であるWTに*Pten*-KOマウス由来前立腺腫瘍を移植したモデルで同様に検討したところ、併用療法を先行で、ADTを行ったグループは前立腺癌を保持する*Pten*-KOマウスでは腫瘍増殖抑制は認められたものの統計的には有意差はありませんでしたが、WTマウスではコントロール群と比較して、有意に腫瘍増殖抑制効果が見られました。($P<0.01$)　抗腫瘍免疫の再活性化は前立腺癌治療法の新たな可能性があると考えています。

最後になりましたが本研究は近畿大学医学部ゲノム生物学教室坂井和子先生、デベラスコ・マルコ先生、西尾和人教授ならびに近畿大学医学部泌尿器科教室の植村天受教授、スタッフの皆様のご指導とご協力のもとで進めて参りました。この場をお借りして御礼申し上げます。この度の優秀演題賞を頂いたことは今後の研究の大きな励みになるとともに、より一層尽力したいと思います。本学会の先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻を賜りますよう何卒よろしくお願い申し上げます。

第 25 回日本がん分子標的治療学会学術集会

優秀演題賞

成人T細胞白血病／リンパ腫に対するDNA脱メチル化剤とEZH阻害剤の併用効果とその標的因子DUSP5の機能解析

倉橋 祐樹

佐賀大学医学部創薬科学共同研究講座／
大原薬品工業株式会社

この度は、第25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演題賞を賜り、大変光栄に存じます。会長の内藤幹彦先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会に携われた諸先生方、スタッフの皆様に心より感謝申し上げます。

私どもが研究している成人 T 細胞白血病/リンパ腫（ATL）は、ヒト T 細胞白血病ウイルス（HTLV-1）の感染によって引き起こされ、その発症の一端としてエピゲノムの異常が報告されています。特に近年では、ヒストンメチル化酵素のひとつである EZH2 の過剰発現に伴う H3K27me3 や DNA 上の遺伝子発現に関わる部位のメチル化が ATL の進行に伴い蓄積していることが報告されています。そこで、本研究ではこれら 2 つの阻害剤の併用効果の検証とそこから見出された遺伝子のさらなる検証を進めました。

まず、ATL細胞株にDNA脱メチル化剤とEZH2阻害剤を併用処置した際の細胞増殖抑制効果を確認した結果、強い併用効果が確認されました。DNAメチル化もH3K27me3も双方遺伝子発現の抑制に関わることが知られています。そこで、DNA脱メチル化剤とEZH2阻害剤を処置した際の遺伝子発現を解析しました。すると、併用処置時は、単剤で処置した際に比べて遺伝子発現がより強く変化していました。これらの結果から、併用処置では遺伝子発現のより強い変化がATLの増殖抑制に寄与していると考えられました。

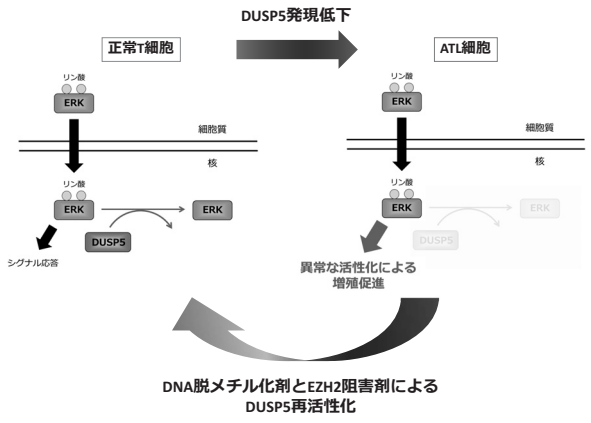
次に、この遺伝子発現解析からATLの増殖に関連しそうな因子の特定を行いました。併用処置時に遺伝子発現がより上昇した遺伝子に注目したところ、がん抑制遺伝子を含む複数の遺伝子が見つかりました。この中から、DUSP5（Dual specificity protein phosphatase 5）に着目しました。

DUSP5はERK1/2を特異的に脱リン酸化しERK signalを不活性化する因子で、がん抑制遺伝子としても報告されています。そこで、DUSP5のATLにおける発現を解析しました。ATL患者さんの血液から正常T細胞とATL細胞を分取し、DUSP5の発現を比較したところ、ATL細胞で有意にその発現が低下していました。この結果から、ATLではDUSP5の発現が低下することでERK signalの不活性化が起こりにくくなりATL細胞の増殖に有利に働いている可能性が考えられました。

そこで、ATL細胞株にDUSP5を発現させてみました。すると、DUSP5を発現したATL細胞はERK1/2のリン酸化が低下し、ERKリン酸化活性刺激をしてもERK1/2がリン酸化しませんでした。さらに、DUSP5発現細胞では細胞増殖能が低下しておりました。これらの結果から、ATLにDUSP5を発現させることで、ERKのリン酸化活性を抑制し、細胞増殖を低下させることがわかりました。

以上の結果より、DNA脱メチル化剤とEZH2阻害剤の併用効果の一端としてDUSP5の発現上昇が関わっている可能性、DUSP5の発現低下がATLの発がんに寄与している可能性が示唆されました。

最後になりましたが、本研究は本学の創薬科学共同研究講座の木村教授を始め、渡邉特任准教授など多くの方にご指導頂き進められたものであり感謝申し上げます。また、本研究のために検体の提供にご協力頂いた末岡教授、ならびに患者様にこの場をお借りして心より感謝申し上げます。



第25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阻害剤の開発

新城 恵子

名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍生物学

この度は第25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。学術集会会長の内藤幹彦先生をはじめ、モデレーターの吉田稔先生、選考委員の先生方、学会関係者の先生方に感謝申し上げます。

本研究で標的にしているLysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A)はヒストン脱メチル化酵素で、ヒストンH3リジン（K）4とH3K9の脱メチル化をすることが知られています。現在、複数のLSD1阻害剤が臨床治験に入っており、血液腫瘍や小細胞性肺がんなどで効果が示されています。

脳腫瘍ではLSD1は幹細胞性の維持に関わり、LSD1の機能を阻害することが治療につながることが報告されました。我々は脳腫瘍の新たな治療標的として、LSD1阻害の効果を検討してきました。今回使用している新規LSD1阻害剤は、理研BDRエピジェネティクス制御研究チームの梅原崇史先生が精力的に開発してこられたLSD1阻害剤です。梅原先生らのグループはこの化合物までに、多くの展開化合物を開発され、我々はその機能評価を担当してきました。ひとつの薬剤が世の中に登場する開発の裏側で、どれだけの苦労があるのかをじかに経験する貴重な機会となりました。

これまでに評価してきた中でのBEST化合物であるS2172はin vivo、in vitroともに有効であることを確認しました。この化合物は当初想定していた脳腫瘍幹細胞のみならず、一般のグリオブラストーマ細胞株でも増殖抑制効果が高いことがわかりました。グリオブラストーマ細胞株U251を用いたクロマチン免疫沈降の結果、*c-Myc*のエンハンサー領域のH3K4m1、H3K4m2修飾を変化させ、mRNA発現レベルを低下させていました。

脳腫瘍は治療選択が乏しく、新たな治療法が求められています。この有効性の高い新規LSD1阻害剤を実際に臨床の場で脳腫瘍の治療として患者さんに届けることができるよう、基礎的なデータを蓄積していきたいと思います。

発表当日はエピジェネティック創薬の第一人者でいらっしゃる吉田稔先生にモデレーターをしていただき、身が引き締まる思いで発表させていただきました。示唆に満ちた質問をいただきましたので、今後の研究の展開に生かしていきたいと思っております。

この研究は理研の梅原崇史先生とグループの方々の努力の結晶によるものです。理研の先生方に心から感謝申し上げます。また、ご指導いただきましたすべての先生方に、この場を借りて御礼申し上げます。

第 25 回日本がん分子標的治療学会学術集会

優秀演題賞

局所免疫反応及び薬物応答の解析が可能な胆のうがん患者モデルマウスの構築

加藤 真吾

横浜市立大附属病院・がんゲノム診断科

この度は、「第25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。

私が報告した『がん患者モデル』は、拡張性と実用性を重視したがん動物モデルです（図）。厳密に臓器特異的なモデルが報告されていないという理由で胆のうがんを選択し、報告しましたが、幅広い臓器に対応可能です。新薬の開発を目的とした場合、動物モデルに要求される項目の内、『正常な薬物代謝能と免疫能の保持』の優先度が高くなります。特に、免疫チェックポイント阻害剤の登場により、免疫能の解析は重要となりました。『宿主が正常免疫を有する』と言い切るためには、宿主は野生型のマウスである必要があります。特にtissue residentの免疫細胞の多くは、発生の早期から各臓器に分布するため、胎生期から個体に遺伝子変異を入れてしまうと、免疫能が正常と言い切ることは難しくなります。

私が報告したモデルでは、マウスから樹立したオルガノイドを*in vitro*で遺伝子改変し、同系統の別のマウスに移植します。オルガノイドは多彩な臓器から樹立可能なため、従来のマウスがん培養細胞株に比較して、拡張性はとても高くなりました。更に、CRISPR/CAS9システムによる遺伝子改変を採用することで、内在性のプロモーターを用いることと、外来遺伝子を入れないことを達成しました。CRISPR/CAS9システムは、導入には苦労しましたが、マウスに存在し得ない配列を入れずに遺伝子改変が可能であるという点で、特に正常免疫の保持を目指した私のモデルには有用でした。

最終的に、*in vitro*で作成した遺伝子改変オルガノイドを野生型マウスの同所に移植して、モデルの完成となります。培養細胞を同所移植する場合、液体に懸濁した細胞を注入する方法が一般的です。本研究でも胆のう内に直接注入してみましたが、総胆管を通って十二指腸内に抜けてしまいました。そこで、一度野生型のマウスの皮下で腫瘍を形成させ、それを小さく刻んだものを胆のう内に留置することを試しました。しかし、今度は腫瘍片が胆汁によって消化されてしまいました。最終的に、この腫瘍片を胆のうの外側に縫い付けるという方法で、肉眼的にもヒト胆嚢がんに近いモデルを作ることが出来ました。この手法では、胆のうの外側に腫瘍が出来ることになります。移植後約3週間で胆嚢を腫瘍が置換し、肝臓に浸潤を始めます。胆のうの外側に縫い付けることに関しては、発がんのモデルとして適切ではないと思いますが、進行がんのモデルとしては有用と考えています。何より、時期を揃えて多数の担がんマウスを準備出来ますので、薬剤投与や免疫の実験を行うには、優れたモデルだと思います。また、この結果から、同所移植では内在性の消化酵素の存在が臓器によっては問題になることが分かりました。

現在、膵がんと胆のうがんではモデルの構築が完了しており、解析を進めています。そして、現在、他の臓器にも適応を広げています。本研究に対し、ご指導いただいた、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先生、横浜市立大学医学部大学院肝胆膵消化器病学の中島淳先生に、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

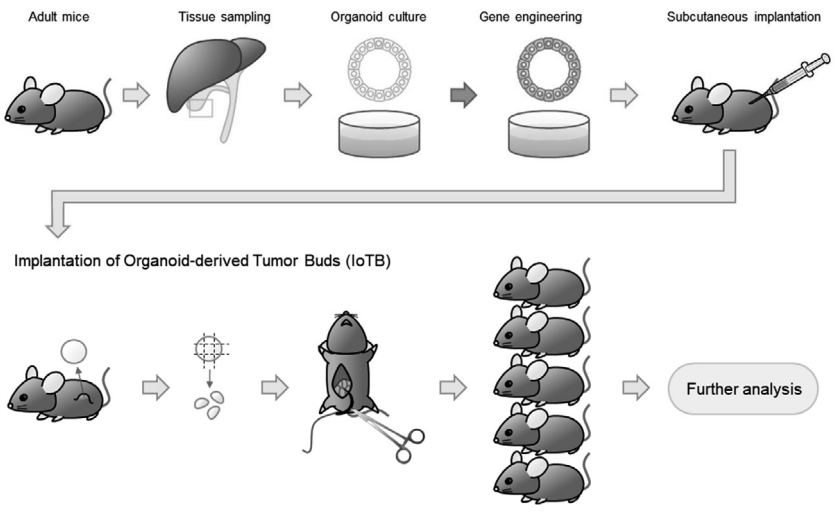


図　がん患者モデルの作業フロー

第25回日本がん分子標的治療学会学術集会

優秀演題賞

低栄養環境で高発現するがん特異的代謝遺伝子の探索と機能解明

小野寺 威文

(公財) 微生物化学研究会微生物化学研究所沼津支所

この度は、第25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。新型コロナウイルス感染拡大という厳しい状況の中、大会長の内藤幹彦先生をはじめ、諸先生方ならびに本学術集会の開催に携わられた関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

本学術集会では、低栄養環境で高発現するがん特異的代謝遺伝子の探索と機能解明に関する研究成果を発表させていただきました。がん細胞はグルコース代謝（ワールブルグ効果）のみならず、アミノ酸代謝、脂質代謝といった複数の代謝経路を再編成して、がん特異的な代謝ネットワークを構築することでエネルギーを獲得し、生存を有利にしています。しかしながら、そのネットワークの複雑さゆえ、詳細ながん代謝の制御メカニズムには未解明な部分も多く残されているのが現状です。がん特異的な代謝機構の解明は、新しい分子標的療法の開発やがん診断技術の発展につながります。腫瘍組織を取り巻く低酸素、低栄養、低pHなどの微小環境のうち、我々は低栄養にフォーカスを当て、腫瘍内部環境を模倣した低栄養（グルコースおよびアミノ酸欠乏）環境下において高発現する遺伝子の網羅的解析を行いました。その結果、エネルギー代謝経路の一つであるペントースリン酸経路（PPP）に関わるトランスケトラーゼファミリー遺伝子の発現が著しく増加することを見出しました。興味深いことに、本遺伝子発現は低酸素に制御されず低栄養環境にのみ応答することも分かりました。トランスケトラーゼファミリー遺伝子は解糖系の迂回経路であるPPPで機能すると考えられています。PPPの主な生理的役割は、核酸の生合成に必要な五炭糖の合成と生体内のレドックス制御や脂肪酸合成に関わるNADPHの供給です。がん細胞ではPPPが活性化していることも知られています。低栄養環境における本遺伝子の発現誘導について、栄養成分（グルコースおよびアミノ酸）ごとに分けて調べたところ、本遺伝子はグルコースの有無に関わらず、グルタミンや分岐鎖アミノ酸(バリン、ロイシン、イソロイシン)の欠乏においてその発現が誘導されたことから、アミノ酸による発現制御を受けている可能性が示されました。また、がん細胞における本遺伝子の安定発現により細胞増殖が亢進し、そのノックダウンでは細胞増殖が低下しました。さらに、本遺伝子をノックダウンしたがん細胞株をヌードマウスの皮下に移植すると腫瘍増殖が抑制されることが明らかとなりました。これらの結果から、アミノ酸欠乏環境にあるがん細胞は、増殖が有利となるように本遺伝子を発現誘導していると考えられます。これらの発見は、トランスケトラーゼファミリー遺伝子が新しいがん分子標的治療薬の魅力的な標的候補である可能性を示しています。今後は本研究を通して、さらなるがん特異的な代謝メカニズムの解明に貢献したいと考えています。

最後になりましたが、本研究は公益財団法人微生物化学研究会微生物化学研究所沼津支所の川田学支所長、百瀬功主席研究員、ならびに同支所の皆様の多大なるご協力の下に行われました。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

第 25 回日本がん分子標的治療学会学術集会

優秀演題賞

FLT3阻害薬ギルテリチニブによる多剤耐性ALK陽性肺がんの克服

水田 隼斗
(公財) がん研究会がん化学療法センター
基礎研究部

この度は第25回日本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。会長の内藤幹彦先生をはじめ、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。

本学術集会では、急性骨髄性白血病既承認薬であるFLT3阻害薬ギルテリチニブの、ALK陽性肺がんに対する新規耐性克服薬としての可能性について発表させて頂きました。今日ではALK阻害薬をはじめとした分子標的薬の開発により、奏効率の増加や生存期間の延長など大きな治療効果がもたらされております。しかし薬剤耐性細胞の出現によるがんの再発は避けられず、ALK陽性肺がんの場合では、ALKキナーゼ領域内における二次変異が主な耐性獲得要因に挙げられております。多くの単独変異型ALKには、最も新しいALK阻害薬のロルラチニブが有効ですが、同一遺伝子内に新たな変異が蓄積した重複変異型ALKの一部は、ロルラチニブを含め既承認のあらゆるALK阻害薬に耐性を示すことが明らかにされており、今後臨床において大きな障壁となることが予想されます。

そこで我々は、あらゆるALK阻害薬に耐性であるI1171N+F1174I変異型ALK及びI1171N+L1198H変異型ALKに対して有効な阻害薬の同定を目指しました。さらに将来的な臨床応用を見据えて、これまで他のがんで承認もしくは臨床試験中の阻害薬を中心にライブラリーを構築し、スクリーニングを行いました。その結果、幸運にもFLT3阻害薬のギルテリチニブの顕著な細胞増殖抑制効果を見出すことができました。患者検体由来細胞を含めた細胞レベルでの実験や、コンピュータシミュレーションによる薬剤の結合予測の検討の結果、ギルテリチニブがALKを直接阻害することが示唆されました。またI1171N+F1174I変異型ALKを発現させた患者検体由来細胞を移植したマウスモデルで抗腫瘍効果を検討したところ、ギルテリチニブの長期的な抗腫瘍効果を認めました。さらにロルラチニブなど従来のALK阻害薬投与下では腫瘍の増大が抑制できない状態のマウスにも、ギルテリチニブへと治療を変更することで速やかな腫瘍退縮効果が確認されました。今後臨床試験により安全性・有効性を確かめる必要はございますが、我々の研究結果よりギルテリチニブが次世代のALK阻害薬になる可能性が大いに期待されます。

最後になりましたが、本研究は慶應義塾大学清水史郎先生、公益財団法人がん研究会　がん化学療法センター　藤田直也先生、基礎研究部　片山量平先生ならびに研究室の皆様のご指導・ご協力のもと行われました。また共同研究者であり基礎研究部卒業生の岡田康太郎さんや、京都大学の奥野恭史先生、荒木望嗣先生をはじめとした諸先生方のお力添えがなければ、研究を推し進めることはできませんでした。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。この度の受賞に恥じぬよう、そして何より患者さんのためにも、今後はより一層研究に邁進する所存です。

第25回日本がん分子標的治療学会学術集会

優秀演題賞

転写因子TEADの転写活性を制御する新規翻訳後修飾リジン長鎖アシル化の解析

則次 恒太
東京薬科大・生命科学

この度は、「第25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。本学会長の内藤幹彦先生をはじめ、選考委員の先生方ならびに本学会の諸先生方に厚く御礼申し上げます。今回、私が受賞した演題は「転写因子TEADの転写活性を制御する新規翻訳後修飾リジン長鎖アシル化の解析」です。

転写因子TEADは、核内で転写共役因子YAP/TAZと結合することで標的遺伝子の転写を行い、発生や組織の恒常性維持において重要な役割を担っております。その一方で、TEADの異常な活性化はがん化やがんの悪性化に寄与することから、YAP/TAZおよびTEADはがん治療における分子標的として期待されております。このことから、TEAD、YAP/TAZの転写活性制御機構に関する知見は、がんに関する生物学的理解においてもがんの治療戦略においても非常に重要であると考えられます。TEADの転写活性は主にYAP/TAZのリン酸化による制御機構が主に知られておりましたが、近年TEADのS-パルミトイル化やセリンリン酸化といったTEADの翻訳後修飾を介した転写制御機構が報告されております。私達は新たにTEADのリジン残基がミリストイル化やパルミトイル化といった長鎖アシル化修飾を受けていることを見いだし、その修飾制御や生理的な意義の解明を目的に研究を進めてまいりました。

私達は独自に見いだしたリジン長鎖アシル化について、同じTEADの脂質修飾として報告されているS-パルミトイル化と区別して修飾解析をするべく、クリックケミストリーを応用した方法と、リジン長鎖アシル化を選択的に認識する抗体を用いた方法の2つの手法で修飾解析を行いました。これにより、TEADはシステイン残基を介してリジン残基を自己アシル化する活性を有することを見いだしました。また、システイン残基のS-アシル化が細胞内で速やかに脱アシル化される一方、リジン長鎖アシル化が非常に安定に修飾されることを見いだしました。さらに、NanoBiTアッセイおよびレポーターアッセイ系を構築することによって、生細胞内におけるTEAD-YAP間相互作用とそれに伴う転写活性がTEADのリジンアシル化修飾の欠損によって減弱することを見いだしました。以上の結果から、TEADのリジン長鎖アシル化がYAP-TEADの新たな活性制御機構であり、がん治療における標的になりうることが示唆されました。

本研究は、東京大学農学生命科学研究科　吉田稔教授、東京薬科大学生命科学部　伊藤昭博教授のご指導のもとで遂行いたしました。また、質量分析に関する解析では理化学研究所堂前直先生に、抗体作製においては日本大学小川健司教授に多大なるご協力をいただきました。この場をお借りして深く御礼申し上げます。

第 25 回日本がん分子標的治療学会学術集会

優秀演題賞

TGF-β/SMAD3経路は酸化ストレスおよび抗がん剤への耐性を促進する

横山 隆志

山梨大学大学院総合研究部医学域 生化学講座第 2 教室

この度は第25回日本がん分子標的治療学会学術集会 優秀演題賞に選定していただきまして誠にありがとうございます。学術集会会長の内藤幹彦先生を始め、選考していただきました先生方に心より感謝申し上げます。

本発表では、がんにおける抗がん剤や酸化ストレスへの抵抗性の獲得にTGF-β/SMAD3経路が関与していることをご報告いたしました。TGF-β/SMAD経路の活性化は、EMT (上皮間葉転換) の誘導や細胞運動性の亢進、抗アポトーシス・ストレス耐性などにより、多くのがんにおいて悪性化に関与していると考えられていますが、個々の細胞機能がどのように引き起こされるかについては未解明な点が多く残されています。そこで私達は、SMAD3の各機能ドメインをSMAD1に置き換えたSMAD3/1キメラを作製し、SMAD3 KO細胞に再導入することで、SMAD3の重要な機能ドメインの探索を行ってきました。私達はこの方法を用いた先行研究として、細胞運動性の亢進に必要なSMAD3 MH1ドメインの領域を同定しています (Mochizuki M. et al, ***J. Biol. Chem.*** 296: 100545 (2021))。

本研究ではがんにおけるSMAD3の機能として、抗がん剤や酸化ストレスへの耐性に着目しました。ヒト肺がん細胞株A549細胞にdoxorubicinや過酸化水素を作用させると、細胞増殖の停止と細胞老化様の形態変化が見られましたが、TGF-βを前処理しておくとこれらの増殖抑制に対して抵抗性が見られました。さらにSMAD3 KO細胞にSMAD3/1キメラを再導入し、この耐性機能に関わるドメインの探索を行いました。その結果、MH2ドメインをSMAD1で置換した変異体は細胞運動性には影響がありませんでしたが、TGF-βを前処理しても耐性が見られませんでした。この領域のSMAD3とSMAD1のアミノ酸配列を比較すると4アミノ酸が大きく異なっており、立体構造を調べるとSMAD複合体の表面に露出していました。以上の結果から、この領域はコファクターとの結合と標的遺伝子の発現誘導に関与する可能性が考えられました。現在、このストレス耐性に関与する遺伝子の探索を行っていますが、MH2ドメインのSMAD3/1キメラ再導入細胞でp21の発現が誘導されにくくなる傾向が見られたことから、標的遺伝子の候補の一つと考えています。またこの他にも、細胞周期や代謝・抗酸化関連遺伝子、トランスポーターなどの発現との関連も検証していく予定です。

本研究は山梨大学大学院総合研究部医学域 生化学講座第2教室 宮澤恵二先生、望月光由先生、山梨大学医学部総合医科学センター 齋藤正夫先生のご指導・ご協力のもとに行われたものであり、この場をお借りして深く感謝申し上げます。

第25回日本がん分子標的治療学会学術集会

優秀演題賞

トラスツズマブ耐性HER2陽性乳がんに対するBIG3-PHB2相互作用の標的治療薬としての可能性

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25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。これまでに、乳がん患者において高頻度に発現亢進しているBIG3が細胞質にて繋留タンパク質としてプロテインホスファターゼPP1Cα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分子内架橋型阻害ペプチド（stapled-ERAP, stERAP）の投与が、PHB2の腫瘍抑制機能の再活性化を利用した新たな治療法になることを提唱しています。本学術集会のメインテーマ「Knockdown the Targets」に基づいたUndruggableな標的分子に対するstERAPの開発は、研究成果を上げるまで長い道のりでしたが、このような栄誉ある賞を受賞できたことは、今後の研究の励みになり、より一層邁進していく所存です。

受賞対象研究は、「トラスツズマブ耐性HER2陽性乳がんに対するBIG3-PHB2相互作用の標的治療薬としての可能性」です。高い増殖能と転移能を有した予後不良の腫瘍であるHER2陽性乳がんは、HER2の機能を阻害する抗HER2抗体トラスツズマブなどの治療薬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上重大な課題となっています。本学術集会では、BIG3が難治性のトラスツズマブ耐性HER2陽性乳がんにて高発現していること、および感受性細胞株とまったく異なる細胞内局在であることを示し、この細胞内局在の変化がトラスツズマブ耐性獲得に大きく関与することを明らかにしました。実際に、HER2陽性乳がんの再発患者の組織検体で同様の局在変化を観察できました。さらに、stERAP処理はBIG3から遊離したPHB2の抑制活性を活性化させ、これまでにトラスツズマブ耐性獲得に関連するHER2-HER3二量体形成やNF-κBシグナル活性化の阻害を導き、トラスツズマブ耐性細胞株の顕著な増殖抑制効果を認め、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。PHB2は細胞ストレスに応じて、核、ミトコンドリア、細胞膜に局在でき、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、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ると考え、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、多大な社会的、経済的インパクトを提供していきたいと思います。

最後に、本研究は徳島大学 先端酵素学研究所ゲノム制御学分野の片桐豊雅教授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、徳島大学薬学部の大髙 章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25回日本がん分子標的治療学会学術集会

優秀演題賞

腫瘍関連マクロファージ由来の炎症性サイトカインは悪性胸膜中皮腫の悪性度を増強する

堀尾 大介

兵庫医科大学呼吸器・血液内科学

この度は第25回日本がん分子標的治療学会学術集会優秀演題賞に選考していただき誠にありがとうございます。理事長の中村祐輔先生、学術集会会長の内藤幹彦先生、選考委員の先生方に心から感謝申し上げます。このような身に余る栄誉ある賞をいただきまして、大変光栄です。受賞演題は「腫瘍関連マクロファージ由来の炎症性サイトカインは悪性胸膜中皮腫の悪性度を増強する」です。

私は獨協医科大学を卒業後、地元の兵庫医科大学病院呼吸器内科に入局いたしました。兵庫医科大学病院呼吸器内科では慢性閉塞性肺疾患や気管支喘息などの良性疾患や肺癌以外に、地域特性の高いアスベスト関連疾患である悪性胸膜中皮腫の治療に取り組んでいます。悪性胸膜中皮腫は稀少癌の一種であり、2003年にシスプラチンとペメトレキセドによる併用療法が標準治療として確立されたものの、いまだに治療法の選択肢が少ない疾患です。肺癌などの分子標的治療薬を含めた治療法の発展が目覚ましい現在、悪性胸膜中皮腫に対する新たな治療法の模索を目的に、兵庫医科大学大学院で研究を行いました。

悪性胸膜中皮腫は、体内に吸入されたアスベストが腫瘍微小環境中に存在する腫瘍関連マクロファージに刺激を与え続けることでIL-1βなどの炎症性サイトカインの分泌を促し、発生だけでなく進展にも影響していると考えました。実験の結果、IL-1βはCD26などの癌幹細胞マーカーの発現を誘導し三次元培養下での増殖能の増強を認めました。アスベストが腫瘍関連マクロファージを刺激し続けることで悪性胸膜中皮腫細胞の発生や進展が増強することが示唆されたことから、IL-1βやIL-1β受容体に作用する薬剤（例えばクリオピリン関連周期熱症候群に対する治療薬であるcanakinumabなど）が悪性胸膜中皮腫の癌幹細胞化を防ぐ可能性があると考えています。今後の研究で治療に役立てることを目指します。

最後になりましたが、木島貴志教授、南俊行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、ご指導ご鞭撻いただいた多くの先生方に、この場をお借りして改めて感謝申し上げます。この度の受賞に恥じないように、またこの度の受賞を励みに、今後も精進して少しでもがん研究に貢献できるように努めてまいります。

第25回日本がん分子標的治療学会学術集会

優秀演題賞

スーパーエンハンサーを標的としたmiRNA核酸抗癌薬の開発

玄　泰行

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子細胞遺伝分野

この度は、『第25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。会長の内藤幹彦先生、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。

受賞対象の研究は、「スーパーエンハンサーを標的としたmiRNA核酸抗癌薬の開発」です。miRNAは複数の標的遺伝子の発現を抑制する機能を持つ20－25塩基程度のノンコーディングRNAですが、近年、アンチセンス、siRNAをはじめとする核酸医薬品の開発が進み、徐々に臨床応用されつつあります。当研究室ではこれまでに2500種類を超えるmiRNAのライブラリーを用いて腫瘍抑制型miRNAを精力的に探索し、核酸抗癌薬のシーズとなるmiRNAの同定、また製剤化に向けた研究を進めてまいりました。

一方、近年、スーパーエンハンサーを介してMYCをはじめとする癌遺伝子の転写を促進するBRD4が癌の治療標的として注目されています。特に癌遺伝子MYCは癌細胞特異的なスーパーエンハンサーによってその発現が大きく増強され、正常細胞ではMYCのスーパーエンハンサーがみられないことからBRD4を標的としたBET阻害剤やPROTACなどのユビキチン創薬の開発が進められています。本研究はそのような背景の中、MYCレポーターアッセイからMYCの発現を抑制する*miR-766-5p*を同定し、*miR-766-5p*がBRD4及びヒストンアセチルトランスフェラーゼCBPを標的として直接抑制していることを明らかにしました。CBPはH3K27のアセチル化を介してスーパーエンハンサーを活性化させることが近年報告されておりますが、本研究におきましてもクロマチン免疫沈降により*miR-766-5p*がCBPの抑制を介して癌細胞特異的なスーパーエンハンサー活性を抑制していることを確認し、CBPとBRD4の両方を抑制することが協調的な抗腫瘍効果を発揮することを明らかにしました。また、重要なこととして*miR-766-5p*のBRD4とCBPの抑制を介したMYC抑制効果は非腫瘍細胞においてはみられず、癌細胞特異的に確認できました。核酸創薬においてはドラッグデリバリーシステム、ヌクレアーゼ耐性を高めるための核酸修飾・構造改変など様々な特有の課題がありますが、既存の抗癌薬・分子標的治療薬とは異なる新たな作用機序の治療薬であり、本研究がその開発に貢献できればと考えております。

最後になりましたが、本研究は東京医科歯科大学難治疾患研究所分子細胞遺伝分野において、稲澤譲治教授のご指導、ご鞭撻のもと、行うことができました。ご指導いただいた先生方、ご協力いただいた研究室の皆様にも、この場をお借りして深く御礼申し上げます。本学会の先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻を賜ります何卒よろしくお願い申し上げます。

第 25 回日本がん分子標的治療学会学術集会

優秀演題賞

c-Mycの発現量に応じて最適な薬剤放出パターンを選択できる機能性ナノミセルの開発

喜納 宏昭

(公財) 川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター

この度は、第25回日本がん分子標的学会学術集会　優秀演題賞を頂き、本学術集会会長の内藤幹彦先生をはじめ、本学会の皆様、選考委員の皆様に心から感謝申し上げます。私たちの研究室では、高分子ポリマーを用いたDDS(Drug delivery system)の研究を行っています。高分子ミセルは、構成するブロック共重合体の精密設計と分子修飾により、任意の薬剤の搭載と放出制御、30-70nmでの精密な粒径制御、標的指向性や環境応答性の賦与といった目的に応じた最適化と高機能化が可能であることから、リポソーム等の従来のDDS技術とは大きく異なるナノDDS技術[***Chem. Rev.*** 118:6844(2018)]であり、3種類の抗がん剤内包ミセルと核酸医薬搭載ミセルが臨床治験に進んでいます。今回、 我々は c-mycの阻害剤JQ1が速やかに腎排出し、薬剤化が困難であることに注目し、腎排出を抑制し、がんへ集積する薬剤放出速度の異なる2種類のJQ1のミセルの作製に成功しました。

がん代謝のレギュレーターであるc-Mycを効果的に阻害することは、がん治療において最も期待されている目標の一つです。しかし、c-Mycは、低分子の結合を可能にする深いポケットがないため、阻害が困難です。この研究において私たちは、エピジェネティック阻害剤であるJQ-1ホモログをミセル化し、その薬物作用を時空間的に制御できるようにpH応答性リンカーを設計することによって、c-Mycレベルが高い腫瘍と低い腫瘍の両方を治療できる腫瘍標的ナノメディシンの開発に成功しました。これらのナノメディシンは、がんにおいてアシドーシスによって酸性化している癌環境下で、放出が速いまたは遅いように設計されたpH応答結合リンカーを介してJQ1ホモログを放出するナノミセルです。c-Myc発現が高い腫瘍（SAS-1:頭頚部癌、B16B10:メラノーマ） モデルでは、速放性（FR）ナノメディシンの方が遅放性（SR）ナノメディシンよりも腫瘍増殖を効果的に抑制しましたが、c-Myc発現が低い腫瘍(BxPC3：膵臓癌)モデルではその効果は反転し、遅放性（SR）ナノメディシンがより高い効果を示しました。（**ACS Nano.** 2021 Mar 23;15(3):5545-5559）c-Myc発現の低いモデルに対するSRの結果は、予想外のものでした。これらの結果は、c-Myc阻害のための精密設計ナノメディシンの可能性を示しており、がんのバイオマーカーレベルに応じて最適な薬剤放出パターンを選択できることを示しています。

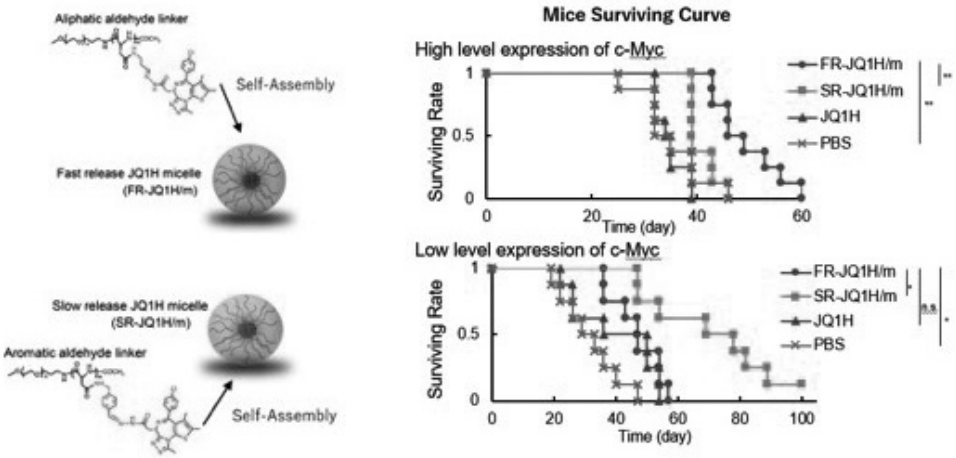


図　2種類のJQ1ミセル（速放性（FR）遅放性（SR））とc-mycの発現レベルに応じた抗腫瘍効果

第 25 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がんTNBCの高悪性化に伴うエピゲノム変化と治療標的遺伝子の同定

荻窪 一貴

東京大学医学系研究科分子病理学分野

この度は第25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。学術集会会長の内藤幹彦先生、理事長の中村祐輔先生、ならびに選考委員の先生方、関係者の皆様に心より御礼申し上げます。

トリプルネガティブ乳がん (TNBC) は、高い転移能を示し、予後不良であることが知られています。また、乳がんの標準的な治療標的であるエストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、HER2が発現していないため、従来の殺細胞性の化学療法が中心に行われていますが、治療抵抗性が認められており、新規治療標的の同定、新規治療法の開発が求められています。

近年、次世代シーケンス技術の発展により、がん細胞に特異的なエピゲノム修飾の同定や、発現プロファイルの解析が可能となりました。エピゲノム修飾の中でも、ヒストンH3のアセチル化 (H3K27ac) はエンハンサー活性化の指標であり、このエンハンサーのクラスターであるスーパーエンハンサーは、がん細胞の生存や増殖の亢進に関わる遺伝子の発現を増加させることが知られています。実際に、がん細胞に特異的なスーパーエンハンサーの形成を阻害することで、がんの進展を抑制できることが報告されており、がん細胞特異的なスーパーエンハンサー、およびその形成に関わる因子は、がんの新規治療標的候補として注目を集めています。

そこで本研究では、TNBC細胞株とその高悪性株について、スーパーエンハンサーの分布や、遺伝子発現を比較し、がんの高悪性化に寄与する遺伝子とその発現制御機構の解明を目指しました。

検討の結果、高悪性株に特異的なスーパーエンハンサーの存在が明らかとなり、さらに、その近傍の遺伝子は高悪性株において発現亢進していることが確認されました。このような遺伝子について詳細な解析を行ったところ、種々の細胞外分泌因子の他、本来乳がん細胞では発現がほとんど見られない転写因子をコードする遺伝子であることが明らかとなりました。この結果を受け、高悪性株において特異的に発現が見られたこの転写因子について詳細な機能解析を行ったところ、一部の細胞外分泌因子群の発現を制御することが明らかとなりました。さらに、TNBC細胞株の尾動脈移植によるマウス骨転移モデルを用いた検討の結果、この転写因子を過剰発現させると、転移能が亢進する傾向が見られました。以上の検討結果から、この転写因子が高悪性化に寄与する可能性が示唆されました。今後は、この転写因子を介した転移能亢進の詳細なメカニズムや、スーパーエンハンサー形成への寄与について検討を行いたいと考えています。

最後になりますが、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、鯉沼代造先生のご指導、そして研究室の皆様のご協力のもと行われました。この場をお借りして深く感謝申し上げます。

第25回日本がん分子標的治療学会学術集会

優秀演題賞

新規上皮成長因子受容体(EGFR)抗体EMab-17は大腸がんに制がん効果を示す

大石 智一

(公財) 微生物化学研究会微生物化学研究所沼津支所

この度は、第25回日本がん分子標的治療学会学術集会の優秀演題賞を賜り、誠に光栄に存じます。今回はコロナ禍の中、Zoomウェビナーを用いた完全オンデマンド開催ということで、会長の内藤幹彦先生ならびに運営に関わってくださった先生方やスタッフの皆様におきましては大変なご苦労があったかと存じます。滞りなく無事に本学術集会を開催してくださったことに感謝を申し上げます。また、本受賞の選考に関わってくださった先生方、ならびに本学会の諸先生方に心より御礼申し上げます。

近年、転移性大腸がんの治療成績は、抗VEGF（血管内皮増殖因子）抗体薬と抗EGFR（上皮細胞増殖因子受容体）抗体薬の導入により著しく向上しました。抗EGFR抗体薬としてはセツキシマブ、パニツムマブが使われていますが、主にEGFRリガンドのEGFRへの結合を阻害することで制がん効果につながることから、EGFRシグナルの下流のRAS遺伝子に変異が生じると制がん効果を示しません。そこでRAS遺伝子が野生型の大腸がん患者にのみ、抗EGFR抗体薬の使用が推奨されています。しかしながら、大腸がん患者の約40～50%にはRAS変異が認められるため、これらの患者に対する新たな治療戦略の開発が望まれています。

以上より本研究では、我々が開発した新規抗EGFR抗体「EMab-17」（サブクラス、IgG_{2a}）の大腸がんに対する反応性ならびに制がん効果を検討しました。EMab-17は今回検討した10種類の大腸がん細胞株（RAS野生型3種、RAS変異型7種）に高い親和性を示し、さらに抗体薬の治療効果に重要な抗体依存性細胞障害（ADCC）活性および補体依存性細胞障害（CDC）活性を示しました。これに対し、抗EGFR抗体「EMab-51」（サブクラス、IgG_1）はすべての大腸がん細胞株に高い親和性を示したものの、ADCCおよびCDC活性を示しませんでした。この結果に整合して、RAS変異型大腸がん細胞株（HCT-15、HCT-116）を用いたマウスゼノグラフトモデルにおいて、EMab-17は有意な抗腫瘍効果ならびに抗転移効果を示した一方、EMab-51は示しませんでした。試験管内の検討において、EMab-17は大腸がん細胞株に対して有意な細胞増殖抑制効果を示さないことから、EMab-17の制がん効果はEGFRシグナルの阻害というよりむしろADCCおよびCDC活性によるものであると考えられました。

今後は、EMab-17抗体のADCC活性の強化を目的として、抗体の糖鎖のフコースを除去した脱フコシル化抗体の開発や、ヒト化抗体への変換を行い、引き続き本研究成果の臨床応用・実用化を目指す所存です。

最後になりましたが、本研究の遂行にあたり多くのご指導ご協力を賜りました、東北大学大学院医学系研究科の加藤幸成教授と公益財団法人微生物化学研究会微生物化学研究所（微化研）の川田学部長、さらには共同研究者である東北大学の金子美華先生と微化研の大庭俊一先生、井上裕幸先生、研究助手の原川晃子さんに、この場をお借りして心から感謝を申し上げます。今回の受賞を大きな励みとして、より一層がん研究に精進してまいります。本学会の諸先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。

第 25 回日本がん分子標的治療学会学術集会

優秀演題賞

活性化血小板由来LPAはLPAR1活性化を介して骨肉腫の肺転移を亢進する

高木　聡

(公財) がん研究会・がん化学療法センター・
基礎研究部

この度は、第25回日本がん分子標的治療学会優秀演題賞をいただき、大変光栄に存じます。学術集会長の内藤幹彦先生をはじめ、本賞の選考委員の先生方に心より御礼申し上げます。また、コロナ禍でのオンライン開催となり、学会関係者の皆さまにおかれましては、並々ならぬご苦労があったことと存じます。無事に学会を開催していただきましたことに、心より感謝申し上げます

骨肉腫は、小児・AYA世代を好発年齢とする希少がんであり、組織学的・遺伝学的に多様な性質を示す間葉系細胞を起源としています。その特徴として、高率に肺転移することが知られており、転移再発臓器の9割が肺であることや、患者死因の多くは肺転移による呼吸器不全であることから、骨肉腫治療において肺転移を抑制することは予後の改善にとって重要な課題です。これまでに、がんの大半を占める上皮系がんの血行性転移機序については、国内外の研究者によりその詳細が明らかにされつつある一方で、骨肉腫のような間葉系細胞のがんの転移機序については不明な点が多く残されています。そこで本研究では、骨肉腫の肺転移機構の詳細解明を目的に行いました。その結果、我々は、骨肉腫細胞に共通する特徴として、高い血小板活性化能を持つことを見出し、活性化された血小板から放出される因子が骨肉腫の浸潤能を亢進することを明らかにしました。血小板放出物を熱処理した場合にも骨肉腫の浸潤能を亢進する活性が保持されたことから、血小板放出物に含まれる耐熱性分子である脂質メディエータに着目しました。種々検討により、活性化された血小板から放出される多量のリゾホスファチジン酸（LPA）が、骨肉腫の浸潤能亢進に寄与することを見出しました。さらに、公共データベースと骨肉腫患者由来ゼノグラフを用いた検討から、LPA受容体であるLPAR1が骨肉腫細胞に高発現していることを見出し、LPAR1が血小板依存的な骨肉腫の浸潤能亢進や、マウス肺転移モデルにおける早期の肺転移結節の形成に必須であることを、LPAR1をノックアウトした骨肉腫細胞を用いて明らかにしました。また、LPAR1アンタゴニストの投与が、骨肉腫細胞の実験的肺転移を劇的に阻害することを示し、LPAR1を標的とした薬剤は、骨肉腫の肺転移を阻害する有望な分子標的薬となる可能性を示すことができました。今後も、治療選択肢が少ない骨軟部腫瘍患者さんのために、少しでも役立つ研究を続けていきたいと思います。

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基礎研究部において、片山量平部長のご指導のもと進めました。特に、研究を開始するきっかけとなるデータを取得してくれたのは、同研究部の大学院生であった佐々木結希さんです。また、研究遂行にあたりご協力いただいた、がん研有明病院整形外科・サルコーマセンターの松本誠一先生、阿江啓介先生、船内雄生先生、齊藤正徳先生、がん研究会CPMセンターの河口徳一さん、そして研究室メンバーに、心より感謝申し上げます。

第25回日本がん分子標的治療学会学術集会

優秀演題賞

抗PD-1/PD-L1抗体による腫瘍血管新生抑制メカニズムの解析と治療効果予測バイオマーカーとしての応用

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25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。

血管新生は腫瘍進展において重要な役割を担っており、腫瘍微小環境に存在する多様な細胞により制御されています。また、近年PD-1/PD-L1等の免疫チェックポイント分子を標的とした免疫療法が広く用いられ、腫瘍微小環境を共に制御する血管新生阻害剤との併用効果も注目されています。一方で、免疫チェックポイント阻害剤は腫瘍微小環境に対して多大な影響を与えることから、血管新生の制御にも寄与する可能性を考えました。

本研究では様々な腫瘍細胞株をマウスに皮下移植し、抗PD-L1抗体が血管新生に対して与える影響および治療効果との相関性を検討いたしました。その結果、治療感受性モデルでは、抗PD-L1抗体治療により腫瘍内の血管内皮細胞数は増加する一方、内腔を形成する血管数は減少し、腫瘍内における低酸素領域も拡大しました。一方で、治療抵抗性モデルでは腫瘍内血管に影響を認めませんでした。

これらの抗PD-L1抗体による腫瘍血管制御メカニズムを解明するため、腫瘍組織内における血管新生促進・抑制因子の遺伝子発現変化に注目いたしました。治療感受性モデルでは、PD-L1抗体治療群で免疫応答の促進を反映したIFN-Gの上昇、およびIFN-G誘導性の血管新生抑制ケモカインであるCXCL10/11の著しい増加を認めました。そこで、抗PD-L1抗体により有効な血管新生が抑制されたメカニズムとして、腫瘍局所でのIFNG上昇に反応して、腫瘍細胞由来のCXCLケモカイン発現が亢進した可能性を考え、*in vitro*で様々なマウス腫瘍細胞株にIFNGを加え、CXCLケモカインの発現と*in vivo*における抗PD-L1抗体治療効果との相関性を確認しました。その結果、治療感受性株でのみIFN-G反応性にCXCL10/11の著しい発現上昇を認めましたが、治療抵抗性株ではベースの発現量も低く、大きな発現亢進を認めませんでした。*In vivo*において、抗PD-L1抗体とともにCXCL10/11の受容体であるCXCR3に対する中和抗体を併用したところ、抗PD-L1抗体による腫瘍抑制効果および血管新生阻害効果は認められず、これらケモカインの重要性が示唆されました。

CXCL10/11の治療効果予測因子としての有用性を検討するため、初回治療としてpembrolizumab (抗PD-1抗体) 治療を受けた非小細胞肺がん症例において、治療前の血清CXCL10/11濃度と、予後との関連性を確認したところ、有意な正の相関が認められました。

これらの結果から、抗PD-1/PD-L1抗体治療により腫瘍細胞において発現が誘導されるCXCL10/11は血管新生抑制を介した抗腫瘍効果を示し、治療効果を予測するバイオマーカーとしても有用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、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。

第25回日本がん分子標的治療学会学術集会

優秀演題賞

高分子ハイドロゲルによるリプログラミングを利用した癌幹細胞標的治療薬の同定

津田 真寿美

北海道大学大学院医学研究院腫瘍病理学教室

この度は、「第25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。会長の内藤幹彦先生をはじめ、選考委員の先生方、ならびに関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

癌の根治には、治療抵抗性を示す「がん幹細胞」を死滅させる必要がありますが、ご承知の通り、がん組織内におけるがん幹細胞の数は僅かであり、がん幹細胞に有効な治療薬の同定は現状困難です。近年、私達は、北海道大学が独自に開発したハイドロゲルdouble network gel（DNゲル）を用いて、迅速且つ効率的にがん細胞からがん幹細胞を誘導（リプログラミング）する新規技術を確立いたしました（JP2017-028833: PCT/JP2018/005884: US16/487,247。***Nat Biomed Eng***, 2021）。膠芽腫の細胞株および初代培養細胞をDNゲル上で培養すると、24時間以内に急速にsphereを形成し、幹細胞マーカーSox2、Nanog、Oct3/4の発現が上昇、マウス生体内での腫瘍形成能力が亢進し、機能的な膠芽腫幹細胞を誘導することに成功いたしました。このDNゲル誘導膠芽腫幹細胞は、シングルセルRNA-Seqにより、古典的な脳腫瘍幹細胞増殖法であるneurosphere cultureで取得した膠芽腫幹細胞と同様の遺伝子発現パターンを示し、1）細胞膜上メカノレセプターの活性化、2）SHH/Gli-1経路を介したオステオポンチンの発現亢進、3）CD44及びインテグリンを介したキナーゼ経路の活性化、を介して幹細胞性が誘導されることが明らかとなりました。治療応用として、通常培養条件下でEGFRを高発現する初代膠芽腫細胞をDNゲル上で培養するとPDGFRの発現が亢進し、抗PDGFR阻害剤によりアポトーシスを誘導することが可能でありました。さらに、288種類の薬剤によるドラッグスクリーニングにより、膠芽腫幹細胞に有効な薬剤を選定しております。DNゲルは、膠芽腫以外のがん細胞もがん幹細胞にリプログラミングできることを見出しており、がん幹細胞を標的とした新規個別化医療の開発が期待されます。

本研究は、当研究室（北大院医学研究院腫瘍病理学教室）に加えて、北海道大学の二つの部局横断型研究組織（化学反応創成研究拠点WPI-ICReDD、及び国際連携研究教育局GI-CoRE GSS）の中で学際的に展開しております。ハイドロゲルの合成は、本領域の世界的権威である北大先端生命科学院の龔 剣萍教授に、またドラッグスクリーニング解析は北大電子科学研究所の小松崎民樹教授にご協力を頂いております。この場をお借りして、御礼申し上げます。異分野融合によって生み出される革新的材料や技術により、新たな角度で“がんの分子標的治療”に貢献できれば幸甚に存じます。今後ともご指導ご鞭撻を賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

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、がんに特徴的な分子（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	曽根三郎
上田龍三	鶴尾　隆
上原至雅	内藤幹彦
梅沢一夫	松田　彰
桑野信彦	矢守隆夫
西條長宏	吉田輝彦

日本がん分子標的治療学会　役員

理事長

吉田　　稔（理化学研究所／東京大学）

理事

任期3年（2024年学術集会終了日まで）

清宮　啓之（がん研究会がん化学療法センター）
内藤　幹彦（東京大学大学院薬学系研究科）
西尾　和人（近畿大学医学部）
矢野　聖二（金沢大学がん進展制御研究所）
三森　功士（九州大学病院別府病院）
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）
松井　順二（エーザイ株式会社）

任期2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1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）

監事

西谷　直之（岩手医科大学）
宮寺　和孝（大鵬薬品工業株式会社）

評議員（2021年度）

青木　正博（愛知県がんセ研）
赤尾　幸博（岐阜大院連合創薬医療情報）
秋永　士朗（ナノキャリア）
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）
石岡千加史（東北大院医）
石川　冬木（京大院生命科学）
和泉　弘人（産業医大生態科学研）
磯江　敏幸（北大病院）
一條　秀憲（東大院薬）
伊藤　昭博（東京薬科大）
伊藤　研一（信州大医）
伊藤　薫樹（岩手医大病院）
伊東　潤二（神戸先端医研セ）
伊藤　心二（九大院医）
伊東　　進（昭和薬大薬）
稲澤　譲治（東医歯大難治研）
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）
嬉野　博志（佐賀大医）
江幡　正悟（東大環境安全研セ）
衣斐　寛倫（愛知県がんセ研）
大石　智一（微化研）
大岡　伸通（医薬品食品衛生研）
大木恵美子（ファイザー）
大谷　直子（大阪市大院医）
大塚　雅巳（サイエンスファーム）
大家　基嗣（慶應大医）
岡田　　斉（近畿大医）
岡本　　勇（九州大病院）
沖　　英次（九大院医）
尾﨑　恵一（同志社女子大薬）
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）
恩田　　健（日本化薬）
掛谷　秀昭（京大院薬）
片桐　豊雅（徳島大先端酵素学研）
片山　和浩（日本大薬）
片山　量平（がん研化療セ）
加藤　俊介（順天堂大院医）
川田　　学（微化研）
川谷　　誠（理研）
神田　光郎（名古屋大院医）
木村　賢一（岩手大農）
木村　晋也（佐賀大医）
草野　拓郎（ブリストル・マイヤーズ）

桑原　一彦（藤田医大医）
小島　研介（高知大医）
後藤　典子（金沢大がん進展制御研）
近藤　英作（新潟大院医歯学総合）
根東　　攝（中外製薬）
近藤　科江（東工大院生命理工）
近藤　　亨（北大遺伝子病制御）
近藤　　豊（名大院医）
坂井　和子（近畿大医）
酒井　敏行（京都府立医科大院医）
櫻井　宏明（富山大院医薬）
佐治　重衡（福島県立医大）
佐藤　靖史（東北大加齢医研）
佐谷　秀行（慶應大医）
柴田　浩行（秋田大医）
島田　安博（高知医療セ）
嶋本　　顕（山口東京理科大）
清水　史郎（慶應大理工）
調　　憲（群馬大院医）
新家　一男（産総研）
末岡榮三朗（佐賀大医）
杉尾　賢二（大分大医）
杉町　圭史（九州がんセ）
杉本　芳一（慶應大薬）
清宮　啓之（がん研化療セ）
関　　陽一（MSD）
関戸　好孝（愛知県がんセ研）
曽和　義広（京都府立医大院）
高井　信治（小野薬品工業）
髙橋　俊二（がん研有明病院）
田代　　悦（昭和薬科大）
田中　真二（東医歯大院）
田中　伸哉（北大院医）
田中　文啓（産業医大）
田沼　靖一（東京理科大薬）
田原　秀晃（東大医科研）
田原　栄俊（広島大院医歯薬保健）
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（ロシュ・ダイアグノスティックス）
戸澤　圭一（アストラゼネカ）
冨田　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）
永田　政義（順天堂大院医）
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（厚生労働省）
西尾　和人（近畿大医）
西岡　安彦（徳島大院医歯薬）
西田　升三（近畿大薬）
西谷　直之（岩手医大薬）
軒原　　浩（徳島大院医歯薬）
野口　耕司（東京理科大薬）
長谷川　慎（長浜バイオ大バイオサイエンス）
畠　　清彦（国際医療福祉大学三田病院）
馬場　英司（九大院医）
浜本　隆二（国立がん研究セ研）
早川　洋一（東京理科大薬）
早川　芳弘（富山大和漢医薬学総合研）
原　　隆人（武田薬品工業）
日浅　陽一（愛媛大院）
筆宝　義隆（千葉県がんセ研）
平岡　眞寛（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（協和キリン）
森　　正樹（東海大学医）
薬師神芳洋（愛媛大医）
八代　正和（大阪市大院）
安澤　幸利（ヤクルト本社）
矢野　聖二（金沢大がん進展制御研）
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）
渡邉　達郎（佐賀大）
渡辺　信元（理研）
渡　　公佑（UCSanDiego）

法人会員

アストラゼネカ株式会社
エーザイ株式会社
MSD株式会社
小野薬品工業株式会社
協和キリン株式会社
全薬工業株式会社
大鵬薬品工業株式会社
武田薬品工業株式会社
第一三共株式会社
中外製薬株式会社
ナノキャリア株式会社
日本化薬株式会社
バイエル薬品株式会社
ファイザー株式会社
ブリストル・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）
曽根　三郎（徳島市民病院）
高久　史麿（日本医学会）
谷口俊一郎（信州大学）
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（がん研究会有明病院）

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回をめどに開催する。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　吉田　稔

事 務 局

〒135-8550　東京都江東区有明3-8-31（公財）がん研究会がん化学療法センター内

TEL: 03-3520-0111（内線：5418）　FAX: 03-3570-0484　E-mail: jamttc@jfcr.or.jp