

Be ambitious!

次世代技術と共に挑む
がん分子標的治療研究

JAMTTC News Letter

No.29-2

September, 2025

トピックス (P3参照)

1. 第30回学術集会は広島で
2. 第21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 (2026年1月20日)
3. 2025年度研究奨励賞を募集します

日本がん分子標的治療学会

Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer

JAMTTC

<https://jamttc.umin.jp>



目 次

巻頭言	2
日本がん分子標的治療学会Information	3
第30回日本がん分子標的治療学会学術集会開催のお知らせ	4
ニュース：承認されたがん分子標的治療薬一覧 2025	5
第29回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて	14
2024年度 鶴尾 隆賞を受賞して	17
2024年度 研究奨励賞授与される	19
第29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	26
サマリー	
基調講演	40
特別講演	42
教育講演 1	44
教育講演 2	46
Year in Review 1	48
Year in Review 2	50
Year in Review 3	52
Year in Review 4	54
Technology Seminar 1	56
Technology Seminar 2	58
Technology Seminar 3	60
Technology Seminar 4	62
シンポジウム 1	64
シンポジウム 2	68
シンポジウム 3	72
シンポジウム 4	75
若手アンビシャスセッション	78
ワークショップ 1	80
ワークショップ 2	81
ワークショップ 3	84
ワークショップ 4	86
ワークショップ 5	88
ワークショップ 6	91
ワークショップ 7	93
ワークショップ 8	97
ワークショップ 9	100
ワークショップ 10	104
ワークショップ 11	106
ワークショップ 12	110
ワークショップ 13	114
ワークショップ 14	118
ワークショップ 15	120
科学者ダイバーシティ賞を受賞して	123
フラッシュトーク賞	124
フラッシュトーク賞・ポスター賞	126
ポスター賞	128
設立趣意書（がん分子標的治療研究会）	136
日本がん分子標的治療学会 役員	137
日本がん分子標的治療学会 会則	140

会員状況

(2025年8月18日現在)	名誉会員：	34名	
	個人会員：	816名	
	学生会員：	107名	
	法人会員：	19社	(登録会員 258名)
	合 計	1,215名	

巻頭言

理事長 木村 晋也

佐賀大学医学部内科学講座

第29回日本がん分子標的治療学会学術集会が、2025年7月2日から4日にかけて、緑豊かな北海道大学学術交流会館で開催されました。札幌としてはやや気温の高い時期ではありましたが、九州の酷暑と比べると格段に過ごしやすく、学術討議に集中するには最適な環境でした。落ち着いたアカデミックな雰囲気の中で幕を開けた今大会は、「Be ambitious! 次世代技術と共に挑むがん分子標的治療研究」というテーマのもと、若手からシニアまで幅広い参加者が熱気をもって議論を交わす、極めて充実した会となりました。大会長の田中先生とプログラム委員会の創意工夫そしてホスピタリティのお陰と感謝しております。冒頭に行われたポスターフラッシュトークでは、若手研究者たちの高い志と研究水準に圧倒されました。私は理事長として賞の審査を担当しましたが、どの演題も甲乙つけがたく、選考には大いに悩まされました。

基調講演では、国立がん研究センター総長・間野博行先生より、日本のがん研究と治療の未来像についての明快なビジョンが示され、大変感銘を受けました。特別講演では、東京大学の石川俊平先生が、AIを活用した病理画像解析の革新を紹介され、病理学の進化のスピードに驚かされました。さらに、今回の鶴尾隆賞は、広島大学の田原栄俊先生に授与されました。先生の受賞講演では、まさに学会の全分野を一人で網羅するかのような研究の広がりや深みに圧倒されました。

本学会初の試みとして開催された「若手アンビシャスセッション」では、若手が主体となって企画・運営・発表を行い、その勢いと着想の豊かさに、我々シニア世代も大いに刺激を受けました。産学連携シンポジウムでは、研究者と企業の間で活発な意見交換が行われ、時に鋭い指摘も交えながら、今後の協業への機運が確実に高まっていることを実感しました。本シンポジウムは、今や本学会の大きな柱の一つとして確立されつつあり、ここから具体的な成果が生まれることを心より期待しております。またさらに産学連携を進めるため、やはり初の法人会員企業様との懇談会を開催しました。非常に有意義な意見を頂き、今後の学会運営に非常に有益なものでした。

そしてもちろん、北海道の食の魅力も健在で、懇親会では、参加者同士の交流がいつそう深まりました。本学会のさらなる発展と、参加者の皆様の今後の研究の飛躍を祈念しつつ、理事長として深く感謝を申し上げます。

日本がん分子標的治療学会 *information*

1. 第 30 回日本がん分子標的治療学会学術集会は広島で

第 30 回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2026 年 6 月 30 日（火）～7 月 2 日（木）に田原 栄俊 会長のもと、グランドプリンスホテル広島（広島県広島市）を会場として開催されます（4 頁参照）。

2. 第 21 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21回TRワークショップ「がん診療におけるリキッドバイオプシーの実際と展望」を、実行委員長の植田幸嗣先生のもと、2026年1月20日（火）都市センターホテル（東京都千代田区）にて開催いたします。プログラム、参加申込等の詳細は順次ホームページに掲載いたします。

3. 2025 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。

本学会では、男女共同参画委員会を設置して男女共同参画を推進しています。若手女性研究者の積極的な応募を期待します。

4. ホームページをご利用下さい

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

ホームページ：<https://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30回日本がん分子標的治療学会学術集会のお知らせ

第30回日本がん分子標的治療学会学術集会

会長 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

このたび、第30回日本がん分子標的治療学会学術集会の会長を務めさせていただくこととなりました。広島大学大学院医系科学研究科の田原栄俊です。記念すべき第30回学術集会という節目に、がん分子標的治療の創薬実用化を牽引する本学会の会長を拝命いたしましたことを、大変光栄に存じます。厚く御礼申し上げます。

第30回日本がん分子標的治療学会学術集会は、2026年6月30日（火）から7月2日（木）までの3日間、瀬戸内海の島々を望む、G7サミットの会場ともなったグランドプリンスホテル広島にて開催いたします。今回のテーマは「未来を拓く創薬エコシステム ～がん治療の革新と実用化への挑戦～」です。

本学術集会では、創薬の基礎研究から最先端の応用研究まで、幅広い分野にわたる活発な議論ができる場を目指しております。また、「科学者ダイバーシティシンポジウム」や「産学連携シンポジウム」をはじめ、スタートアップ、若手研究者、海外研究者の皆様にも積極的にご参加いただける企画を多数ご用意しております。

さらに、今回は日本RNAi研究会との共催により、学術集会に引き続き2026年7月3日（金）から7月4日（土）にかけて関連イベントを開催いたします。ここでは、創薬の実用化における課題や創薬エコシステムについて、より深い議論を行う予定です。また、創薬スタートアップを計画されている研究者や、すでに起業されている方々によるピッチイベントも、日本がん分子標的治療学会と共同で実施いたします。

創薬の実用化の約80%はスタートアップが担っている現状を踏まえ、本学会としても創薬実用化の課題を皆様とともに考え、打開策を見いだすことが重要であると考えております。

世界的に平和を脅かす状況が続く中、広島は平和の象徴として重要な役割を担っています。広島で本学会を開催するにあたり、平和を希求するがん研究の発信にも力を入れてまいります。

皆様とともに、サイエンスに関する有意義な議論ができることを心より楽しみにしております。多くの皆様のご参加をお待ちしております。

第30回日本がん分子標的治療学会学術集会 開催要項（予定）

- テ — マ : 未来を拓く創薬エコシステム ～がん治療の革新と実用化への挑戦～
- 会 期 : 2026年6月30日（火）～7月2日（木）
2026年7月3日（金）～7月4日（土）（日本RNAi研究会との共催分）
- 会 場 : グランドプリンスホテル広島
〒734-8543 広島県広島市南区元宇品町23-1
- 事 務 局 : 広島大学大学院 医系科学研究科 細胞分子生物学研究室
〒734-8551 広島市南区霞1-2-3
- 学術集会HP : 近日公開予定
- 演題募集期間 : 2026年1月初旬～2026年3月中旬 予定

承認されたがん分子標的治療薬一覧 2025

1980年代に、ヒトのがん遺伝子およびがん抑制遺伝子が次々と同定されたことにより、がんが遺伝子異常に基づく疾患であるという概念が確立されました。これを契機として、それらの遺伝子産物を標的とする分子標的治療薬の創薬が本格的に始まりました。

とくに1997年以降、その研究成果を背景に、がん遺伝子産物、なかでもキナーゼ活性を有するタンパク質を標的とする分子標的治療薬が多数開発・承認されるようになりました。

さらに近年では、エピジェネティクスやタンパク質の修飾・分解・フォールディング、シグナル伝達経路、細胞周期制御、アポトーシス制御など、がん生物学の進展によって明らかにされた多様な発がん機構に基づき、それぞれの鍵分子を標的とする新たな治療薬が続々と登場しています。

また、2014年の免疫チェックポイント阻害薬（ニボルマブ）の承認を契機に、がん免疫療法は新たな時代へと突入しました。2017年にはCAR-T細胞療法薬が初めて承認され、2024年にはTCR-T細胞療法薬も上市されるなど、免疫機構を応用した治療法の進展は目覚ましく、がん治療の大きな柱となりつつあります。

2025年7月25日時点において、日米で承認されたがん分子標的治療薬は合計197種類に達しています。内訳は、米国で190種類、日本で131種類であり、米国で承認されている66剤が日本で未承認、いわゆるドラッグロスあるいはドラッグラグの状況にあります。

なお、この調査が初めて実施された2010年9月6日時点では、承認済みの分子標的薬はわずか21種類に過ぎませんでした。それ以降、年間平均12種類、すなわち毎月1種類のペースで新たな薬剤が承認されてきた計算となり、分子標的薬の急速な拡充を裏付けています。

現在、分子標的治療薬は、がん薬物療法の中核のカテゴリーとして確固たる地位を確立しており、従来のDNA作用薬、チューブリン作用薬、代謝拮抗剤といった古典的な細胞障害性抗がん剤を大きく凌駕する規模と多様性を有するまでに成長しています。

本一覧では、2025年7月25日時点で日米において承認された197種類のがん分子標的治療薬について、一般名／商品名、モダリティー（分子種別）、標的分子、適応がん種、承認年の情報を体系的に整理・収載しています。

モダリティー別に分類すると、119剤が低分子医薬品（うち1剤はタンパク質結合タイプ）、67剤が抗体医薬品（この中に16剤の抗体薬物複合体（ADC）を含む）、1剤が核酸医薬品、1剤が血管内皮細胞増殖因子（VEGF）受容体／IgG Fc融合タンパク質、1剤が可溶性T細胞受容体・scFv複合体、7剤がCAR-T細胞療法薬、1剤がTCR-T細胞療法薬となっています。

なお本一覧には、抗体分子を含まないタンパク質・ペプチド医薬品、CAR-T／TCR-Tを除く遺伝子治療用医薬品、腫瘍溶解性ウイルス療法剤、腫瘍浸潤T細胞（TIL）療法、内分泌療法剤、ビタミンA誘導体（例：全トランス型レチノイン酸（ATRA））、サリドマイド系薬剤、有機ヒ素系薬剤、がん悪液質治療薬、放射性リガンド治療薬は含まれていません。また、バイオシミラーおよび剤型変更品（同一有効成分で製剤形態が異なる薬剤）も対象外としています。

分子標的治療薬を標的分子別に分析すると、全197剤のうち102剤（約52%）がキナーゼ活性を有するタンパク質を標的としています。このうち、15剤は抗体医薬品であり、Her2、EGFR、VEGFR、PDGFR、c-METなどの受容体型チロシンキナーゼに対するモノクローナル抗体やADC、二重特異性抗体が含まれます（Trastuzumab（2；表中の抗がん剤の番号を示す。以下同様。）、Cetuximab(11)、Panitumumab(17)、Pertuzumab(37)、Trastuzumab emtansine(44)、Ramucirumab(50)、Necitumumab(68)、Olaratumab(73)、Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki(110)、Cetuximab saratolacan sodium (126)、Margetuximab(129)、Amivantamab-vmjw(136)、Zanidatamab(184)、Zenocutuzumab-zbco(185)、Telisotuzumab vedotin-tllv(194)）。

残る87剤は低分子性のキナーゼ阻害剤であり、そのうち10剤は複数のキナーゼに対して阻害活性を示す“マルチターゲット”型阻害剤です（Sorafenib(14)、Sunitinib(15)、Pazopanib(24)、Vandetanib(29)、Axitinib(34)、Regorafenib(41)、Cabozantinib(42)、Nintedanib(57)、Lenvatinib(61)、Midostaurin (78)）。

残り77剤のうち大半を占める54剤は、Bcr-Abl、Kit、EGFR、Her2、ALK、ROS、JAK、Btk、FLT3、NTRK、FGFR、CSF1R、PDGFRA、MET、RET、VEGFR、FAKなどのチロシンキナーゼ型がん遺伝子産物に対する選択的阻害剤であり、がんの分子病態に基づく個別化治療に大きく貢献しています（Imatinib(5)、Gefitinib(8)、Erlotinib(12)、Dasatinib(16)、Lapatinib(20)、Nilotinib(22)、Crizotinib(32)、Ruxolitinib(33)、Bosutinib(40)、Ponatinib(43)、Afatinib(47)、Ibrutinib(49)、Ceritinib(51)、Alectinib(54)、Osimertinib(66)、Brigatinib(79)、Neratinib(81)、Acalabrutinib(88)、Gilteritinib(93)、Lorlatinib(94)、Dacomitinib(96)、Larotrectinib(100)、Erdafitinib(101)、Quizartinib(102)、Entrectinib(103)、Pexidartinib (107)、Zanubrutinib (108)、Avapritinib (111)、Tirabrutinib (113)、Tepotinib (114)、Tucatinib (117)、Pemigatinib (118)、Capmatinib (120)、Selpercatinib (121)、Ripretinib (122)、Pralsetinib (127)、Tivozanib(132)、Infigratinib(138)、Mobocertinib(141)、Asciminib(143)、Pacritinib(147)、Futibatinib(151)、Pirtobrutinib(158)、Momelotinib(164)、Fruquintinib(166)、Repotrectinib(167)、Gumarontinib(176)、Lazertinib(179)、Tasurgratinib(180)、Ensartinib(187)、Vimseltinib(190)、Defactinib (193)、Taletrectinib (195)、Sunvozertinib (197)）。

さらに、mTOR、MEK、CDK4/6、AKTなどのセリン・スレオニンキナーゼを標的とする17剤（Temsilolimus(21)、Everolimus(23)、Vemurafenib(30)、Dabrafenib(45)、Trametinib(46)、Palbociclib(60)、Cobimetinib(65)、Ribociclib(75)、Abemaciclib(86)、Encorafenib(89)、Binimetinib(90)、Selumetinib(116)、Siprotimus protein-bound particles(144)、Capiwasertib(168)、Tovorafenib(173)、Mirdametinib(189)、Avutometinib (192)）や、PI3Kを標的とする6剤（Idelalisib(55)、Copanlisib(85)、Duvelisib(95)、Alpelisib(104)、Umbralisib (130)、Inavolisib(181)）も含まれており、細胞増殖や生存シグナルの経路を多面的に制御する薬剤群として分類できます。

全197剤のうち、キナーゼ以外を標的とする95剤（約48%）のうち、52剤は抗体医薬品に分類されます。これらの薬剤が標的とする分子は、生物学的機能や細胞系列に基づき、以下のように分類されます。

1. B 細胞関連抗原

- ・ CD19：Tafasitamab-cxix (124)、Loncastuximab tesirine-lpyl(134)
- ・ CD20：Rituximab (1)、Ibritumomab tiuxetan (6)、Tositumomab(7)、Ofatumumab(25)、Obinutuzumab(48)
- ・ CD22：Inotuzumab ozogamicin (83)、Moxetumomab pasudotox-tdfk (92)
- ・ CD30：Brentuximab vedotin (31)
- ・ CD33：Gemtuzumab ozogamicin (3)
- ・ CD38：Daratumumab (67)、Isatuximab-irfc (115)

- ・ CD52 : Alemtuzumab (4)
- ・ CD79b : Polatuzumab vedotin-piiq (105)
- ・ BCMA : Belantamab mafodotin-blmf (125)
- ・ SLAMF7 : Elotuzumab (69)

2. 免疫チェックポイントおよび免疫調節分子

- ・ CTLA-4 : Ipilimumab (28) 、 Tremelimumab (152)
- ・ PD-1 : Nivolumab (53) 、 Pembrolizumab (56) 、 Cemiplimab-rwlc (97) 、 Dostarlimab-gxly (135) 、 Retifanlimab-dlwr (159) 、 Toripalimab-tpzi (165) 、 Tislelizumab (171) 、 Penpulimab-kcqx (191)
- ・ PD-L1 : Atezolizumab (72) 、 Avelumab (76) 、 Durvalumab (80) 、 Cosibelimab-ipdl (186)
- ・ PD-1 + LAG-3 (2種抗体配合) : Nivolumab-relatlimab-rmbw (148)
- ・ CCR4 : Mogamulizumab (36)

3. その他の腫瘍関連抗原

3A. 血管新生・骨代謝関連分子

- ・ VEGF : Bevacizumab (10)
- ・ RANKL : Denosumab (27)

3B. 上皮系固形がん抗原

- ・ Nectin-4 : Enfortumab vedotin-ejfv (109)
- ・ TROP2 : Sacituzumab govitecan-hziy (119) 、 Datopotamab deruxtecan-dlnk (188)
- ・ Tissue factor (CD142 ; 凝固因子としての性質も併せ持つ) : Tisotumab vedotin-tftv (142)
- ・ 葉酸受容体 α : Mirvetuximab soravtansin-gynx (154)
- ・ CLDN18.2 : Zolbetuximab (172)

3C. 小児・神経腫瘍関連抗原

- ・ GD2 : Dinutuximab (63) 、 Naxitamab (128)

4. 二重特異性抗体

- ・ CD19/CD3 : Blinatumomab (58)
- ・ BCMA/CD3 : Teclistamab-cqyv (153) 、 Elranatamab-bcmm (163) 、 Linvoseltamab-gcpt (196)
- ・ CD20/CD3 : Mosunetuzumab-axgb (157) 、 Epcoritamab-bysp (160) 、 Glofitamab-gxblm (161)
- ・ GPRC5D/CD3 : Talquetamab-tgvs (162)
- ・ DLL3/CD3 : Tarlatamab-dlle (174)

そのほか、VEGFR/Fc融合タンパク質 (Ziv-aflibercept (39)) や可溶性T細胞受容体・scFv複合体 (Tebentafusp-tebn (145)) 、核酸医薬 (Imetelstat (175)) も承認薬に含まれます。

低分子薬剤の中では、エピゲノム修飾酵素・転写制御因子 (DNMT、HDAC、IDH、EZH、Menin) を標的とする14剤 (Azacitidine(13)、Vorinostat(18)、Decitabine(19)、Romidepsin(26)、Belinostat(52)、Panobinostat(62) 、 IEnasidenib(82)、Ivosidenib(91)、Tazemetostat (112)、Tucidinostat(139)、Valemetostat(150)、Olutasidenib(155)、Vorasidenib(178)、Revumenib (183)) や、プロテアソーム、Hedgehog経路、PARP、Bcl-2、XPO1、KRAS、HIF-2 α 、HSP90、 γ -Secretase、Ornithine decarboxylaseを標的とする18剤 (Bortezomib(9)、Vismodegib(35)、Carfilzomib(38)、Olaparib(59)、Sonidegib(64)、Ixazomib(70)、Venetoclax(71) 、 Rucaparib(74)、Niraparib (77)、Talazoparib(98)、Glasdegib(99)、Selinexor(106) 、 Sotorasib(137) 、 Belzutifan(140) 、 Pimitespib(149) 、 Adagrasib(156) 、 Nirogacestat(169) 、 Eflornithine(170)) も含まれ、多様な発がんメカニズムに対する治療アプローチが網羅されています。

最後に、細胞療法薬は8剤で構成され、うち7剤はCD19またはBCMAを標的とするCAR-T細胞療法薬（Tisagenlecleucel(84)、Axicabtagene ciloleucel(87)、Brexucabtagene autoleucel (123)、Lisocabtagene maraleucel (131)、Obecabtagene autoleucel(182)、Idecabtagene vicleucel(133)、Ciltacabtagene autoleucel(146)、1剤はTCR-T細胞療法薬（Afamitresgene autoleucel (177)）です。これらは再発・難治性の血液がん領域における新たな治療選択肢として、臨床現場での活用が進んでいます。

なお前回のNews Letter（No.29-1）のご報告（2025年2月）以降、Penpulimab-kcqx (191)、Avutometinib (192)、Defactinib (193)、Telisotuzumab vedotin-tllv (194)、Taletrectinib (195)、Linvoseltamab-gcpt (196)、Sunvozertinib (197)の7剤が新たに承認されています。

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

これまでに承認されたがん分子標的治療薬（2025年7月25日時点）

	一般名 / 商品名	標的分子	適応がん種	米国承認年	日本承認年
1	Rituximab/Rituxan *1	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫, CCL, 血管炎性肉芽腫症	1997	2001
2	Trastuzumab/Herceptin *1	Her2 **	乳がん・胃がん・唾液腺がん・大腸がん (Her2 陽性)	1998	2001
3	Gemtuzumab ozogamicin/Mylotarg *2	CD33	AML (CD33 陽性)	2000	2005
4	Alemtuzumab/Campath *1	CD52	CLL	2001	2014
5	Imatinib/Gleevec	Bcr-Abl/Kit **	CML, GIST (KIT 陽性), ALL (フィラデルフィア染色体陽性)	2001	2001
6	Ibritumomab tiuxetan/Zevalin *3	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫, MCL	2002	2008
7	Tositumomab/Bexxar *3	CD20	再発・難治性非ホジキンリンパ腫	2003	未開発
8	Gefitinib/Iressa	EGFR **	非小細胞肺がん (EGFR 遺伝子変異陽性)	2003	2002
9	Bortezomib/Velcade	Proteasome	多発性骨髄腫, MCL, 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫	2003	2006
10	Bevacizumab/Avastin *1	VEGF	大腸がん, 非小細胞肺がん, 乳がん, グリオブラストーマ, 腎細胞がん, 卵巣がん, 悪性神経膠腫, 子宮頸がん, 肝細胞がん	2004	2007
11	Cetuximab/Erbix *1	EGFR **	大腸がん (KRAS/NRAS 遺伝子野生), 頭頸部がん	2004	2008
12	Erlotinib/Tarceva	EGFR **	非小細胞肺がん (EGFR エクソン 19 欠損変異・21 L858R 変異陽性), 膵がん	2004	2007
13	Azacitidine/Vidaza	DNMT	骨髄異形成症候群, AML, JMML	2004	2011
14	Sorafenib/Nexavar	Multi-kinases **	腎細胞がん, 肝細胞がん, 甲状腺がん	2005	2008
15	Sunitinib/Sutent	Multi-kinases **	GIST, 腎細胞がん, NET	2006	2008
16	Dasatinib/Sprycel	Bcr-Abl/Src **	CML, ALL (フィラデルフィア染色体陽性)	2006	2009
17	Panitumumab/Vectibix *1	EGFR **	大腸がん (KRAS 遺伝子野生)	2006	2010
18	Vorinostat/Zolinza	HDAC	CTCL	2006	2011
19	Decitabine/Dacogen	DNMT	骨髄異形成症候群	2006	Phase 1/2
20	Lapatinib/Tykerb	EGFR/Her2 **	乳がん (Her2 過剰発現)	2007	2009
21	Temsirolimus/Torisel	mTOR **	腎細胞がん	2007	2010
22	Nilotinib/Tasigna	Bcr-Abl **	CML	2007	2009
23	Everolimus/Afinitor	mTOR **	腎細胞がん, SEGA, NET, 乳がん, 腎血管筋脂肪腫, 結節性硬化症	2009	2010
24	Pazopanib/Votrient	Multi-kinases **	腎細胞がん, 悪性軟部腫瘍	2009	2012
25	Ofatumumab/Arzerra *1	CD20	CLL	2009	2013
26	Romidepsin/Istodax	HDAC	CTCL, PTCL	2009	2017
27	Denosumab/Ranmark *1	RANKL	多発性骨髄腫による骨病変及び固形がん骨転移による骨病変, 骨巨細胞腫	2010	2012
28	Ipilimumab/Yervoy *1	CTLA-4	メラノーマ, 腎細胞がん, 大腸がん (MSI-H/dMMR), 肝細胞がん, 非小細胞肺がん, 悪性胸膜中皮腫, 食道がん	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	ホジキンリンパ腫 (CD30 陽性), 未分化大細胞リンパ腫・PTCL・CTCL (CD30 陽性), LBCL	2011	2014
32	Crizotinib/Xalkori	ALK/ROS1 **	非小細胞肺がん (ALK/ROS1), ALCL (ALK 陽性), 炎症性筋線維芽細胞性腫瘍 (ALK 陽性)	2011	2012
33	Ruxolitinib/Jakafi	JAK1/JAK2 **	骨髄線維症	2011	2014
34	Axitinib/Inlyta	Multi-kinases **	腎細胞がん	2012	2012
35	Vismodegib/Erivedge	Smoothened	基底細胞がん	2012	未開発
36	Mogamulizumab/Poteligeo *1	CCR4	ATL, PTCL, CTCL	2018	2012
37	Pertuzumab/Perjeta *1	Her2 **	乳がん (Her2 陽性), 大腸がん (Her2 陽性)	2012	2013
38	Carfilzomib/Kyprolis	Proteasome	多発性骨髄腫	2012	2016
39	Ziv-aflibercept/Zaltrap *4	VEGF	大腸がん	2012	2017
40	Bosutinib/Bosulif	Bcr-Abl/Src **	CML	2012	2014
41	Regorafenib/Stivarga	Multi-kinases **	大腸がん, GIST, 肝細胞がん	2012	2013
42	Cabozantinib/Cometriq	Multi-kinases **	甲状腺がん, 腎細胞がん, 肝細胞がん, pNET/epNET	2012	2020
43	Ponatinib/Iclusig	Bcr-Abl(T315I) **	CML, ALL (フィラデルフィア染色体陽性)	2012	2016
44	Trastuzumab emtansine/ Kadcyla *2	Her2 **	乳がん (Her2 陽性)	2013	2013

	一般名 / 商品名	標的分子	適応がん種	米国承認年	日本承認年
45	Dabrafenib/Tafinlar	BRAF(V600E) **	メラノーマ・甲状腺未分化がん・非小細胞肺がん・低悪性度神経膠腫・固形がん・有毛細胞白血病 (BRAF/V600E) [Trametinib 併用]	2013	2016
46	Trametinib/Mekinist	MEK **	メラノーマ (BRAF/V600E/K), 非小細胞肺がん・甲状腺未分化がん・低悪性度神経膠腫・固形がん・有毛細胞白血病 (BRAF/V600E) [Dabrafenib 併用]	2013	2016
47	Afatinib/Gilotrif	EGFR/Her2 **	非小細胞肺がん (EGFR エクソン 19 欠損変異・21 L858R 変異陽性)	2013	2014
48	Obinutuzumab/Gazyva *1	CD20	CLL, FL, SLL (CD20 陽性)	2013	2018
49	Ibrutinib/Imbruvica	Btk **	CLL, WM, SLL, 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫	2013	2016
50	Ramucirumab/Cyramza *1	VEGFR2 **	胃腺がん及び胃食道接合部腺がん, 非小細胞肺がん, 大腸がん, 肝細胞がん	2014	2015
51	Ceritinib/Zykadia	ALK **	非小細胞肺がん (ALK 融合遺伝子陽性)	2014	2016
52	Belinostat/Beleodaq	HDAC	PTCL	2014	未開発
53	Nivolumab/Opdivo *1	PD-1	メラノーマ, 非小細胞肺がん, 腎細胞がん, 古典的ホジキンリンパ腫, 頭頸部がん, 尿路上皮がん, 大腸がん (MSI-H/dMMR), 胃がん, 肝細胞がん, 小細胞肺がん, 悪性胸膜中皮腫, 食道がん, 原発不明がん	2014	2014
54	Alectinib/Alecensa	ALK **	非小細胞肺がん (ALK 融合遺伝子陽性), ALCL (ALK 融合遺伝子陽性)	2015	2014
55	Idelalisib/Zydelig	PI3K **	CLL, FL, SLL	2014	Phase 3
56	Pembrolizumab/Keytruda*1	PD-1	メラノーマ, 非小細胞肺がん, 頭頸部がん, 古典的ホジキンリンパ腫, 固形がん (MSI-H/dMMR/TMB H), 尿路上皮がん, 胃がん, 子宮頸がん, PMBCL, 肝細胞がん, 腎細胞がん, 食道がん, 子宮内膜がん, トリプルネガティブ乳がん, メルケル細胞がん, 胆道がん, 悪性胸膜中皮腫	2014	2016
57	Nintedanib/Vargatef	Multi-kinases **	非小細胞肺がん	2014	2015
58	Blinatumomab/Blinicyto *5	CD19/CD3	ALL (フィラデルフィア染色体陰性)	2014	2018
59	Olaparib/Lynparza	PARP	卵巣がん・膵がん・乳がん (BRCA 遺伝子変異陽性), 前立腺がん (HRR・BRCA 遺伝子変異陽性)	2014	2018
60	Palbociclib/Ibrance	CDK4/6 **	乳がん (HR 陽性 HER2 陰性)	2015	2017
61	Lenvatinib/Lenvima	Multi-kinases **	甲状腺がん, 腎細胞がん, 子宮内膜がん, 胸腺がん, 肝細胞がん	2015	2015
62	Panobinostat/Farydak	HDAC	多発性骨髄腫	2015	2015
63	Dinutuximab/Unituxin *1	GD2	神経芽腫	2015	2021
64	Sonidegib/Odomzo	Smoothened	基底細胞がん	2015	未開発
65	Cobimetinib/Cotellic	MEK **	メラノーマ (BRAF/V600E/K)	2015	未開発
66	Osimertinib/Tagrisso	EGFR **	非小細胞肺がん (EGFR エクソン 19 欠損変異・21 L858R 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, MCL	2016	2019
72	Atezolizumab/Tecentriq *1	PD-L1	非小細胞肺がん, 乳がん (PD-L1 陽性 HR 陰性 HER2 陰性), 小細胞肺がん, 肝細胞がん, メラノーマ, 胞巣状軟部肉腫	2016	2018
73	Olaratumab/Lartruvo *1, #1	PDGFR- α **	軟部組織肉腫	2016	開発中止
74	Rucaparib/Rubraca	PARP	卵巣がん・乳がん・前立腺がん (BRCA 遺伝子変異陽性)	2016	Phase 3
75	Ribociclib/Kisqali	CDK4/6 **	乳がん (HR 陽性 HER2 陰性)	2017	開発中止
76	Avelumab/Bavencio *1	PD-L1	メルケル細胞がん, 尿路上皮がん, 腎細胞がん	2017	2017
77	Niraparib/Zejula	PARP	卵巣がん, 卵管がん, 腹膜原発がん, 前立腺がん (BRCA 遺伝子変異陽性)	2017	2020
78	Midostaurin/Rydapt	FLT3 **	AML・全身性肥満細胞症 (FLT3 遺伝子変異陽性)	2017	Phase 3
79	Brigatinib/Alunbrig	ALK **	非小細胞肺がん (ALK 融合遺伝子陽性)	2017	2021
80	Durvalumab/Imfinzi *1	PD-L1	尿路上皮がん, 非小細胞肺がん, 小細胞肺がん, 胆道がん, 肝細胞がん, 子宮内膜がん (dMMR)	2017	2018
81	Neratinib/Nerlynx	Her2 **	乳がん (Her2 過剰発現・増幅・陽性)	2017	Phase 2
82	Enasidenib/Idhifa	IDH2	AML (IDH2 遺伝子変異陽性)	2017	未開発

	一般名 / 商品名	標的分子	適応がん種	米国承認年	日本承認年
83	Inotuzumab ozogamicin/Besponsa *2	CD22	ALL (CD22 陽性)	2017	2018
84	Tisagenlecleucel/Kymriah***	CD19/CAR	ALL, 大細胞型 B 細胞性リンパ腫, FL	2017	2019
85	Copanlisib/Aliqopa	PI3K **	FL	2017	Phase 3
86	Abemaciclib/Verzenio	CDK4/6 **	乳がん (HR 陽性 HER2 陰性)	2017	2018
87	Axicabtagene ciloleucel/Yescarta ***	CD19/CAR	LBCL, FL	2017	2021
88	Acalabrutinib/Calquence	Btk **	MCL, CLL, SLL	2017	2021
89	Encorafenib/Braftovi	BRAF(V600E) **	メラノーマ (BRAF/V600E/K), 大腸がん・非小細胞肺がん (BRAF/V600E)	2018	2018
90	Binimetinib/Mektovi	MEK **	メラノーマ (BRAF/V600E/K), 大腸がん (BRAF 遺伝子変異), 非小細胞肺がん (BRAF/V600E)	2018	2018
91	Ivosidenib/Tibsovo	IDH1	AML・胆管がん (IDH1 遺伝子変異陽性), 骨髄異形成症候群	2018	2025
92	Moxetumomab pasudotox-tdfk/Lumoxiti *2	CD22	有毛細胞白血病	2018	未開発
93	Gilteritinib/Xospata	FLT3 **	AML (FLT3 遺伝子変異陽性)	2018	2018
94	Lorlatinib/Lorbrena	ALK **	非小細胞肺がん (ALK 融合遺伝子陽性)	2018	2018
95	Duvelisib/Copiktra	PI3K δ /PI3K γ **	FL, CLL, SLL	2018	申請
96	Dacomitinib/Vizimpro	EGFR **	非小細胞肺がん (EGFR エクソン 19 欠損変異・21 L858R 変異陽性)	2018	2019
97	Cemiplimab-rwlc /Libtayo *1	PD-1	皮膚がん, 基底細胞がん, 非小細胞肺がん, 子宮頸がん	2018	2022
98	Talazoparib/Talzenna	PARP	乳がん (BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性) 前立腺がん (HRR 遺伝子変異陽性)	2018	2024
99	Glasdegib/Daurismo	Smoothened	AML	2018	Phase 3
100	Larotrectinib/Vitrakvi	NTRK **	固形がん (NTRK 融合遺伝子陽性)	2018	2021
101	Erdafitinib/Balversa	FGFR3/2 **	尿路上皮がん (FGFR3/2 遺伝子変異陽性)	2019	2024
102	Quizartinib/Vanflyta	FLT3 **	AML (FLT3 遺伝子変異陽性)	2023	2019
103	Entrectinib/Rozlytrek	NTRK **	固形がん (NTRK 融合遺伝子陽性), 非小細胞肺がん (ROS1 融合遺伝子陽性)	2019	2019
104	Alpelisib/Vijoice	PI3KCA **	乳がん (HR 陽性 HER2 陰性), PROS	2019	申請
105	Polatuzumab vedotin-piiq/Polivy *2	CD79b	DLBCL, HGCL	2019	2021
106	Selinexor/Xpovio	XPO1	多発性骨髄腫, DLBCL	2019	開発中止
107	Pexidartinib/Turalio	CSF1R/Kit/FLT3 **	腱滑膜巨細胞腫	2019	Phase 2
108	Zanubrutinib/Brukinsa	Btk **	MCL, WM, MZL, CLL, SLL, FL	2019	2024
109	Enfortumab vedotin-efyv/Padcev *2	Nectin-4	尿路上皮がん	2019	2021
110	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki/Enhertu *2	Her2 **	乳がん (Her2 陽性・低発現), 胃がん (Her2 陽性), 非小細胞肺がん (Her2 遺伝子変異陽性), 固形がん (Her2 陽性)	2019	2020
111	Avapritinib/Ayvakit	PDGFRA/Kit **	GIST (PDGFRA エクソン 18 変異陽性), 全身性肥満細胞症	2020	未開発
112	Tazemetostat/Tazverik	EZH2	類上皮肉腫, FL (EZH2 遺伝子変異陽性)	2020	2021
113	Tirabrutinib/Velexbru	Btk **	中枢神経系原発リンパ腫, 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫	Phase 2	2020
114	Tepotinib/Tepmetko	MET **	非小細胞肺がん (MET エクソン 14 スキッピング変異陽性)	2021	2020
115	Isatuximab-irfc/Sarclisa *1	CD38	多発性骨髄腫	2020	2020
116	Selumetinib/Koselugo	MEK **	神経線維腫症 I 型 (NF1)	2020	2022
117	Tucatinib/Tukysa	Her2 **	乳がん・大腸がん (Her2 陽性)	2020	申請
118	Pemigatinib/Pemazyre	FGFR1/2 **	胆管がん (FGFR2 融合遺伝子陽性), MLN (FGFR1 融合遺伝子陽性)	2020	2021
119	Sacituzumab govitecan-hziy/Trodelytm *2	TROP2	トリプルネガティブ乳がん, 乳がん (HR 陽性 HER2 陰性)	2020	2024
120	Capmatinib/Tabrectam	MET **	非小細胞肺がん (MET エクソン 14 スキッピング変異陽性)	2020	2020
121	Selpercatinib/Retevmo	RET **	非小細胞肺がん・甲状腺がん・甲状腺髄様がん (RET 遺伝子変異陽性), 固形がん (RET 融合遺伝子陽性)	2020	2021
122	Ripretinib/Qinlock	Kit/PDGFR α **	GIST	2020	未開発
123	Brexucabtagene autoleucel/Tecartus ***	CD19/CAR	MCL, BCP-ALL	2020	未開発
124	Tafasitamab-cxix/Monjuvi *1	CD19	DLBCL, FL	2020	Phase 1/2
125	Belantamab mafodotin-blmf/Blenrep *2 #3	BCMA	多発性骨髄腫	2020	2025

	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
126	Cetuximab saratolacan sodium/Akalux *2	EGFR**	頭頸部がん	Phase 3	2020
127	Pralsetinib/Gavreto	RET **	非小細胞肺癌 (RET 融合遺伝子陽性)	2020	開発中止
128	Naxitamab/Danyelza*1	GD2	高リスク神経芽腫	2021	未開発
129	Margetuximab-cmkb/Margenza*1	Her2 **	乳がん (Her2 陽性)	2021	未開発
130	Umbralisib/Ukoniq#2	PI3K δ /CK1 ϵ **	MZL, FL	2021	未開発
131	Lisocabtagene maraleucel/Breyanzi ***	CD19/CAR	LBCL, FL, CLL/SLL, MCL	2021	2021
132	Tivozanib/Fotivda	VEGFR **	腎細胞がん	2021	未開発
133	Idecabtagene vicleucel/Abecma ***	BCMA/CAR	多発性骨髄腫	2021	2022
134	Loncastuximab tesirine-lply/Zynlonta *2	CD19	DLBCL	2021	Phase 3
135	Dostarlimab-gxly/Jemperli *1	PD-1	子宮内膜がん (dMMR), 固形がん (dMMR)	2021	Phase 3
136	Amivantamab-vmjw/Rybrevant *5	EGFR/MET	非小細胞肺癌 (EGFR エクソン 19 欠損変異・20 挿入変異・21 L858R 変異陽性)	2021	2024
137	Sotorasib/Lumakras	KRAS	非小細胞肺癌・大腸がん	2021	2022
138	Infigratinib/Truseltiq	FGFR1-3 **, #5	胆管がん (FGFR2 融合遺伝子陽性)	2021	未開発
139	Tucidinostat/Hiyasta	HDAC	ATL, PTCL	Phase 3	2021
140	Belzutifan/Welireg	HIF-2 α	Von Hippel-Lindau 病関連がん, 腎細胞がん, 褐色細胞腫, 傍神経節腫	2021	2025
141	Mobocertinib/Exkivity	EGFR **, #4	非小細胞肺癌 (EGFR エクソン 20 挿入変異陽性)	2021	開発中止
142	Tisotumab vedotin-tftv/Tivdak *2	Tissue factor	子宮頸がん	2021	2025
143	Asciminib/Scemblix	Bcr-Abl(T315I)**	CML (T315I 変異フィラデルフィア染色体陽性)	2021	2022
144	Sirolimus protein-bound particles/Fyarro	mTOR **	血管周囲類上皮細胞腫瘍	2021	未開発
145	Tebentafusp-tebn/Kimmtrak ****	gp100/CD3	ぶどう膜メラノーマ	2022	未開発
146	Ciltacabtagene autoleucel/Carvykti ***	BCMA/CAR	多発性骨髄腫	2022	2022
147	Pacritinib/Vonjo	JAK2/IRAK1 **	骨髄線維症	2022	未開発
148	Nivolumab-relatimab-rmbw/Opdualag *6	PD-1/LAG-3	メラノーマ	2022	Phase 2
149	Pimitespib/Jeslhy	HSP90	GIST	Phase 1	2022
150	Valemetostat/Ezharmia	EZH1/2	ATL, PTCL	Phase 2	2022
151	Futibatnib/Lytgobi	FGFR1-4 **	胆道がん (FGFR2 融合遺伝子陽性)	2022	2023
152	Tremelimumab/Imjudo *1	CTLA-4	非小細胞肺癌, 肝細胞がん	2022	2022
153	Teclistamab-cqyv/Tecvayli *5	BCMA/CD3	多発性骨髄腫	2022	2024
154	Mirvetuximab soravtansin-gynx/Elahere*2	葉酸受容体 α	卵巣がん, 卵管がん, 原発性腹膜がん	2022	Phase 2
155	Olutasidenib/Rezlidhia	IDH1	AML (IDH1 遺伝子変異陽性)	2022	未開発
156	Adagrasib/Krazati	KRAS	非小細胞肺癌・大腸がん (KRAS G12C 変異陽性)	2022	未開発
157	Mosunetuzumab-axgb/Lunsumio *5	CD20/CD3	FL	2022	2024
158	Pirtobrutinib/Jaypirca	Btk **	MCL, CLL, SLL	2023	2024
159	Retifanlimab-dlwr/Zynyz *1	PD-1	MCC, 肛門がん	2023	申請
160	Epcoritamab-bysp/Epkinly *5	CD20/CD3	DLBCL, HGBCL, FL	2023	2023
161	Glofitamab-gxbm/Columvi *5	CD20/CD3	DLBCL, LBCL	2023	Phase 3
162	Talquetamab-tgvs/Talvey *5	GPRC5D/CD3	多発性骨髄腫	2023	2025
163	Elranatamab-bcmm/Elrexfo *5	BCMA/CD3	多発性骨髄腫	2023	2024
164	Momelotinib/Ojjaara	JAK1/2 **, ACVR1	骨髄線維症	2023	2024
165	Toripalimab-tpzi/Loqtorzi *1	PD-1	上咽頭がん	2023	Phase 3
166	Fruquintinib/Fruzaqla	VEGFR1/2/3 **	大腸がん (KRAS 遺伝子野生)	2023	2024
167	Repotrectinib/Augtyro	ROS1/NTRK **	非小細胞肺癌 (ROS1 融合遺伝子陽性), 固形がん (NTRK 融合遺伝子陽性)	2023	2024
168	Capivasertib/Truqap	AKT **	乳がん (HR 陽性 HER2 陰性 PIK3CA/AKT1/PTEN 遺伝子変異陽性)	2023	2024
169	Nirogacestat/Ogsiveo	γ -Secretase	デスモイド腫瘍	2023	未開発
170	Eflornithine/lwilfin	Ornithine decarboxylase	高リスク神経芽腫	2023	未開発
171	Tislelizumab/Tevimbra *1	PD-1	食道扁平上皮がん, 胃がん・食道胃接合部がん (HER2 陰性)	2024	2025
172	Zolbetuximab/Vyloy *1	CLDN18.2	胃がん (CLDN18.2 陽性)	2024	2024
173	Tovorafenib/Ojemda	BRAF(V600E) **	小児低悪性度神経膠腫 (BRAF 融合 / 再構成 / V600E)	2024	未開発
174	Tarlatamab-dlle/Imdelltra *5	DLL3/CD3	進展型小細胞肺癌	2024	2025

	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
175	Imetelstat/Rytelo	Telomerase	骨髄異形成症候群	2024	未開発
176	Gumarontinib/Haiyitan	MET **	非小細胞肺癌 (MET エクソン 14 スキッピング変異陽性)	Phase 1b/2	2024
177	Afamitresgene autoleucel/Tecelra ****	MAGE-A4/TCR	滑膜肉腫	2024	未開発
178	Vorasidenib/Voranigo	IDH1/2	神経膠腫 (IDH1/2 遺伝子変異陽性)	2024	申請
179	Lazertinib/Lazcluze	EGFR **	非小細胞肺癌 (EGFR エクソン 19 欠損変異・21 L858R 変異陽性)	2024	2025
180	Tasurgratinib/Tasfygo	FGFR1-3 **	胆道がん (FGFR2 融合遺伝子陽性)	未開発	2024
181	Inavolisib/Itovebi	PI3K α **	乳がん (PI3KCA 遺伝子変異陽性・HR 陽性 HER2 陰性)	2024	Phase 1/2
182	Obecabtagene autoleucel/Aucatzyl ***	CD19/CAR	B 細胞急性リンパ芽球性白血病	2024	未開発
183	Revumenib/Revuforj	Menin	AML (KMT2A 融合遺伝子陽性)	2024	未開発
184	Zanidatamab/Ziihera *5	Her2 **	胆道がん (Her2 陽性)	2024	Phase 1/2
185	Zenocutuzumab-zbco/Bizengri *5	Her2/3 **	非小細胞肺癌・膵臓がん (NRG1 融合遺伝子陽性)	2024	Phase 1/2
186	Cosibelimab-ipdl/Unloxyt *1	PD-L1	皮膚扁平上皮がん	2024	未開発
187	Ensartinib/Ensacove	ALK **	非小細胞肺癌 (ALK 融合遺伝子陽性)	2024	未開発
188	Datopotamab deruxtecan-dInk/Datroway *2	TROP2	乳がん (HR 陽性 HER2 陰性), 非小細胞肺癌	2025	2024
189	Mirdametinib/Gomekli	MEK **	神経線維腫症 I 型 (NF1)	2025	未開発
190	Vimseltinib/Romvimza	CSF1R **	腱滑膜巨細胞腫	2025	Phase 2
191	Penpulimab-kcq/Anike *1	PD-1	非角化性上咽頭がん	2025	未開発
192	Avutometinib/Avmapki	RAF/MEK **	低悪性度漿液性卵巣がん (KRAS 変異陽性) [Defactinib 併用]	2025	Phase 2
193	Defactinib/Fakzynja	FAK **	低悪性度漿液性卵巣がん (KRAS 変異陽性) [Avutometinib 併用]	2025	Phase 2
194	Telisotuzumab vedotin-tllv/Emrelis *2	c-Met	非小細胞肺癌 (c-Met 過剰発現)	2025	Phase 3
195	Taletrectinib/lbtrozi	ROS1 **	非小細胞肺癌 (ROS1 陽性)	2025	申請
196	Linvoseltamab-gcpt/Lynozytic *5	BCMA/CD3	多発性骨髄腫	2025	未開発
197	Sunvozertinib/Zegfrovy	EGFR **	非小細胞肺癌 (EGFR エクソン 20 挿入変異陽性)	2025	未開発

*1 非修飾抗体、*2 抗体薬物複合体 (ADC)、*3 放射性物質標識抗体、*4 VEGFR / Fc 融合タンパク質、

*5 二重特異性を有する抗体 (T 細胞エンゲージャーを含む)、*6 2 種抗体の配合剤

** キナーゼ標的、*** キメラ抗原受容体発現 T 細胞療法薬 (CAR-T)、**** 二重特異性を有する可溶性 T 細胞受容体・scFv 複合体 (T 細胞エンゲージャー)、***** TCR 遺伝子改変 T 細胞療法薬 (TCR-T)

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

#5 承認取下げ (2024 年 5 月)

第29回日本がん分子標的治療学会学術集会を終えて

第29回日本がん分子標的治療学会学術集会

会長 田中 伸哉

北海道大学 大学院医学研究院腫瘍病理学教室・
病院病理診断科

第29回学術集会は、札幌市の中心に位置する北海道大学キャンパス内の学術交流会館にて、2025年7月2日（水）から4日（金）の3日間にわたり開催されました（写真1）。今回の学術集会ではテーマを「Be ambitious! 次世代技術と共に挑むがん分子標的治療研究」と致しました。北大の前身の札幌農学校初代教頭ウィリアム・スミス・クラーク博士の言葉を掲げております。がん分子標的治療薬の発展は目覚ましく、次々と新薬が開発されています。また同時にがんの病理組織を用いたコンパニオン診断の役割も大きくなっており、ゲノム診断、分子病理診断に関係する様々な解析技術は欠かせないものとなっている現在、あらためてがん分子標的治療研究に臨む立ち位置を様々な角度から議論できる場となるよう、志高く未来に向かっていくという心構えで学術集会の準備を進めました。



写真1 会場入り口

北海道も最近では梅雨の影響を受けやすくなっており、学術集会期間中のお天気がどうなるか心配でしたが、幸い初日フラッシュトーク時に比較的激しく降った以外は、比較的天候に恵まれた学術集会でした。全体懇親会を含めて、参加者は総計483名であり、その内訳は、一般会員249人、学生会員40人、非会員150人、学部学生23人、名誉会員・招待者21人となりました。演題数は185演題、初日の情報交換会参加者54名、懇親会参加者144名と盛会となりました。

学術集会初日に、国立がん研究センター理事長の間野博行先生から「変革するがん研究・がん創薬」と題した基調講演を、そして北海道大学の小川美香子先生から「がん光免疫治療法最前線」、そして東京大学の大堀誠先生から「Venture Ecosystemとがん創薬」と題した教育講演を各々していただきました。中日に開催されました会員総会後には、広島大学の田原栄俊先生から鶴尾隆賞受賞講演として、「がん治療薬としてのmRNA医薬の可能性」をお話いただきました。最終日には、東京大学の石川俊平先生から、「がん組織の空間情報の多様性とその解釈」と題した特別講演をいただきました。また、今回の新企画として、若手アンビシャスセッションが、高木聡先生（がん研）と小林祥久先生（国立がん研究センター）により構想から人選までを含めて取り仕切る形で開催され、各演題について若手から活発な討論が交わされました。

メインシンポジウムは4つ開催されました。シンポジウム1は病理学の視点を取り入れたがん分子標的治療の実践的な内容の「分子標的治療薬を支持するがんゲノム病理診断の現状」が竹内賢吾先生（がん研）、高阪真路先生（国立がん研究センター）のモデレーターの下開催されました。シンポジウム2は、「分子標的治療創薬最前線」として本学会の研究の柱の1つのテーマが藤田直也先生（がん研）、山田忠明先生（京都府立医大）のモデレーターの下議論されました。シンポジウム3では本学会の特徴でもあります男女共同参画の発展形の「科学者ダイバーシティシンポジウム」が小川美香子先生（北海道大

学)、櫻井実香先生(中外製薬)をモデレーターとして開催されました。シンポジウム4では、「産学連携シンポジウム研究シーズ・マッチアップ札幌ラウンド」が、川田学先生(微生物化学研究所)、吉村千穂子先生(大鵬薬品工業)のモデレーターの下開催され、大変活発な議論となりました。その他、4つのYear in Review、15個のワークショップ、5つの企業共催セミナー、ポスターセッションが行われました。フラッシュトークセッションには36名の応募をいただきました。また新技術に焦点をあてたTechnology Seminarを4つ開催しました。その中で、北海道大学化学反応創成研究拠点(WPI-ICReDD)の拠点長の前田理先生に「反応経路自動探索法を駆使した化学反応の設計と発見:分子医薬品開発への新技術」として、北海道大学の大場雄介先生には、「蛍光バイオイメージングを基盤とした光診断薬の創出」として株式会社HILOの設立経緯を含めてお話いただきました。

このように、がんの基礎研究や創薬研究に加えて、がん分子標的治療薬を使用する重要判断のもととなる病理診断、コンパニオン診断、分子病理診断に焦点を当てるシンポジウム、セッションが実施され、特にAI病理診断については特別講演で最前線の状況を提示いただきました。また、二重特異抗体が極めて早いスピードで進化していることも十分わかりました。会期中には、法人会員の先生方と理事長、理事を交えた意見交換会が開催され、忌憚のない意見交換ができたことは、この会の発展のために貢献すると思われま

す。表彰関係では、本学術集会期間中に、本学会の学術賞である鶴尾隆賞が1名に、研究奨励賞が3名に表彰状と副賞が贈られ、また、本学術集会の賞として、科学者ダイバーシティシンポジウム賞を1名に、フラッシュトーク賞を4名(写真2)に、優秀ポスター賞を10名に、それぞれ表彰状と各賞で異なる副賞付きで授与させていただきました。受賞された先生の益々のご活躍を祈念しております。また学術集会中のお忙しい中で本学術集会の賞の選考にご協力いただきました審査員の先生に深く感謝申し上げます。各会場も常時多くの皆様が参加しており、ポスター会場も盛り上がりました(写真3-6)。その後の懇親会は京王プラザホテル札幌で開催されましたが、144名が参加し、北海道大学“縁”の12名の学生さんのよさこいソーランの白熱の演舞で盛り上がりました(写真7)。今回、北海道大学のキャンパス内での開催ということで、緑あふれる広大な大学キャンパスの散策を楽しまれた方も多かったかと思

います。拡大プログラム委員会会場へ移動の途中、札幌オリンピックの舞台になった大倉山ジャンプ競技場に設置された、大野精七先生の記念碑の見学を行いました(写真8)。大野先生は東京帝国大学に学んだ産婦人科医ですが、東京帝国大学病理学の山極勝三郎教授の研究室で卵巣癌の発癌モデルを構築された先生で、北海道帝国大学初代産婦人科学講座教授に就任され、退任後は札幌医大の初代学長に就任された先生です。明治末期に札幌を視察にこられた秩父宮殿下と懇意になり大倉山ジャンプ台の建設に尽力された先生です。



写真2 懇親会でのフラッシュトーク賞の表彰

第29回学術集会在無事開催できたこと、本当に安堵しております。これもひとえに、プログラム編成に多大な貢献をいただいた本学会の理事を含むプログラム委員の先生、モデレーター、発表者の先生、共催セミナー・広告・展示などで学術集会開催をご支援いただきました企業様のお陰と感謝しています。そして、様々なお手伝いをいただいた北大医学部腫瘍病理学教室の津田真寿美准教授はじめ、スタッフ、大学院生を含め教室関係者にも感謝します。最後に学会事務局（がん研究会の小山ちひろ様）、そして学術集会の運営実務を担当いただいた株式会社コングレ北海道支社の皆様に本紙面をかりて厚く御礼申し上げます。第30回日本がん分子標的治療学会学術集会は、広島大学の田原栄俊会長の下で広島にて開催されます。次回の学術集会におきましても、この勢いがさらに広島の地で発展することを願って第29回学術集会の報告とさせていただきます。



写真3 第1会場の様子



写真4 第2会場の様子



写真5 第3会場の様子



写真6 ポスター会場の様子



写真7 懇親会での北海道大学“縁”の演舞



写真8 大野精七先生の記念碑

2024年度 鶴尾 隆賞

2024年度鶴尾隆賞を受賞して

広島大学大学院医系科学研究科
細胞分子生物学研究室

田原 栄俊

このたび、2025年度鶴尾隆賞を賜り、心より御礼申し上げます。木村晋也理事長をはじめ、理事および関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

私の研究は、がんと老化の基礎研究から始まりましたが、日本がん分子標的治療学会との出会いをきっかけに治療薬開発へと進み、その成果として臨床応用にまで至ることができました。創薬は決して一人で成し遂げられるものではなく、これまでの成果は関わってくださったすべての皆様のおかげです。ご協力いただいた皆様に、改めて深く感謝申し上げます。特に、本学会で創薬を後押ししてくださった方々との出会いがあったからこそ、ここまで進めることができたと感じております。また、創薬を志していた頃に鶴尾隆先生のラボを訪問し、さまざまなご指導をいただいたことは忘れられない思い出であり、このたび本賞を拝受できたことを大変光栄に存じます。

受賞テーマは「細胞老化におけるマイクロRNAの機能解析による抗腫瘍核酸医薬の開発」です。この創薬研究の出発点は、老化の基礎研究でした。細胞に寿命があり、細胞が老化するというin vitroでの現象は当たり前のようにありながら、なぜそれがプログラムされているのかという謎に大変興味を惹かれたことを今でも覚えております。正常細胞の老化現象について、老化遺伝子の同定や解析、テロメア短縮による老化誘導遺伝子の解析、正常細胞とがんにおけるテロメラーゼ制御の解明など、老化に寄与する科学的エビデンスの蓄積に取り組んできました。

老化研究の延長線上で「マイクロRNA」という分子に出会い、老化において発現が増加し老化を誘導するマイクロRNAを発見したことは、さらに老化のサイエンスに魅了されるきっかけとなりました。さらに、その発現がテロメラーゼ遺伝子導入によるテロメア延長でリセットされることを発見し、マイクロRNAがテロメア長短縮に関与する老化現象の制御に重要な役割を果たしていることを確信いたしました。そこで発見した老化誘導性マイクロRNA「miR-22」は、子宮頸がん細胞を扁平肥大化させ老化を誘導することから、マイクロRNAががん治療に利用できるのではないかと考えるようになりました。

私たちは、「Aging Switch」という、がん細胞に老化を誘導する新しいコンセプトを提唱し、創薬開発に取り組みました。Aging Switchコンセプトに基づくマイクロRNAのスクリーニングにより、がん幹細胞などの抗がん剤耐性にも効果を示す老化誘導性マイクロRNA「miR-3140-3p」を見いだしました。miR-3140-3pは、幅広い抗腫瘍スペクトラムを示すとともに、数nMオーダーのIC50を示し、in vivoマウスモデルでも強い抗腫瘍効果と高い生存率を示す非臨床有効性POCを得ることができました。

マイクロRNAの創薬開発は新しい分野であり、局所投与が可能な腫瘍として悪性胸膜中皮腫を選択し、miR-3140-3pを活性本体とする製剤MIRX002の非臨床試験を2017年から実施しました。そのデータをもとにMIRX002のファーストインヒューマン医師主導治験を計画し、計画段階からスタートアップ設立を検討して、2年がかりでPURMX Therapeutics社を2021年1月に起業いたしました。直後、悪性胸膜中皮腫を対象とした医師主導治験のINDを行い、治験薬製造のための資金調達を実施し、2022年1月にFPI

を迎えることができました。基礎研究のシーズをヒトに投与した初めての経験であり、身の引き締まる思いをしたことを今でも鮮明に覚えております。さらに翌年には、反復投与の医師主導治験を立ち上げ、2本目の臨床試験に入りました。近年では、頭頸部がんの再発を対象にした術前の腫瘍内投与の企業治験を立ち上げて実施しています。創薬開発においては、治験薬の製造プロセスや資金確保も大きな課題でしたが、多くの方々に支えられ、前に進めることができましたことも改めて感謝申し上げます。

現在、これらを含めて3つの臨床試験を実施し、グローバル治験もFDA Pre-IND meetingを終えて、実施を計画中です。この計画実行には、さらなる資金調達が必要ですが、患者さんに届ける抗がん剤の実現を目指して、今後も努力してまいります。

受賞講演では、基礎研究からマイクロRNA創薬シーズの発見までの軌跡、PURMX Therapeuticsの起業経緯、miR-3140-3pのMOA、現在進めている臨床試験の状況などについてお話しさせていただきました。創薬の実用化までは道半ばではありますが、患者さんに届ける創薬の実現を目指して、今後も研究を進めてまいります。今後ともご指導、ご鞭撻を賜りますよう、心よりお願い申し上げます。

2024年度研究奨励賞授与される

研究奨励賞を選考して

2024年度 研究奨励賞選考審査委員会

田中 伸哉

北海道大学 大学院医学研究院腫瘍病理学教室・
病院病理診断科

本学会の2024年度の研究奨励賞等選考審査委員会の委員長を担当しております関係で、研究奨励賞の選考委員長も務めさせていただきました。2024年度の研究奨励賞には9名の新進気鋭の若手研究者から応募いただきました。どれも非常に質の高い研究内容でしたので選考には難渋しましたが、私も含めて6名の審査委員による厳正な審査ならびに理事会と評議員会での審議の結果、以下の3名の方に授与されることになりました（以下、五十音順）。

- ・ 片山 勇輝 先生（京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学）
「希少ドライバー遺伝子異常肺がんの適応耐性機構の解明とその克服を目指した新規併用治療法の開発」
- ・ 柴田 智博 先生（横浜市立大学医学部薬理学）
「難治性がんの耐性化機構の解明と克服治療法の創出研究」
- ・ 周 越 先生（富山大学学術研究部薬学・和漢系がん細胞生物学研究室）
「受容体型チロシンキナーゼの非定型的リン酸化を介したがん悪性化機構の解明」



第29回学術集会開催期間中である2025年7月3日に開催されました会員総会におきまして、木村晋也理事長より片山先生、柴田先生、周先生に表彰状と副賞が授与されました。誠におめでとうございます。受賞された先生方のご研究の更なるご発展を祈念するとともに、本学会における更なるご活躍を期待しております。また、本年度は惜しくも受賞とはならなかった応募者の先生には、応募内容がどれも素晴らしかったことでもありますので、来年度の研究奨励賞への再チャレンジを強く推奨させていただきます。



日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

2024年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学
片山 勇輝

このたび、日本がん分子標的治療学会より栄えある研究奨励賞を賜りましたこと、心より光栄に存じます。ご推薦を賜りました京都府立医科大学の山田忠明先生をはじめ、これまで温かくご指導くださいました諸先生方、共同研究者の皆様に、この場をお借りして深く御礼申し上げます。

本研究では、ALK融合遺伝子およびRET融合遺伝子を有する希少ドライバー変異陽性非小細胞肺癌において、分子標的治療薬に対する“適応耐性”の機構を解明し、それを克服する新たな併用治療法の開発を目的としました。これらの遺伝子異常を有する肺癌は、全体としては発生頻度が低いものの、分子標的治療により劇的な奏効が得られることから、臨床的にも高い注目を集めています。一方で、すべての患者に効果が及ぶわけではなく、治療開始直後から十分な効果が得られない症例や、早期に再増悪をきたす症例も存在することが知られています。

実際、呼吸器内科医として日々の診療にあたる中で、ALK融合遺伝子陽性の肺癌患者さんに分子標的薬を投与したところ、腫瘍が急速に縮小し、症状が著明に改善する姿を目の当たりにし、分子標的治療の力に深い感銘を受けました。しかしその一方で、同じくALK融合遺伝子を有していても期待した効果が得られず、病勢が急速に進行する患者さんも経験し、「なぜこの薬が一部の患者には効かないのか」という疑問が強く芽生えました。このような臨床経験が、耐性機構を分子レベルで解明し、より有効な治療戦略を確立したいという思いへとつながり、本研究の着想に至りました。

まずALK陽性肺癌においては、ALK阻害薬ロルラチニブの治療中に、腫瘍細胞内でJNK/c-Jun経路が活性化され、EGFRシグナルが誘導されることを見出しました。EGFRシグナルは、ALKが抑制された状況下でも腫瘍細胞の生存と増殖を代償的に支えるルートとして機能しており、適応的耐性の中核をなすメカニズムであることが示されました。この経路に対し、EGFR阻害薬エルロチニブをロルラチニブと併用することで、腫瘍細胞の生存能が著しく抑制されることを、*in vitro*および*in vivo*モデルにて実証しました。さらに、ALK阻害薬単剤に対する感受性が低い症例ではEGFRタンパクの発現が高い傾向にあり、EGFR発現量が予測バイオマーカーとして有用である可能性も示唆されました。これらの結果は、ALK陽性肺癌における「初期からの併用戦略」の重要性と、バイオマーカーに基づく個別化治療の意義を支持するものです。

一方、RET陽性肺がんでは、RET阻害薬セルペルカチニブの投与によりHippo経路が抑制され、その結果、転写因子YAPが活性化し、その標的であるHER3の発現が上昇することを明らかにしました。HER3を介したERK経路の再活性化は、RETシグナルの抑制を乗り越えて腫瘍細胞の生存を支える代償的な経路であり、これが耐性の主要な一因であると考えられます。実際に、YAP阻害薬ベルテポルフィンや汎HER阻害薬アフチニブとの併用により、細胞の増殖および腫瘍の進展が有意に抑制されることを確認しました。YAPはさまざまながん腫において治療抵抗性に関与することが報告されており、本研究の成果は、RET陽性肺がんにおいてもこの知見が当てはまることを示しています。

本研究の成果は、いまだ治療法が確立されていない希少ドライバー変異陽性肺がんにおいて、耐性機構を標的とした併用療法の可能性を示し、予測バイオマーカーに基づく個別化医療の展望を提示するものです。基礎研究と臨床現場をつなぐ橋渡し研究としての意義を有しており、今後さらに検証と臨床応用を重ねることで、より多くの患者さんに貢献できる治療戦略の確立を目指してまいります。引き続き、皆様のご指導ご鞭撻を賜りますよう、何卒よろしくお願ひ申し上げます。

片山 勇輝 (かたやま ゆうき)

京都府立医科大学大学院 医学研究科 呼吸器内科学

2015年3月 京都府立医科大学 医学部医学科 卒業

2019年4月 京都府立医科大学大学院 医学研究科 呼吸器内科学 大学院生

2023年4月 京都府立医科大学大学院 医学研究科 呼吸器内科学 助教

2025年4月 Princess Margaret Cancer Centre, Postdoctoral Fellow
現在に至る



日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

2024年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

横浜市立大学医学部薬理学教室
柴田 智博

この度は、2024年度日本がん分子標的治療学会の研究奨励賞という大変名誉ある賞を賜りまして、理事長の木村晋也先生、今期会長の田中伸哉先生並びに審査委員、関係者の先生方におかれましては厚く御礼申しあげます。私は2010年に九州大学薬学部にて、当時の指導教授である小野眞弓先生、桑野信彦先生の下で人生初の研究生活をスタートさせました。この当時より研究を開始していたのが、この度受賞研究課題となりました「難治性がんの耐性化機構の解明と克服治療法の創出研究」です。研究開始当時は、胃癌のHER2標的薬の感受性をYボックス結合タンパク質-1 (YB-1) が制御するメカニズムに関する研究に従事し、YB-1がHER2発現を転写制御することを明らかにしました。そして、2012年の第16回日本がん分子標的治療学会学術集会で初めて学会発表を行う機会を頂いたことは今でも鮮明に覚えています。それから約10年、毎年、日本がん分子標的治療学会学術集会において発表をさせて頂く機会があり、発表を通して研究に関しての多くの貴重な意見を頂くことができ、研究をさらに発展させることができました。そのような自分の研究の基礎となった学会の研究奨励賞を受賞することができ大変光栄に存じます。

研究開始後は10年以上乳癌の薬剤耐性メカニズムに着目し研究を行いました。エストロゲン受容体 (ER α) 陽性の乳癌に対してはER α を標的とした内分泌治療薬が用いられますが、内分泌治療薬による治療の継続により耐性がんが出現することが問題です。そこで、私は内分泌治療耐性乳癌細胞を樹立し耐性メカニズムの解明を目指し検討を行いました。その結果、耐性細胞では、乳癌のオンコプロテインとして報告されているYB-1のリン酸化が上昇していること、内分泌治療後の再発乳癌患者においてもリン酸化YB-1発現が亢進していることを報告しました。さらに、YB-1リン酸化阻害薬が内分泌治療耐性克服に繋がることを明らかにできました。ER α が発現していないトリプルネガティブ乳癌においても、他のサブタイプと比較しYB-1のリン酸化が亢進しており、YB-1リン酸化阻害薬が有用であることを示すことができました。同時に、リン酸化YB-1が内分泌治療耐性を誘導する詳細なメカニズムについても検討を行ってきました。内分泌治療耐性乳癌細胞ではER α 発現が低下することが観察されており、ER α 発現減少メカニズムに関して、YB-1がER α に結合することでER α のプロテアソームでの分解を促進することを明らかにしました。さらに、YB-1は乳癌細胞においてもHER2発現を制御することを示すことができ、臨床検体を用いた検討においてYB-1がER α と負の相関を示すこと、HER2と正の相関を示すことを明らかにしました。

以上の研究内容は国内外の多くの共同研究者のサポートにより達成できた研究成果であり、本研究の遂行にあたりご指導・ご協力いただいた先生方にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。これからも本研究奨励賞の受賞を励みに、耐性がんの克服を目指し研究に邁進する所存です。今後もどうぞ引き続きご指導ご鞭撻のほどよろしくお願ひ申し上げます。

柴田 智博 (しばた ともひろ)

横浜市立大学医学部 薬理学教室

2006年4月～2012年3月 九州大学薬学部 臨床薬学部
2012年4月～2016年3月 九州大学薬学部 臨床薬学専攻 博士課程
2015年4月～2016年3月 九州大学薬学研究院 創薬腫瘍科学講座 学振特別研究員 (DC2)
2016年4月～2017年3月 九州大学薬学研究院 創薬腫瘍科学講座 学振特別研究員 (PD)
2017年4月～2019年3月 九州大学薬学研究院 創薬腫瘍科学講座 学術研究員
2019年4月～2020年3月 九州大学薬学研究院 創薬腫瘍科学講座 特任助教
2020年4月～2023年3月 信州大学医学部 外科学教室 学振特別研究員 (PD)
2020年6月～2023年3月 信州大学医学部 外科学教室 特任講師
2021年4月～2023年3月 Cedars Sinai Medical Center Visiting Scientist
2023年4月～2024年3月 Cedars Sinai Medical Center Postdoctoral Scientist
2024年4月～現在 横浜市立大学医学部 薬理学教室 助教



日本がん分子標的治療学会研究奨励賞受賞

2024年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞して

富山大学 学術研究部 薬学・和漢系
がん細胞生物学研究室
周 越

この度は、2024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。理事長の木村晋也先生、学術集会長の田中仲裁先生、ならびに選考委員の先生方に心より御礼申し上げます。歴代の受賞者の先生方のお名前を拝見すると、今回の受賞の重みを実感し、身が引き締まる思いでございます。

今回受賞した研究課題は、「受容体型チロシンキナーゼの非定型的リン酸化を介したがん悪性化機構の解明」です。受容体型チロシンキナーゼ (RTK) は、ご高承のとおり、がん薬物療法における主要な分子標的であり、多くの分子標的薬が開発されてきました。RTKの活性化はチロシンキナーゼに依存するため、これまではリガンドや活性化変異による定型的なチロシン残基リン酸化が解析の中心でした。タンパク質修飾のデータベースを調べたところ、RTKの全リン酸化部位のうち、半分以上がセリン/スレオニン残基であることがわかりましたが、それらに関する解析はほとんどなされていませんでした。そこで、我々はこれら非定型的なセリン/スレオニン残基のリン酸化に着目し、エフリン受容体EphA2などについて解析を行ってまいりました。EphA2の定型的なチロシンリン酸化は細胞接着により上皮維持に関わるため、がん抑制シグナルとして働きます (図1左)。一方、がん細胞において、EphA2の過剰発現と同時にリガンドの発現低下が報告されており、非定型的なリン酸化の関与が示唆されていました。我々は、様々な癌腫において、ERKの下流キナーゼRSKがEphA2 Ser-897をリン酸化することでがん細胞の遊走を促進することを見出しました。(図1右)。この非定型的活性化型EphA2はヒト肺がん組織でも認められ、肺がんにおいては予後不良因子であることも示しました。また、抗がん剤などの細胞内ストレスに曝されているがん細胞やEML4-ALK陽性肺がん細胞では、ストレス応答キナーゼMK2がRSK-EphA2経路を活性化し、細胞遊走を促進させることも見出しました。

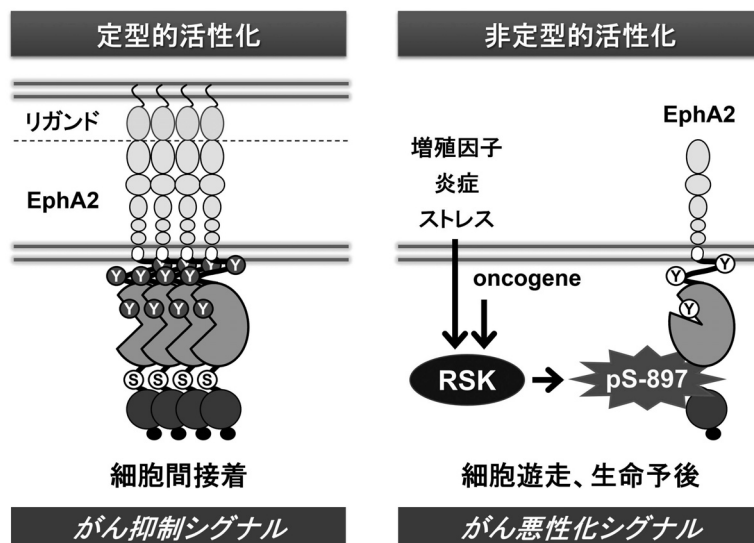


図1 二種類の活性化機構を有するEphA2

RTKはチロシンキナーゼであるため、これまではチロシンリン酸化の機能解析を中心に研究が行われてきました。しかし、我々が明らかにしてきたRTKの非定型的なセリン/スレオニンリン酸化は、定型的なチロシンリン酸化とは異なる制御機構および機能を有します。そのため、この非定型的リン酸化経路の発見は、チロシンキナーゼであるRTKにおいて見落とされてきたセリン/スレオニンリン酸化の重要性を示すものであります。また、がんの微小環境に存在する様々な細胞において種々のRTKが発現するため、非定型的リン酸化の制御機構や機能の解明は、がんの病態の理解にもつながると考えています。今後もRTKの非定型的リン酸化の研究を通して、がん分子標的治療の基盤となる情報を提供できるよう、努力してまいります。

本研究課題は、現在当研究室の櫻井宏明教授が済木育夫先生の主宰されていた富山大学和漢医薬学総合研究所病態生化学分野に所属されていた時に始まった研究であり、両研究室に所属してきた先輩や後輩、学生の努力の積み重ねにより今回の受賞に至ります。この受賞が少しでも櫻井先生への恩返しになっていたら幸いです。最後になりましたが、本研究の遂行においてご指導いただきました櫻井先生、がん細胞生物学研究室ならびに病態生化学分野（現：生体防御学領域がん・免疫ユニット）の歴代の先生方・学生のみなさま、また金沢大学医薬保健研究域医学系呼吸器内科学矢野聖二先生をはじめ、多くの共同研究者の先生方に御礼申し上げます。今回の受賞を励みに、基礎研究から臨床応用に向けて有用な情報を提供できるよう、より一層研究に邁進してまいります。今後ともご指導・ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

周越（しゅう えつ）

富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 がん細胞生物学研究室

- | | |
|---------|----------------------------------|
| 2009年3月 | 富山大学薬学部薬科学科 卒業 |
| 2011年3月 | 富山大学大学院医学薬学教育部（修士課程）薬科学専攻 修了 |
| 2014年3月 | 富山大学大学院医学薬学教育部（博士課程）生命薬科学専攻 修了 |
| 2014年4月 | 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 研究員 |
| 2015年4月 | 大阪大学大学院医学系研究科細胞応答制御学研究室 特任研究員 |
| 2016年1月 | 中国上海中医薬大学中薬研究所 副研究員 |
| 2019年4月 | 富山大学学術研究部薬学・和漢系がん細胞生物学研究室 助教 |

第29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

変革するがん研究・がん創薬

モデレーター 田中 伸哉（北海道大学大学院医学
研究院 腫瘍病理学教室）

演 者 間野 博行（国立がん研究センター研
究所）

特別講演

がん組織の空間情報の多様性とその解釈

モデレーター 後藤 典子（金沢大学がん進展制御
研究所）

演 者 石川 俊平（東京大学 大学院医学系研
究科 衛生学分野／国立がん研究セン
ター 先端医療開発センター 臨床腫
瘍病理分野）

教育講演 1

がん光免疫治療法最前線

モデレーター 矢野 聖二（金沢大学・医薬保健研
究域医学系呼吸器内科学）

演 者 小川 美香子（北海道大学 大学院薬学
研究院）

教育講演 2

ベンチャーエコシステムの利用

モデレーター 秋永 士朗（NANO MRNA 株式会社）

演 者 大堀 誠（東京大学協創プラットフォ
ーム開発株式会社）



7月2日（水）

	第1会場 (2F 講堂)	第2会場 (1F 小講堂)	第3会場 (1F 第1会議室)
8			
9			
10			
11			11:00-12:45 理事会
12			
13	13:05-13:10 開会式 13:10-14:50 フラッシュトーク		
14			
15	15:00-16:00 基調講演 変革するがん研究・がん創薬 [モデレーター] 田中 伸哉 [演 者] 間野 博行	LIVE A会場 中継	
16	16:00-16:30 教育講演1 がん光免疫治療法最前線 [モデレーター] 矢野 聖二 [演者] 小川 美香子 16:30-17:00 教育講演2 ベンチャーエコシステムの利用 [モデレーター] 秋永 士朗 [演者] 大堀 誠		
17	17:10-18:10 評議員会		
18			

鶴尾隆賞受賞講演 細胞老化におけるマイクロRNAの機能解析による抗腫瘍核酸医薬の開発

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

ランチョンセミナー 1-1 乳癌の最新治療とゲノム医療の展望

モデレーター 高橋 将人 (北海道大学病院 乳腺外科)
演者 尾崎 由記範 (がん研究会有明病院 乳腺内科)

共催：日本イーライリリー株式会社

ランチョンセミナー 1-2 EGFR 遺伝子変異陽性肺癌治療の Precisionの現在地

モデレーター 山田 忠明 (京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学)
演者 南條 成輝 (金沢大学附属病院 呼吸器内科)

共催：アストラゼネカ株式会社

ランチョンセミナー 2-1 がんゲノム医療 Up to date

モデレーター 北野 滋久 (がん研究会有明病院 先端医療開発科)
演者 柴田 龍弘 (東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター ゲノム医科学分野 / 国立がん研究センター研究所 がんゲノムミクス研究分野)

共催：エーザイ株式会社

ランチョンセミナー 2-2 白血病治療における分子標的薬の位置づけ

モデレーター 照井 康仁 (埼玉医科大学 血液内科)
演者 近藤 健 (愛育病院 血液病センター)

共催：大塚製薬株式会社 メディカル・アフェアーズ部

ランチョンセミナー 2-3 1細胞解析からみえてくる腫瘍微小環境

モデレーター 矢野 聖二 (金沢大学医薬保健研究域医学系 呼吸器内科学)
演者 廣橋 良彦 (札幌医科大学医学部 病理学講座 病理学第一分野)

共催：MSD 株式会社

7月3日 (木)

第1会場 (2F 講堂)			第2会場 (1F 小講堂)			第3会場 (1F 第1会議室)			ポスター会場 (1F ホール)		
8											
9	9:00-9:30 Year in Review 1 老化とがん—セリナチクス— [モデレーター] 清宮 啓之 [演者] 大谷 直子	9:00-9:30 Year in Review 2 慢性骨髄性白血病における標的治療薬維持と免疫環境 [モデレーター] 木村 晋也 [演者] 湯野 博志	9:30-11:50 シンポジウム1 分子標的治療薬を支持するがんゲノム病理診断の現状 [モデレーター] 竹内 眞吾 高坂 真路 [演者] (1) 外崎 幹子 (2) 鈴木 謙志 (3) 高坂 真路 (4) 西村 友英 (5) 鈴木 幹子	9:30-10:00 Technology Seminar 1 二重特異性抗体 10:00-10:55 ワークショップ1 薬剤耐性・感受性① [モデレーター] 矢野 聖二 10:55-11:50 ワークショップ3 薬剤耐性・感受性② [モデレーター] 西原 広史	[モデレーター] 川田 学 [演者] 三田村 圭祐						
10											
11											
12	12:00-13:00 ランチョンセミナー1-1 乳癌の最新治療とゲノム医療の展望 [モデレーター] 高橋 将人 [演者] 尾崎 由記範 [共催] 日本イーライリリー株式会社	12:00-13:00 ランチョンセミナー1-2 EGFR 遺伝子変異陽性肺癌治療の Precisionの現在地 [モデレーター] 山田 忠明 [演者] 南條 成輝 [共催] アストラゼネカ株式会社									
13	13:05-13:35 総会-鶴尾隆賞-研究奨励賞授与 13:35-14:20 鶴尾隆賞受賞講演 [モデレーター] 木村 晋也 [演者] 田原 栄俊	LIVE A会場 中継									
14	14:20-16:40 シンポジウム2 分子標的治療薬最新動向 [モデレーター] 藤田 直也 山田 忠明 [演者] (1) 安永 正浩 (2) 鈴木 洋 (3) 川田 学 (4) 近藤 健 (5) 米飯 仁謙	14:20-14:50 Technology Seminar 2 化学反応経路自動探索法AFIRを駆使した新薬開発 14:50-15:45 ワークショップ5 浸潤転移 [モデレーター] 小坂山 千歳 15:45-16:35 ワークショップ7 がん幹細胞-不均一性 [モデレーター] 清宮 啓之	[モデレーター] 永澤 秀子 [演者] 前田 理								
15											
16											
17											
18											

16:40-18:20

ポスターセッション

- P1** ゲノム・エピゲノム・ゲノム医療
- P2** がん代謝-薬剤耐性
- P3** 浸潤-転移-細胞外小胞-in vivo薬効評価
- P4** がん幹細胞-不均一性-腫瘍微小環境
- P5** ケミカルバイオロジー
- P6** キナーゼ阻害薬
- P7** 核酸医薬-ベプチド創薬-発がん機構
- P8** 免疫療法-細胞療法-新規抗がん戦略
- P9** 次世代抗体-光線力学療法-核医学治療
- P10** 薬剤耐性-感受性

Year in Review 1

老化とがん～セノリティクス～

モデレーター 清宮 啓之 (公益財団法人がん研究会がん化学療法センター分子生物治療研究部)

演者 大谷 直子 (大阪公立大大学院 医学研究科 病態生理学)

Year in Review 2

慢性骨髄性白血病における無治療寛解維持と免疫環境

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

演者 嬉野 博志 (佐賀大学 医学部 創薬科学共同研究講座)

Year in Review 3

免疫チェックポイント阻害剤

モデレーター 片桐 豊雅 (医薬基盤・健康・栄養研究所)

演者 岡崎 拓 (東京大学 定量生命科学研究所)

Year in Review 4

核酸医薬・mRNA医薬品

モデレーター 田原 栄俊 (広島大学 大学院 医系科学研究科)

演者 秋永 士朗 (NANO MRNA 株式会社)

Technology Seminar 1

二重特異性抗体

モデレーター 川田 学 (公益財団法人微生物化学研究会 微生物化学研究所 第1生物活性研究部)

演者 三田村 圭祐 (協和キリン株式会社)

Technology Seminar 2

化学反応経路自動探索法AFIRを駆使した新薬開発

モデレーター 永澤 秀子 (岐阜薬科大学)

演者 前田 理 (北海道大学 化学反応創成研究拠点)

7月4日 (金)

	第1会場 (2F 講堂)	第2会場 (1F 小講堂)	第3会場 (1F 第1会議室)
8			
9	9:00-9:30 Year in Review3 免疫チェックポイント阻害剤 [モデレーター] 片桐 豊雅 [演者] 岡崎 拓	9:00-9:30 Year in Review4 核酸医薬・mRNA医薬品 [モデレーター] 田原 栄俊 [演者] 秋永 士朗	9:25-9:58 ワークショップ9 薬剤スクリーニング・評価 [モデレーター] 森下 大輔
10	9:30-11:50 シンポジウム3 科学者ダイバーシティシンポジウム [モデレーター] 小川 美香子 櫻井 実香 [演者] [1]佐藤 和佳 [2]横川 由麻 [3]ショウキ [4]新城 恵子 [5]藤江 沙里 [6]サンペトラ オルテア [7]橋田 京子	9:30-10:00 Technology Seminar3 がんゲノム検査とプレシジョンメディスン [モデレーター] 豊崎 崇徳 [演者] 南 陽介	10:00-10:50 ワークショップ10 次世代抗体-ADC① [モデレーター] 坂本 洋
11		10:00-11:26 若手アンビシャスセッション [モデレーター] 高木 聡 小林 祥久 [演者] [1]高木 聡 [2]西田 聖一 [3]加藤 真一郎 [4]小林 祥久	10:50-11:40 ワークショップ11 次世代抗体-ADC② [モデレーター] 西岡 安彦
12	12:00-13:00 ランチョンセミナー2-1 がんゲノム臨床Up to date [モデレーター] 北野 遼久 [演者] 松田 昌弘 [共催] エーザイ株式会社	12:00-13:00 ランチョンセミナー2-2 白血病治療における分子標的薬の位置づけ [モデレーター] 照井 康仁 [演者] 近藤 健 [共催] 大塚製薬株式会社 メディカル・アフェアーズ部	12:00-13:00 ランチョンセミナー2-3 1細胞解析からみえてくる腫瘍微小環境 [モデレーター] 矢野聖二 [演者] 真橋良彦 [共催] MSD株式会社
13	13:05-14:05 特別講演 がん組織の空間情報の多様性とその解釈 [モデレーター] 後藤 典子 [演者] 石川 俊平	LIVE A会場中継	
14	14:05-16:25 シンポジウム4 産学連携シンポジウム 研究シーズ-マッチアップ礼拝ラウンド [モデレーター] 川田 学 吉村 千穂子 [演者] [1]小野田 晃 [2]上久保 靖彦 [3]永瀬 浩喜 [4]清谷 一馬	14:05-14:35 Technology Seminar4 蛍光バイオイメージングを基盤とした光診断薬の創出 [モデレーター] 園下 将大 [演者] 大塚 雄介	14:35-15:30 ワークショップ12 スフェロイド培養・オルガノイド-PDX [モデレーター] 照井 康仁
15		14:35-15:30 ワークショップ13 免疫療法-細胞療法 [モデレーター] 高橋 俊二	15:30-16:25 ワークショップ14 RAS-ERK経路 [モデレーター] 片山 重平
16	16:25-16:55 ポスター賞授与・閉会式		15:30-16:25 ワークショップ15 低酸素・ストレス応答 [モデレーター] 片桐 豊雅
17			
18			

Technology Seminar 3

がんゲノム検査とプレシジョンメディシン

モデレーター 豊嶋 崇徳 (北海道大学大学院医学
研究院 血液内科学教室)

演 者 南 陽介 (国立がん研究センター東
病院 血液腫瘍科)

Technology Seminar 4

蛍光バイオイメージングを基盤とした 光診断薬の創出

モデレーター 園下 将大 (北海道大学 遺伝子病制
御研究所)

演 者 大場 雄介 (北海道大学医学研究院細
胞生理学教室/HILO 株式会社)

シンポジウム 1

分子標的治療薬を支持するがんゲノム病 理診断の現状

モデレーター 竹内 賢吾 (公益財団法人がん研究
会がん研究所)

高阪 真路 (国立がん研究センター
研究所)

病理医が支えるがんゲノム医療-がん遺伝子パネル検査 の精度向上に向けた病理部門の役割

○外岡 暁子^{1,2}

¹公益財団法人がん研究会がん研究所 病理部

²公益財団法人がん研究会 有明病院 病理部

病理形態学とAIを融合した分子標的治療適格がん患者 選抜の試み

○藤井 誠志

横浜市立大学大学院医学研究科・医学部 分子病理学

大規模データ時代に立ち向かう新たながんゲノム創薬 研究

○高阪 真路

国立がん研究センター 研究所 細胞情報学分野

正常乳管上皮から乳癌にいたるクローン進化の歴史

○西村 友美^{1,2}

¹日本赤十字社 福井赤十字病院 外科

²京都大学大学院医学研究科 乳腺外科学

分子パターンに基づく肺がん層別化に向けた空間オミ クス解析

○鈴木 絢子

東京大学 大学院新領域創成科学研究科

シンポジウム 2

分子標的治療創薬最前線

モデレーター 藤田 直也 (公益財団法人がん研究会
がん化学療法センター)

山田 忠明 (京都府立医科大学大学
院 呼吸器内科学)

バイスペシフィック抗体と次世代抗体創薬

-多様化する技術の融合と展望

○安永 正浩

国立がん研究センター 先端医療開発センター 新薬
開発分野

染色体外DNA (ecDNA) を標的にしたがん治療開発

○鈴木 洋¹

¹名古屋大学 大学院医学系研究科 分子腫瘍学

²糖鎖生命コア研究所

³One Medicine創薬シーズ開発・育成研究教育拠点

⁴稲盛科学研究機構

ミトコンドリアを標的とした抗がん剤開発の理想と現実

○川田 学

公益財団法人微生物化学研究会 微生物化学研究所

第1生物活性研究部

pan-RAF阻害薬の開発状況

○衣斐 寛倫

愛知県がんセンター研究所 がん標的治療TR分野

抗体薬物複合体治療の進展と課題

○米阪 仁雄

近畿大学医学部腫瘍内科

シンポジウム 3

科学者ダイバーシティシンポジウム

モデレーター 小川 美香子 (北海道大学 大学院薬
学研究院)

櫻井 実香 (中外製薬株式会社研究
本部 バイオ医薬研究部兼トランス
レーショナルリサーチ本部プロジ
ェクト推進部)

IAPアンタゴニスト-IAPペアのBump & Hole改変によ る新しいタンパク質分解系

○佐藤 和佳¹、横尾 英知²、出水 庸介²、内藤 幹彦¹

¹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

²国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部

三次元細胞培養技術invivoを用いて作製した3D共培 養モデル

○横川 由麻^{1,2}、高橋 祐生^{1,2}、内堀 健³、西尾 誠人³、

片山 量平^{4,5}、藤田 直也⁶

¹TOPPANホールディングス株式会社 総合研究所

²公益財団法人 がん研究会 がん化学療法センター

臨床部

³公益財団法人 がん研究会 有明病院 呼吸器内科

⁴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

⁵東京大学大学院 新領域創成科学研究科

⁶公益財団法人 がん研究会 がん化学療法センター

GPx4とMEKの共阻害によるフェロトーシス誘導を介した膵がんの抑制

- ショウ キ、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

膵臓がんにおけるがん関連線維芽細胞の不均一性

- 新城 恵子、西村 建徳、近藤 豊
名古屋大学 大学院医学系研究科 腫瘍生物学

新規FGFR1-3選択的阻害剤タスグラチニブのFGFR2融合遺伝子陽性胆管癌における抗腫瘍活性の解析

- 渡辺 沙里
エーザイ株式会社

脳腫瘍幹細胞の宿主環境応答と代謝因子によるニッチ制御

- サンペトラ オルテア
慶應義塾大学 ヒト生物学・微生物叢・量子計算研究センター

腫瘍内皮細胞と癌関連血栓症

- 樋田 京子
北海道大学 大学院歯学研究院 血管生物分子病理学

シンポジウム 4

産学連携シンポジウム

研究シーズ・マッチアップ札幌ラウンド

- モデレーター 川田 学（公益財団法人微生物化学研究会 微生物化学研究所 第1生物活性研究部）
吉村 千穂子（大鵬薬品工業株式会社 研究本部 創薬薬理研究所）

タンパク質のN末端特異的なバイオコンジュゲーション技術

- 小野田 晃
北海道大学大学院地球環境科学研究院

新規Pan-RUNX阻害剤（Chb-M'）を用いた直接的及び間接的AML制御戦略

- 上久保 靖彦¹、増田 達哉¹、杉山 弘²
¹千葉県がんセンター研究所がん制御研究部
²京都大学高等研究院 物質-細胞統合システム拠点

ミトコンドリアDNA標的抗がん治療薬

- 永瀬 浩喜
順天堂大学 大学院医学研究科 難治性疾患診断・治療学

フレームシフトネオアンチゲンを標的とした二重特異性抗体の開発

- 清谷 一馬^{1,2}、中村 祐輔¹
¹医薬基盤・健康・栄養研究所 難病・免疫ゲノム研究プロジェクト
²がん研究会 がんプレシジョン研究センター 免疫ゲノム解析Gr

評価者（コメンテーター）

- 江寄 正浩 協和キリン株式会社
山本 暁彦 エーザイ株式会社
豊田 晃子 第一三共株式会社
櫻井 実香 中外製薬株式会社
森 文隆 大鵬イノベーションズ合同会社
八代 好司 MSD株式会社

若手アンビシャスセッション

- モデレーター 高木 聡（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）
小林 祥久（国立がん研究センター 研究所・分子病理分野）

分化誘導療法に基づく骨肉腫の新規治療法開発の可能性

- 高木 聡¹、竹内 誠^{1,2}、小池 清恵¹、竹本 愛¹、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徳島大学大学院医歯薬学研究所 運動機能外科学

治療抵抗性の素地となりうる腫瘍内不均一性の解析

- 宮田 憲一^{1,2}、丸山 玲緒^{1,2}
¹公益財団法人がん研究会 がん研究所 がんエピゲノム研究部
²NEXT-Gankenプログラム

パーシスターがん細胞の運命決定機序を標的とした治療戦略の開発

- 加藤 真一郎^{1,2}
¹京都大学がん免疫総合研究センター
²名古屋大学

MET遺伝子の発がん性の探索

- 小林 祥久
国立がん研究センター 研究所 分子病理分野

ワークショップ 1

薬剤耐性・感受性①

- モデレーター 矢野 聖二（金沢大学 医薬保健研究域医学系呼吸器内科学）

HER2異常がんにおけるAXL-SHC1シグナルを介したHER2阻害薬の初期抵抗性機構

- 石田 真樹¹、片山 勇輝¹、安本 和生²、堀中 真野³、酒井 敏行³、山田 忠明¹
¹京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学
²金沢医科大学腫瘍内科学
³京都府立医科大学大学院医学研究科 創薬医学

乳がん細胞株における小胞体ストレス下でのHER3を介したHER2活性抑制

- 大塚 美紅^{1,2}、岡本 有加^{1,3}、富田 章弘¹
¹公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター ゲノム研究部
²東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻
³東大医科研 ヒトゲノムセンター シークエンス技術開発

EGFR変異肺癌におけるEGFR V834L compound変異によるEGFR阻害薬Afinib耐性

- 南條 成輝、木場 隼人、矢野 聖二
金沢大学附属病院 呼吸器内科

Phosphatase releaseによる新たなEGFRキナーゼ活性阻害戦略

- 中山 淳
大阪国際がんセンター 研究所 腫瘍増殖制御学部

FLT3-ITD細胞外ドメイン変異によるFLT3キナーゼ阻害薬耐性

○片山 和浩

日本大学・薬学部・分子標的治療学研究室

ワークショップ 2

光線力学・細胞死／老化

モデレーター 衣斐 寛倫 (愛知県がんセンター
がん標的治療 TR 分野)

アズレンを組み込んだBODIPY系近赤外吸収光熱変換剤の開発と抗腫瘍効果

○中村 浩之^{1,2}、三浦 一輝^{1,2}

¹東京科学大学 総合研究院 化学生命科学研究所

²東京科学大学 生命理工学院

Photochemosis: 近赤外光線免疫療法の細胞死機序解明

○佐藤 和秀^{1,2,3,4}

¹名古屋大学大学院医学系研究科

²名古屋大学高等研究院

³医工連携ユニット907

⁴JST-創発研究者

H3.3の発現抑制はp53依存的に細胞老化を誘導する

○山本 佑樹、高橋 陵宇、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

トランスフェリンとフェリチンは腫瘍の細胞周期を異なる時相で制御する

○柳谷 稜^{1,2}

¹佐賀大学 医学部 創薬科学共同研究講座

²大阪大学 微生物病研究所 感染腫瘍制御分野

休眠がん細胞標的薬剤の細胞死誘導メカニズムの解明

○宮本 康太郎¹、門之園 哲哉¹、近藤 科江^{1,2}

¹東京科学大学 生命理工学院

²奈良工業高等専門学校

ワークショップ 3

薬剤耐性・感受性②

モデレーター 西原 広史 (慶應義塾大学医学部がんゲノム医療センター)

FAKはATLにおいてステロイド構造を持つクルビタシンDに対する耐性獲得に重要である

○王 鐸¹、吉田 安宏²

¹産業医科大学 産業生態科学研究所 放射線衛生管理学

²産業医科大学 医学部 免疫学・寄生虫学

ゲムシタピン耐性膀胱癌におけるparthenolideの抗腫瘍効果の検討

○傳田 悠貴、松尾 洋一、野々山 敬介、村瀬 寛倫

名古屋市立大学 大学院医学研究科 消化器外科

大腸癌治療抵抗性細胞に特異的に誘導される因子の同定と、その阻害による再増殖抑制

○コッポ ロベルト、井上 正宏

京都大学大学院医学研究科クリニカルバイオリソース研究開発講座

プロテアソーム阻害剤耐性に寄与するストレス応答性キナーゼEIF2AKsの機能解析

○井上 靖道¹、李 政樹²、森下 大輔³

¹名古屋市立大学 大学院薬学研究科 細胞情報学

²名古屋市立大学 大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学

³Chordia Therapeutics株式会社

転写因子SOX10はRXRG発現を調節し、悪性黒色腫のFerroptosis感受性を制御する。

○横山 悟、石塚 葉奈、周 越、櫻井 宏明

富山大学 大学院総合医薬学研究科 がん細胞生物学

ワークショップ 4

核酸医薬・ペプチド医薬・薬効評価

モデレーター 坂本 一樹 (大鵬薬品工業株式会社)

頭頸部扁平上皮がんを標的とした新規核酸医薬開発

○澤野 賢太、高橋 陵宇、山本 佑樹、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

化学修飾型microRNA-143リポプレックスによる子宮頸がん治療の検討

○土橋 裕允¹、有馬 純²、猪俣 陽介²、赤尾 幸博³、

谷口 高平⁴

¹大阪医科薬科大学 医学部 産婦人科学教室

²大阪医科薬科大学 医学部 一般・消化器外科学教室

³e-NA Biotec

⁴大阪医科薬科大学 医学部 トランスレーショナルリサーチ部門

経口投与可能な環状ペプチドLUNA18によるRASの直接阻害を介した抗腫瘍効果

○佐瀬 仁志¹、道坂 沙貴²、飯倉 仁³、田中 浩²

¹中外製薬株式会社 TR本部 プロジェクト推進部

²中外製薬株式会社 研究本部 創薬薬理第二研究部

³中外製薬株式会社

BIG3-PHB2相互作用標的架橋型ペプチドの長期抗腫瘍効果の解明

○吉丸 哲郎^{1,2}、松下 洋輔¹、内山 圭司¹、片桐 豊雅¹

¹医薬基盤・健康・栄養研究所 医薬基盤研究所

²徳島大・先端酵素学研究所・ゲノム医科学

ワークショップ 5

浸潤・転移

モデレーター 小根山 千歳 (愛知県がんセンター
研究所・腫瘍制御学分野)

W上皮間葉転換によるがん細胞の遊走亢進にはFGFR1-RSK経路を介したEphA2 Ser-897リン酸化が必須である

○周 越、横山 悟、櫻井 宏明

富山大学 大学院総合医薬学研究科 がん細胞生物学

WSUSD2は膀胱がん細胞のintegrin-FAK経路を増強して転移を促進する

○吉田 潤次郎¹、大石 智一^{1,2}、立田 大輔¹、

大庭 俊一²、百瀬 功²、川田 学¹

¹公益財団法人微生物化学研究所 第1生物活性研究部

²公益財団法人微生物化学研究所 沼津支所・動物施設

接着確立過程における活性化キナーゼ阻害による転移抑制効果の評価

- 佐藤 友美¹、井上 正宏²
¹福島医大 医学部 基礎病理
²京大院 医学研究科 クリニカルバイオリソース研究
開発講座

転移性大腸がんの幹細胞性におけるRhoA/B/Cの役割

- 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名古屋大学大学院医学系研究科 がん病態生理学分野
³京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構
(iACT)

プラズマ照射による血行性転移の抑制

- 久富 寿
成蹊大学 理工学部

ワークショップ 6

発がん機構・がん遺伝子・がん抑制遺伝子

- モデレーター 近藤 亨 (北海道大学 遺伝子病制御
研究所 幹細胞生物学分野)

トリセルラータイトジャンクションによる癌化上皮細胞の遊走・浸潤抑制の機構解明

- 中津 大貴、西尾 和人
近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室

Wがん治療ターゲットとしてのEphA2-NF : デコイ受容体としての役割

- 池田 一貴、越川 直彦
東京科学大学 生命理工学院

FGFR1発現の抑制を介したダブルネガティブ前立腺癌に 対するRUNXファミリーの包括的制御戦略

- 増田 達哉¹、渡部 隆義¹、尾崎 俊文¹、杉山 弘²、
上久保 靖彦¹
¹千葉県がんセンター研究所 発がん制御研究部
²京都大学高等研究院 物質-細胞統合システム拠点

PTBP1標的microRNAによる発がん機構の制御

- 谷口 高平¹、猪俣 陽介²、有馬 純²、赤尾 幸博³
¹大阪医科薬科大学 総合医学研究センター TR部門
²大阪医科薬科大学 一般・消化器外科学教室
³株式会社 e-NA Biotech

膠芽腫幹細胞におけるGICF1の機能解析

- トウ シンシン
北海道大学 遺伝子病制御研究所 幹細胞生物学分野

ワークショップ 7

がん幹細胞・不均一性

- モデレーター 清宮 啓之 (公益財団法人がん研究
会がん化学療法センター分子生物
治療研究部)

ALDH1A3は細胞外マトリクス制御により残存胃がん腫瘍の薬剤抵抗性がん微小環境の構築に関わる

- 馬島 哲夫¹、李 珍^{1,2}、中村 彩音^{1,3}、清宮 啓之^{1,2,3}
¹公益財団法人がん研・がん治療セ・分子生物治療
²東大・院・新領域・メディカル情報生命
³明治薬科大・院・生命創薬科学

大腸がん細胞の可塑性を制御する仕組みの解

- 川崎 善博^{1,2}、近藤 英作¹、秋山 徹²
¹関西医科大学 附属光免疫医学研究所
²東京大学 定量生命科学研究所

Wがん幹細胞性関連ovarian cancer long intergenic noncoding RNA 1は解糖系を制御して 卵巣がん進展に寄与する

- 堀江 公仁子¹、井上 聡^{1,2}
¹埼玉医科大学 医学部 ゲノム応用医学
²東京都健康長寿医療センター 研究所 システム加齢
医学

線維芽細胞との相互作用を標的とした新規化合物による すい臓がん幹細胞様細胞の増殖抑制

- 立田 大輔¹、雨宮 昌秀¹、吉田 潤次郎¹、
大石 智一^{1,2}、川田 学¹
¹公益財団法人微生物化学研究所 第1生物活性研究部
²公益財団法人微生物化学研究所 沼津支所

ワークショップ 8

ゲノム・リキッドバイオプシー・ ドライバ (臨床系)

- モデレーター 南 陽介 (国立がん研究センター
東病院 血液腫瘍科)

染色体コピー数解析から同定したB4GALT3(beta- 1,4-galactosyltransferase 3)は 乳癌ドライバ遺伝子である。

- 洪田 祥平¹、増田 隆明²、三森 功士¹
¹九州大学病院別府病院 外科
²高知大学医学部乳腺・内分泌外科

トリプルネガティブ乳癌の癌幹細胞性に焦点を当てた 分子標的治療の探究

- 山下 奈真、上野 貴之
がん研究会有明病院 乳腺センター 乳腺外科

EGFR変異肺癌における術後ctDNAと病理学的静脈侵襲の 包括的解析による再発予測

- 村瀬 裕哉、木場 隼人、南條 成輝、丹保 裕一、
矢野 聖二
金沢大学附属病院 呼吸器内科

全ゲノムシーケンス解析による胆道癌の遺伝子変異特 性とバイオマーカーの探索

- 國料 俊男
名古屋大学 大学院医学系研究科 腫瘍外科

日本人向けCHIPパネルの開発とリキッドバイオプシー による外部検証

- 池 成基、南 陽介
国立がん研究センター東病院・血液腫瘍科

ワークショップ 9

薬剤スクリーニング・評価

モデレーター 森下 大輔 (Chordia Therapeutics 株式会社)

消化管がんに対する新規分子標的医薬品開発を目指したTMEPAI結合化合物の探索

○古舘 顕弥¹、中野 なおこ¹、長田 裕之^{2,3}、伊東 進¹、田代 悦^{1,4}

¹昭和薬科大学 生化学研究室

²理化学研究所 環境資源科学研究センター

³公益財団法人微生物化学研究所長田ユニット

⁴理化学研究所 生命医科学研究センター

化学発光プローブLISA-103を用いた新規GGCT阻害剤スクリーニング法の樹立とplumbaginの同定

○谷口 恵香¹、堀中 真野¹、中田 晋²、酒井 敏行¹

¹京都府立医科大学 大学院医学研究科 創薬医学

²京都薬科大学 臨床腫瘍学

新規のBET分解薬K-256を用いたMYC/BCL2関連DLBCLに対する薬効評価

○江崎 正浩²、田中 健太郎²、森 聖寿²

¹名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

²協和キリン株式会社

ワークショップ 10

次世代抗体・ADC①

モデレーター 坂本 洋 (中外製薬株式会社 研究本部 創薬薬理第一研究部)

Glypican-1を標的とした抗体薬物複合体と免疫チェックポイント阻害剤の併用投与による相乗的な抗腫瘍効果の検討

○舟嶋 英志¹、世良田 聡²、鈴木 悠地^{1,2}、仲 哲治^{1,2}

¹岩手医科大学 内科学講座 リウマチ・膠原病・アレルギー内科

²岩手医科大学 医歯薬総合研究所 分子病態解析部門

肺扁平上皮癌に対するGlypican-1を標的とした抗体薬物複合体による新規治療薬開発

○横山 春彦¹、世良田 聡²、山下 将司¹、鈴木 悠地^{2,3}、仲 哲治^{2,3}

¹岩手医科大学 医学部

²岩手医科大学 医歯薬総合研究所 分子病態解析部門

³岩手医科大学 医学部内科学講座 リウマチ・膠原病・アレルギー内科

膠芽腫幹細胞膜タンパク質EVA1に対する抗体薬物複合体の開発

○近藤 亨

北海道大学 遺伝子病制御研究所 幹細胞生物学分野

ROSE12: FcγR親和性を増強したATP依存性抗CTLA4抗体の創製と腫瘍選択的な薬効の実証

○道坂 沙貴¹、林 宏樹¹、田中 浩¹、櫻井 実香²

¹中外製薬株式会社 研究本部 創薬薬理第二研究部

²中外製薬株式会社 研究本部 バイオ医薬研究部

ワークショップ 11

次世代抗体・ADC②

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)

受容体型チロシンキナーゼEphB4を標的とする新規モノクローナル抗体は乳がんに対して制がん効果を示す

○大石 智一^{1,2}、鈴木 裕之³、大庭 俊一²、吉田 潤次郎¹、立田 大輔¹、田中 智大³、加藤 幸成³、川田 学¹

¹公益財団法人微生物化学研究所 第1生物活性研究部

²公益財団法人微生物化学研究所 沼津支所

³東北大学大学院医学系研究科 抗体創薬

がん特異的抗HER2抗体は乳がんに対して高い抗腫瘍効果をもたらす

○加藤 幸成¹、大石 智一²、田中 智大¹、川田 学²、鈴木 裕之¹

¹東北大学大学院 医学系研究科 抗体創薬学分野

²公益財団法人微生物化学研究所 第1生物活性研究部

がん特異的抗ヒト podoplanin 抗体の胸膜中皮腫治療に向けた基礎的検討

○吉田 碧人¹、阿部 真治²、三橋 惇志¹、荻野 広和¹、加藤 幸成³、西岡 安彦¹

¹徳島大学大学院 医歯薬学 研究部 呼吸器・膠原病内科学分野

²徳島大学大学院 医歯薬学 研究部 臨床薬学実務教育学分野

³東北大学大学院 医学系研究科 抗体創薬学分野

トリプルネガティブ乳癌における膜内在型セリンプロテアーゼの創薬研究

○松下 洋輔^{1,2}、吉丸 哲郎^{1,2}、片桐 豊雅^{1,2}

¹医薬基盤・健康・栄養研究所 生体機能分子制御プロジェクト

²徳島大学先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野

ワークショップ 12

スフェロイド培養・オルガノイド・PDX

モデレーター 照井 康仁 (埼玉医科大学病院 血液内科)

がん幹細胞スフェロイド形成阻害剤の発見と作用機序解析

○松井 美由希¹、池田 拓慧¹、坂井 和子²、西尾 和人²、井本 正哉³、掛谷 秀昭¹

¹京都大学大学院_薬学研究科

²近畿大学大学院_医学研究科

³順天堂大学大学院_医学研究科

3D共培養スフェロイドアッセイ系を用いた海洋生物由来抗腫瘍がん活性化化合物の探索

○チェ ウェリン¹、中村 文彬^{2,3}、中尾 洋一²

¹早稲田大学院 先進理工研究科

²早稲田大学 理工学総合研究所

³UssioBIO株式会社

合成高分子ハイドロゲルを用いた白血病新規治療標的分子の探索

- 小田 義崇¹、津田 真寿美^{1,2}、王 磊^{1,2}、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北海道大学病院病理診断科

日本人がん患者由来PDXライブラリーの構築と品質管理体制の確立

- 濱田 哲暢
国立がん研究センター 研究所 分子薬理研究分野

大腸癌における胎児様リプログラミングの分子機構と病理的意義の解析

- 今城 正道¹、田中 伸哉²
¹北海道大学 化学反応創成研究拠点
²北海道大学大学院 医学研究院 腫瘍病理学教室

ワークショップ 13

免疫療法・細胞療法

モデレーター 高橋 俊二 (がん研有明病院ゲノム診療部 総合腫瘍科)

タンキラーゼ阻害剤RK-582は腫瘍内免疫微小環境のリプログラミングにより免疫チェックポイント阻害薬の作用を増強する

- 中村 彩音^{1,2}、馬島 哲夫¹、森野 峻¹、石本 崇胤³、清宮 啓之^{1,2}
¹公益財団法人がん研究会・化療セ・分子生物治療
²明治薬科大・院・生命創薬科学
³公益財団法人がん研究会・研・発がん

免疫排除を構築する細胞外基質成分同定による免疫チェックポイント阻害薬耐性機序の解析

- 三橋 惇志、吉田 碧人、荻野 広和、尾崎 領彦、塚崎 佑貴、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

マウスモデルを用いたユーイング肉腫における免疫逃避機構の解析

- 磯山 翔¹、田中 美和²、且 慎吾¹
¹益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 分子薬理部
²益財団法人がん研究会 がん研究所 がんエピゲノムプロジェクト

転移性尿路上皮癌に対するエンホルツマブ ベドチンとペンプロリズマブ併用療法の初期経験

- 小笠 大起、永田 政義、井手 久満、堀江 重郎
順天堂大学大学院医学研究科泌尿器科学

シングルセル解析を用いた肝細胞癌に対する複合免疫療法に伴う腫瘍微小環境変化の解明

- 岩崎 恒、伊藤 心二
九州大学大学院 消化器・総合外科 (第二外科)

ワークショップ 14

RAS・ERK経路

モデレーター 片山 量平 (公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部)

KRASの局在変化による増殖シグナルの切り替え

- 丸山 航平¹、片山 量平^{1,2}
¹益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部
²東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻

KRAS G12C変異陽性非小細胞肺癌前臨床モデルにおいてWEE1阻害はSotorasibの効果を増強する

- 山本 岳^{1,2}、大橋 紹宏¹
¹国立がん研究センター 先端医療開発センター
²北海道大学大学院医学院呼吸器内科学教室

KRAS G12D変異陽性腫瘍におけるKRAS G12D阻害薬の治療抵抗性機構の解明

- 澤田 凌¹、片山 勇輝¹、堀中 真野²、酒井 敏行²、山田 忠明¹
¹京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学
²京都府立医科大学大学院医学研究科 創薬医学

panRAS G12C阻害剤としてのソトラシブ

- 田中 伯享
愛知がんセ

ERK-RSK経路を介した非定型的EphA2活性化に対するアロステリックSHP2阻害剤の効果

- 櫻井 宏明¹、周 越¹、横山 悟¹、矢野 聖二²
¹富山大学大学院総合医薬学研究科がん細胞生物学
²金沢大学医薬保健研究域医学系呼吸器内科学

ワークショップ 15

低酸素・ストレス応答

モデレーター 片桐 豊雅 (医薬基盤・健康・栄養研究所 医薬基盤研究所)

低酸素応答によるYAP-AXLシグナル活性化を介したEGFR阻害薬耐性の克服を目指した肺がん治療戦略

- 山田 忠明¹、片山 勇輝¹、康廣 とも子²、小崎 龍平²、細木 誠之³、芦原 英司³、堀中 真野⁴、酒井 敏行⁴
¹京都府立医科大学 大学院 呼吸器内科学
²小野薬品工業株式会社水無瀬研究所 オンコロジー研究センター
³京都薬科大学 生命薬科学系病態生理学
⁴京都府立医科大学大学院医学研究科 創薬医学

SMARCA4欠損肺腺がんにおけるATR阻害剤とPARP阻害剤併用療法の有効性

- 塩谷 文章
東京医科大学 医学総合研究所 ゲノムストレス応答学部門

乳がん細胞におけるIRE1のO型糖鎖修飾を介した持続的小胞体ストレス適応機構を標的とした

新規治療戦略

- 内山 圭司¹、吉丸 哲郎¹、松下 洋輔¹、植田 幸嗣²、片桐 豊雅¹
¹医薬基盤・健康・栄養研究所 生体機能分子制御プロジェクト
²益財団法人がん研究会 CPMセンター プロテオミクス解析グループ

膠芽腫における抗アポトーシスBcl-2ファミリー阻害とERストレス誘導剤の併用効果

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

アスパラギン欠乏と統合ストレス応答の阻害による合成致死への耐性機構の解析

- 岡本 有加^{1,2}、白濱 仁深¹、富田 章弘¹
¹公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター ゲノム研究部
²東大医科研 ヒトゲノムセンター シークエンス技術開発

ポスター 1

ゲノム・エピゲノム・ゲノム医療

モデレーター 高阪 真路 (国立がん研究センター 研究所 細胞情報学分野)

経口デシタビンプロドラッグOR-2100は有糸分裂関連遺伝子を低下させ、ダブルヒットリンパ腫に抗腫瘍効果を発揮する

- 城戸口 啓介^{1,2}、嬉野 博志^{1,2}、山本 雄大^{1,2}、柳谷 稜^{1,2}、倉橋 祐樹^{2,3}、木村 晋也^{1,2}
¹佐賀大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科
²佐賀大学医学部 創薬科学共同研究講座
³大原薬品工業株式会社

DNA脱メチル化剤によるE3ユビキチンリガーゼXを介したIKZF1の分解作用は

多発性骨髄腫に対して抗腫瘍効果を示す

- 山本 雄大¹、嬉野 博志²、城戸口 啓介^{1,2}、倉橋 祐樹^{2,3}、柳谷 稜²、渡邊 達郎¹、木村 晋也^{1,2}
¹佐賀大学 医学部 血液呼吸器腫瘍内科
²佐賀大学 医学部 創薬科学共同研究講座
³大原薬品工業株式会社

RNAプロファイリングを用いた非喫煙者肺腺がんの新規融合遺伝子の発見と予後予測遺伝子の同定

- 寺島 祐樹^{1,2}、田中 伸哉^{2,3}、間野 博行¹、高阪 真路¹
¹国立がん研究センター 研究所 細胞情報学分野
²北海道大学 医学研究院 腫瘍病理学教室
³北海道大学 化学反応創成研究拠点

Low-grade diffusely infiltrative tumor, SMARCB1-mutantの分子基盤の解明

- 杉野 弘和^{1,2}、田中 伸哉^{1,3,4}
¹北海道大学大学院医学研究院 腫瘍病理学教室
²国立がん研究センター 中央病院 病理診断科
³北海道大学化学反応創成研究拠点
⁴北海道大学病院 病理診断科

膀胱がん細胞株を用いたDTP細胞のエピゲノム解析

- 丸山 玲緒^{1,2}、宮田 憲一¹
¹公益財団法人がん研究会 がん研究所 がんエピゲノム研究部
²公益財団法人がん研究会 NEXT-Gankenプログラム

RNA 脱メチル化酵素 ALKBH3 の酵素活性阻害化合物による膀胱がん治療創薬

- 山田 麻奈未、北村 穂乃香、辻川 和丈
大阪大学 薬学研究科 細胞生理学分野

日本人の前立腺導管癌におけるp53およびRB1免疫染色による遺伝子変異予測能の検討

- 小林 裕章¹、小坂 威雄²、西原 広史³、大家 基嗣²
¹防衛医科大学校 泌尿器科学講座
²慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室
³慶應義塾大学医学部 腫瘍センター ゲノム医療ユニット

CBP/p300同時阻害剤はcBAF複合体欠損がんに有望である

- 佐々木 麻里子、荻原 秀明
国立がん研究センター 研究所 がん治療学研究分野

ポスター 2

がん代謝・薬剤耐性

モデレーター 荻原 秀明 (国立がん研究センター 研究所がん治療学研究分野)

7MeERTはPSMD14を標的とし、がんのエネルギー代謝を抑制する

- 渥美 園子¹、澁谷 正史²、川田 学¹
¹公益財団法人微生物化学研究所 第1生物活性研究部
²上武大学

LINC02154は頭頸部扁平上皮がんにおいて細胞周期関連遺伝子とミトコンドリア関連遺伝子を制御する

- 新沼 猛¹、北嶋 洋志¹、岡崎 史佳²、鈴木 拓¹
¹札幌医大 医 分子生物
²札幌医大 医 口腔外科

SWI/SNF欠損がんにおけるグルタチオン代謝の脆弱性に対してグルタチオン阻害剤が有効である

- 荻原 秀明、佐々木 麻里子
国立がん研究センター・研究所・がん治療学研究分野

Drug-tolerant persister細胞のシスチン代謝変容に基づいた耐性細胞出現の制御

- 野田 智幹^{1,2}、白濱 仁深¹、富田 章弘^{1,2}
¹公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター ゲノム研究部
²東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻

ミトコンドリア内1炭素代謝酵素MTHFD1Lは乳がんの新規分子標的である

- 楠木 啓主¹、本宮 綱記¹、西村 建徳^{1,2}、竹内 康人¹、後藤 典子¹
¹金沢大学 がん進展制御研究所 分子病態
²名古屋大学大学院 医学系研究科 腫瘍生物学

TELO2標的療法は悪性ラブドイド腫瘍細胞の増殖を阻害する

- 米澤 穂波¹、氏家 悠貴²、上原 至雅²、西谷 直之²
¹岩手医科大学 薬学部 衛生化学分野
²岩手医科大学 薬学部 情報薬科学分野

滑膜肉腫に対するエリブリンの薬剤耐性の克服方法の検討

- 福田 崇人¹、谷口 寛和^{1,2}、赤城 和優^{1,2}、松尾 緑^{1,3}、竹本 真之輔¹、迎 寛¹
¹長崎大学病院 呼吸器内科
²長崎大学病院 がん診療センター
³長崎大学病院臨床研究センター

ポスター 3

浸潤・転移・細胞外小胞・in vivo薬効評価

モデレーター 樋田 京子（北海道大学大学院歯学研究院 血管生物分子病理学教室）

HER3/Akt/mTOR経路を標的としたTNBC転移抑制の新たな治療戦略

- 武田 朋也¹、椿 正寛²、源野 秀次³、徳永 健太³、田中 濡美³、西田 升三³
¹大阪大谷大学 薬学部 生化学研究室
²徳島文理大学 香川薬学部 薬物治療学研究室
³近畿大学 薬学部 薬物治療学研究室

腫瘍関連マクロファージはCCL20-CCR6軸を介して膀胱癌の転移を促進する

- 中川 竜之介、泉 浩二、青山 周平、門本 卓、八重樫 洋、溝上 敦
金沢大学大学院 医学系研究科 泌尿器集学的治療分野

In vivo selection早期における肝転移性マウス繊維肉腫細胞株の遺伝子解析と治療標的の探索

- 平石 鈴¹、小泉 桂一^{1,2}
¹富山大学 和漢医薬学総合研究所 未病分野
²富山大学 未病研究センター

血管内皮への作用を介したβ遮断薬のがん転移に与える影響についての検討

- 宗片 勇史^{1,2}、樋田 京子¹
¹北海道大学 大学院歯学研究院 血管生物分子病理学教室
²北海道大学 大学院歯学研究院 口腔診断内科学教室

Ouabainはがん細胞選択的に細胞外小胞の分泌を阻害する

- 安達 晴喜^{1,2}、小根山 千歳^{1,2}
¹名古屋市立大学大学院 薬学研究科 腫瘍制御学分野
²愛知県がんセンター研究所

細胞改変したがん細胞由来エクソソームを利用する新たながん治療戦略の開発

- 長谷川 尚哉、飯塚 ひより、川上 浩良
東京都立大学大学院 都市環境科学研究科 環境応用化学域

受精鶏卵の漿尿膜（CAM）を用いたin vivoモデルによる薬剤の評価系の構築

- 渡部 隆義、増田 達哉、巽 康年、上久保 靖彦
千葉県がんセンター 研究所 発がん制御研究部

ポスター 4

がん幹細胞・不均一性・腫瘍微小環境

モデレーター 石本 崇胤（公益財団法人がん研究会）

がん幹細胞生成における腫瘍微小環境の堅さの検討

- 孫 雁鵬^{1,2,5}、津田 真寿美^{1,2,3}、王 磊^{1,3}、田中 伸哉^{1,3,4}
¹北海道大学大学院 医学研究院 腫瘍病理学教室
²北海道大学大学院 生命科学院 病理学教室
³北海道大学 化学反応創成研究拠点（WPI-ICReDD）
⁴北海道大学病院 病理診断科
⁵旭川医科大学 先進ゲノム地域医療講座

ハイドロゲルにより誘導した膀胱がん幹細胞の特性解析と治療標的分子の探索

- 王 磊^{1,2}、津田 真寿美^{1,2}、田中 伸哉^{1,2}
¹北海道大学 化学反応創成研究拠点(WPI-ICReDD)
²北海道大学大学院医学研究院 腫瘍病理学教室
³北海道大学病院 病理部/病理診断科

大腸がんにおけるROR1高発現tumor-initiating cellsの機能解析と治療標的性の検証

- 山崎 昌哉、石本 崇胤
公益財団法人がん研究会 がん研究所 発がん研究部

ケモカイン受容体会合分子FROUNT標的治療による腫瘍内マクロファージサブセット構成の変化

- 遠田 悦子^{1,2,3}、松島 綱治³、寺島 裕也³
¹日本医科大学研究部共同研究施設形態解析研究室
²日本医科大学解析人体病理学
³東京理科大学 生命医科学研究所 炎症・免疫難病制御部門

酸性条件下における膵臓がん細胞はAktのリン酸化の亢進により細胞増殖を維持する

- 山本 頼仁、芦原 英司、細木 誠之、戸田 侑紀
京都薬科大学 病態生理学分野

シングルセル・空間トランスクリプトーム統合解析による、尿路上皮がんが免疫排除型の微小環境を形成するメカニズムの解明

- 岩澤 智裕^{1,2}、田中 伸之¹、大家 基嗣¹
¹慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室
²国立がん研究センター研究所 腫瘍免疫研究分野

膠芽腫幹細胞におけるHippoシグナル伝達経路を標的とする膠芽腫治療創薬

- 北村 穂乃香、山田 麻奈未、辻川 和丈
大阪大学薬学研究科

腫瘍微小環境を活用した新規作用機序を有する Glypican-1標的抗体薬物複合体の開発

○世良田 聡¹、鈴木 悠地^{1,2}、高橋 剛³、土岐 祐一
郎³、仲 哲治^{1,2}

¹岩手医科大学医歯薬総合研究所分子病態解析部門

²岩手医科大学医学部内科学講座リウマチ・膠原病・
アレルギー内科

³大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学

ポスター 5

ケミカルバイオロジー

モデレーター 永澤 秀子 (岐阜薬科大学)

細胞内遊離ヘムレベル増強による難治性子宮頸がん 細胞のArtesunate抵抗性の克服

○上田 陽子¹、辻 美恵子²、平山 祐²、竹中 基記¹、
磯部 真倫¹、永澤 秀子²

¹岐阜大学大学院医学系研究科 産科婦人科学

²岐阜薬科大学創薬化学大講座 薬化学研究室

多発性骨髄腫細胞に対するハイブリッドリボソームの アポトーシス誘導

○鬼塚 堯亘、奥村 真樹、後藤 浩一、松本 陽子、
市原 英明

崇城大学 大学院工学研究科 応用生命科学専攻

タンパク質N末端との位置特異的バイオコンジュゲー ションを利用したターゲッティングリボソームの開発

○コノリー 里沙¹、小野田 晃^{1,2}

¹北海道大学大学院環境科学院

²北海道大学地球環境科学研究院

ハイブリッドリボソームの食道がん細胞に対するアポ トーシス誘導

○高井 洵奈、奥村 真樹、後藤 浩一、松本 陽子、
市原 英明

崇城大学 大学院工学研究科 応用生命科学専攻

癌細胞の生体内蛍光分子イメージングを指向しN末端 を位置特異的に蛍光標識した抗体の調製

○前田 侑也¹、小野田 晃^{1,2}

¹北大院環境科学

²北大院地球環境科学

毒性発現種差の大きいモダリティの安全性確保に向け た新規オプターゲット評価法の開発

○岡 伸通

国立医薬品食品衛生研究所

ポスター 6

キナーゼ阻害薬

モデレーター 且 慎吾 (公益財団法人がん研究会
がん化学療法センター分子薬理部)

Osimertinib投与中に薬剤性間質性腎炎を発症した肺 腺癌の一例

○寺島 実里、山中 雄太、倉田 宝保

関西医科大学附属病院 呼吸器腫瘍内科学講座

選択的MET/VEGFR2シグナル阻害による悪性腹水制 御の治療戦略

○安本 和生、桑山 直美、犬罵 明子

金沢医科大学腫瘍内科学講座

BTK阻害薬によるクラス効果かつ用量非依存性の血小 板コラーゲン凝集抑制作用

○小島 研介

高知大学医学部 血液内科

KRAS G12C変異陽性肺癌に対するKRAS G12C阻害 剤とEphA2阻害剤併用療法の有効性評価

○河内 勇人¹、片山 勇輝¹、堀中 真野²、酒井 敏行²、
山田 忠明¹

¹京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学

²京都府立医科大学大学院医学研究科 創薬医学

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

○大橋 愛美¹、福田 勉²、岡村 睦美¹、西谷 直之³、
且 慎吾¹

¹公益財団法人がん研究会・がん化療セ・分子薬理

²長崎大・工・物質科学・有機生命化学

³岩手医科大・薬・臨床薬学・情報薬科学

Carboraneを基盤とする標的タンパク質分解のための 疎水性タグシステムの開発

○YUJIE SHAO¹、三浦 一輝^{1,2}、中村 浩之^{1,2}

¹東京科学大学 生命理工学院

²東京科学大学 総合研究院 化学生命科学研究所

IAP-based PROTACによりリソソーム分解誘導され る基質の同定と分解誘導機構の解明

○橋本 創太^{1,2}、築茂 由則³、大岡 伸通³、
出水 庸介³、内藤 幹彦^{1,3}

¹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

²東京大学大学院薬学系研究科 蛋白質代謝学教室

³国立医薬品食品衛生研究所

ポスター 7

核酸医薬・ペプチド創薬・発がん機構

モデレーター 松井 順二 (エーザイ株式会社)

EGFR変異によらない肺腺がん治療を目指した新規核 酸医薬の開発

○前川 和輝¹、山本 佑樹²、高橋 陵宇²、田原 栄俊²

¹広島大学 薬学部

²広島大学 大学院医系科学研究科 細胞分子生物学研
究室

microRNA-1260a抑制によるヒト口腔扁平上皮癌細胞 の増殖阻害効果

○白井 博之、中城 公一、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

β -cateninを標的としたPPI阻害ペプチドの*in silico*デ ザイン

○藤田 陽^{1,2}、出水 庸介^{1,2}

¹横浜市立大学 生命医科学研究科

²国立医薬品食品衛生研究所

微生物由来環状ペプチドphepropeptin Dは垂鉛メタロプロテアーゼZMPSTE24を阻害し、細胞増殖抑制活性を発揮する

- 清水 史郎¹、岩田 まみ¹、室井 誠²、長田 裕之^{2,3}
¹慶應義塾大学 理工学部 応用化学科
²理化学研究所
³公益財団法人微生物化学研究所

中皮腫における免疫チェックポイント分子VISTAの機能解析

- 井田 梨沙、佐藤 龍洋、向井 智美、関戸 好孝
愛知県がんセンター研究所 分子腫瘍学分野

TMEPA遺伝子欠損は消化管腺腫自然発症モデルApc^{Δ716/+}マウスにおける消化管腺腫形成を抑制する

- 中野 なおこ¹、武藤 誠²、伊東 進¹
¹昭和薬科大学薬学部生化学研究室
²医学研究所北野病院

TGF-β/Smad3により発現誘導されるTRIB1はMAPキナーゼ経路の活性化とC/EBPαの分解により肺がん細胞の悪性を促進する

- 横山 隆志¹、齋藤 正夫²、宮澤 恵二¹
¹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

非コードRNAの短いopen reading frameから翻訳される大腸がん関連マイクロプロテインの探索

- 北嶋 洋志、新沼 猛、鈴木 拓
札幌医科大学 医学部 分子生物学講座

ポスター 8

免疫療法・細胞療法・新規抗がん戦略

モデレーター 大家 基嗣 (慶應義塾大学医学部泌尿器科)

Lenvatinib + Pembrolizumab後にロボット支援腹腔鏡下腎摘出術を施行し

Pathological CRとなった転移性腎細胞癌の1例

- 木村 僚喜、高橋 慶至、小笠 大起、永田 政義、堀江 重郎
順天堂大学大学院医学研究科 泌尿器外科学

P転移進行性腎細胞がんへの薬物療法後のDeferred cytoreductive nephrectomyの有効性の検討

- 高橋 慶至¹、永田 政義¹、小笠 大起¹、水島 和彦²、三戸 統¹、田中 康就¹、小島 有智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順天堂大学医学部附属練馬病院 泌尿器科

小細胞肺癌への形質転換をきたしたEGFR遺伝子変異陽性肺腺癌に対して

抗PD-1抗体薬が長期奏効した一例

- 川中 雄介¹、米阪 仁雄¹、坂井 和子²、西尾 和人²
¹近畿大学 医学部 内科学教室 腫瘍内科部門
²近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室

進展型小細胞肺癌におけるB7-H3、DLL3発現と抗PD-L1抗体の治療効果の関連

- 黒崎 隆^{1,2}、金村 宙昌¹、川中 雄介^{1,3}、中川 和彦^{1,4}
¹近畿大学医学部内科学教室腫瘍内科部門
²和泉市立総合医療センター腫瘍内科
³岸和田市民病院腫瘍内科
⁴近畿大学病院がんセンター

免疫チェックポイント阻害薬の薬剤性腎障害に対する後ろ向きコホート研究

- 三好 悠斗¹、堀江 重郎²
¹順天堂大学医学部附属練馬病院泌尿器科
²順天堂大学大学院医学研究科 泌尿器外科学

XPO1阻害剤は O-GlcNAc 修飾が亢進した中皮腫細胞に対して抗腫瘍効果を示す

- 向井 智美、佐藤 龍洋、井田 梨沙、関戸 好孝
愛知がんセ・研・分子腫瘍

放線菌ゲノムにコードされるCD73/アデノシン経路阻害ペプチドの機能解明

- 小野寺 威文、百瀬 功
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

膀胱全摘除術の周術期大建中湯内服症例における腸閉塞の発生因子の検討

- 家田 健史、池端 嘉裕、永田 政義、井手 久満、堀江 重郎
順天堂大学大学院医学研究科泌尿器科学

ポスター 9

次世代抗体・光線力学療法・核医学治療

モデレーター 森 聖寿 (協和キリン(株)研究本部)

ゲムシタピン耐性膀胱癌に対するGlypican-1を標的とした抗体薬物複合体による新規治療薬開発

- 清水 和旗¹、世良田 聡²、鈴木 悠地^{2,3}、仲 哲治^{2,3}
¹岩手医科大学医学部
²岩手医科大学医歯薬総合研究所分子病態解析部門
³岩手医科大学医学部内科学講座リウマチ・膠原病・アレルギー内科

頭頸部扁平上皮癌に対するGlypican-1を標的とする抗体薬物複合体の効果の検証

- 加藤 琉威¹、世良田 聡²、山下 将司¹、横山 春彦¹、鈴木 悠地^{2,3}、仲 哲治^{2,3}
¹岩手医科大学 医学部
²岩手医科大学 医歯薬総合研究所 分子病態解析部門
³岩手医科大学医学部内科学講座リウマチ・膠原病・アレルギー内科

がんスフェロイドを用いた抗体薬物複合体 (ADC) 感受性試験の開発

- 竹村 幸敏
京ダイアグノスティクス株式会社

より高い光反応効率を有する新規光免疫療法薬剤の開発

- 後藤 悠人、中島 孝平、小川 美香子
北海道大学大学院 薬学研究院

ASP-1929を用いた光免疫療法の婦人科悪性腫瘍における適用可能性の検討

- 山本 竜太郎¹、畑中 佳奈子²、朝野 拓史¹、
四宮 義貴²、渡利 英道¹、畑中 豊²
¹北海道大学病院産科
²北海道大学病院 先端診断技術開発センター

α 線標識薬剤²¹¹At-MABGの細胞障害性と免疫応答に関する検討

- 飯田 敬太¹、向峯 あかり²、中島 孝平³、
小川 美香子^{2,3}
¹北海道大学 薬学部
²北海道大学 化学反応創成研究拠点
³北海道大学 大学院薬学研究院

リガンド連結型光増感剤を基盤とするがん分子標的型光線力学療法の創出

- 三浦 一輝、中村 浩之
東京科学大学 総合研究院 化学生命科学研究所

インドシアニングリーン含有ハイブリッドリポソームの光線力学的療法による

トリプルネガティブ乳がん治療

- 大塚 ひなの、奥村 真樹、後藤 浩一、松本 陽子、
市原 英明
崇城大学 大学院工学研究科 応用生命科学専攻

ポスター 10

薬剤耐性・感受性

モデレーター 園下 将大 (北海道大学 遺伝子病制御研究所)

ALK陽性肺がん二次治療におけるZotizalkib、Gilteritinib、Neladalkib耐性変異の予測

- 武井 祐樹¹、土井 雄太¹、仙波 憲太郎^{1,2}
¹早稲田大学 先進理工学研究科 生命医科学専攻
²福島県立医科大学 TRセンター

IFITM3-MET相互作用がAKT経路の活性化を介してEGFR変異陽性肺癌のオシメルチニブ耐性を誘導する

- 指宿 立¹、岩間 映二¹、堤 央乃²、中西 喬之³、
田中 謙太郎⁴、岡本 勇¹
¹九州大学大学院 医学研究院 呼吸器内科学分野
²福岡東医療センター 呼吸器内科
³済生会福岡総合病院 呼吸器内科
⁴鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 呼吸器内科学分野

オキサリプラチンはKRAS変異大腸癌細胞においてKRAS/ERK/NF- κ B経路の活性化を介してEMTを促進する

- 椿 正寛¹、西田 升三²
¹徳島文理大学香川薬学部薬物治療学講座
²近畿大学薬学部

Gemcitabine耐性ヒト膵臓がんBxPC-3細胞の5-Fluorouracil感受性化機構の解析

- 小林 裕輝¹、原(住井) 遥^{1,2}、佐藤 聡¹
¹東京理科大学 薬学部 生化学・分子生物学研究室
²国立病院機構 福山医療センター 薬剤部

ヒト大腸がん細胞における核酸代謝経路の調節を介した5-Fluorouracil耐性化機構

- 佐藤 聡
東京理科大学 薬学部 生化学・分子生物学研究室

MYCシグナル伝達は中皮腫細胞においてTEAD阻害剤に対する耐性を付与する

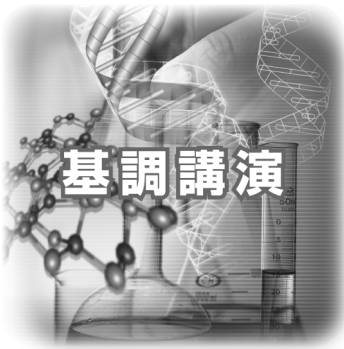
- 佐藤 龍洋、井田 梨沙、向井 智美、関戸 好孝
愛知がんセ 分子腫瘍

メチル化によるSLC46A3発現低下が胃がん細胞N87のT-DM1感受性に与える影響

- 山岡 利光、鶴谷 純司
昭和医科大学 先端がん治療研究所

MNK阻害剤/HDAC阻害剤併用によるオートファジー制御型がん治療の新戦略

- 外村 奈夕、永井 夏鈴、尾崎 恵一
同志社女子大学 薬学部 病態分子制御学



基調講演 変革するがん研究・がん創薬

モデレーター 田中 伸哉（北海道大学大学院医学研究院 腫瘍病理学教室）
演者 間野 博行（国立がん研究センター研究所）

第29回学術集会の基調講演は、国立がん研究センター理事長の間野博行先生にご登壇いただきました。

間野先生は、1984年に東京大学医学部医学科を卒業され、東京大学医学部附属病院において内科研修医を、1985年には自治医科大学附属病院血液内科にて研修医をされ、1986年に東京大学医学部第三内科に入局されています。1989年には米国テネシー州St. Jude小児科研究病院生化学部門に客員研究員として留学、1991年には東京大学医学部第三内科にて文部教官助手に就任、その後1993年、自治医科大学医学部分子生物学講座講師、1995年助教授、2000年には自治医科大学ゲノム機能研究部助教授、2001年には同教授に就任されています。その後2009年には東京大学大学院医学系研究科ゲノム医学講座特任教授、2013年に東京大学大学院医学系研究科生化学・分子生物学講座細胞情報学分野教授を歴任されています。2016年からは、国立がん研究センター理事・研究所長、2018年に国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター長、2023年国立がん研究センターがん対策研究所副所長、国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター長補佐、そして2025年4月から国立がん研究センター理事長にご就任されています。

間野先生は、2007年に、肺がん患者の気管支内視鏡生検検体から発現遺伝子ライブラリーを構築して3T3細胞にトランスフェクションを行い新規融合遺伝子EML4::ALKを発見されました（Nature, 488, 561-566, 2007）。また融合遺伝子陽性患者に対してALK阻害剤を投与することで

癌が消失することを初めて実証され、世界のがんゲノム医療の道筋をつけられました。その後、次世代シーケンサーの発展とともにがん遺伝子パネル検査が進歩する中、我が国の現ゲノム医療の開発にご尽力されました。2019年からは保険収載の下、包括的がんゲノムプロファイリング検査が実施されていますが、がん中核拠点病院を中心として、がんゲノム情報管理センター（C-CAT）に一元管理されたがんゲノム医療の仕組みを構築されています。また、2025年の3月までは、日本癌学会理事長として我が国のがん研究の先頭に立たれてきました。

基調講演において、間野先生は創薬エコシステムの構築をあらためて強調され、我が国で創薬開発を目指す仕組みについて概要を示されました。その上で、long-readシーケンスの有用性により従来のTCGA解析による胃がんの分類が一部書き換えられることを、具体的な遺伝子名を挙げて、発現亢進メカニズムとともにご呈示いただきました。また、空間解析の重要性については、従来知られている透析患者に生じる多発嚢胞腎とそこから生じる腎細胞がんの発生メカニズムについて、前癌病変の性状とクローン進化の観点から、これまででない詳細な発生起源とがんの進展について最新のデータをご呈示いただきました。また、個々の患者で確認される多数の遺伝子変異の意義をハイスループットで解析する技術MANO（mixed-all-nominated-mutants-in-one method）法を2017年に開発され（Kohsaka, et al. Sci. Transl. Med., 2017）、現在FGFR融合遺伝子陽性腫瘍に対する治験薬の評価

ステップに取り入れられ、実臨床に機能していることをご教示いただきました（図1）。

また、国立がん研究センターでは患者の抗がん薬の効果を予測できる手法として、患者腫瘍移植モデル（PDXモデル）が構築され、J-PDXとして機能していることをご呈示いただきました。PDXモデルは免疫不全マウス（マウスの免疫力を強く抑え、拒絶反応が起きにくいマウス）に患者さんの腫瘍組織をそのまま移植する手法で、マウスの生体内では腫瘍は三次元的に増殖することができるため、シャーレの中で培養する場合に比べて、患者さんの体内での腫瘍増殖に似た状況となります。PDXモデルでは、作製された腫瘍の組織構造が患者さんの腫瘍の組織構造と近似しており、腫瘍の不均一性が保たれ、さらに遺伝子異常が維持されるという特性が報告されています。また、患者さんの抗がん薬の効果とPDXでの抗がん薬の投与結果が高い一致率を示すという報告もあり、より患者さんでの有効性を予測できるモデルとして注目されています。J-PDXは、日本における抗がん薬の開発を促進し、より迅速により有効性が高い抗がん薬を患者へ届けるため樹立・集積している日本人がん患者腫瘍移植モデルであり、現在657例が登録されており、研究者が自由に使うことができることをご呈示いただきました。

最後に、スプライシングを制御する薬剤の有用性とその分子メカニズムについて、特にスプライシングによって特定の遺伝子群が制御されることについて最新の知見をご紹介いただき、臨床応用を目指し治験が開始されている旨ご呈示いただきました。

以上、がん研究、がん創薬の分野に急速に導入される最先端技術とそれらを利用した研究・創薬の最新の状況について、未発表のデータの提示を含めてご教授いただき、未来のがん研究、がん医療の方向性を示す、大変有意義でambitiousな御講演をいただきました。

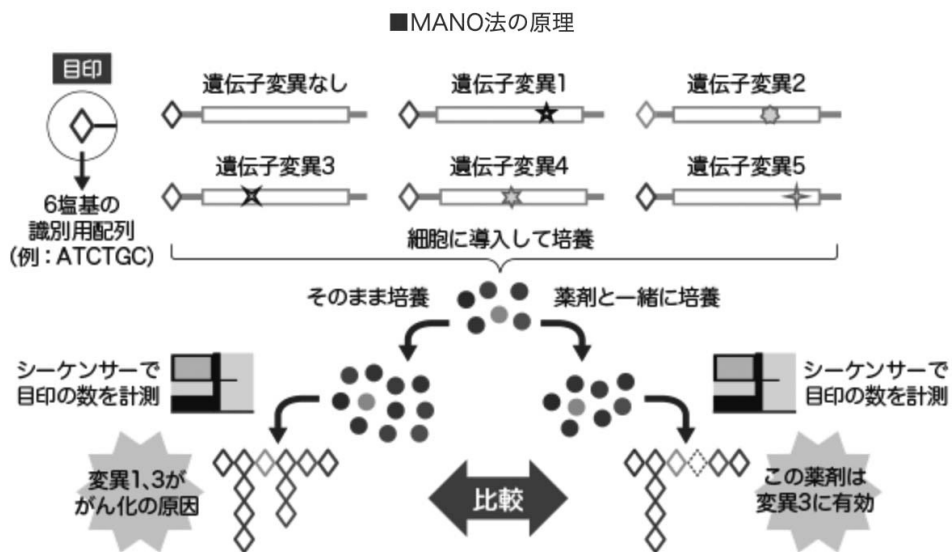


図1 MANO法の原理（AMEDのホームページの研究事業成果報告より）



特別講演 がん組織の空間情報の多様性とその解釈

モデレーター 後藤 典子（金沢大学がん進展制御研究所）

演者 石川 俊平（東京大学大学院医学系研究科 衛生学分野・
国立がん研究センター 先端医療開発センター
臨床腫瘍病理分野）

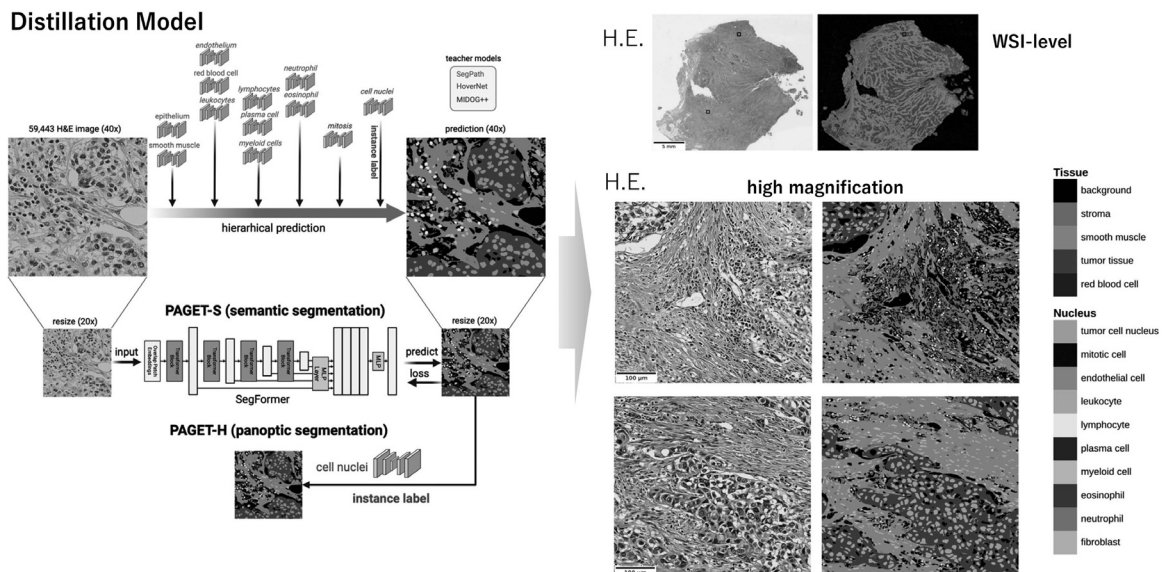
石川俊平先生は、2000年に東京大学医学部をご卒業後、同大学大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学専攻の博士課程を修了され、病理学の研鑽を積まれました。その後、東京大学先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス分野においてゲノム研究のエキスパートとしてご活躍され、2013年には東京医科歯科大学 難治疾患研究所 ゲノム病理学分野の教授に就任。2018年より現職の東京大学教授を務められ、2022年からは国立がんセンターの分野長も兼任されています。

病理学は長い歴史の中で世界中の専門家によって体系化され、疾患の分類や診断に不可欠な、極めて奥深い学問です。一枚のプレパラートに載せられた病理組織から疾患を診断するに

は、長年の修練と芸術的なセンスが求められます。近年、この病理学の分野に人工知能（Artificial Intelligence: AI）が導入され、大きな変革が起ころうとしています。石川先生は、この変革の最前線に立ち、数々の革新的な成果を世界に発信されています。

ご講演では、まず膀胱がん120症例のHE染色画像をAIに学習させ、画像情報を数値化することで、新たなサブタイプの同定が可能であることを示されました。さらに、HE染色画像と、腫瘍細胞・免疫細胞・間質細胞など多様な細胞種に対する免疫染色画像を組み合わせ、多数のトレーニングデータとしてAIに学習させることで、HE画像のみから14種類程度の細胞種を高精度に推定できることが明らかにされました。

AI-pipeline to Infer Biological Elements from H.E. Images

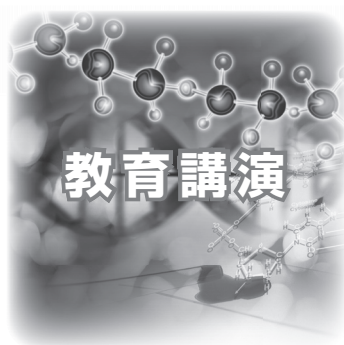


Komura D, Ishikawa S et al. <https://arxiv.org/abs/2501.02909>

また、胃がん3000症例のHE画像をAIに学習させることで、既存のWHO分類に基づく“papillary” “tubular” “mucinous”などの組織学的形態学的サブタイプを、HE画像から正確に分類できる能力が実現されました。加えて、こうした形態の多様性が症例間で連続的に存在することが示されました。この連続的な多様性の空間に、AIアルゴリズムを用いて、微小環境を構成する各細胞種の分布を投影したところ、それぞれの細胞種が特徴的な分布を示すことが明らかとなりました。さらに、ROHA、CDH1、ARID1A、ERBB2、CCNE1、APCなどのゲノム変異情報も同じ空間に投影可能であり、変異ごとに特異的な分布パターンがあることも示されました。

最後に、空間ゲノミクスアッセイの結果から、各症例の病理切片上において、腫瘍細胞とその微小環境を構成する細胞が不均一な分布を示すことが可視化されました。これらの知見により、HE染色された病理切片から、AIを活用することで、良悪性の判定にとどまらず、サブタイプの分類、微小環境の構成、さらにはゲノム変異の空間分布まで推定可能であることが実証されました。

今後、病理学がどのように進化していくのかを示す、非常にエキサイティングで刺激的なご講演でした。石川先生、このたびは特別講演として貴重なお話を賜り、誠にありがとうございました。今後ますますのご活躍を心よりお祈り申し上げます。



教育講演 1 がん光免疫療法最前線

モデレーター 矢野 聖二（金沢大学医薬保健研究域医学系呼吸器内科学）

演者 小川美香子（北海道大学大学院薬学研究院）

近年、がん治療の新たな選択肢として注目されている「がん光免疫療法」。その最前線の研究と臨床応用について、北海道大学大学院薬学研究院の小川美香子先生が講演された。本治療は、光反応性色素IR700をがん細胞表面の膜抗原に結合する抗体に連結させ、近赤外線レーザーを照射することでがん細胞を選択的に破壊するという新しいアプローチである。2020年には、抗EGFR抗体セツキシマブにIR700を結合させた「セツキシマブ サロタロカンナトリウム（商品名アキシャルックス）」が、「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」を対象に条件付き

で承認された。

小川先生の講演では、もともとはイメージング用に開発された光反応性色素を治療応用へと展開した経緯が、印象的な動画を交えて紹介された。光を照射されたがん細胞が急激に膨張し、死滅する様子は、その直接的かつ選択的な細胞障害作用を如実に示すものであった。（図1）また、レーザー照射によって細胞膜に孔が形成されることが治療効果のメカニズムとされており、これを原子間力顕微鏡（AFM）で捉えた映像（図2）も示され、分子レベルでの作用機序が明快に解説された。

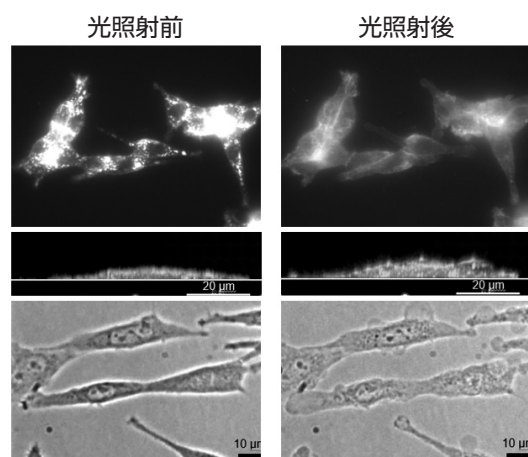


図1 光反応性色素処理したがん細胞のレーザー照射による変化

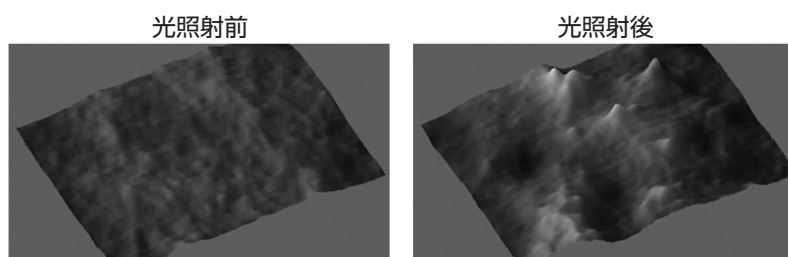
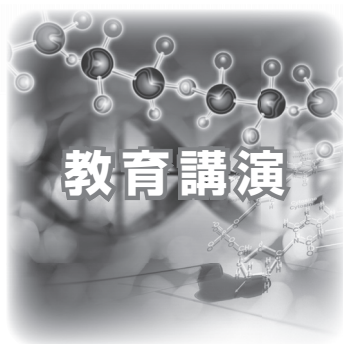


図2 光反応性色素処理したがん細胞のレーザー照射による細胞膜変化の原子間力顕微鏡像

さらに、IR700が結合した抗体ががん細胞膜に結合し細胞内へ取り込まれる過程や、比較的低エネルギーのレーザー照射では、薬剤が膜上に存在する状態のほうが細胞障害性が高いことなど、光免疫療法特有の薬理学的特性についても詳細に説明された。また、標的抗原としてはがん細胞に高発現しているものが望ましいことから、今後の標的抗体の選択にも戦略が求められる。

現在の課題として、深部腫瘍に対する治療には複数の針を用いたレーザー照射が必要となり、患者への侵襲が避けられない点がある。これに対し、小川先生の研究室では、非侵襲的・低侵襲的な照射法の開発を目指した研究も進行中である。

講演の最後には、今後さらなる抗体の種類を開発・応用することで、適応疾患の拡大が期待されることが述べられ、がん光免疫療法の今後の進展に大きな期待が寄せられた。



教育講演 2

ベンチャーエコシステムの利用

モデレーター 秋永 士朗 (NANO MRNA株式会社)

演者 大堀 誠 (東京大学協創プラットフォーム開発株式会社 (東大IPC)) 合成生物学研究チーム)

本学会ではアカデミア発創薬シーズの実装化について、産学連携に関するワーキンググループ活動等を通じて取り組みを進めており、本年1月には第二回シーズ・ニーズショップ（実行委員長・川田学先生（公益財団法人微生物化学研究会））、本学会ではシンポジウム4産学連携シンポジウム“研究シーズ・マッチアップ札幌ラウンド”が開催され、ベンチャー起業についても関心が高まっている。そこで教育講演では東大IPCの大堀誠先生を講師にお招きして、「Venture Ecosystemとがん創薬」のタイトルでご講演頂いた。大堀先生はアステラス製薬で低分子、核酸薬、抗体薬等の複数の化合物を臨床段階へと進め、Astellas Venture Management LLCにおいて欧米を中心にスタートアップ投資・会社設立をリードされた。その後東大のVCである東大IPCに転籍されて、数々のスタートアップ設立と投資に関与され、現在同社のライフサイエンス分野最高投資責任者（CIO）を務める気鋭のベンチャーキャピタリストである。

2024年にFDA承認された低分子34剤中28剤が中小規模のバイオテック企業由来であり、バイオロジクスに関しても16剤中8剤がバイオテック企業由来であり、年々バイオテック企業の貢献が高まっている。がんの創薬に関しても、革新的な医薬モダリティーの登場により、専門性の深化と創薬工程の複雑化が進み、大手製薬企業の研究所でも費用・専門性・リスクをカバーしきれず、創薬の早期段階でのスタートアップ企業の重要性が年々高まっており、大手製薬企業

では扱いにくいリスクを引き受ける存在となっている。ビジネスモデルについては上市・販売に至る前から、M&A、IPO、ライセンスアウト（「ディール」）によってスタートアップ企業や投資家が比較的早期にコスト回収、収益を得るモデルが定着しており、大手製薬企業を含めたステークホルダー間でリスク分散が図られる仕組みになっている。

スタートアップによる創薬を支えるベンチャーエコシステムの構成要素として、技術の源泉はアカデミア或いは企業の研究所に多くあり、資金と経営ノウハウの提供はVCおよび財務リターン重視のCVCが担い、共同開発および出口戦略に関しては大企業および戦略リターン重視のCVCが担う。同時に政府機関からの助成金も一つの重要な要素となる。投資家から見た創薬スタートアップの成功要因として（図1）、1) 創薬テーマや基盤技術の独自性・優位性、2) 市場性・技術トレンドの認識、3) チームの経験と信頼性（科学・経営の両面）、4) 実現可能なPoCプラン5) 明確な財務・Exitシナリオ、6) 良質なカルチャーとビジネスリテラシー、プラクティスなどがあり、どれが欠けても成功は難しくなる。一方で、良くある失敗例としては、1) ニーズの乏しいターゲット選定、2) 非現実的なマイルストーン・バリュエーション、3) 特定の研究者・創業者に対する過剰な権威主義（本質的な経営リーダーの不在を招き、プログラム中止判断・企業シャットダウンの遅れを招く）、4) 資金調達スキームの不整合・欠落などが挙げられる。

VCが果たす役割としては、1) 出資、2) 技術・法務・ビジネス精査と欠点の改善、3) 経営サポート、4) 海外展開を含むより幅広い提携機会の提供などであり、VCに集積した情報はスタートアップ運営の不要なリスクを低減することが出来る。投資を受けるアカデミア・企業研究者にとってはVCとの対話が重要であり、VCはアカデミア・企業研究者の起業のアイデアを常に求めており、対話を起点としお互いに見えないものを教え合い、議論し高め合うことが理想的である。その結果として投資に至らないケースも多いことを理解することが重要であり、まずはノンコン情報を用いて距離感を確認しながら、慎重に相手の立場を理解することから始めるのが一般的である。

今回の教育講演を通じて、アカデミア（或いは企業）スピノフによるスタートアップ起業が進み、新規がん分子標的薬剤の産学連携での研究開発が更に活性化することを念じて筆を置きたい。

投資家（VCなど）から見た創薬スタートアップの成功要因

- 創薬テーマや基盤技術の独自性・優位性（治験やマーケティングを支える情報面での信頼性の有無、患者のメリットにつながる差別化点を有する、など）
- 市場性・技術トレンドの認識
- チームの経験と信頼性（科学・経営の両面）
- 実現可能なPoCプラン
- 明確な財務・Exitシナリオ
- 良質なカルチャーとビジネスリテラシー、プラクティス

図1



Year in Review 1 細胞老化とがん～セノリティクスとセノモルフィクス～

モデレーター 清宮 啓之（公益財団法人がん研究会
がん化学療法センター分子生物治療研究部）
演 者 大谷 直子（大阪公立大学大学院 医学研究科 病態生理学）

細胞老化は元来、がん抑制機構の一つとして認知されてきたが、その後SASP (senescence-associated secretory phenotype) 因子の分泌などを介してがん促進的な役割も担うことが明らかにされ、2022年には“hallmarks of cancer”の構成要素に加えられた。近年は老化細胞を選択的に殺傷するセノリティクス、SASP因子を遮断するセノモルフィクスを、アンチエイジングのみならずがんの治療にも役立てようとする動きがある。本セッションでは、細胞老化研究のトップランナーである大阪公立大学大学院の大谷直子博士に登壇いただき、基本コンセプトから最近のトピックスまでを分かりやすく概説いただいた。

細胞老化はDNA損傷によって引き起こされ、がん抑制機構として機能する。p16は細胞老化の実行因子であるばかりでなくマーカーとしても有用であり、大谷博士らは同遺伝子座にホタルシフェラーゼ遺伝子をノックインした組換え染色体を導入したトランスジェニックマウスを作出、老化細胞は個体老化とともに蓄積することを実証した。老化細胞はSASP因子を分泌することで組織の修復や免疫細胞の活性化を促す反面、慢性炎症や発がんの要因にもなる。組織幹細胞が老化すると組織のリニューアルができなくなるため、個体が老化すると考えられている。注意すべきこととして、細胞老化のマーカーは多様であり、老化細胞を検出する際に汎用されるSA-β-ガラクトシダーゼアッセイのみでは不十分である。2024年には国際細胞老化学会

(ICSA) および細胞老化ネットワーク (SenNet) により新しいガイドラインおよび提言が発表され、統一された基準の下に細胞老化の評価が進められるようになりつつある。

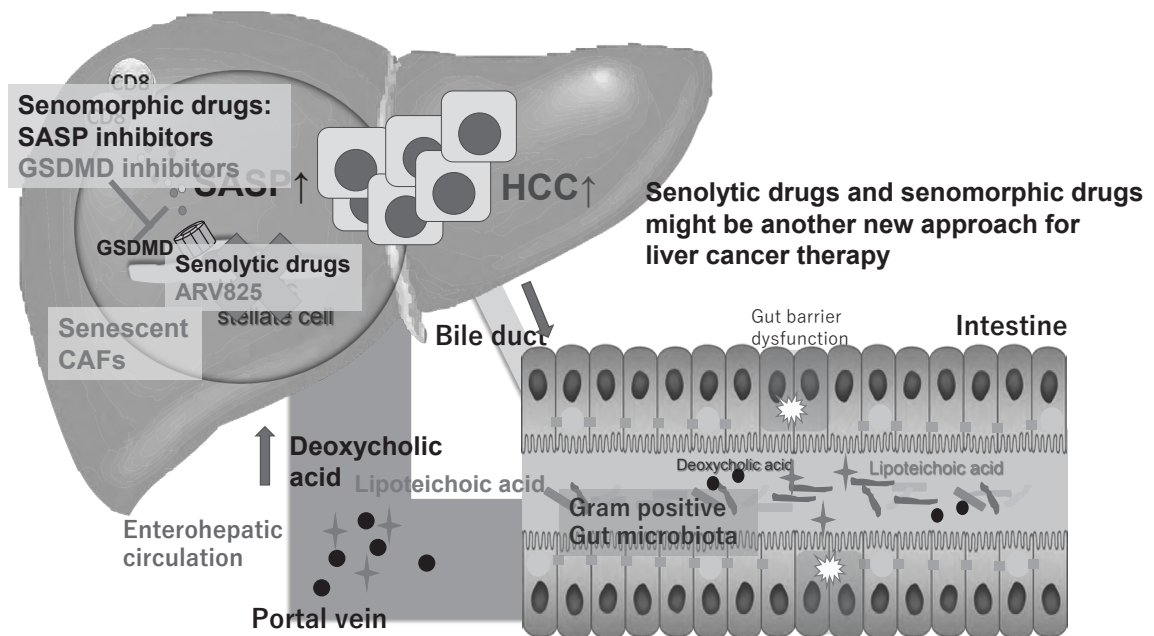
近年、アンチエイジングの手法として注目されているのが、セノセラピー (セノリティクス+セノモルフィクス) である。セノセラピーは老化細胞を標的とした新たながん治療法としても期待されており、*Nat Rev Drug Discov*誌の本年1月号にも総説が掲載されている (PMID: 39548312)。これらのトレンドの端緒となったのは、p16陽性老化細胞の除去が加齢疾患の発症を遅延させるという2011年のNature論文 (PMID: 22048312) であるが、p16陽性老化細胞は健康維持にも必要であり、その除去は逆に健康寿命を短縮させるといった矛盾する報告も複数なされ、各モデルマウスの潜在的問題点も含めた論争が続いている。

セノリティクスの具体的手法としては、SCAP (senescent cell anti-apoptotic pathway) が老化細胞のアポトーシス抵抗性に関与することを踏まえ、これを標的としたダサチニブ、ケルセチン、この二者の併用、BH3模倣剤、BET阻害剤などが挙げられる。さらに、老化細胞を攻撃するCAR-T細胞の開発も進められている。がん治療のためのセノリティクスとしては、がん細胞を老化させ、これをセノリシスさせる“one-two punch”アプローチと、老化したがん関連線維芽細胞 (CAF) を標的とするアプローチがある。後者では、myofibroblastic CAF (myCAF) の

一部が老化CAFとして免疫抑制に寄与しており、マウスモデルにおいてこれを標的とすることで肺癌や乳がんを縮小させることができるとの報告が2024年に相次いでなされた。一方、セノモルフィック薬としては2型糖尿病の治療薬であるメトホルミンをはじめ、様々な薬剤の開発が進んでいる。大谷博士らは、腸内細菌の代謝物が肝臓に移行してがん促進的な微小環境を形成することを発見しており (*Science Immunol*, 2022)、セノリティック薬としてのBET阻害剤やセノモルフィック薬としてのGSDMD阻害剤ががん治療に応用できる可能性を提唱している (図参照)。

以上のように、細胞老化を標的としたがん治療の研究開発は、臨床試験に進んでいるものも含めてめまぐるしく進展しており、それぞれのアプローチの妥当性や臨床的位置づけ、個別化医療への発展可能性も含めて目が離せない状況である。これらのトレンドを平易かつ要領よく概説いただいた大谷博士に謝意を述べたい。

Senotherapy targeting hepatic stellate cells in liver tumor microenvironment





Year in Review 2

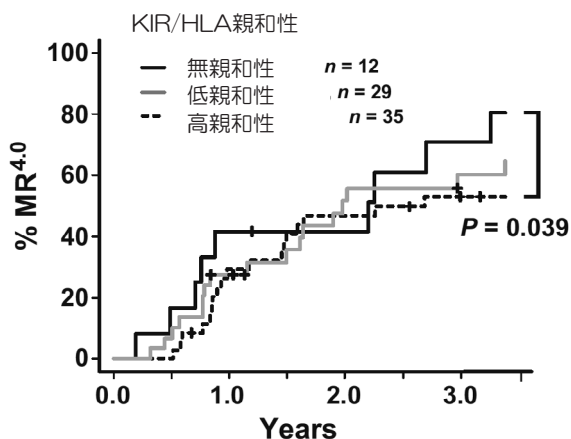
慢性骨髄性白血病における無治療寛解維持と免疫環境

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

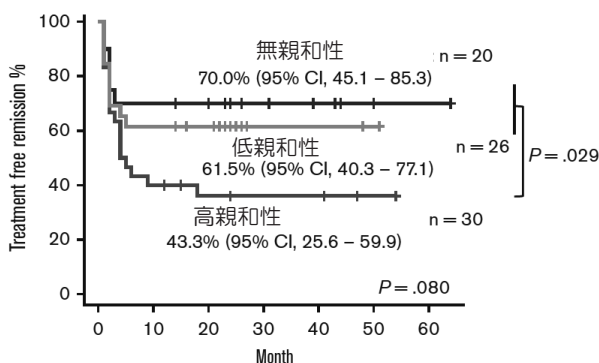
演者 嬉野 博志 (佐賀大学医学部 創薬科学共同研究講座)

本セッションでは、佐賀大学医学部・嬉野博志先生より、「慢性骨髄性白血病 (CML) における無治療寛解維持 (TFR: treatment-free remission) と免疫環境」に関する最新の知見をご講演いただいた。CMLはチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) の登場により、かつては予後不良とされていた疾患から、長期生存、さらにはTKI中止後の寛解維持を目指す「機能的治癒」が現実のものとなり、現在では重要な治療目標の一つとなっている。講演では、TFRを達成・維持する上での重要な要素として、患者の免疫環境、特にNK細胞免疫の役割に焦点が当てられた。中でも、NK細胞の制御分子であるKIR (killer immunoglobulin-like receptor) とそのリガンドであるHLAとの会合親和性とCMLの予後との関連について、次世代シーケンシング (NGS) を用いたアレルレベルでの詳細な解析が行われた。KIRとHLAの会合親和性の遺伝的違いがNK

細胞の細胞傷害能を規定し、TKIの治療効果およびTFR達成に影響を与えることが明らかとなった。特に再発リスクの低い群では、KIR/HLAの会合親和性が低く、それによりNK細胞の活性が高まり、CML細胞の排除に有利に働くことが示され、いわゆる“missing-self理論”に基づくメカニズムが支持された。さらに、IFN- α による免疫調節の意義についても紹介された。再発リスクの高いKIR/HLA高親和性群では、NK細胞の教育 (エデュケーション) が進んでいると考えられ、IFN- α による免疫刺激に対してより反応性が高い可能性がある。実際、これらの患者群ではIFN- α 投与によりNK細胞の増加が確認され、高率にTFRが達成されており、免疫状態に応じた個別化治療の重要性が示唆された。また、T細胞に関しては、TCRレパトア解析を通じて、TFR達成症例と再発症例の間でクローンの多様性や特異性について紹介された。加えて、抗腫



Ureshino et al. Cancer Immunol Res. 2018



Ureshino et al. BLOOD neoplasia. 2024

瘍T細胞の標的となりうるペプチドモチーフ（TREM）の探索も進められており、一部の候補が挙げられたものの、現時点では確定的な結論には至っておらず、今後のさらなる解析が期待される。

本講演は、TFRという臨床的に意義深いテーマに対して、免疫遺伝学と細胞免疫学を融合した先進的な研究成果に基づき、多角的かつ実践的なアプローチを提示するものであり、CML治療の新たな地平を拓く極めて示唆に富んだ内容であった。



Year in Review 3

免疫チェックポイント分子によるT細胞制御機構の解明

モデレーター 片桐 豊雅 (医薬基盤・健康・栄養研究所 医薬基盤研究所)

演者 岡崎 拓 (東京大学定量生命科学研究所)

Year in Review 3では、免疫チェックポイント研究の第一人者であり、徳島大学に同じく所属していた頃から懇意にお付き合いさせていただいている東京大学定量生命科学研究所の岡崎拓教授に「免疫チェックポイント分子によるT細胞制御機構の解明」というタイトルにてご講演いただきました。

ご講演の内容としては、活性化T細胞の細胞表面上に発現する免疫補助受容体PD-1 (programmed cell death 1) の真の機能である免疫抑制性の機能を突きとめたこと、PD-1、CTLA-4およびLAG-3といった様々な免疫補助受容体がT細胞の活性化を厳密に制御していること、さらに、現在上市されている免疫チェックポイント阻害剤の開発経緯やその課題についてご紹介いただいた。

2018年のノーベル生理学医学賞受賞者である本庶佑博士の研究室にて、PD-1遺伝子は、T細胞におけるプログラム細胞死に関連して発現誘導される遺伝子として同定されたが、強制発現させただけではプログラム細胞死を誘導できず、その機能は長く不明であった。しかし、その後のPD-1欠損マウスの解析により、加齢により自己免疫疾患を自然発症することが判明し、これをきっかけに、PD-1がT細胞の免疫応答制御において重要な役割を担うことが明らかとなった。がん組織内では、PD-1がT細胞の応答を抑制しており、PD-1の抑制解除により、T細胞が活性化し、がん細胞を攻撃することが可能になることが示された。並行して行われた米国Genetics Institute社などと進めていたPD-1のリガンド探索研究によりPD-L1およびPD-L2が同定され、これ

らの成果に基づいてPD-1阻害剤が開発された。その後、2014年にメラノーマに対する治療薬として世界に先駆けて本邦において認可された。

PD-1・PD-L1阻害剤やCTL-4阻害剤は劇的な効果を示したが、これまでCTLA-4はT細胞の活性化の段階で、PD-1はがん組織や自己組織を攻撃する段階で主に機能すると思われていたものの、実際に、T細胞の詳細な活性制御機構は不明な点が多く残っていた。岡崎教授らは、抗原提示細胞の表面上でCD80がPD-L1と隣接して「シス結合」することがT細胞の活性化に重要であることを明らかにした。このシス結合により、PD-1がそのリガンドであるPD-L1と結合することができなくなり、PD-1依存性の抑制シグナルが回避され、T細胞が活性される。さらに、岡崎教授らは、PD-L1とCD80のシス結合を解離させることができるCD80抗体を開発した。この抗体投与により、PD-L1とCD80のシス結合によるPD-1の機能制限を解除でき、自己反応性T細胞を抑制することで、自己免疫疾患に治療効果を示すことが明らかとなった。この発見は、がん免疫療法や新規ワクチン開発への応用にもつながるものである。

続いて、T細胞の活性化に重要な役割を担うもう1つの免疫補助受容体LAG-3の抑制性機能についても紹介していただいた。当初、LAG-3はCD4よりも高い親和性にてMHCクラスII分子と競合的に結合することで、T細胞の活性化を抑制すると考えられていたが、その詳細なメカニズムは不明であった。岡崎教授らは、T細胞にて発現するLAG-3が抗原提示細胞において発現するペプチド-MHCクラスII分子複合体に構造依存的に結合

することによって、抑制対象となるヘルパーT細胞を選別することを明らかにした。この発見も、今後LAG-3を標的としたがん免疫療法や新規ワクチン開発につながるものである。

以上、岡崎教授より、現在の免疫チェックポイント阻害剤の持つ可能性および課題について詳細に説明していただいた。がん領域におけるPD-1およびCTLA-4阻害剤の開発の成功を機に、多くの免疫チェックポイントを標的とした新規がん治療薬の開発が進められているが、当初期待されていたほどの成果を生んでいないのが現実である。その理由の一つとして、標的分子の機能解明が不十分なまま、阻害剤の開発が進められていることも挙げられるかもしれない。今回の岡崎教授の講演を拝聴し、免疫補助受容体分子群のT細胞制御機構は非常に複雑であることを実感した。今後この領域におけるさらなる基礎研究の進展と、それに基づいた臨床研究の発展を期待している。



Year in Review 4 核酸医薬・mRNA医薬品

モデレーター 田原 栄俊 (広島大学 大学院 医系科学研究科)

演者 秋永 士朗 (NANO MRNA 株式会社)

Year in Review 4では、秋永士朗先生に、mRNA医薬の基礎からがん治療への最新応用までを体系的に解説して頂いた。mRNA技術はCOVID-19ワクチン開発により急速に進展し、ウイルス配列公表から1年以内に新規ワクチンが上市されるなど、創薬モダリティとして確立された。今後のパンデミック対応にも有望な技術である。

mRNA医薬はワクチンと治療薬で設計要件が大きく異なる。治療薬開発には、免疫原性低減、精製法・製造法の改良、組織指向性の向上が重要である。mRNAの構造設計では、ヌクレオチド修飾（特にUridine修飾）が臨床成績に大きく影響し、COVID-19ワクチンの成功要因となった。さらに、Self-amplifying RNA (saRNA) やCircular RNAなど次世代技術も登場し、低用量で高い効果や安定性が期待されている。

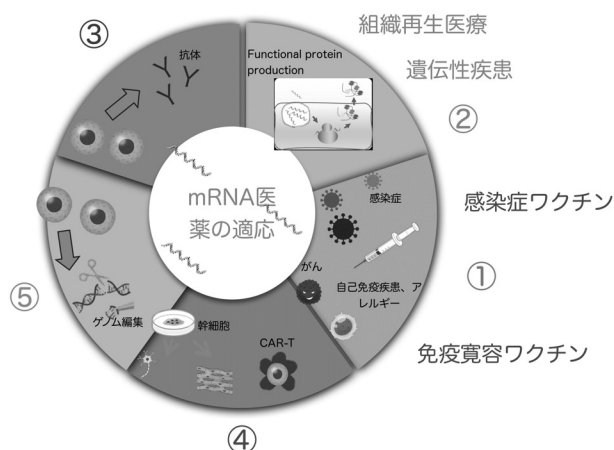
mRNA医薬の送達には脂質ナノ粒子 (LNP) が不可欠であり、標的細胞への効率的なデリバリーを実現している。LNPは肝臓指向性が強いが、配合バランスやDDS技術の進化により、がんなど他組織への応用も進んでいる。

2024年時点で、mRNAを用いたがん治療薬は36品目以上が開発中であり、臨床試験は120件以上にのぼる。主に固形がんを対象としたmRNAワクチンが多く、ModernaやBioNTech以外にも多くのバイオベンチャーが参入している。

がん治療への応用では、個別化ネオ抗原ワクチン (ModernaのmRNA-4157/Keytruda併用など) がメラノーマや非小細胞肺癌んで有効性を示し、Phase III試験が進行中である。BioNTechはGenentechと協業し、膵臓がんや大腸がんて個別化ワクチンの臨床試験を展開している。さらに、既知抗原を用いたOff-the-shelf型ワクチンも転移性がんて高い奏効率を示している。

mRNA医薬：広範な展開 – がん治療薬としての可能性 –

- ① がんワクチン (p.17 - 28)
- ② 免疫/サイトカイン療法 (p.29 - 34)
- ③ mRNAエンコード抗体 (p.35 - 44)
- ④ CAR-T/NK/monocyte (p.45 - 51)
- ⑤ ゲノム編集・その他 (p.50 - 55)



mRNA技術は抗体医薬やCAR-T療法にも応用されており、mRNAで抗体やCARをコードし、体内で発現させる新規治療法が開発中である。特にin vivo CAR-Tは製造の簡便さや安全性から注目されており、Capstan TherapeuticsやOrna Therapeuticsなどが臨床試験を開始している。Circular RNAを用いた技術も登場し、今後の展開が期待される。

まとめとして、mRNA医薬は個別化がんワクチン、抗体医薬、in vivo CAR-T、ゲノム編集など多様な領域で急速に進化しており、今後2~3年で実臨床への導入が期待される。一方で、全身投与型サイトカイン療法などは技術的課題も残っており、さらなる研究開発が必要である。日本においても、独自のDDS技術の開発も進んでおり期待が持たれている。mRNA医薬はがん治療の新たな選択肢として、今後の医療に大きな変革をもたらす可能性が高い。



Technology Seminar 1 二重特異性抗体

モデレーター 川田 学 (公益財団法人微生物化学研究会
微生物化学研究所 第1生物活性研究部)

演者 三田村圭祐 (協和キリン株式会社)

二重特異性抗体 (バイスペシフィック抗体: バイスぺ抗体) は従来のモノクローナル抗体 (モノクロ抗体) では実現が困難だった薬効メカニズムを発揮できるため、がん治療薬として期待されている。本講演では、バイスぺ抗体医薬品の製造面の課題とそれを解決する技術、臨床で検証中のがん治療戦略、及び新しい薬剤の一例としてがん抗原依存的に鉄枯渇を誘導するバイスぺ抗体について、三田村圭祐先生 (協和キリン株式会社) にご講演を依頼した。

バイスぺ抗体は二種類の抗原結合部位を有するため、モノクローナル抗体と比べて品質の高い医薬品を製造することが難しい。製造過程で重鎖可変領域 (VH) と軽鎖可変領域 (VL) を二種類ず

つ発現する細胞を用いるため、想定とは異なる VH と VL の組み合わせの副産物が生じる。一般的に抗体の特異性は VH と VL の組み合わせで決まるため、副産物は特異性を失う場合がある。VH と VL の組み違いを回避するため、一方の VH と VL の位置を入れ替える方法や、定常領域ドメインである CH1 と CL に電荷を持つアミノ酸改変を入れる方法が報告されている。また、二種類の可変領域に同じ VL を使い、VH の違いだけで特異性を持たせることで改変を必要としない方法もある。協和キリンでは、二つの抗体に共通の VL を使用することで組み違いのリスクがない独自のバイスぺ抗体技術 REGULGENT™ を開発した。

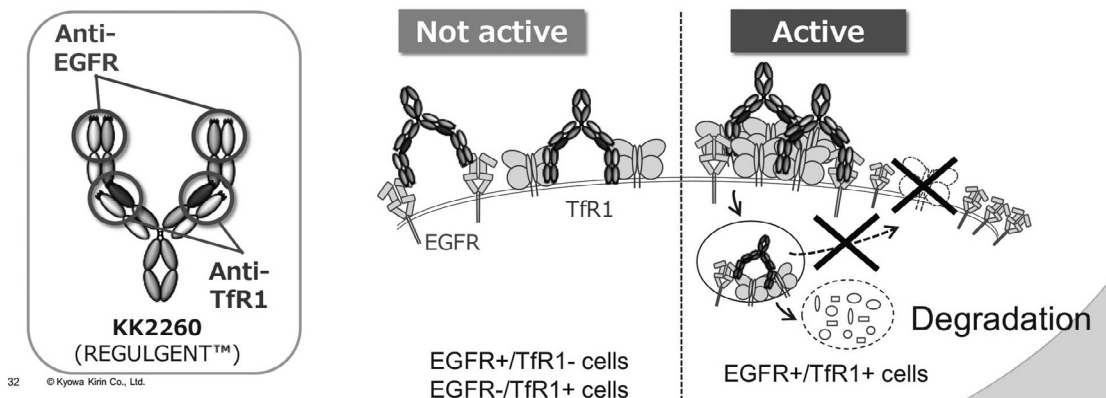
DO NOT POST / NO PHOTO

KYOWA KIRIN

KK2260 : 抗EGFR-TfR1バイスペシフィック抗体のコンセプト

全身性の副作用の回避 = 標的抗原依存的な鉄枯渇を実現するために

- TfR1のみ・EGFRのみに結合した場合は中和活性を示さない
- TfR1とEGFRを架橋することでTfR1をライソソームに誘導し、TfR1の分解を促す



これまでに複数のバイスぺ抗体医薬品ががん治療薬として承認されているが、臨床で有効性が証明された作用機序は少なく、がん細胞と免疫細胞を架橋して抗がん作用を発揮するT cell engagerが主流である。近年はT cell engager以外の作用機序の薬剤も承認されており、様々なコンセプトの薬剤が臨床で検証されている。協和キリンが開発中のKK2260はREGULGENT™を適用したバイスぺ抗体であり、上皮系のがんで高発現しているEGFRと鉄の主要な取込み経路であるTfR1に結合することでEGFR依存的に鉄枯渇状態を誘導する。EGFR陽性のがん細胞に対するKK2260の増殖阻害メカニズムを解析したところ、EGFRのリン酸化は阻害しなかったが、TfR1を分解しており、がん細胞中の鉄量が減少していた。がん細胞に鉄を供給すると増殖阻害活性がなくなったことから、KK2260の薬理作用は鉄枯渇状態に起因するものと考察された。PDXを含む複数の*in vivo*モデルで高い抗腫瘍効果を示し、サル毒性試験での高い忍容性が確認されたことから、現在進行性又は転移性固形がん患者を対象とした第I相臨床試験を実施中である（NCT06248411）。

バイスぺ抗体の製造面の課題は克服されつつあり、応用範囲も広がっている。バイスぺ抗体技術をはじめとするテクノロジーとがんを制御するバイオロジー研究を掛け合わせることで、これまでにない新たなコンセプトのがん治療薬の創出が期待される。

本講演は、注目度が非常に高く、会場に入れない聴講者がいるなど大変盛況であった。



Technology Seminar 2 反応経路自動探索法を駆使した化学反応の設計と 発見：分子医薬品開発への新技術

モデレーター 永澤 秀子 (岐阜薬科大学)

演者 前田 理 (北海道大学 化学反応創成研究拠点)

学術集会2日目の午後には、北海道大学大学院理学研究院 教授であり、化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD) の拠点長を務められている前田理先生をお迎えし、Technology Seminarとしてご講演をいただきました。

前田先生は、2007年に東北大学大学院理学研究科博士課程を修了後、米国エモリー大学への留学、京都大学白眉センター特定助教などを経て、2012年より北海道大学に着任。助教、准教授を経て2018年より現職に就かれ、専門は理論化学および計算化学です。2019年には世界理論・計算化学者協会よりディラック・メダルを日本人として初めて受賞、2022年には第1回長倉三郎賞 (日本化学会) を受賞されるなど、世界的に高く評価されています。

今回の講演では、量子化学計算とコンピュータサイエンスを駆使して化学反応を創出する、革新的な研究アプローチの最前線が紹介されました。なかでも中心となるのが、前田先生が開発した人工力誘起反応 (AFIR) 法です。この手法は2010年に提案、JST戦略的創造研究推進事業 ERATO「前田化学反応創成知能プロジェクト (2019年10月~2025年3月)」の基盤技術として用いられたもので、反応経路の自動探索を実現する初期成果として、計算・実験の両面で大きな注目を集めています。結合の組み換えを伴うあらゆる反応に対し、人工的な力を加えるという操作を繰り返すことで、量子化学計算を通じて反応経路ネットワーク全体を体系的に明らかにでき、未知の反応の探索にも応用可能です (図1)。

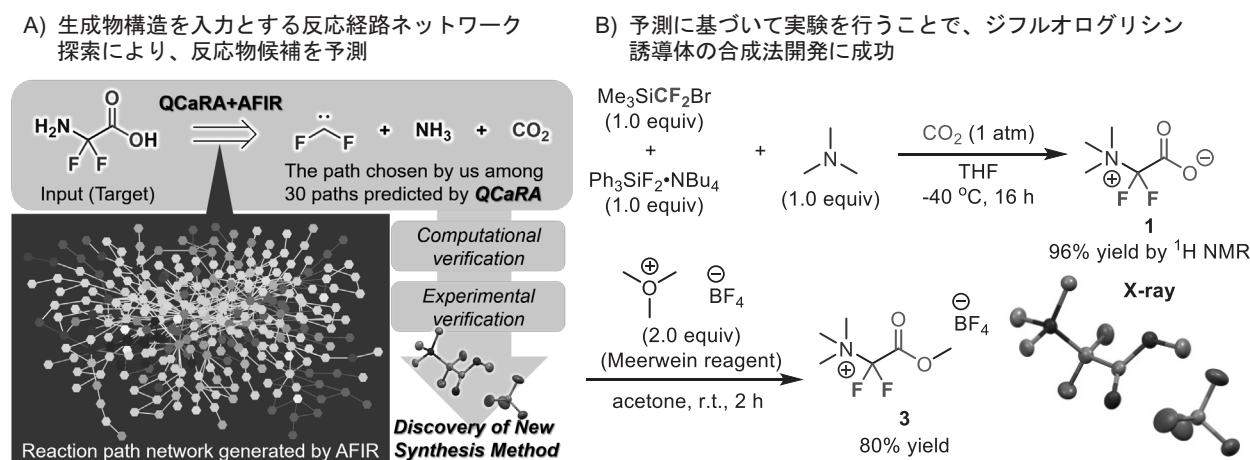


図1 量子化学計算と人工力誘起反応 (AFIR) 法に基づく量子化学的逆合成解析 (QCaRA) による合成法開発の例 (図は、CC-BYライセンスでのオープンアクセス文献[Chem. Sci. 2020, 11, 7569-7577]に基づき再構築した。)

さらに近年では、ニューラルネットワークをはじめとする機械学習技術との統合により、小分子反応に限らず、生体関連分子や複雑な反応ネットワークを含む系にも適用可能となり、より高次かつ多様な反応予測への展開が加速度的に進んでいます。従来の理論計算の枠を超えた、実用的な予測技術としての進化が期待されています。

先生が拠点長を務めるICReDD (Institute for Chemical Reaction Design and Discovery) では、世界中から精鋭が集い、計算科学・実験科学・情報科学の3分野が一体となって連携することで、化学反応の設計手法を高度化・洗練させ、真に有用な反応探索技術の創出に向けた学際的な挑戦が展開されています。一見すると非常に基礎的な研究に見えるかもしれませんが、今季の第29回学術集会の大会長を務められた田中伸哉教授がバイオマテリアル研究を通じてこのプロジェクトに参画されているように、生命科学や医学との連携、さらには臨床応用をも視野に入れた学際的なプラットフォームとしての広がりも注目されています。

本講演は、がん分子標的治療研究に携わる本学会の会員にとって、先進的な技術を学び、研究に新たな視点を得るための貴重な機会となりました。まさにTechnology Seminarの趣旨にふさわしい、大変有意義な内容でした。





Technology Seminar 3 がんゲノム検査とプレジジョンメディシン

モデレーター 豊嶋 崇徳（北海道大学大学院医学研究院 血液内科学教室）

演者 南 陽介（国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科）

本セミナーではがんプロファイリング検査の現状と展望について解説された。

固形がんパネル検査は5種類認可されているが（図1）、血液がんについても今年、造血器腫瘍遺伝子パネル（ヘムサイト）が認可された¹。初診時の検査が可能であり、診断、予後予測、治療法選択への有用性が期待される。すでに米国では初診時のパネル検査によって急性骨髄性白血病（AML）の予後が改善することが示されている²。すでにFLT3変異、IDH1変異に対する分子標的薬が認可され、MLL変異/NPM1変異に対するMenin阻害剤の開発も進んでいる。一方、加齢に伴って増加するクローン性造血の扱いや、

生殖細胞系列の異常をどう評価するのかといった問題点が指摘されている。特に血液がんにおいては、造血幹細胞移植ドナーの選定にも関わりうるセンシティブな問題である。

慢性骨髄性白血病はドライバー変異であるBCR-ABLへの依存が高く、単剤での治癒が期待される。その阻害剤はすでに数種類認可され、さらに新規開発が進んでいる。そこで薬剤選択が重要な課題となっているが、FRETバイオセンサー技術を用いた北大発効果予測モデルの開発も注目されている。

保健適用されている固形がんプロファイリング（CGP）検査

検査名	FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル	OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム	GenMineTOPがんゲノム プロファイリングシステム	FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル	Guardant360®CDx がん遺伝子パネル
対象検体	腫瘍 (FFPE)	腫瘍 (FFPE) + 正常 (末梢血)	腫瘍 (FFPE) + 正常 (末梢血)	血液検体	血液検体
必要検体量	4-5µm×10枚 (原則25mm ² 以上)	5µm×10枚 (16mm ² 以上を推奨)	10µm×8枚 (16mm ² 以上を推奨)	末梢血 17ml	末梢血 20ml
検体適格条件	腫瘍細胞率 30%以上を推奨 (最低20%以上)	腫瘍細胞率 20%以上	腫瘍細胞率 20%以上	—	—
搭載遺伝子	324	124	DNA: 737, RNA: 455	324	74
コンパニオン診断 機能のある バイオマーカー	非小細胞肺癌: EGFR (exon19del, L858R, T790M), ALK融合, ROS1融合, MET exon 14 skipping 悪性黒色腫: BRAF V600E/K 乳がん: ERBB2コピ-数異常 大腸がん: KRAS/NRAS野生型 固形がん: NTRK1/2/3融合 卵巣がん, 前立腺がん: BRCA1/2 胆道がん: FGFR2融合	胆道がん: FGFR2融合	—	非小細胞肺癌: EGFR (exon19del, L858R, T790M), ALK融合, ROS1融合, MET exon 14 skipping 固形がん: NTRK1/2/3融合 前立腺がん: BRCA1/2	非小細胞肺癌: KRAS G12C, ERBB2変異 大腸がん: ERBB2増幅 KRAS/NRAS野生型 BRAF V600E
遺伝子変異量 (TMB)	○ (CDx)	○	○	○	—
マイクロサテライト 不安定性 (MSI)	○ (CDx)	○	—	○*	○ (CDx)
生殖細胞系列の区別	—	○ 124遺伝子が対象	○ 40遺伝子が対象	—	—
留意点				* MSIは 薬事承認範囲外 (コピ-数変化, bTMBは 薬事承認範囲内に)	

図1

腫瘍細胞は腫瘍微小環境を免疫抑制的な環境とすることで増殖に有利な腫瘍微小環境を形成する。そこで次世代のプレジジョンメディシンでは、腫瘍のみならず腫瘍微小環境を含めた包括的なプラットフォームの研究も進んでいる。このように近年開始されたがんゲノム検査は急速に進歩しており、AMLを始めとして、よりよいプレジジョンメディシンの確立が期待されている（図2）。

参考文献

1. Fukuhara S, Oshikawa-Kumade Y, Kogure Y, et al: Feasibility and clinical utility of comprehensive genomic profiling of hematological malignancies. *Cancer Sci* 113:2763-2777, 2022
2. Burd A, Levine RL, Ruppert AS, et al: Precision medicine treatment in acute myeloid leukemia using prospective genomic profiling: feasibility and preliminary efficacy of the Beat AML Master Trial. *Nat Med* 26:1852-1858, 2020

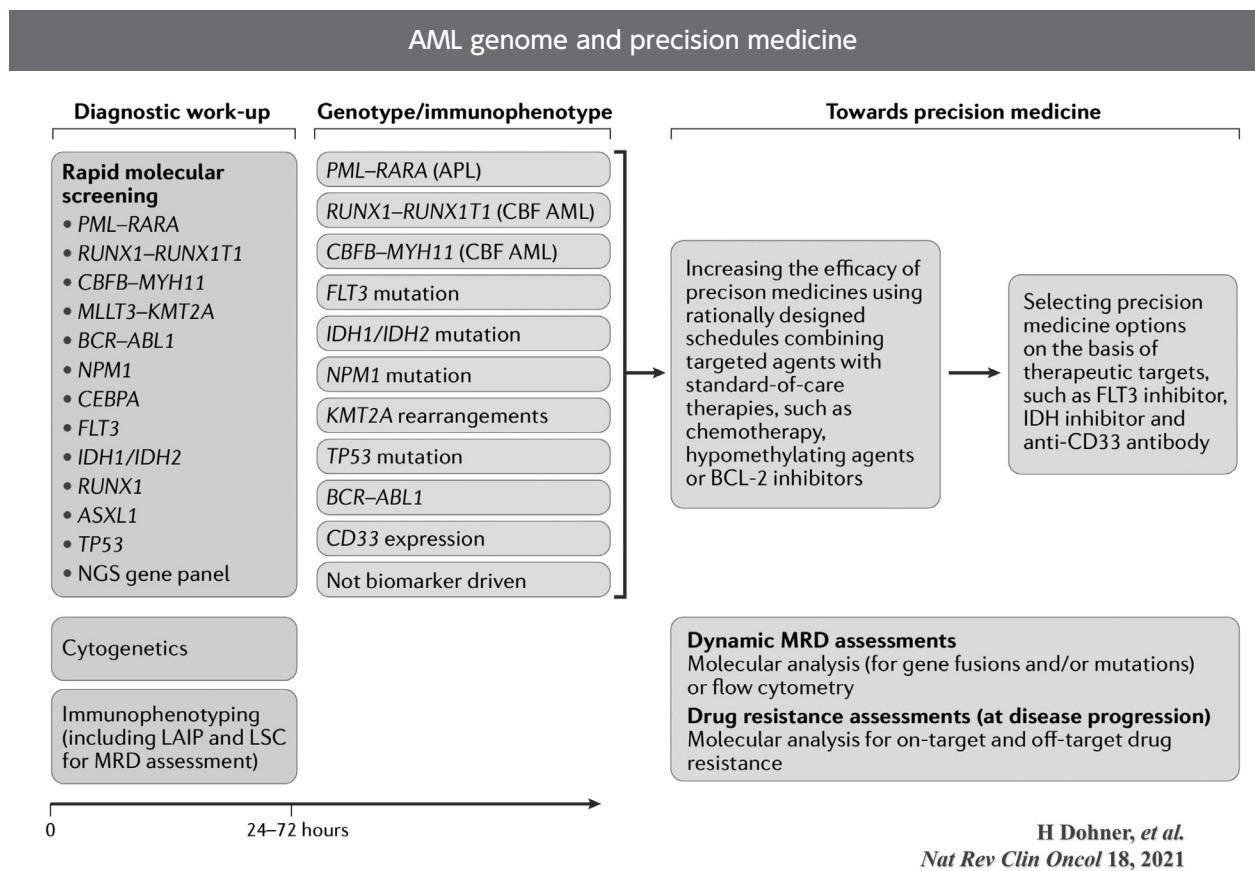


図2



Technology Seminar 4 蛍光バイオイメージングを基盤とした光診断薬の 創出 —HILO設立の歩みを交えて—

モデレーター 園下 将大（北海道大学遺伝子病制御研究所）

演者 大場 雄介（北海道大学医学研究院細胞生理学教室／
HILO株式会社）

本セミナーでは、大場雄介先生から、蛍光バイオイメージング技術の開発史とその医学・創薬応用について、事例を交えた非常に明快なご講演をいただいた。

講演は、緑色蛍光タンパク質（GFP）の発見から始まり、改良型蛍光タンパク質の開発とその多様な応用が紹介された。特に、GFPの配列を改変することで得られた多様な蛍光タンパク質が細胞内オルガネラの可視化や細胞内シグナル伝達の動態解析に用いられている事例が示された。また、異なる蛍光タンパク質を近接させることでエネルギーが共鳴移動するFRET（フェルスター共鳴エネルギー移動）の原理と、それを利用して分子間距離を計測する技術について、具体例とともに説明された。大場先生はこ

のFRETの原理を応用し、RasやRaf、Crkなどの細胞内シグナル分子に蛍光タンパク質を融合させたバイオセンサーを開発して、生きた細胞におけるシグナル活性の空間・時間的な変化を定量することに成功している。

続いて後半では、こうした技術を応用した診断薬「Pickles」の開発について紹介があった。Picklesは、慢性骨髄性白血病（CML）の原因であるBCR::ABL1チロシンキナーゼの活性をFRETで可視化することで、チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）の効果を患者ごとに予測できるというものである。特筆すべきは、薬剤に対する感受性・耐性を投与前に評価することが可能で、最適薬の選択に寄与する点である。講演では、実際の患者CML細胞を用いた解析結果や、イマチ

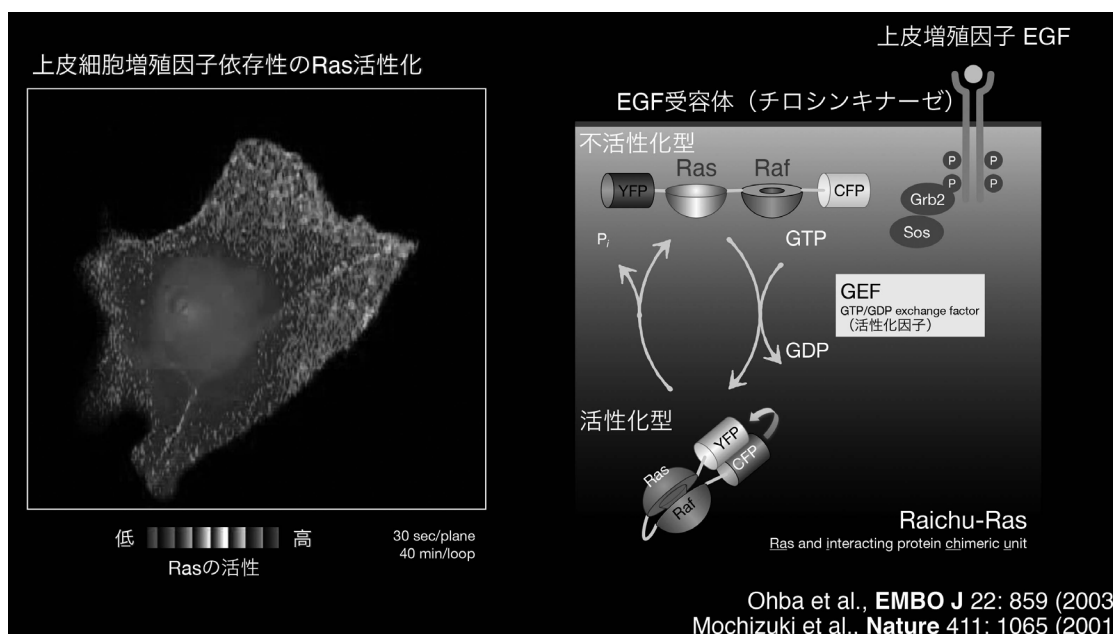


図1 FRETバイオセンサーによるRas活性の可視化

ニブ耐性細胞に対して代替TKIの有効性を迅速に判定できた事例が示された。加えて、この光診断薬の事業化に向けたHILO株式会社の取り組みや、光診断薬のパイプライン拡張による他疾患への応用展望についても触れられた。学術研究の成果を社会実装するモデルケースとして、今後の一層の発展が期待される。

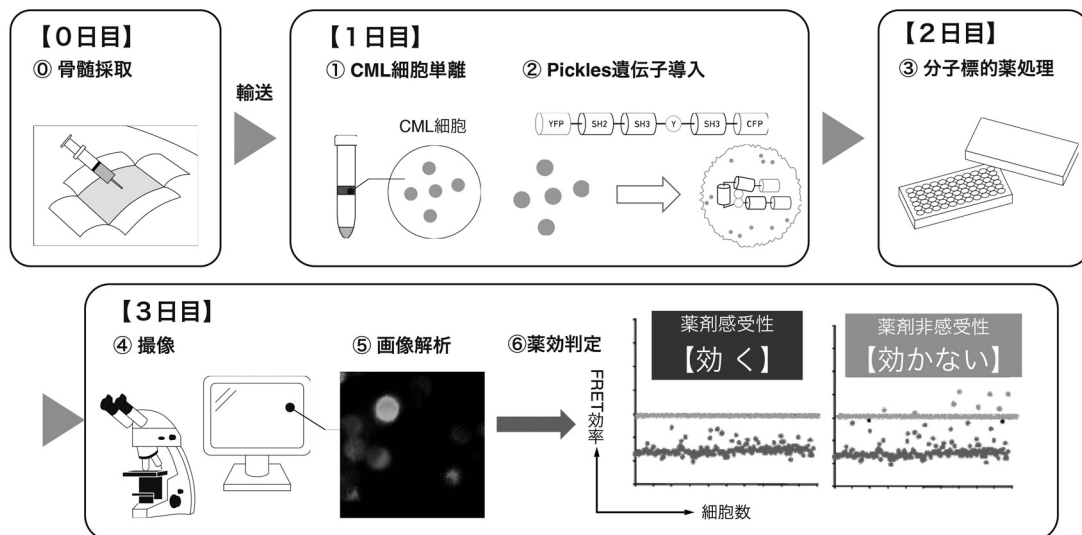
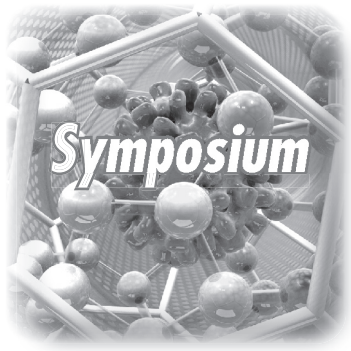


図2 光診断薬「Pickles」による薬効評価



シンポジウム 1 分子標的治療薬を支持するがんゲノム病理診断の現状

モデレーター 高阪 真路（国立がん研究センター研究所）
竹内 賢吾（公益財団法人がん研究会がん研究所）

本シンポジウムでは、第一線で活躍する5名の演者に病理医、臨床医、基礎研究者それぞれの視点から、がんゲノム病理の最先端研究と社会実装に向けた取り組みを紹介いただいた。

病理医が支えるがんゲノム医療

外岡暁子博士（がん研究会がん研究所）は、がんゲノム医療における病理部門の重要な役割として、検体の適切な管理、正確な診断、解析に適した検体の選定と作製について詳述した。がん研有明病院では、約1,000件の遺伝子パネル検査のうち、約6%が解析不能、約15%が一部情報欠損という不十分な結果で返却され、全データが得られるのは約79%にとどまっていることが示された。精度向上には、検体の質と腫瘍量、特に腫瘍細胞含有率が重要であるとされ、採取法に

よって左右される各因子を総合的に評価し、最適な検体の選定と十分な標本作製が必要であることが強調された。博士は病理部門において、正確な診断およびパネル検査精度向上を目指して継続的な検討と取り組みを進めている（図1）。

病理形態学と AI の融合

藤井誠志博士（横浜市立大学）は、AIによる形態学からゲノム異常の予測する取り組みについて紹介した。博士は大腸がんにおけるBRAF V600E変異およびMSI-Hの有無を迅速かつ高精度に予測するため、ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）標本の病理画像と深層学習（DL）を組み合わせたスクリーニングモデルを開発した。さらに、全国規模のSCRUM-Japan GI-SCREENプロジェクトより収集された1,657症例

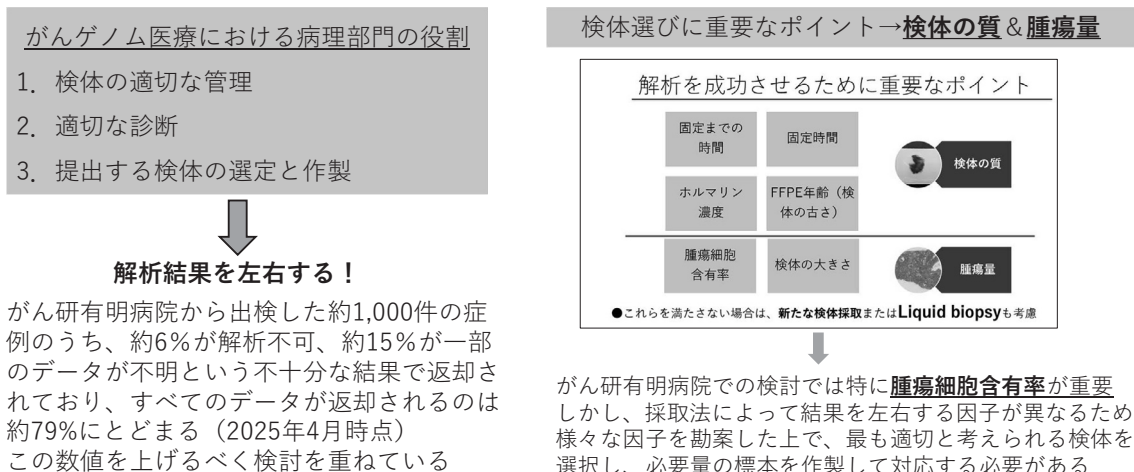


図1 病理医が支えるがんゲノム医療
—がん遺伝子パネル検査の精度向上に向けた病理部門の役割—

の病理画像を用い、病理形態的特徴を基にしたDLモデルを構築し、遺伝子異常を予測。BRAF V600EおよびMSI-Hに対して、それぞれAUC 0.85~0.96という高い精度を実現した。これにより、従来の遺伝子検査を補完・代替し得る次世代の病理診断手法の有効性が示され、病理医とAIの協働によるがん治療の高度化に貢献することが期待される(図2)。

大規模データ時代におけるがんゲノム創薬研究

高阪真路博士(国立がん研究センター)は、がんゲノム医療データを活用した創薬開発について報告した。まず、日本のがんゲノム医療とCCATデータベースを概括した上で、これまでに収集された10万例のデータを解析する、網羅的解析プラットフォームFELISについて紹介した。続いて独自に開発したハイスループット機能解析法により、FGFR遺伝子変異を網羅的に評価し、医師主導治験の計画につながった経験から前臨床試験での詳細な解析の重要性を強調した。最後に大規模PDXマウスモデルスクリーニングを利用した創薬開発における取組みを紹介し、RBM39分解薬がDNA損傷修復関連遺伝子のイントロン保持による発現低下をもたらし、

DNA損傷を引き起こすことで、相同組換え修復機能の異常を有する腫瘍に著効することを明らかにした(図3)。

正常乳管上皮から乳癌にいたるクローン進化の歴史

西村友美博士(福井赤十字病院)は、手術材料を用いたがんclonal evolutionの解析を発表した。まず、乳癌の発症過程を明らかにするため、癌組織と周囲の非癌上皮を同時に全ゲノム解析し、クローン進化の歴史を追跡した。正常乳管上皮における変異蓄積速度は、閉経により減少し、さらに出産経験によっても抑制されることが分かった。驚くべきことに、癌の周囲に前癌病変を多数伴う乳癌5例を解析した結果、4例で癌と非癌組織に共通のder(1;16)転座が確認された。変異蓄積から時間経過を推定すると、思春期前後にこの転座を獲得したクローンが乳腺全体に広がり、局所で独立に進化しながら数十年をかけて多発発癌に至ったと考えられた。これにより、der(1;16)陽性乳癌の独特な発癌メカニズムの一端が解明され、今後の発症リスク予測や予防戦略の高度化に貢献することが期待される(図4)。

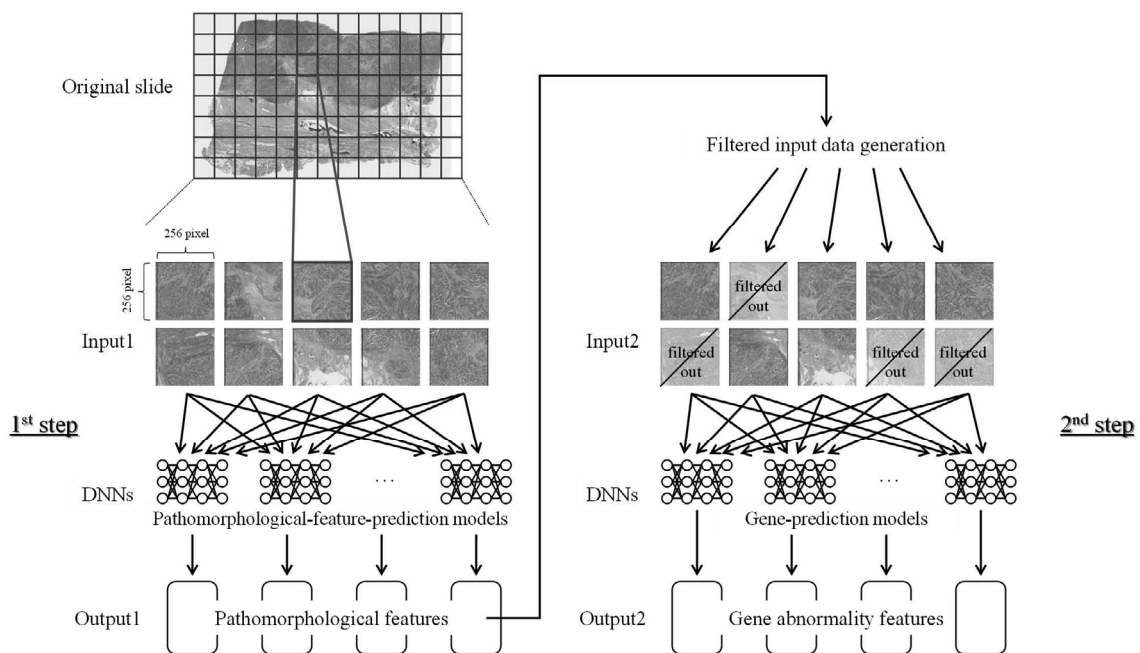


図2

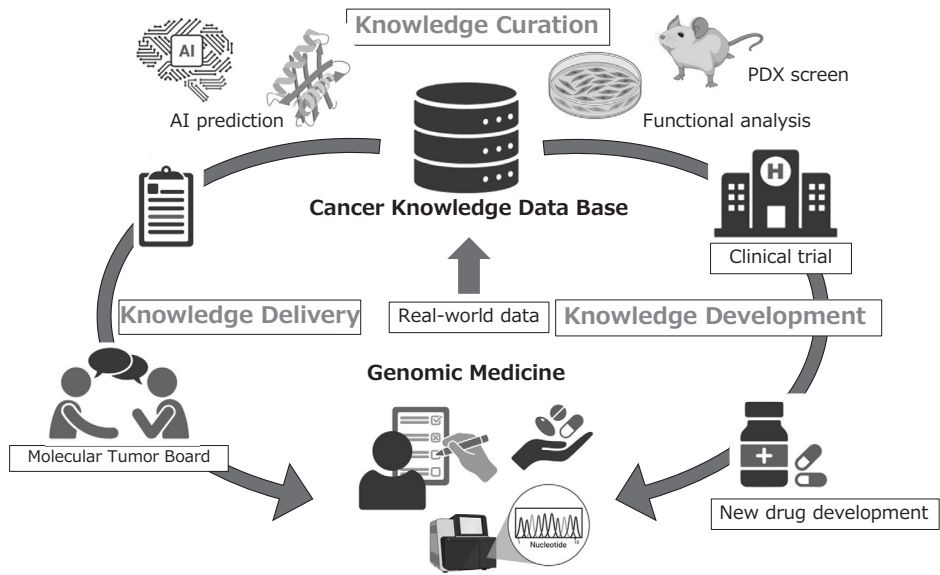


図3

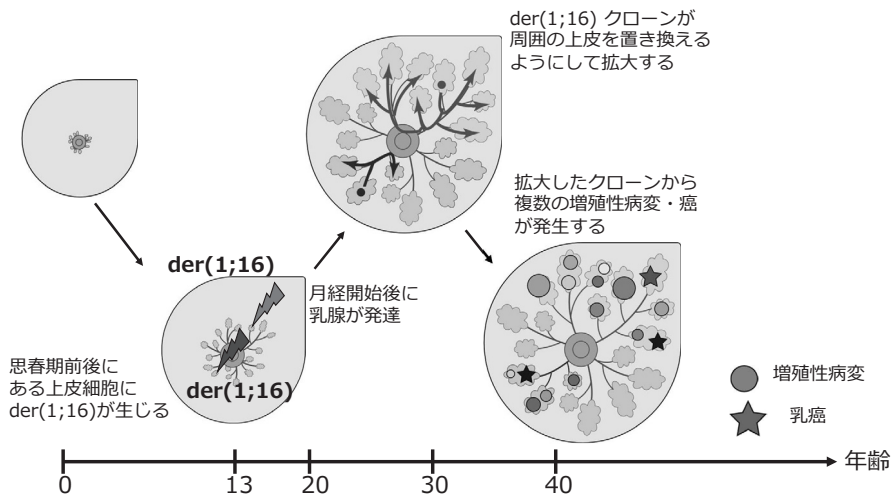


図4 der(1;16)陽性乳癌の進化の歴史

肺がん層別化に向けた空間オミクス解析

鈴木絢子博士（東京大学）は、空間オミクス解析技術を駆使した、肺がん研究について紹介した。まず博士は30例の肺腺がん組織において空間トランスクリプトームおよびin situ RNAプロファイリングを実施し、非浸潤から浸潤への進展過程に伴うがん細胞と免疫細胞の形質変化を解析した。続いてがん細胞の分化状態や細胞系譜の空間的变化を抽出し、これに伴って変化する微小環境のオミクス状態を特定した。さらに1細胞空間解析により、免疫細胞をはじめとする関連細胞の詳細な特徴も明らかにした。興味深いことに、がん細胞の形質変化と免疫細胞の応答が連動し、がん細胞が免疫バリアを突破して進展する様子が観察された。博士は、空間オミクス技術を基盤とした、がん微小環境の詳細解析による新たな層別化手法を明らかにした（図5）。

以上のように、がんゲノム医療の精緻化は質の高い医療提供につながり、最新技術を駆使した研究の進展と連動することで、新たな創薬エコシステムの誕生を期待させる、非常に意義深いセッションとなった。登壇者の皆様に心より感謝申し上げたい。

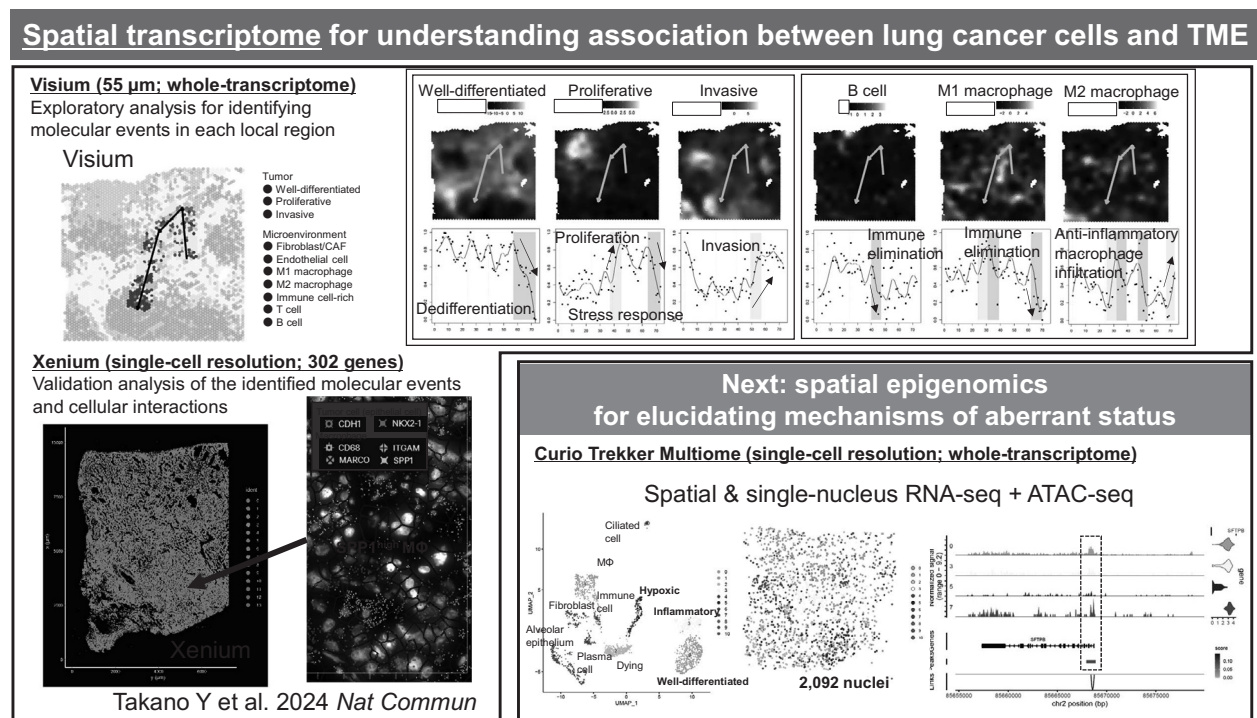
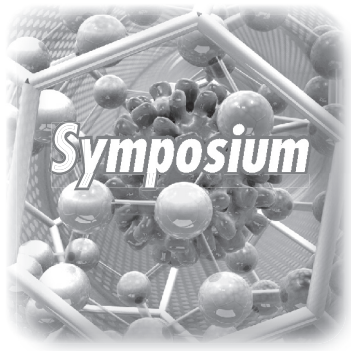


図5



シンポジウム 2 分子標的治療創薬最前線

モデレーター 藤田 直也（公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター）
山田 忠明（京都府立医科大学 大学院医学研究科 呼吸器内科学）

本シンポジウムでは、本学会の会員の多くが高い関心を持つ、有望な治療標的に対する創薬の現状と今後の展望について、国立がん研究センター先端医療開発センターの安永正浩博士、名古屋大学大学院医学系研究科の鈴木洋博士、（公財）微生物化学研究会 微生物化学研究所の川田学博士、愛知県がんセンター研究所の衣斐寛倫博士、そして近畿大学医学部腫瘍内科の米阪仁雄博士という5名の素晴らしい先生に、がん分子標的治療薬の臨床開発における創薬モデラーの多様化の現状とその臨床開発状況に関して紹介いただいた。

最初の演者である安永正浩博士からは、「バイスペシフィック抗体と次世代抗体創薬-多様化

する技術の融合と展望」という演題名で講演いただいた。現在、抗体医薬は様々な技術と融合することにより、従来のモノクローナル抗体を超える治療効果を発揮する次世代抗体医薬として注目が集まっている。特に、図1にあるような断片化型あるいはIgG型のバイスペシフィック抗体（BsAb）の臨床応用が進んでおり、その特異的ターゲティングやBiTE[®]とも称されるT細胞エンゲージャーの紹介もなされていたが、BiTEはT細胞の遊走性と活性化の2つの局面で機能しており、治療局面ではT細胞活性化の制御が重要であることを強調されていた。さらに、現在では抗体創薬の多様化が急速に進展しており、BsAbだけでなくトリスペシフィック抗体の開発、ま

S2-1 安永正浩博士

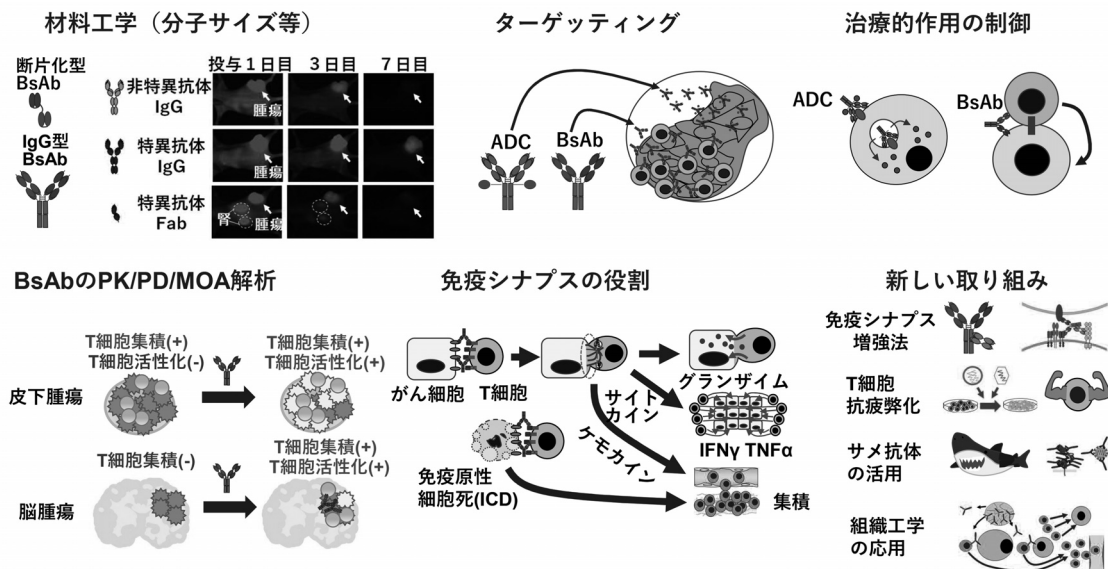


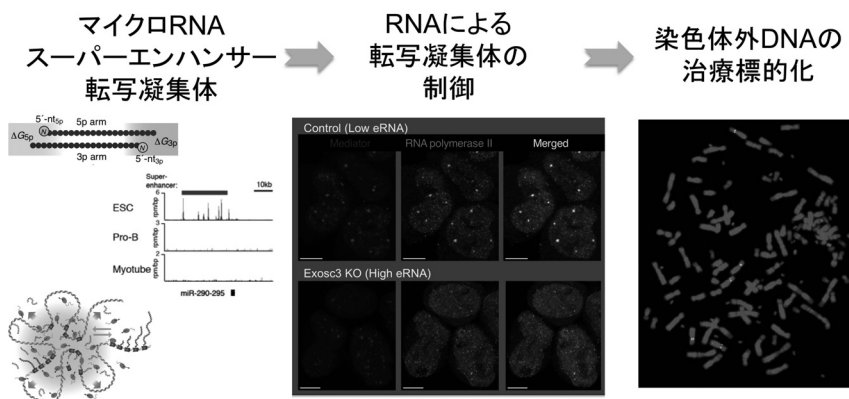
図1 バイスペシフィック抗体（BsAb）と次世代抗体創薬-多様化する技術の融合と展望

たサメ抗体などの一本鎖抗体やRIやDrugを付加したADCなどの開発、AIを用いた抗体の抗原部位の改変など、新たな技術との融合による抗体医薬モダリティの多様化が進んでいることを紹介されていた。

次の演者である鈴木洋博士からは、「染色体外DNA (ecDNA) を標的にしたがん治療開発」という演題名で講演いただいた。近年、染色体外で環状になったDNA (染色体外DNA、ecDNA) ががん細胞で広範に存在することが報告され、がんの不均一性・進化・治療抵抗性に関与する新しい分子機構として注目を集めている。鈴木博士は、これまでの自身のmiRNAに関する研究で、細胞の種類に特異的で細胞の特徴に関わるネットワークを制御するmiRNAがスーパーエンハンサーによって誘導され、その誘導には生体内相分離が関与するという成果を挙げていた。ecDNAもスーパーエンハンサーによってがん遺伝子が強く転写活性化されており、このようなことは正常細胞では認められないことから、ecDNAからの転写・エピゲノム標的治療法開発の際の標的になる可能性を強調していた (図2)。細胞分裂時において、ecDNAは不均一に分配されることから、ecDNA自身または転写産物をどのように標的としていくのかは今後の課題であると思われた。

3番目の演者である川田学博士からは、「ミトコンドリアを標的とした抗がん剤開発の理想と現実」という演題名で講演いただいた。川田博士は、抗がん剤スクリーニングを進める課程で、新規抗がん候補物質としてintervenolinを発見し、この物質がミトコンドリアの呼吸鎖complex Iの阻害剤であると同定していた。しかし、ミトコンドリアを標的とした化合物は、in vitroでは正常細胞への毒性を示さないが、動物モデルでは想定以上の毒性を示す場合が多く、そのためにミトコンドリア作用薬の開発を回避してしまう場合も多いと言われている。しかし、現実的には、ビグアナイド系の糖尿病薬であるメトホルミンもミトコンドリアを標的としている薬剤であり、最近ではミトコンドリア呼吸鎖complex I阻害薬であるASP4132が抗がん剤として開発されている状況であることから、ミトコンドリアを標的としたがん治療薬の開発可能性も示唆されている。川田博士は、がん微小環境を構成する間質細胞とがん細胞を共培養した場合において、がん細胞単独培養条件下よりもintervenolinが強い抗がん活性を示すことを見出し、これは、intervenolinががん細胞と間質細胞の両方のミトコンドリア呼吸鎖complex Iを阻害することで細胞内の乳酸蓄積を促進するとともに細胞外への乳酸分泌を促進することで、がん

S2-2 鈴木洋博士



名古屋大学 大学院医学系研究科 分子腫瘍学・鈴木 洋

図2 染色体外DNA (ecDNA) を標的としたがん治療開発

微小環境におけるpH低下を引き起こし、がんの増殖を抑制していることを明らかにしている。このことは、ミトコンドリア呼吸鎖complex Iを阻害することによる抗腫瘍効果は、ミトコンドリアの機能阻害によるATP枯渇では無く、図3のようにがん微小環境内の酸性化促進に依るものである可能性を示しており、間質細胞が豊富な膵がんなどに対する治療薬開発にミトコンドリア標的薬が応用できる可能性を強調していた。

4番目の演者である衣斐寛倫博士からは、「pan-RAF阻害薬の開発状況」という演題でご講演いただいた。講演では、BRAF変異がClass 1~3に分類されることに基づき、それぞれ異なるシグナル伝達機構やBRAF依存性に応じた治療戦略の現状が解説された。現在、BRAF阻害薬は主に単量体で存在するBRAF V600変異を標的として複数の薬剤が臓器横断的に承認されているが、non-V600変異に対しては単剤の効果が限定的であり、併用療法など新たなアプローチが求められている。また、MAPK経路の側副経路を抑制するために、野生型BRAFやCRAFなどの下流因子を標的とする阻害薬の開発も進められている。Type II BRAF阻害薬 (naporafenib、tovorafenib、belvarafenib) は野生型BRAF-

CRAFのヘテロ二量体形成を阻害し、plixorafenibはBRAFのホモ二量体形成を阻害する“paradox breaker”として紹介された。さらに、ARAFを介した耐性機構に対しては、A/B/CRAFとMEKの複合体形成を誘導するmolecular glueであるNST-628が開発中であり、現在第I相試験が進行中である。このように、pan-RAF阻害薬の開発は多様化しており、今後はRAF異常がんの分子特性に基づく個別化治療のさらなる進展が期待される (図4)。

最後の演者である米阪仁雄博士からは、「抗体薬物複合体治療の進展と課題」という演題でご講演いただいた。講演では、HER2やTROP2を標的とする抗体薬物複合体 (ADC) の臨床開発が、乳腺・呼吸器・消化器・泌尿器・婦人科腫瘍など多くのがん種で進展している現状が紹介された。一方、今後の課題として、治療効果を予測するバイオマーカーの開発が重要であることが述べられた。具体例として非小細胞肺癌におけるTROP2-ADC治療において、標的分子の細胞膜局在を示すNMR (核/細胞膜比) が感受性に関連する可能性が紹介された。さらに、米阪博士の自身の研究として、ADCが樹状細胞を活性化し腫瘍免疫環境を改善するという成果

S2-3 川田学博士

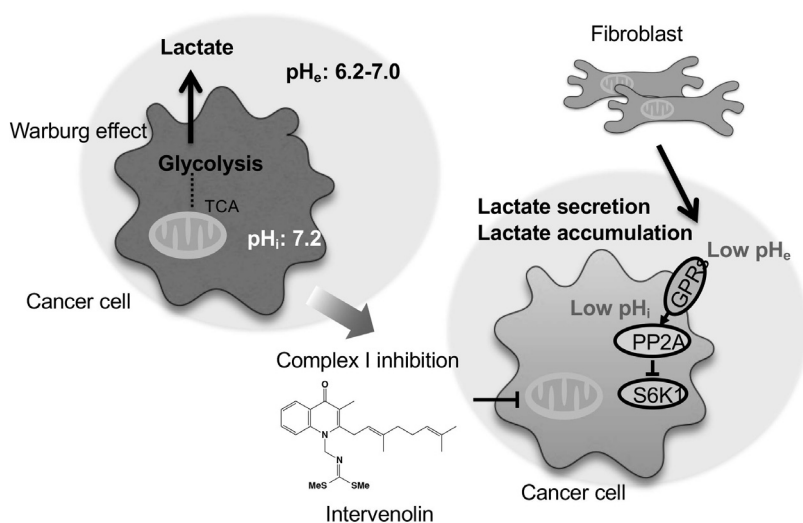


図3 がん細胞内外のpH酸性化によるComplex I阻害剤の抗がん効果

や、薬剤耐性細胞株ライブラリーを用いたバイオマーカーおよび新規治療法の探索に関する現在の取り組みも示された。本講演を通じて、ADC治療の最適化と個別化に向けた今後の研究の方向性が明確に示された（図5）。

S2-4 衣斐寛倫博士

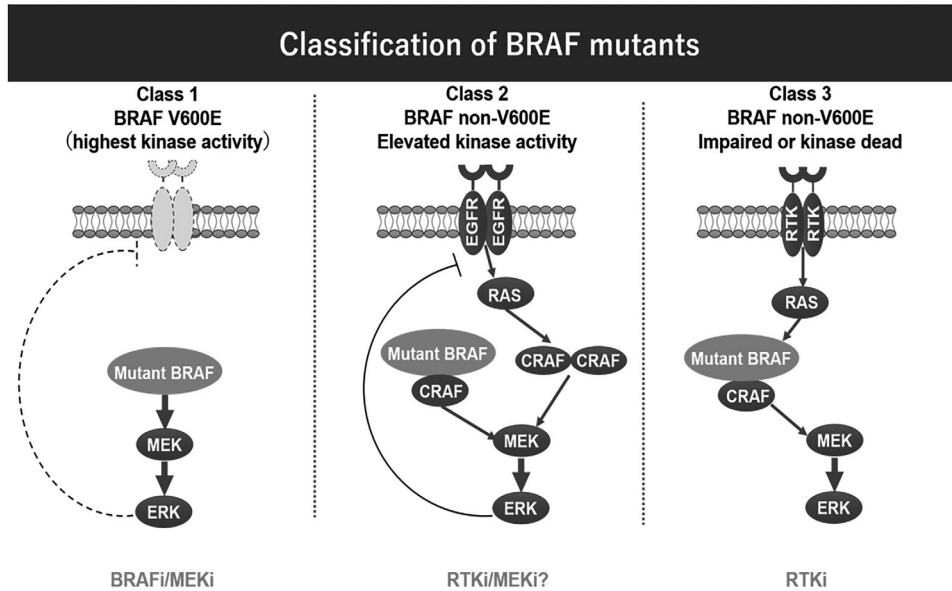


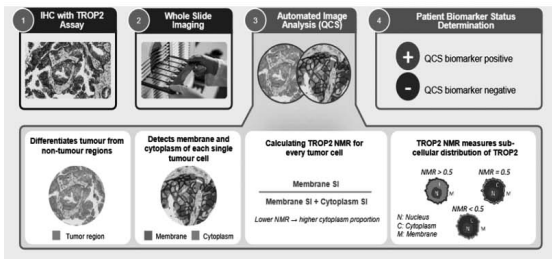
図4 BRAF変異がんの活性化シグナルの多様性と治療戦略

S2-5 米阪仁雄博士

TROP2のNMRがDato-DXdの効果予測バイオマーカーとなる可能性

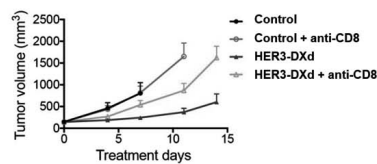
The Randomized, Open-Label Phase III TROPION-Lung01 Study

Quantitative Continuous Scoring for TROP2 normalized membrane ratio

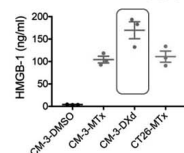


ADCの“Immunomodulator”としての役割

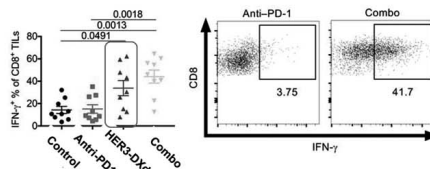
HER3-DXdとCD8中和抗体の併用投与



DXd暴露後の癌細胞からのHMGB-1の放出

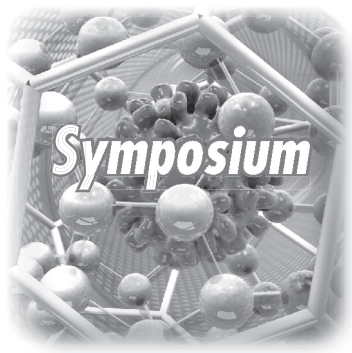


HER3-DXdによるCTLの腫瘍浸潤



Haratani K, et al. J Clin Invest. 2020;130(1):374-88.

図5



シンポジウム 3 科学者ダイバーシティシンポジウム

モデレーター 小川美香子（北海道大学 大学院薬学研究院）

櫻井 実香（中外製薬株式会社 研究本部バイオ医薬研究部
兼トランスレーショナルリサーチ本部
プロジェクト推進部）

これまで「女性科学者シンポジウム」として、女性研究者による研究発表を中心に実施してきた本シンポジウムであるが、本年度は理事長の意向により、女性に加えて外国人研究者なども対象とし、名称を「科学者ダイバーシティシンポジウム」に変更して開催した。公募による一般演題4題に加え、産学で活躍する3名の先生方からご講演いただいた。

一般演題の第一席は、東京大学大学院薬学系研究科の佐藤和佳先生による「IAPアンタゴニスト-IAPペアのBump & Hole変化による新しいタンパク質分解系」であった。SNIPERは、IAPファミリーのE3ユビキチンリガーゼ活性を利用して標的タンパク質を分解する、PROTACの一種である。多くの細胞では複数のIAPが発現しているが、SNIPER処理時にそれぞれのIAPがどのように関与しているかは明らかでない。そこで本研究では、特定のIAPに選択的に結合するIAPアンタゴニストとのペアをBump & Hole法により創出し、個々のIAPに特異的な分解系の構築を試みた。SNIPERの選択性や精度を高めるうえで、今後の分子設計に資する手法であると考えられる。

続いて一般演題第二席では、TOPPANホールディングス株式会社の横川由麻先生により「三次元細胞培養技術invoidを用いて作製して3D共培養モデル」についての講演が行われた。間質細胞とがん細胞の相互作用が、腫瘍の進行や薬剤耐性において重要な因子であることが知られていることから、線維芽細胞や微小血管網を含む層状の間質組織と患者由来がん細胞を、制御しながら共培養できる三次元細胞培養技術

invoidにて培養し、3D共培養モデルを作製した。2D培養系とは感受性が異なる薬剤が存在し、3D共培養モデルがよりマウスin vivoにおける感受性に近い結果を示すことが確認された。本培養技術を用いることで、より生体反応に近い薬剤評価結果を得られることが期待される。

一般演題の第三席では、北海道大学遺伝子病制御研究所のショウ・キ先生が、「GPx4とMEKの共阻害によるフェロトーシス誘導を介した膵がんの抑制」と題し、英語で講演を行った。GPx4を阻害することで細胞内の活性酸素種（ROS）を処理する機構が抑制され、さらにMEK阻害剤との併用により、フェロトーシスが効率的に誘導されることが示された。膵がんに対する新たな治療戦略を提示するものであり、今後の応用が期待される知見である。

一般演題の最後には、名古屋大学の新城恵子先生が「膵臓がんにおけるがん関連線維芽細胞の不均一性」と題して講演された。ヒト及びマウスにおいて膵臓がんサンプルを用いてscRNA-seq及びscATAC-seqを行い、膵臓がんのがん関連線維芽細胞（CAF）が非常に不均一で複数のサブタイプが存在することを確認した。myofibroblastの性格を有するmyCAFはActa2とTaglnの高発現が特徴である。Taglnノックアウトマウスに膵臓がん細胞を移植すると、野生型マウスに移植した腫瘍よりも有意に小さいとともに、腫瘍内コラーゲン含量の低下、T細胞の浸潤の増加が認められた。このことからTagln陽性のCAFを標的にすることで、膵臓がん治療につながる可能性があることが期待される。

指定演題では、まずエーザイ株式会社の渡辺沙里先生より、「新規FGFR1-3選択的阻害剤タスグラチニブのFGFR2融合遺伝子陽性胆管癌における抗腫瘍活性の解析」と題した講演が行われた。タスグラチニブは、エーザイ筑波研究所で創製されたFGFR阻害剤であり、FGFR2融合遺伝子陽性胆管癌に対して高い抗腫瘍活性を示した。さらに、FGFR2に対して速やかに結合し、解離速度が遅いという結合動態を示し、Type Vの阻害剤に分類されることが示された。また、化学構造と結合動態との間に関連がある可能性も示され、構造活性相関の観点からも興味深い知見であった。

次に、慶應義塾大学のサンペトラ・オルテア先生より、「脳腫瘍幹細胞の宿主環境応答と代謝因子によるニッチ制御」について講演が行われた。Glioblastoma (GBM) においては、多様な微小環境がヘテロに混在していることにより治療が難しく、各微小環境（血管近傍ニッチ、

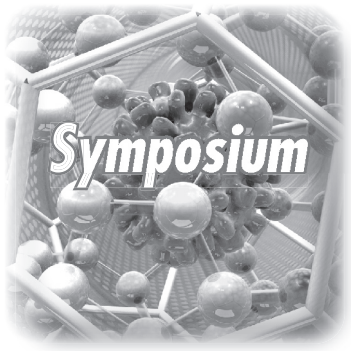
低酸素ニッチ、浸潤部ニッチなど）の特徴に合わせて、腫瘍幹細胞が適応できるメカニズムを持っていることが示された。特に血管近傍ニッチと低酸素ニッチでは、エネルギー代謝を可逆的に切り替える能力を持つことが示されるとともに、最新の解析結果として腸内細菌が脳の腫瘍微小環境に及ぼす影響の可能性についても触れられた。今後の更なる研究の進展が楽しみである。

最後に、北海道大学大学院歯学研究院の樋田京子先生より、「腫瘍内皮細胞と癌関連血栓症」と題した講演が行われた。樋田先生は腫瘍血管研究の第一人者であり、腫瘍血管の構造、特に内皮細胞との関係に着目した研究を紹介され、非常に示唆に富む内容であった。また、腫瘍血管内皮細胞が分泌するバイグリカンががんの転移に関与するという興味深い知見が示され、新たな治療標的としての展開が期待される。



科学者ダイバーシティシンポジウム表彰式

本シンポジウムでは、毎年、質の高い研究発表と活発な質疑応答が行われており、今年も例年通り、さまざまな分野における最先端の科学に関する講演が続いた。なお、一般演題の中から、厳正な審査を経て「科学者ダイバーシティシンポジウム賞」が選出され、TOPPANホールディングス株式会社の横川由麻先生が受賞された。今回は、外国人研究者として登壇された二名はいずれも女性であったが、今後は性別にかかわらず、多様な背景をもつ外国人研究者にも発表いただく機会を設けることで、ダイバーシティの観点をさらに広げることができるのではないかと感じた。



シンポジウム 4 産学連携シンポジウム 研究シーズ・マッチアップ札幌ラウンド

モデレーター 川田 学 (公益財団法人微生物化学研究会
微生物化学研究所 第1生物活性研究部)

吉村千穂子 (大鵬薬品工業株式会社 研究本部
創薬理研究所)

本シンポジウムは、昨年度に引き続き、アカデミアが有するがん治療における創薬シーズについて企業側評価者（コメンテーター）との議論を通じて発展を図ることを目的に開催された。創薬シーズ発表者には、予め学会側が準備したスライドテンプレートを参考に、シーズの特徴に加え、出口戦略や企業側に期待する項目などを盛り込んだスライドを作成いただいた。これらのスライドは、製薬企業、バイオベンチャー、ベンチャーキャピタルから選出された12名の評価者に事前配布され、当日の建設的議論に活用された。産学連携の更なる促進を目的とした新たな試みとして、ポスター会場にも特別展示のエリアを設け、各シーズの内容を掲示した。シンポジウムでは、時間を超過するほど活発な議論が行われ、企業側からは時に厳しい指摘もあったが、アカデミア発のシーズを実用化へ導くための前向きな意見が多数交わされた。

小野田晃先生（北海道大学）らは、タンパク質に対する位置選択的な化学修飾技術について紹介した。タンパク質に対して化学修飾を位置選択的かつ多点で施す技術は、色素や薬剤を含む機能性分子の導入、核酸などのその他の生体分子とのコンジュゲート作製、材料表面への固定化など創薬のための基盤となる。N末端はすべてのタンパク質鎖に1箇所のみ存在する反応点であり、構造や機能への影響が少なく、また他の側鎖修飾と併用可能である点からも、連結部位としてのメリットがある。小野田先生らが開発したN末端修飾試薬1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-カルボアルデヒド（TA4C）はN末端選択性と修飾率ともに実用的な手法である。このN末端修飾法は、抗体の化学修飾、リポソーム、LNPへタンパク質の連結するプラットフォーム技術であることが議論された（図1）。

N-Link Technology

BIOSCIENCES
NGENIESS

バイオコンジュゲーション
(タンパク質の化学修飾)

- N末端のみに特異的に修飾
- タンパク質機能を保持
- 様々な分子を簡便に修飾

PCT/JP2020/008357
(JP/US/EU/CN)
Onoda, A. et al, ChemBioChem 2020

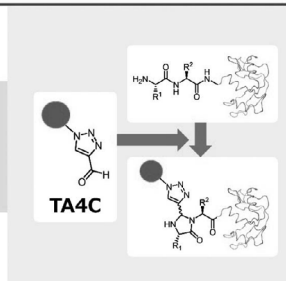
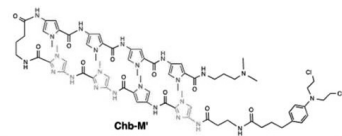


図1

上久保靖彦先生（千葉県がんセンター研究所）らは、急性骨髄性白血病（AML）における新規バイオマーカー「Pan-RUNX-Pan-NFAT」を同定した。開発中であるPI-PolyamideをモデルとしてPan-RUNX阻害剤Chb-M'は特に高齢者AMLに有効と考えられる。Chb-M'は腫瘍細胞増殖抑制に加え、骨髄内の微小残存病変（MRD）も制御可能であり、腫瘍への高い集積性が他治療法に対する優位性となる。高齢者AMLはAML全体の50%以上を占め市場性が期待される。加えて、PhALLへの展開も可能である。本シーズは、特許取得済であり、安定性や製造体制の整備も進んでいる。非臨床試験向け資金確保が課題であることから、AMED等への申請を視野にパートナー企業を求めていることなどが議論された（図2）。

永瀬浩喜先生（順天堂大学）らは、ミトコンドリア（mt）DNAを標的とするプラットフォーム型創薬を掲げ順天堂大学発ベンチャー永寿サイエンス（株）を設立し、転移性がん標的治療薬CCCh-560-TPPを開発中である。本シーズは、ROS産生性mtDNA変異と高頻度に随伴するm.8860A>Gハプロタイプ配列を認識し、マイトファジー（mtΦ）を誘導し変異mtを排除する。がん腫を問わず多くの転移性がんでは変異がホモプラスミー化、全てのmtにmtΦ誘導され、ROS過剰による細胞死誘導、さらには細胞微小環境などの正常細胞の変異減少を通じ間質形質転換・がん免疫活性化を誘導することが示された。ミトコンドリア病根治療法などmt関連疾患へもmt変異除去剤は適応拡大出来ることから、投資およびパートナーを模索中であることが議論された（図3）。

ReguGene : Thesis · Vision · Mission



Chb-M'

細胞透過性のあるピロールイミダゾールポリアミドを利用して細胞内の2本鎖DNAを標的とする分子標的薬を開発し難病治療薬・希少疾病用医薬品の提供を目指します。

図2

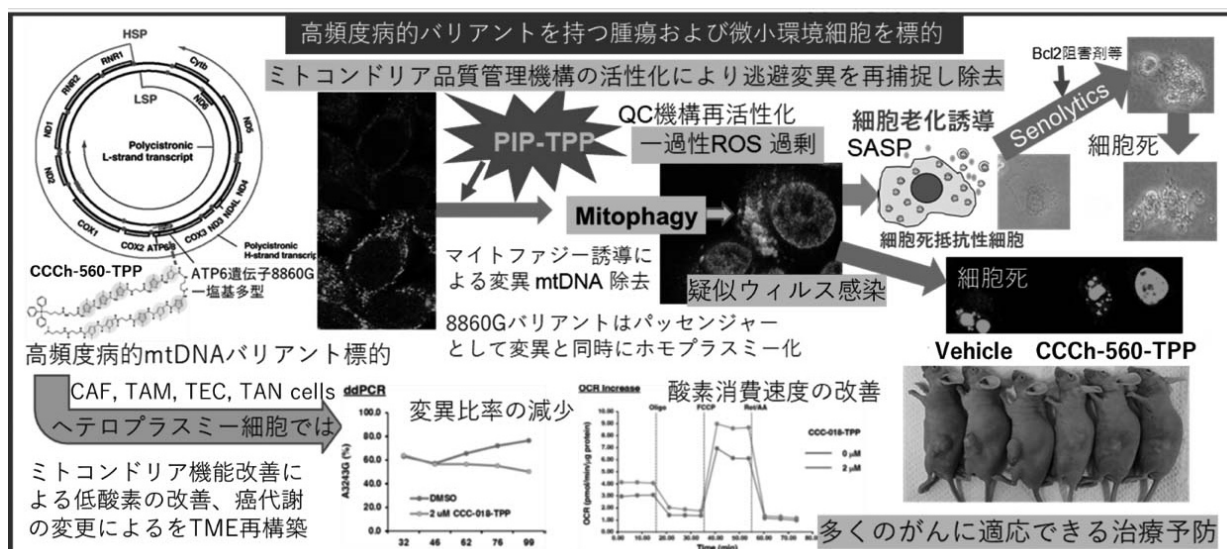


図3 CCCh-560-TPPによるミトコンドリア標的治療コンセプト

清谷一馬先生（医薬基盤・健康・栄養研究所）らは、複数のがん種におけるフレームシフトネオアンチゲンを網羅的に解析し、大腸がん患者の約3%に共通するAPC遺伝子由来のSharedネオアンチゲンを同定した。これを認識する抗体を単離し、同抗体をもとに開発した二重特異性抗体がAPCネオアンチゲンに対して特異的な免疫誘導、細胞傷害活性を示すこと明らかにした。このシーズの実用化に向けて、対象患者の明確化や層別化戦略の構築、企業導出に必要な戦略設計など、多角的な観点から議論された（図4）。

なお、本シンポジウムでは、7演題の応募から十分な議論の時間を確保するため4演題を選択させていただいた。発表されたシーズの中にはすでに大学発ベンチャーとして事業化が進んでいるプロジェクトもあり、更なる資金提供やパートナー企業とのマッチングなどをアカデミアが積極的に求めていることが伝わった。一方、企業側からは社会実装のフィジビリティや市場性といった観点からの厳しい意見もあった。産学の溝を埋めることは容易いことではないが、このような継続的な取り組みを通じて、今後新たな連携や方向性が見いだされていくことが期待される。

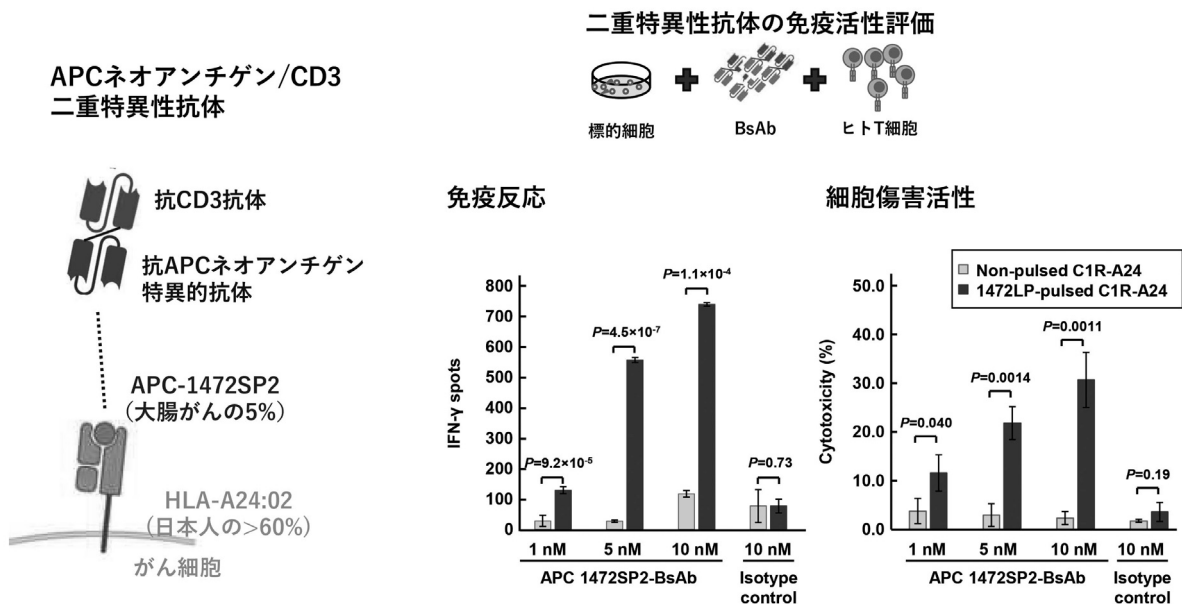


図4 APCフレームシフトネオアンチゲン特異的二重特異性抗体の開発



若手アンビシャスセッション

若手モデレーター 高木 聡 (がん研究会がん化学療法センター
基礎研究部)

小林 祥久 (国立がん研究センター研究所
分子病理分野)

本学会初の企画として、若手モデレーターが企画進行全般を取り仕切る「若手アンビシャスセッション」を実施した。本企画は木村理事長のご発案で、田中会長とモデレーターのweb面談を経て「腹を割って未発表データを議論することで、オールジャパンでよりハイレベルなサイエンスを世界に発信し、実用化を加速させる」きっかけになることを目指した。

通常、学会発表は「データの公式発表」とみなされるため特許出願・論文投稿を考慮すると未発表データを議論しにくい。本企画の趣旨に賛同してトップジャーナルを狙う斬新なプロジェクトを発表くださる演者に敬意を表するとともに、サイエンスの機密性を保持するために以下のご案内とお願いに賛同いただけた方のみ会場内に隣席いただいた。

がん研究会の高木聡より分化誘導療法に基づく骨肉腫の新規治療法の開発、がん研究会の宮田憲一先生より腫瘍内不均一性を解析する基盤技術の開発とそれに基づく治療戦略、京都大学がん免疫総合研究センターの加藤真一郎先生より薬剤耐性の原因となっているDrug-Tolerant Persisterのアキレス腱の同定と運命決定機構を狙う治療戦略、国立がん研究センター研究所の小林祥久より薬剤耐性機序としてのMET遺伝子増幅のメカニズムについて発表された。

ラボミーティングのように「研究が進む」質疑応答となるように、通常の会場から演者への一方向性の質問だけでなく、演者自身が意見・助言をいただきたい聴衆を指名し、座長からも専門領域に明るい聴衆の中の先生を指名して意見を伺うなど、自由な議論が繰り広げられた。

若手アンビシャスセッションのご案内とお願い

- 田中会長とご相談の上、若手の「未発表データ」を議論するセッションです
- 演者から参加者の皆様に直接質問することをお許しください
- 録画・撮影・他言・アイデアの盗作は一切禁止です
- 本セッションの趣旨にご賛同いただける方のみご臨席いただけますようお願いします
- オールジャパンで各研究の発展につながるような建設的なご助言を、ぜひお願いします！

初の企画であるため改善点も残されている。本企画の難しい点として、若手・ハイレベルな研究・未発表データの議論への同意という基準で指定演者を選定したため、各演者の研究テーマが多領域にわたる。限られた時間内で各研究テーマの背景をどれだけ詳細に盛り込むか、若手らしくどれだけの自前データを示すかのバランスについては、聴衆から助言いただきたい項目を明確にし、その項目を理解するための最低限かつ必要十分な説明を盛り込むことが求められる。また、今回のように宮田先生のシングルセル解析技術は加藤先生の解析技術と通じるものがあり、加藤先生と小林は薬剤耐性という共通点があるため、うまく演者の発表順を調整することでお互いのプロジェクトの背景説明にもなるような工夫をすれば、より聴衆が理解しやすく、議論が活発になることが期待される。今回は、ハイレベルなサイエンスの議論を最優先してより多くの経験豊富な先生方からご助言をいただきたいと願い、各演者がベテランの先生方に挑戦する意気込みで準備したものの、同時刻開催の他のセッションとの兼ね合いもあり参加者が限られたことは残念であった。一方で、発表内容が高度で専門性が高くなると専門分野外の若手が初見でコメント・質問するのが難しくなる側面もあるため、若手同士の議論に主眼を置く場合は若手で解決できそうな水準のセッションも併せて設けることも、今後の企画において一つの選択肢となり得る。

次期会長の田原先生より今後も若手を中心とした企画を推進したいと伺っており、今回の初めての取り組みが今後の活動に繋がり益々発展していくことを期待する。



ワークショップ 1 薬剤耐性・感受性①

モデレーター 矢野 聖二（金沢大学医薬保健研究域医学系呼吸器内科学）

ワークショップ1「薬剤耐性・感受性①」では、分子標的薬に対する耐性獲得機構とその克服戦略について、多角的な視点からの研究成果が報告された。

石田らは、HER2を過剰発現した胃がんおよび肺がん細胞株において、HER2チロシンキナーゼ阻害薬モボセルチニブに対する耐性機構を解析し、AXL高発現細胞においてGas6依存的にAXLのリン酸化が亢進し、アダプター分子SHC1およびSHCBP1と複合体を形成することで抵抗性シグナルが誘導されることを明らかにした。さらに、AXL阻害薬の併用により、マウス皮下移植モデルにおいてモボセルチニブ耐性が解除されることを示し、初期治療における併用療法の可能性を示唆した。

大塚らは、HER2過剰発現乳がん細胞を用いた検討により、小胞体ストレス誘導剤ツニカマイシンがHeregulin存在下において成熟型HER3の発現を抑制し、その結果HER2とのヘテロ二量体形成と下流シグナル伝達が阻害されることを報告した。HER2阻害薬が臨床で使用される状況を踏まえ、小胞体ストレスの有無やその誘導薬との併用効果に関するさらなる検討が期待される。

南條らは、EGFR変異陽性非小細胞肺がんを対象とした多施設共同前向き臨床試験において、一次治療アファチニブ投与前後の血漿cfDNA解析から、L858R変異に加えV834L変異を有する3例を同定し、いずれもアファチニブに対する無増悪生存期間が極めて短いことを報告した。Ba/F3細胞を用いた実験では、この複合変異によりアファチニブおよびオシメルチニブに対する

耐性が誘導されることが示され、特に骨転移など薬剤移行性の低い部位においてV834L変異が治療抵抗性を引き起こす可能性が示唆された。

中山は、乳がん細胞においてEGFRやHER2の脱リン酸化を担うポスファターゼPTPRHが足場タンパク質CNKSR1にトラップされており、RHOBの蓄積によりPTPRHが解放されてHER2の脱リン酸化を誘導する機構を明らかにした。さらにRHOBの代替となる低分子化合物を創製し、EGFR活性の抑制および細胞死の誘導に成功したことを報告し、今後はより低濃度で作用する化合物の最適化が課題であるとした。

片山は、FLT3-ITD変異陽性細胞にエチルニトロソ尿素によるランダム変異導入を行い、FLT3阻害薬（gilteritinibまたはmidostaurin）耐性細胞からFLT3細胞外ドメインの変異を検出した。これらの変異を導入した細胞はquizartinibには感受性を示す一方、gilteritinibおよびmidostaurinには耐性を示し、FLT3細胞外ドメイン変異が薬剤耐性に関与する可能性が示された。今後、当該変異の耐性メカニズムの詳細な解析および臨床検体における検出の意義についての研究が期待される。



ワークショップ2 光線力学・細胞死/老化

モデレーター 衣斐 寛倫 (愛知県がんセンター がん標的治療 TR 分野)

本ワークショップでは、最初の2題が光線力学に関するもの、後半3題が細胞死/老化に関するものであった。

東京科学大の中村らは光熱療法に関して、現在承認されている唯一の光熱変換剤であるインドシアニングリーンが、光分解が速く腫瘍への滞留性が低いという課題を解決するため、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンとグルコースを組み込んだ新規アズレン含有BODIPY 製剤AzuGlu-BODIPYを分子設計し合成した。AzuGlu-BODIPY は、高い光熱変換効率、優れた近赤外吸収特性、高い熱安定性を示し、*in vivo* 試験では、4T1 腫瘍移植マウスに局所投与とレーザー照射により、完全な腫瘍退縮を得ている。体表に近い腫瘍が対象になるが、今後の展開が期待される (図1)。

名古屋大の佐藤は、近赤外光線免疫療法 (NIR-PIT) の作用機序について報告した。NIR-PITは、細胞を特異的に標的する抗体に近赤外光線に反応する光感受物質であるIR700DX を付加した分子標的治療であり、再発頭部扁平上皮がんに対して抗EGFR 抗体IR700付加物が限定承認されている。NIR-PIT の細胞死について、液中でナノレベルの分解能で観察できる走査電子誘電率顕微鏡を用いて観察したところ、抗体-IR700付加物が光化学反応を媒介し細胞膜直下のアクチンフィラメントの凝集を引き起こし、細胞膜直下の皮質アクチンの凝集破壊により、細胞膜維持機能が破綻し細胞内外の浸透圧較差に基づいて細胞内に水が流入し、細胞が破裂すると考えられた。発表者は、今回の新規メカニズムによる細胞死を“Photochemosis”と名付けている (図2)。

In VivoでのPTT効果

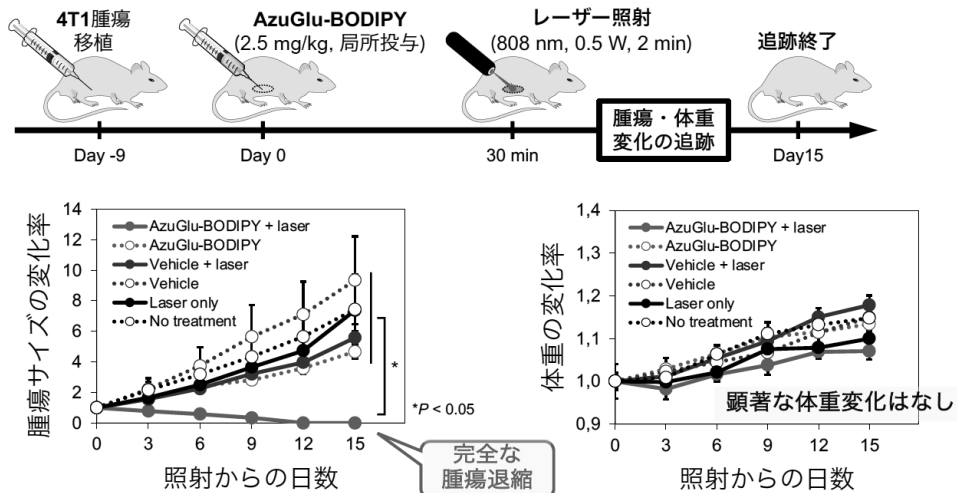


図1 AzuGlu-BODIPYを用いたPTTの高い抗腫瘍効果と安全性を実証

広島大学の山本らは、主要なヒストンバリエーションの1つであるH3.3の機能について報告した。細胞老化の誘導は、ヒストン遺伝子の発現変動やコアヒストンを構成するヒストンバリエーションの変化を誘導することが知られている。広島大学では、複製老化した線維芽細胞において主要なヒストンバリエーションの1つであるH3.3が発現減少することを見出していた。H3.3をコードする2つの遺伝子 H3F3AおよびH3F3Bのノックダウンしたところ、H3.3の発現抑制によりp53-p21経路が誘導され、細胞老化が誘導されていた。また、同研究室が以前に細胞老化との関与を報告していたmiR-22について検討を行い、miR-22-3p

がH3F3Bを直接標的とすることで、発現低下を誘導することを示した (図3)。

佐賀大学の柳谷は、鉄代謝について興味深い報告を行っている。鉄イオンは、腫瘍の細胞増殖に必須であるため、deferoxamine (DFO) のような鉄キレート剤は抗腫瘍活性を持つが、正常細胞への毒性が課題である。一方で、柳谷らは、腫瘍細胞で発現上昇しているトランスフェリン受容体1を特異的に阻害する抗体 (PPMX-T003 : T003) を作成し、顕著な抗腫瘍活性を有する結果を得ていた。DFO 被暴露細胞はミトコンドリア機能障害によるG1 arrest を来したが、T003被暴露細胞は新生DNA 合成の障害によるS

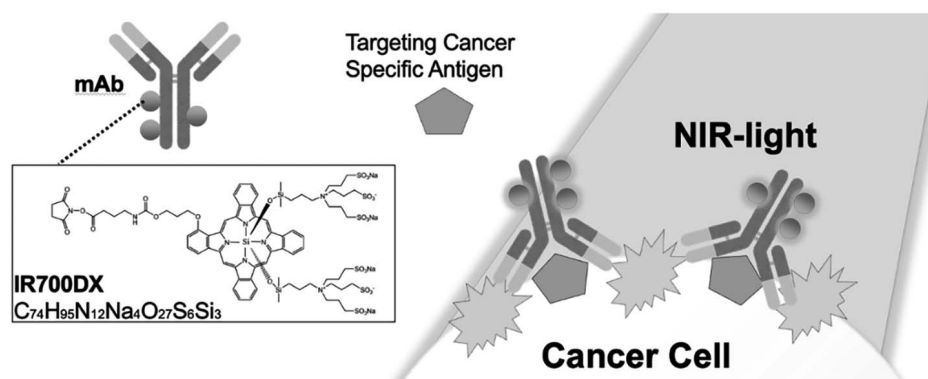
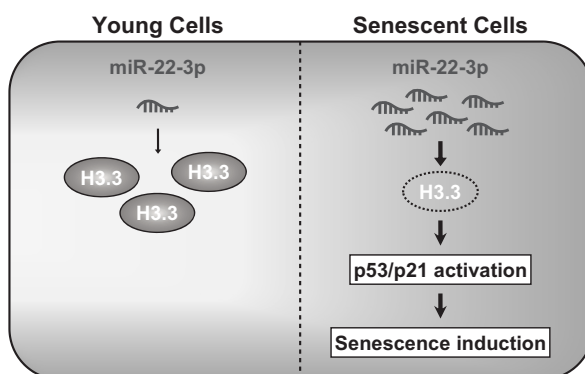


図2 近赤外光線免疫療法 (NIR-PIT) の原理



1. H3.3 expression was decreased during cellular senescence induction.
2. H3.3 depletion activated p53/p21 pathway and induced cellular senescence.
3. MiR-22-3p negatively regulated H3.3 abundance by targeting H3F3B genes.
4. The depletion of H3.3 suppressed breast cancer cell proliferation.

図3 H3.3の発現抑制による細胞老化のメカニズム

期特異的な細胞周期の停止を示した。生細胞イメージングでは両者でトランスフェリン由来鉄の利用が障害された一方、フェリチン由来鉄の利用はDFO 被暴露細胞のみで障害され、それに伴う細胞質鉄濃度の急激な低下がミトコンドリア機能障害の原因であった。これらの結果から、フェリチンとトランスフェリンは細胞周期上の異なる時相を制御しており、T003の作用はS期特異的であり、正常細胞と比較して細胞周期回転の高い腫瘍細胞への選択性が高いと結論付けている(図4)。

東京科学大学の宮本らは、休眠がん細胞に細胞死を誘導することで、がんの根治を目指す取り組みについて発表した。宮本らは、先行研究において、低酸素・低栄養培養で休眠状態へ導入した非小細胞肺癌細胞株に細胞死を誘導できる薬剤Xを同定し、薬剤Xがミトコンドリア膜電位および細胞内ATP濃度を顕著に低下させる結果を得ていた。本ワークショップにおいて、宮本らは、薬剤Xが休眠状態のがん細胞の細胞内ROS量を有意に上昇させることを示した。また、休眠状態の細胞では増殖状態と比べて過酸化脂質が多く蓄積しており、薬剤Xは、その蓄積をさらに促進した。細胞死マーカーの解析から、薬剤Xは、フェロトーシスによる細胞死を誘導していることが示唆された。細胞の2次元培養での低酸素・低栄養状態が、実際の生体における、微小病変と同一のものであるかは今後の検討が必要ではあるが、興味深い内容あり、宮本らも担がんマウスモデルにおける薬剤Xの抗腫瘍効果を評価予定としていた。

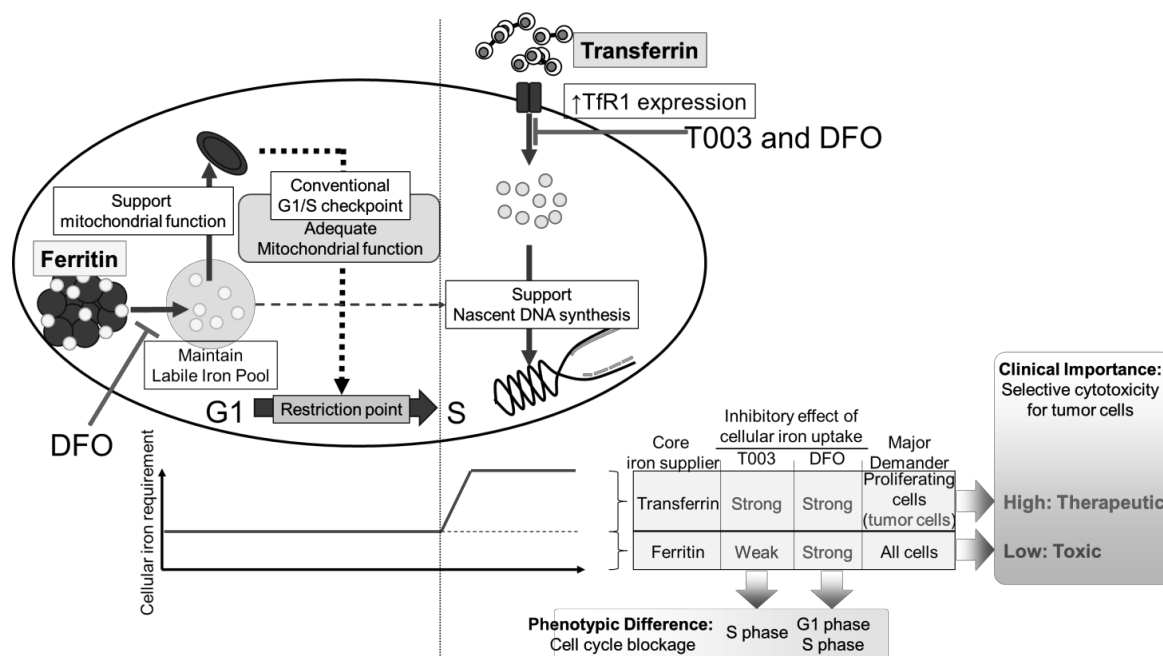


図4 PPMX-T003の作用点と鉄キレート剤との違い



ワークショップ3 薬剤耐性・感受性②

モデレーター 西原 広史（慶應義塾大学医学部がんゲノム医療センター）

プレジジョンメディシンが発展し、個別化治療が基本的ながん治療となる一方で、薬剤耐性機序の解明と感受性制御の重要性がクローズアップされるようになってきた。今後の治療の主体が多剤併用療法となることは確実であり、そうすると、こうした薬剤感受性・耐性を制御する薬剤との併用療法の確立が重要である。本ワークショップにおいては、そうした観点から今後の治療標的となり得る分子・薬剤に関する5演題が発表され、活発な質疑応答が行われた。

産業医科大学の王らは、ATL（成人性T細胞性白血病）に対する治療薬として有効性が期待されているCuD（ククルビタシンD）の耐性機序にチロシンキナーゼであるFAKが関与していることを突き止めた。CuD耐性を獲得したATL細胞株であるMT-1、MT-2細胞のRNAシーケンス解析の結果、700以上の遺伝子変化の中でFAKの発現上昇に着目した。FAK阻害剤であるPFはCuD耐性MT-1細胞の細胞死を有意に誘導した。今後、PFなどのFAK阻害剤とCuDとの併用療法の臨床的意義についての検討結果が待たれる。

名古屋市立大学の傳田らは、抗炎症作用を持つ天然化合物parthenolideが、膵臓がんのキードラッグであるゲムシタビン（Gem）の薬剤耐性を解除できる可能性について発表した。発表者らはまずGem耐性株を樹立し、これらの細胞ではNf- κ B活性が亢進していることを見出した。これに対し、parthenolideはNf- κ Bの核内移行を阻害して活性を低下させ、浸潤能及び血管新生能を抑制することを見出し、parthenolideがGem耐性膵癌に対する薬剤として臨床応用できる可能性を示した。

京都大学のロベルトらは、大腸がん治療抵抗性（DTP）細胞において、特異的に発現する因子の同定についての結果報告がなされた。発表者らは大腸がん治療抵抗性を獲得した患者と未治療の患者から得られたオルガノイドを用いてRNAシーケンス解析を実施し、DTP細胞においてはエピゲノム修飾因子であるGeneXの発現が特異的に認められることを見出した。GeneX阻害剤は、それ単独では細胞障害性は持たないが、細胞障害性抗がん剤との併用においては、有意な治療増強効果を示しており、薬剤耐性大腸がん患者に対するGeneX阻害剤の適応の可能性が示された。今後はこの阻害剤のPhase IIによる治験の可能性などが議論された。

名古屋市立大学の井上らは、多発性骨髄腫（MM）の主要な治療薬であるプロテアソーム阻害剤（PI）の耐性克服に関する研究発表がなされた。彼らは、先行研究のPI耐性機構の解析により、統合的ストレス応答に参与するストレスキナーゼであるHRI、PERK、GCN2が重要な役割を担っていることを示してきたが、今回、これらのキナーゼをノックアウトすることでMM細胞のPI感受性が回復し、有意にアポトーシスを誘導することを証明した。また、これらのキナーゼを標的とするCRD-1367799を臨床開発候補化合物として創薬し、in vitro, in vivoアッセイにてPI耐性の克服が発揮されることを示した。さらにこの薬剤は、PI耐性のない細胞においても抗腫瘍効果を示すことから、PI耐性克服だけではなく、難治性MMに対する初回治療からの有用性も期待される。

富山大学の横山らは、転写因子SOX10が悪性黒色腫の治療感受性に関わる因子であることを示した。SOX10は悪性黒色腫や肉腫の一部で発現亢進していることが知られているが、演者らはその下流因子であるRetinoid X receptor γ (RXRG) の機能に着目した。RXRGはSOX10ノックダウンにて発現が低下し、またSOX10がRXRG遺伝子のエンハンサーとして機能することが示された。さらにSOX10によるRXRGの発現調整は細胞膜における脂肪酸組成の変化を通して悪性黒色腫細胞のFerroptosisへの耐性に関与していることが示された。これらの結果は、SOX10あるいはRXRGの発現が治療感受性のバイオマーカーとなる可能性を示唆している。

以上、本ワークショップの演題は、すぐに臨床応用につながるものではないものの、今後の前臨床あるいはTR研究のシーズとなる可能性のある成果であり、それぞれの研究のさらなる発展が期待される。



ワークショップ 4 核酸医薬・ペプチド医薬・薬効評価

モデレーター 坂本 一樹 (大鵬薬品工業株式会社)

本ワークショップでは、がんの分子標的治療における新たなアプローチとして、microRNAの補充療法、環状ペプチドによるRASの直接阻害、がん特異的タンパク質複合体の標的化など、4つの革新的な研究成果が紹介された。いずれも、従来の治療法では対応が難しい難治性がんに対して、分子レベルでの理解に基づいた治療戦略を提示しており、今後の臨床応用に向けた重要な知見が得られた。

広島大学の澤野氏らによる研究では、細胞老化に着目した創薬コンセプト「Aging Switch」に基づき、老化関連microRNAであるmiR-3140-3pのがん抑制効果を検討した。miR-3140-3pは、頭頸部扁平上皮がん細胞に対して強い増殖抑制作用を示し、in vitroおよびin vivoの両モデルでその有効性が確認された。さらに、抗AGO2抗体を用いた免疫沈降とRNAシーケンスにより、miR-3140-3pの標的遺伝子群を網羅的に同定。これらの標的分子の中には、頭頸部がんの悪性度と相関するものも含まれており、miR-3140-3pが新たながん治療のシーズとして有望であることが示された。頭頸部がんは高齢者に多く、分子標的による低侵襲な治療法の開発は臨床的にも大きな意義を持つと思われた。

大阪医科薬科大学の土橋らによるmiR-143の補充療法に関する研究では、核酸医薬の安定性向上を目的として化学修飾を施したCM-miR-143を脂質ナノ粒子と複合化した「CM-miR-143リポプレックス」が開発された。子宮頸がん患者由来腫瘍組織移植モデルを用いた検証では、組織型

を問わず高い抗腫瘍効果が得られた。RNAシーケンスやプロテオーム解析により、共通の標的分子の同定には至らなかったものの、個々の遺伝的背景を持つ症例に対してもmiR-143の発現低下を補うことで治療効果が得られることが示された。子宮頸がんは若年女性に多く、HPVワクチンや検診による予防が可能である一方、進行例では治療選択肢が限られている。miRNA補充療法は、個別化医療の観点からも新たな治療選択肢として期待される。

中外製薬の佐瀬らによるRAS阻害剤「LUNA18」の研究においては、KRAS、NRAS、HRASを含むRAS変異体および野生型に直接結合する環状ペプチドが創製された。LUNA18は不活性型RASに結合し、GEFとの相互作用を阻害することで活性型RASの形成を抑制。これにより、下流のERKおよびAKTのリン酸化が減少し、nMレベルの強い増殖抑制活性が示された。さらに、肺がんおよび大腸がんモデルにおいて、単剤投与で有意な腫瘍退縮が認められ、EGFR抗体との併用ではシグナル経路の強力な抑制と併用効果が確認された。RAS変異は多くの固形がんで高頻度に認められるが、長らく創薬困難とされてきた。近年一部の変異型に対する阻害剤が登場したものの、依然として治療選択肢は限られており、LUNA18のような経口投与可能な新規RAS阻害剤の開発は、臨床現場における大きなブレイクスルーとなる可能性がある。

最後に、医薬基盤・健康・栄養研究所の吉丸らによるBIG3-PHB2複合体を標的とした分子内架橋型ペプチド「stERAP」に関する研究では、乳がんの悪性度に関与するこの複合体の機能を詳細に解析。stERAPは、BIG3からPHB2を解離させて核内に移行させ、SUMO化タンパク質との結合を促進することで、長期にわたる抗腫瘍効果を発揮することが明らかとなった。また、巨大な転写複合体の形成を制御することで、がん細胞の増殖を抑制。さらに、トラスツズマブ耐性を獲得した乳がん細胞においても、BIG3-PHB2複合体の細胞膜直下への局在変化を阻害し、HER2-EGFR二量体形成およびNF- κ Bシグナルを抑制することで、耐性克服の可能性が示された。HER2陽性乳がんは進行が速く、標的治療により予後は改善しているが、治療抵抗性の克服は依然として大きな課題であり、stERAPのような新規分子標的薬の開発は、治療の幅を広げる可能性を秘めている。

以上の4演題は、がんの分子病態に基づいた革新的な治療戦略を提示しており、個別化医療や耐性克服といった臨床的課題に対する新たな解決策を提供するものである。



ワークショップ5 浸潤・転移

モデレーター 小根山千歳（愛知県がんセンター研究所・腫瘍制御学分野）

本ワークショップでは、がん細胞の遊走促進、細胞極性の変化、がん幹細胞性の維持機構、さらに血中に存在するがん細胞の特異的除去技術といったテーマで、5名の先生方が講演され、活発な議論がなされた。（文中いずれも敬称略）

W5-1では、富山大学の周らが、肺がん細胞の遊走促進に関わる受容体EphA2のSer897リン酸化（pS-EphA2）について報告した（図1）。ヒト肺がん細胞A549にTGF- β 刺激を与えて上皮間葉転換（EMT）を誘導したところ、pS-EphA2が増加した。リン酸化はERKの下流キナーゼRSKを介し、さらに上流にFGFR1が関与していた。FGFR1阻害剤はERK・RSK・EphA2のリン酸化と細胞遊走を抑制し、pS-EphA2の遊走先端局在も阻害した。EMTに伴う遊走能向上はFGFR1-ERK-RSK経路によるpS-EphA2の局在制御に依存

すると示された。これらの知見により、肺がん浸潤の分子機構の理解が深まり、治療標的探索への貢献が期待される。

W5-2は、微生物化学研究所の吉田らにより、膀胱がんにおけるがん関連線維芽細胞（CAF）が分泌する因子により誘導されるSUSD2の役割が紹介された（図2）。SUSD2は細胞接着分子integrin $\beta 1$ と結合し、collagen Iへの接着時にintegrin $\alpha 2 \beta 1$ のクラスター形成やfocal adhesion複合体形成を促進する。これがFAKのリン酸化を誘導し、細胞運動を高めることが明らかとなった。さらに、SUSD2強制発現膀胱がん細胞をマウス膀胱臓に移植すると肝転移が増加することが確認された。がん細胞-CAF相互作用による浸潤促進におけるSUSD2の作用メカニズムが明らかとなり、治療標的としてのSUSD2が注目される。

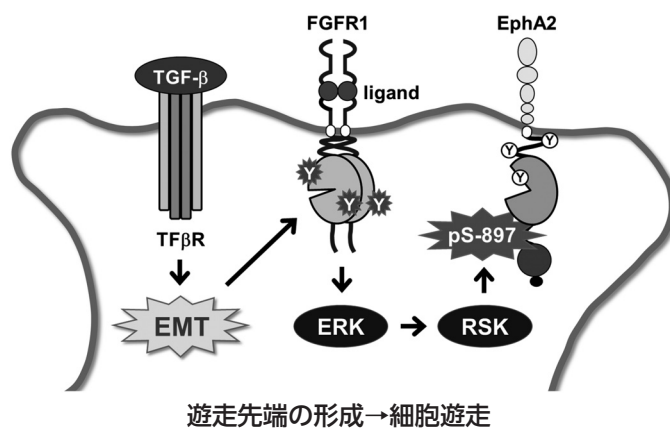


図1 FGFR1-ERK-RSK-EphA2経路を介した遊走促進メカニズム

W5-3は、大腸がんにおける細胞極性の動的転換とリン酸化シグナル解析についての、福島医大の佐藤らの研究である（図3）。上皮細胞の極性は転移時に一時的に失われ、転移先で再確立される。この極性転換は転移成立の鍵である。本研究では、三次元培養細胞を用いて浮遊状態

から接着状態への移行時のリン酸化変動が網羅的に解析され、細胞表面受容体RTK_Xが初期シグナルとして活性化されることを見出した。RTK_X阻害剤は浮遊・接着モデル両方で細胞増殖を抑制し、正常細胞に対する毒性も低かったことから、転移阻害薬候補として期待される。

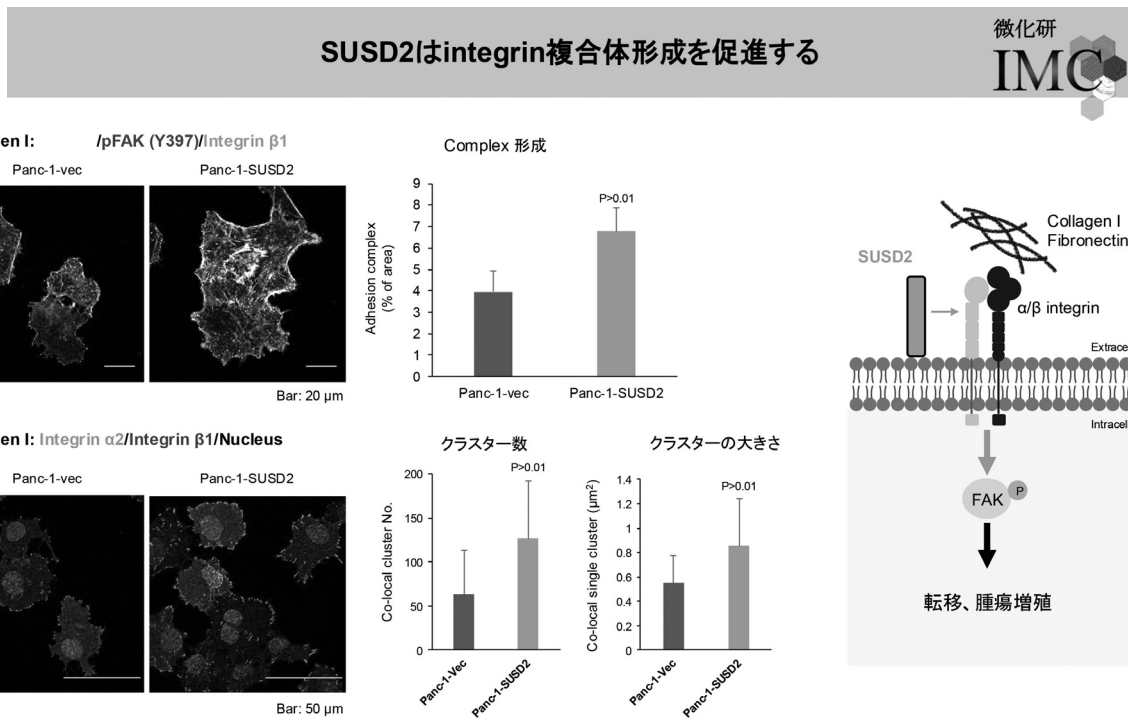


図2 SUSD2によるintegrin複合体形成と転移促進

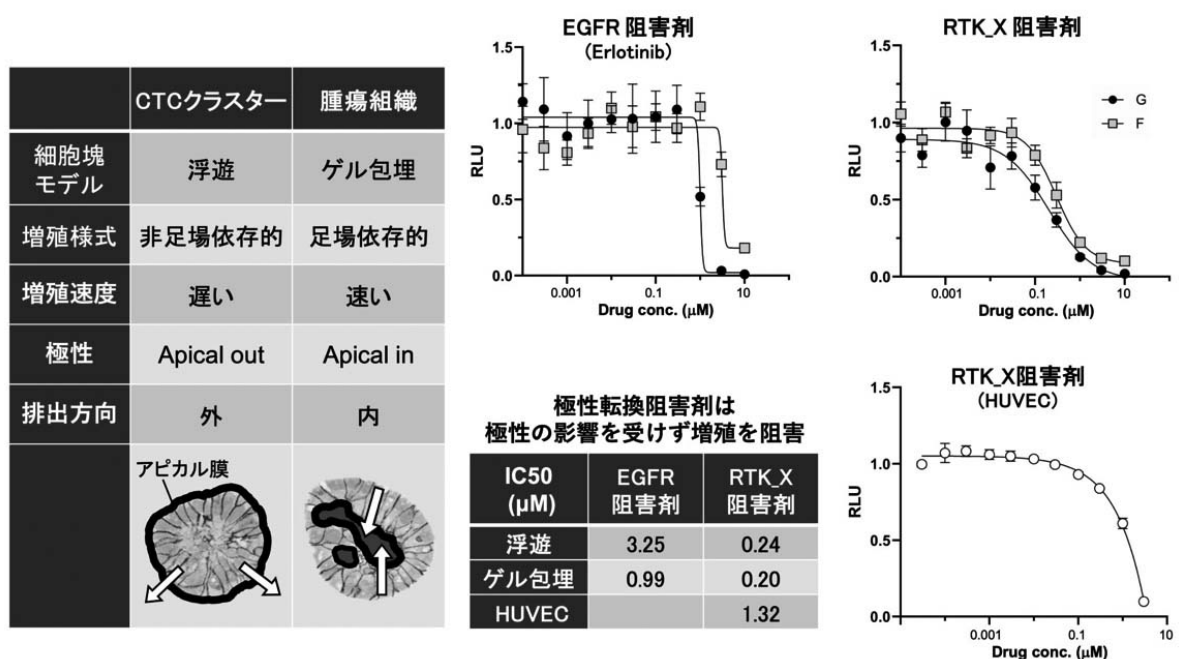


図3 接着確立過程における極性転換阻害の効果

W5-4では、愛知県がんセンターの青木らにより、大腸がんにおける幹細胞性維持のメカニズム解析について報告された(図4)。4遺伝子変異を持つ大腸がん自然発症-肝転移マウスモデル(CKPSマウス)由来細胞の解析から、幹細胞マーカーPROM1とALCAMの役割が注目されている。今回プロテオーム解析により、スフェロイド培養時にRhoCが増加することや、RhoCノックアウトはスフェロイド形成能と転移能を低下させるが、幹細胞マーカーには影響しないことが示された。その一方で、RhoA・RhoBの両者を同時にノックダウンするとWnt/beta-cateninシグナルが活性化するとともに、PROM1・ALCAMが増加し増殖能が低下した。これらの結果から、Rhoファミリーに属するRhoA/B/Cが幹細胞性維持においては異なる役割を持つことが見出された。

W5-5では、成蹊大学の久富が、抗がん剤や手術後の血液中残存がん細胞に対するプラズマ照射による新規治療法について紹介した(図5)。プラズマ照射は細胞死を誘導することから注目されている。本研究では、正常細胞には影響を与えずに、がん細胞特異的に死滅させる条件を確立した。さらに、血液が外気に触れることなく処理可能な装置を開発した。理論上は全血液処理が可能であり、アポトーシス耐性がん細胞も死滅可能となった。血行性転移抑制や骨髄移植前処置への応用が期待される新たな物理的治療戦略といえる。

以上の研究は、様々なアプローチから浸潤・転移の分子機構を解明し、あるいは新規治療標的や技術開発へ展開するものであった。がん転移克服に向けた今後の研究の発展が期待される。

RhoA/BのダブルノックダウンによりWntシグナル標的遺伝子の発現が上昇.



図4 RhoA/RhoBに依存したWnt signalingとがん幹細胞性の相関

循環腫瘍細胞 (CTC) のプラズマ照射による死滅～正常な有核細胞には影響なし～

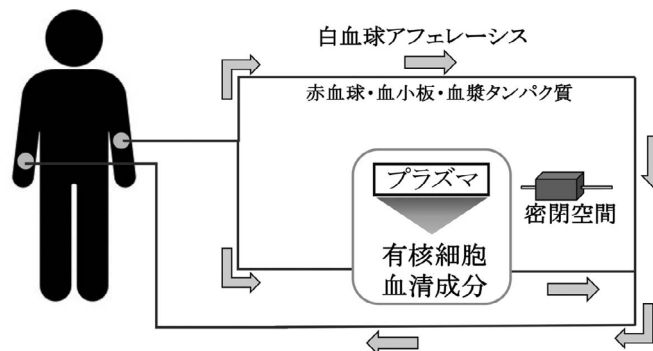


図5 循環腫瘍細胞に対するプラズマ照射法の開発



ワークショップ6

発がん機構・がん遺伝子・がん抑制遺伝子

モデレーター 近藤 亨 (北海道大学 遺伝子病制御研究所
幹細胞生物学分野)

これまでに、がん遺伝子・がん抑制遺伝子について多くの研究が進められてきたが、未だ全容解明には至っておらず、現在も新しい因子とその分子メカニズムが発見・報告され続けている。本ワークショップでは、新たな発がん機構に関わる最新の研究成果を5名の演者に発表して頂いた。

近畿大学の中津大貴博士らは、バイセルラータイトジャンクションが上皮がんの運動能抑制に働いている知見からトリセルラータイトジャンクション (tTJ) が及ぼす現象について解析を行った。tTJの構成タンパク質のLypolysis-stimulated lipoprotein receptor (LSR) の非リン酸化変異体を用いて、tTJが上皮がんの生存や増幅に関係なく、運動能を抑制することを明らかにした。更に、tTJ関連因子群のノックダウン実験を駆使してピルビン酸キナーゼPKM1がSMAD4の核局在を抑制することでチロシンキナーゼPYK2の発現を亢進し、LSRのリン酸化を介してtTJの形成を促進するメカニズムを示した。これら一連の分子は、新たながん治療標的として期待される。

東京科学大学の池田一貴博士らはこれまでに、膜型チロシンキナーゼEphA2はそのリガンドEphrinA1(EA1)の有無により腫瘍抑制と促進にそれぞれ働くこと、MT1-MMPがEphA2の細胞外ドメインを切断することでがん促進に寄与すること、切断されたN末端 (EphA2-NF) が膀胱がんの血清バイオマーカーとなることを報告してきた。今回、EphA2-NFがデコイ受容体としてEA1の機能を阻害することで腫瘍形成を促進す

る新しいメカニズムについて発表されました。EphA2-NFを標的とした新規治療法の開発に大いに期待したい。

FGFRの活性化はダブルネガティブ前立腺がん (DNPC) の信頼性の高いバイオマーカーである。一方、千葉県がんセンター研究所の増田達哉博士らは、発がんドライバー因子として同定していたRUNXファミリー因子の発現がFGFR signatureとリンクしていることを発見していた。今回、その関連の検討からRUNXファミリー因子がFGFRのシグナル伝達に重要な働きをしていると共にFGFR1の発現に関わっていることを発見した。更に、新規RUNX阻害剤Chb-MがDNPCの増殖を阻害する新規治療薬候補であるデータを示した。今後のChb-M開発が大いに期待できる発表であった。

解糖系の律速酵素であるピルビン酸キナーゼM (PKM) はpolypyrimidine tract-binding protein 1 (PTBP1) により2種類のスプライシングアイソフォームが生み出される。大阪医科薬科大学の谷口高平博士らはこれまでにPTBP1の発現が臓器特異的なPTBP1関連miRNA群により制御されていることを報告してきた。本発表では、PTBP1関連miRNAの発現がPKMアイソフォームの発現パターンと一致していること、膀胱がん発症に関わるPTBP1関連miRNAの最新のデータを示した。新たなmiRNA医薬の創出に繋がることが期待される発表であった。

北海道大学のトウシンシン博士は、膠芽腫 (glioblastoma, GBM) の治療に用いられているテモダールに耐性を示すGBM幹細胞 (GBM-initi-

ating cell, GIC) の分子基盤の解析を進め、未解析因子GIC factor 1(GICF1)を抽出した。GICF1によるテモダール耐性のメカニズムを解析し、その下流因子の1つが細胞死抑制因子BCL2であることを明らかにした。本研究の成果は、テモダール耐性GBMに対する新規治療法を生み出す可能性が高く、興味深い発表であった。

本ワークショップの演題は、いずれも新たながん治療に繋がる研究報告であり、今後の創薬展開が期待されるものであった。



ワークショップ がん幹細胞・不均一性

モデレーター 清宮 啓之 (公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター
分子生物治療研究部)

がん研究会がん化学療法センターの馬島哲夫博士らは、制がん剤処理後の残存胃癌細胞では、ヒストンのアセチル化とBRD4を介したエピゲノム制御によりアルデヒド代謝酵素ALDH1A3が高発現し、腫瘍の増殖が維持されることを報告していたが、その詳細は未解明であった。馬島博士らは今回、胃癌患者腫瘍組織の解析により、化学療法後の残存腫瘍でALDH1A3が高発現していることを確認した。また、ALDH1A3の機能阻害は患者由来がん細胞の増殖およびin vivo腫瘍形成能を低下させること、このときの細胞増殖抑制はレチノイン酸 (RA) の添加でレスキューされることを見出した。RNA-seq解析の結果、ALDH1A3-RA経路は細胞外マトリクス関連因子の発現を促し、特にコラーゲン架橋因子の発現を高めることを見出された。同因子を抑制すると腫瘍内コラーゲン構造が破壊され、化学療法後残存腫瘍の増殖が抑制されたことから、ALDH1A3はコラーゲン組織構築を促進し、残存腫瘍の維持に重要な役割を果たすと考えられる (図1)。

がん幹細胞と非がん幹細胞の間の遷移は腫瘍の多様性や進展、治療抵抗性に寄与するが、大腸がん細胞における両方向性の可塑性を制御する分子機構は不明であった。関西医科大学および東京大学の川崎善博博士らは、ヒト大腸がんオルガノイドを用いてscATAC-seqおよびscRNA-seq解析を行い、CellOracleという計算ツールを用いて転写因子が構築する遺伝子ネットワークを精査した (図2)。その結果、Lgr5陽性のがん幹細胞およびKRT20陽性の非がん幹細胞

のそれぞれの細胞亜集団において中心的役割を果たす転写因子群が特定された。重要なことに、遺伝子ノックアウト・シミュレーション解析およびshRNAによるノックダウン検証実験を通じて、がん幹細胞から非がん幹細胞への遷移に重要な役割を果たす転写因子が突き止められた。本研究成果は、大腸がん細胞の可塑性を規定する新たな遺伝子ネットワークの理解を深める基盤になると考えられる。

卵巣がんは進行期に診断されることが多く、新たな治療戦略が求められている中、埼玉医科大学の堀江公仁子博士らは、卵巣がんを高発現し、腫瘍増殖を促進する長鎖非コードRNA「OIN1」を発見した (図3)。堀江博士らは、卵巣がん患者由来腹水から樹立したがん細胞 (OvC-PDC) をスフェロイド培養するとOIN1が高発現し、がん幹細胞様の細胞が濃縮されることを見出した。OvC-PDC移植腹水産生マウスにOIN1特異的siRNAのnanoball製剤を腹腔内投与すると、当該マウスの生存期間が有意に延伸した。RNA-seq解析から、OIN1の発現抑制は低酸素応答経路の遮断につながり、OIN1自身の発現も低酸素によって上昇することを見出された。OIN1は低酸素誘導因子HIF1 α と複合体を形成し、PDK1の発現と乳酸産生を促進することでがんの増殖を促進することが明らかとなった。これら一連の結果から、OIN1は解糖系の制御を介して卵巣がんの進展に寄与する新規分子標的と捉えることができ、核酸創薬への応用展開が期待される。

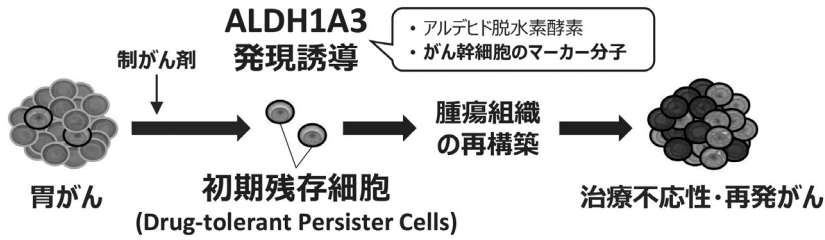


図1 胃癌DTP (Drug-tolerant Persister) 細胞におけるALDH1A3の新たな機能
 制がん剤治療後の残存胃癌組織において、アルデヒド脱水素酵素ALDH1A3は細胞外マトリクス関連因子の発現を促すことで腫瘍組織を再構築し、薬剤抵抗性に寄与する (W7-1. がん研・馬島哲夫)。

Overview of the experimental workflow

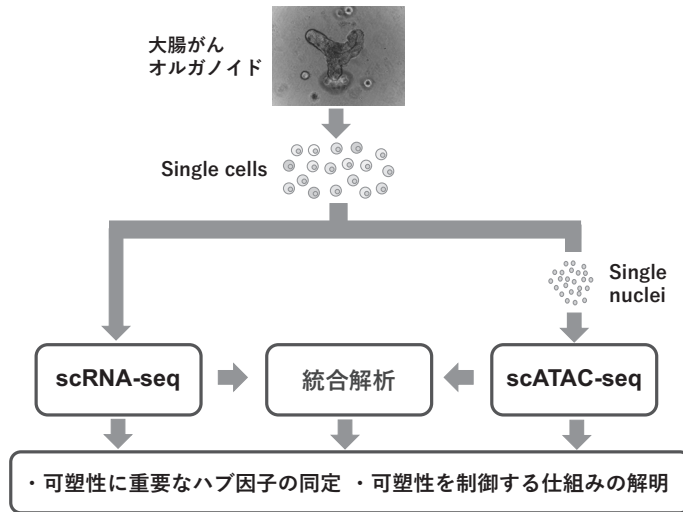
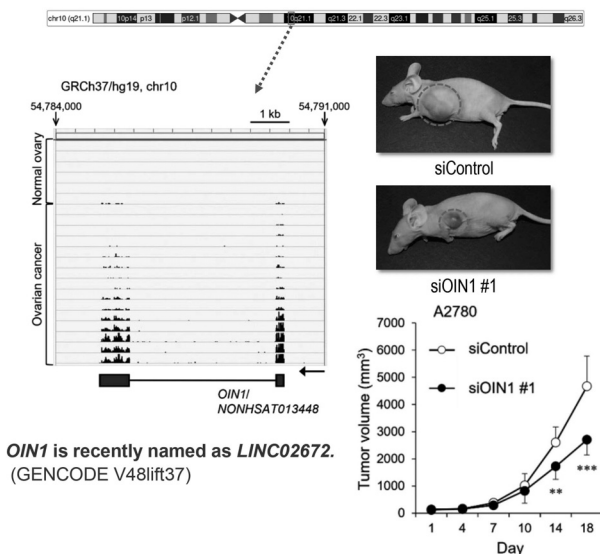


図2 ヒト大腸がんオルガノイドのシングルセル統合解析のワークフロー
 scATAC-seqおよびscRNA-seq解析で得られたデータの統合解析により、がん幹細胞から非がん幹細胞への遷移に重要な役割を果たす候補因子を選別、機能検証へと展開した (W7-2. 関西医科大学/東京大学・川崎善博)。



- ✓ *OIN1* was identified as a novel long intergenic noncoding RNA predominantly expressed in clinical ovarian cancer (OvC) tissues.
- ✓ *OIN1*-specific siRNA inhibits xenograft tumor formation derived from OvC cells.
- ✓ Long-term culturable spheroid cultures of OvC patient-derived cells, which were established from malignant ascites of advanced OvC patients, highly express stemness-related genes and *OIN1*.
- ✓ *OIN1*-targeted siRNAs suppress the growth of OvC PDC spheroids and upregulate apoptosis-related signatures in the cultures.
- ✓ RNA-seq analysis shows that “response to hypoxia” is the most enriched pathway in *OIN1*-silenced OvC PDC spheroids.
- ✓ In an *in vivo* ascites-generating xenograft mice model intraperitoneally injected with OvC PDC, *OIN1*-targeted siRNA treatment engineered by Nano-ball drug delivery system alleviates ascites production and prolonged survival durations.
- ✓ The present study provides promising preclinical evidence for *OIN1* RNAi-based nanotherapy targeting advanced OvC.

図3 がん幹細胞性関連 ovarian cancer long intergenic noncoding RNA 1は解糖系を制御して卵巣がん進展に寄与
 卵巣がんを高発現する長鎖非コードRNA OIN1 (*LINC02672*) のsiRNAは、卵巣がん患者由来がん細胞のマウスゼノグラフト腫瘍の増殖を抑制した (W7-3. 埼玉医科大学・堀江公仁子)。

膵がんは早期発見が難しく抗がん剤の効果も限定的であるため、極めて予後不良な難治がんである。膵がんの特徴として、腫瘍内に線維芽細胞などの非がん細胞が多く含まれ、これらががんの進展や転移に重要な役割を果たしている。微生物化学研究所の立田大輔博士らは、膵がんの腫瘍組織内に存在するがん幹細胞様細胞の増殖抑制を目指し、線維芽細胞との相互作用によって支えられるがん細胞増殖の阻害物質の探索を行った。特に、がん幹細胞様細胞の特徴である足場非依存性（3D）増殖に着目し、線維芽細胞のconditioned medium（CM）存在下で同増殖を選択的に抑制する化合物を微生物代謝産物から探索した結果、これまでに見出してきた adenopectin類（図4）に加えて、新規oligomycin類縁体を2種発見することに成功した（図5）。

これらの化合物は膵がん細胞株のCM依存的3D増殖を抑え、ミトコンドリアcomplex Vの阻害を介して活性酸素種の産生を促すことが判明した。CM存在下では各種幹細胞マーカーの発現が上昇しており、これらを介した幹細胞性を標的とした作用機序の存在が示唆された。

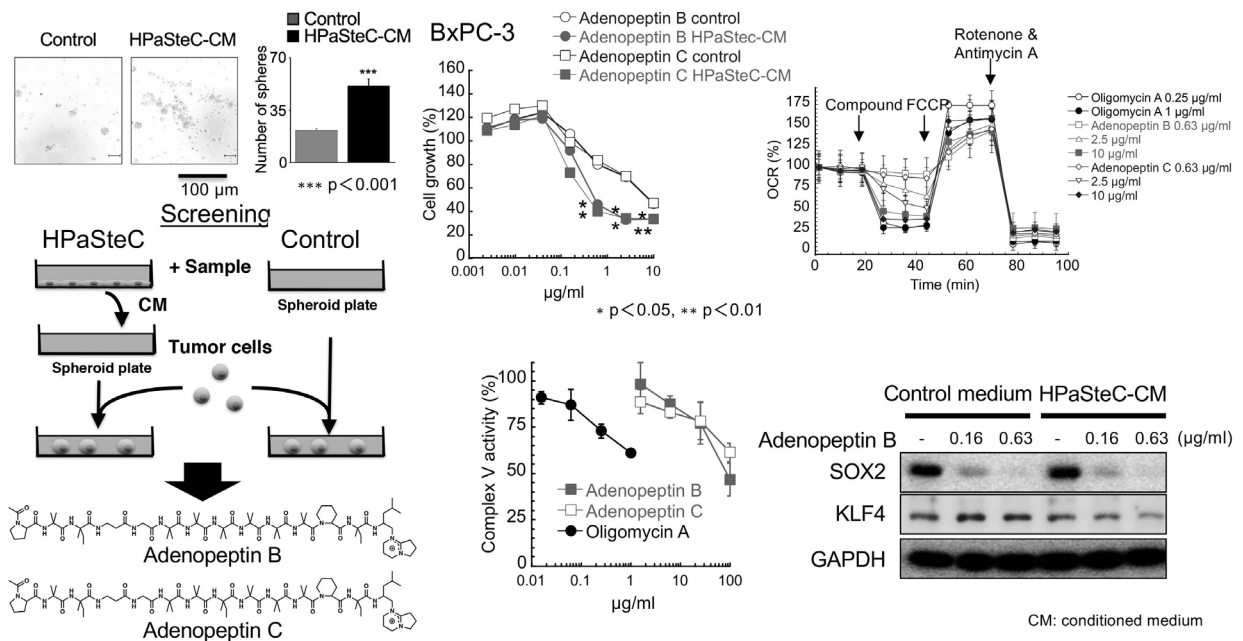
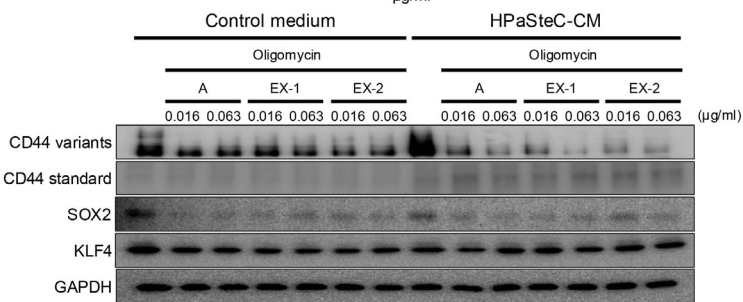
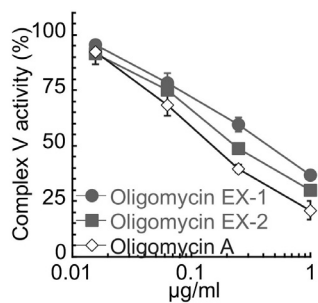
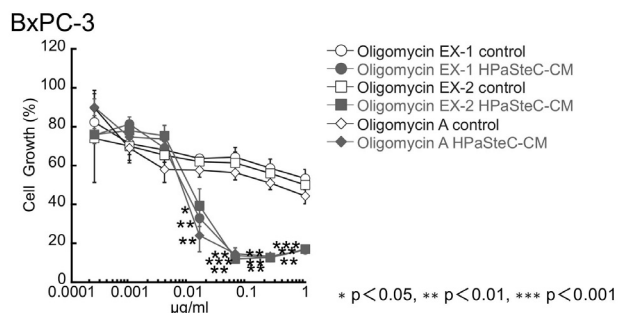
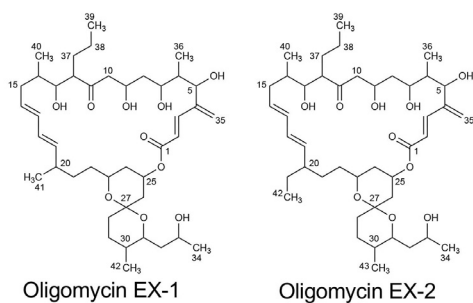


図4 膵臓由来線維芽細胞のCM選択的に膵臓がん細胞の3D増殖を抑制する化合物①
膵臓由来線維芽細胞のconditioned medium（CM）は膵臓がん細胞の足場非依存性（スフェア）増殖を促進することから、これを抑制する化合物を探索、adenopectin BおよびCを同定した（W7-4. 微生物化学研究所・立田大輔）。



CM: conditioned medium

図5 膵臓由来線維芽細胞のCM選択的に膵臓がん細胞の3D増殖を抑制する化合物②

図4と同様の手法で膵臓がん細胞のconditioned medium (CM) 依存的3D増殖を抑制する化合物として新規oligomycin類縁体を同定した (W7-4. 微生物化学研究所・立田大輔)。



ワークショップ 8 ゲノム・リキッドバイオプシー・ドライバー（臨床系）

モデレーター 南 陽介（国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科）

本セッションでは、診療への進展も含め近年進歩が著しい「ゲノム・リキッドバイオプシー・ドライバー（臨床系）」に関して、がん臓器横断的な秀逸なご発表がなされた。

渋田祥平先生（九州大学病院別府病院）から、The Cancer Genome Atlas (TCGA)に収録された乳癌 1218 例の染色体コピー数解析を行い、1.DNAコピー数と mRNA 発現量が正相関、2.乳癌組織でmRNA 高発現、3.高発現群で予後不良、を満たすB4GALT3 (beta-1,4-galactosyltransferase 3) が、乳癌ドライバー遺伝子であることが示された。機能解析により、B4GALT3 はガラクトシル化関連の糖鎖修飾タンパクで、タンパクの構造安定や機能活性化に関与すること、糖鎖修飾され活性化された Integrinβ1 はがん増殖やシグナル伝達に関与すると考えられた。

山下奈真先生（がん研究会有明病院）から、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）の癌幹細胞性に焦点を当てた分子標的治療のTRについて、発表された：

TNBCの治療抵抗性の背景にある分子機序を解明し、創薬につなげることが、今後の TNBC 治療における重要課題であり、ムチン 1 (MUC1) は上皮細胞表面に存在する糖蛋白で、上皮の恒常性の維持に寄与すると考えられ、MUC1 の C 末端 (MUC1-C) が様々な癌種の癌幹細胞性を制御する。今回 TNBC細胞株の sphere を複数回継代することにより、癌幹細胞 (CSC) 性が増加する性質を用いて、TNBC の CSCに enrich されて

いるシグナルを RNAseq、scRNAseqで網羅的に検索したところ、糖代謝が著しく亢進する一方、ミトコンドリア DNA の転写低下が見られた。また、CSC における糖代謝亢進及びミトコンドリアDNA 転写低下が MUC1-C に依存することが示され、MUC1-C 阻害により sphere の ROS が上昇し、細胞死が誘導された。現在 MUC1-C の MAAbを用いた抗体薬物複合体が進められ、MUC1-C阻害による代謝リプログラミング調節が難治性TNBC に対する治療戦略につながる可能性があると考えられた。

村瀬裕哉先生（金沢大学附属病院）から、EGFR変異肺癌における術後ctDNAと病理学的静脈侵襲の包括的解析による再発予測について、発表された：

I-III 期 EGFR 変異肺癌術後患者において予後予測バイオマーカーとしての循環腫瘍 DNA (ctDNA) と病理学的静脈侵襲所見を評価し、術後補助化学療法が有効な患者群を明らかにすることを目的とし、術前の ctDNAでEGFR 変異を droplet digital PCRで測定し、病理学的静脈侵襲所見と併せて、無再発生存期間 (DFS) および全生存期間 (OS) との相関を検討した。術前 ctDNA陽性は、切除可能なEGFR変異肺癌患者における再発および生存の予後予測因子であった。また、病理学的静脈侵襲の所見を併せることで、IA期患者も含めてより有用な予後予測バイオマーカーとなり、術後補助化学療法が有効な患者群を明確にできる可能性が示唆された。

國料俊男先生（名古屋大学 大学院医学系研究科）から、全ゲノムシーケンス解析による胆道癌の遺伝子変異特性とバイオマーカーについて、発表された（図1：総括）：

全ゲノムシーケンスにより、胆道癌の遺伝子変異特性を明らかにし、新規のアクションナブルな遺伝子変異を同定することを目的とし、胆道癌6症例の全ゲノムシーケンスを実施した。各症例で検出された体細胞変異の平均数は53,705個で、そのうち一塩基バリエーション（SNV）が大部分（85.02%）を占めた。同定された変異は、TCGAデータベースに登録されている胆道癌関連の331個の変異とは異なるものであった。また血管侵襲のない検体では、血管侵襲のある検体と比較して、ADAMTS7、AHNAK2、CAPN10などの遺伝子においてより高頻度の遺伝子変異が認められた。胆道癌の全ゲノムシーケンス解析により、ゲノム特性について新たな知見が明らかになり、新規のアクションナブルな遺伝子変異が同定され、これらの遺伝子変異は新たなバイオマーカーや治療標的の開発につながる可能性があると考えられた。

池成基先生（国立がん研究センター東病院）から、日本人向けCHIPパネルの開発とリキッドバイオプシーによる外部検証について、発表された：

Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential (CHIP) は、造血幹細胞における体細胞変異を背景とした異常な造血クローンの拡大を指し、がんゲノムパネル解析において、CHIP由来か腫瘍由来かをどう区別するかが課題となっている。東北メディカル・メガバンク計画（TMM）に登録された50,316名の全ゲノムシーケンス（WGS）データを解析した。変異アレル頻度（VAF）の分布に基づいてCHIP候補を特定し、フィルタリングしたうえで最終的なCHIPパネルを構築した（図2）。さらに、MONSTAR-2試験に参加した796名の固形がん患者のリキッドバイオプシーデータを用いた外部検証では、既知のCHIP変異およびTMM-CHIP変異の真陽性率はそれぞれ62%、44%であり、偽陽性率はそれぞれ35%、6%であった。TMMのWGSデータを用いて、一般人口におけるCHIP変異を定義し、外部検証では、高い特異性（偽陽性率6%）を示したが、感度は中程度（真陽性率44%）であり、CHIP検出精度のさらなる向上を目指している。

- 1. 胆道癌の遺伝的複雑性**
高い体細胞変異負荷と構造変異を確認し、胆道癌の遺伝的複雑性を明らかにした。
この変異負荷の高さが、胆道癌の予後不良と治療抵抗性に関与すると考えられた。
- 2. 異なる変異メカニズム（点変異 vs 構造変異）による発癌**
TCGA登録された遺伝子群での体細胞変異では同定されなかった構造変異を確認した。同じ遺伝子であっても異なる変異メカニズム（点変異 vs 構造変異）により胆道癌が生じることを明らかにした。
- 3. 血管侵襲と遺伝子変異の関連**
血管侵襲なし群でより多くの変異が蓄積し、遺伝的に不安定になっていること、血管侵襲と9遺伝子変異の関連性を明らかにした。
- 4. 構造変異の機能的的重要性**
コーティング領域構造変異の多くが欠失であるDELで、腫瘍抑制遺伝子欠失が発癌メカニズムに関与しており、構造変異の機能的的重要性を明らかにした。
- 5. 個別化医療に可能性**
血管侵襲予測バイオマーカーや構造変異に基づく個別化医療の可能性が示唆された。

図1 総括

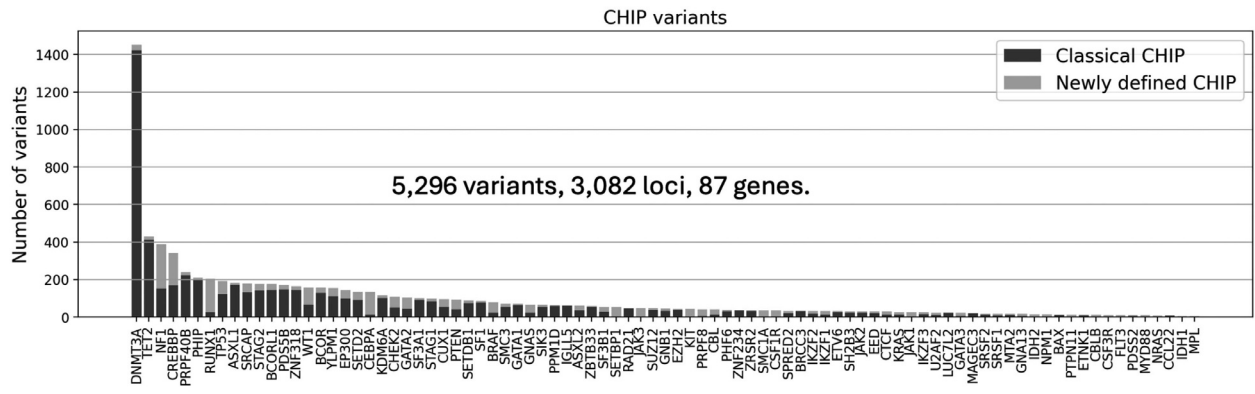


Figure 2 Frequency of CHIP Variants



ワークショップ 9 薬剤スクリーニング・評価

モデレーター 森下 大輔 (Chordia Therapeutics株式会社)

【本セッションの概要と意義】

近年、薬剤のモダリティは多様化しており、従来のコンビナトリアルな合成化合物に加え、核酸、抗体、細胞医薬などへの展開が進んでいる。その中でも、低分子の合成化合物は依然として中心的な位置を占めており、近年の医薬品売上上位には未だ低分子化合物が多く見られる。また、低分子化合物を基盤とするスタートアップ企業の数も年々増加している。この背景には、これまでに培われたGMP治験薬の安定的な合成技術により、製造コストや品質管理の観点での優位性があることが挙げられる。しかしながら、低分子化合物により標的とすべき分子については枯渇しつつあるのが実情であり、その状況において大局的にとられるアプローチは、全く新規の薬剤標的分子の探索 (W9-1およびW9-2) あるいは従来困難であった標的に対して、PRO-TACや分子接着剤 (Glue) といった新規モダリティでの標的化 (W9-3) に大別される。

これらを背景に本ワークショップでは、(W9-1) 消化管がんに関与する1回膜貫通タンパク質TMEPAIに結合する化合物の探索、(W9-2) 独自のプローブLISA-103を用いた γ -Glutamylcyclotransferase (GGCT) 阻害剤のスクリーニング、(W9-3) MYC/BCL2関連DLBCLに対する新規BET分解剤K-256の創製とその薬理効果の評価、の3題の発表が行われた。

【講演内容】

W9-1：消化管がんに対する新規分子標的医薬品開発を目指した TMEPAI 結合化合物の探索
講演者：古舘顕弥先生、昭和薬科大学 生化学研究室

消化管腫瘍自然発症型マウスモデル $Apc^{\Delta 716/+}$;TMEPAI-KOマウスを用い、腫瘍進展に与える分子としてTMEPAIを遺伝学的に特定した。このTMEPAIに対して、SPR法を活用した化合物ライブラリスクリーニングを実施し、リード化合物を複数同定した。さらに構造活性相関解析に基づき、類縁体化合物2種を見出した。

<モデレーターコメント>

TMEPAIに結合した化合物が単に結合活性を有するだけでなく、TMEPAIによる腫瘍増殖を誘導するシグナルを阻害出来ているのか、またファミリー分子 C18orf1との結合選択性の有無についての追加検証がなされると、本化合物のケミカルツールとしての有用性が確認できると思います。ただし、膜透過性やシグナル遮断に十分な結合活性に到達していない等の要因により、現時点では細胞レベルでの検証が難しい可能性が想定されます。このため、まずはTMEPAIの増殖促進に必要な機能ドメインを特定しその機能ドメインに対して本化合物が結合しているのか否かについて検証することで、今回特定された化合物が合成最適化に資するか否かの判断の一助となると期待されます。

W9-2：化学発光プローブ LISA-103 を用いた新規 GGCT 阻害剤スクリーニング法の樹立と plumbagin の同定

講演者：谷口恵香先生、京都府立医科大学
大学院医学研究科 創薬医学

がん組織で高発現する γ -Glutamylcyclotransferase (GGCT) に対する臨床開発化合物はこれまでに報告がない。そこでGGCTに対する新規な阻害化合物の同定を目的として、独自に設計された化学発光プローブLISA-103により細胞内GGCT活性の測定系を構築した。このセルベーススクリーニングに対して天然物ライブラリでのスクリーニングを実施し、plumbaginを同定した。引き続き磁気ビーズアッセイと質量分析で本化合物のGGCTへの直接結合を確認し、*in vitro*の細胞モデルでの検証によりRB依存的なG1期細胞周期停止とアポトーシスを誘導することを見出した。

<モデレーターコメント>

特定したplumbaginがセルベースアッセイから特定されている性質上、細胞内GGCT阻害活性と増殖阻害活性の相関を確認されると、本化合物の細胞増殖抑制効果の要因がGGCT阻害に起因する可能性が示せると思います。また本化合物を適応する患者層別化の手段として、今回ご使用になられているLISA-103が細胞内GGCT活性を測定しうる診断プローブとして使用できる可能性もあるかと思います。また作用機序の観点で、GGCT分子の特性に応じた解析として代謝物変化等を検討されることで、本剤特有の細胞増殖抑制効果の理解がより深まっていくものと期待されます。

W9-3：新規 BET 分解剤 K-256 を用いた MYC/BCL2 関連 DLBCL に対する薬効評価

講演者：江崎正浩先生、協和発酵キリン株式会社

MYC/BCL2関連DLBCLはCD19を標的とした細胞治療やCD20/CD3 BITEなどの有効な治療薬が開発されているが、それぞれの表面抗原を欠失する等による耐性獲得により再発再燃が起きるためこれらに対する治療薬が必要とされる。今回、MYCを標的とした薬剤として新規BET分

解剤K-256を創出した。K-256はBRD2とBRD4タンパク質の減少を誘導し、また先行BET阻害薬や既存PROTAC型分解薬よりも低濃度で*in vitro*細胞増殖抑制ならびにアポトーシスを誘導を引き起こした。加えて、BCL2阻害薬Venetoclaxとの併用により薬効の増強も認められた。

<モデレーターコメント>

既存のBET阻害薬および分解薬と比較して本剤がより強い効果を示した点は極めて興味深く、その作用機序の追加解析を通じて、本剤の優位性がより明確になることが期待されます。この点に関連して、BRDファミリーに対する選択的な阻害プロファイル、特にBRD2およびBRD4に対する選択性が、本剤の差異の要因となっている可能性も示唆されます。また別の観点として、BRD4は近年のWhole genomeノックアウトスクリーニングの結果から、腫瘍増殖を担うトップヒット群として位置づけられていること、ならびにADCにおいてはMMAEやTopoに続く新たなADCペイロードが求められている現状を踏まえると、本剤はADCペイロードとしての用途も期待できるかもしれません。

【纏めと展望】

以下、本ワークショップ9を通じ、議論が分かれる部分はあるのを承知した上で、今後の本学会の発展に向けてまたアカデミア研究の実装化に必要な手立てをお伝えさせて頂くべく、若輩者ではございますが提案をさせて頂くものでございます。

<創薬においてアカデミアに期待される役割とは>

アカデミア研究に期待されるのは、上市品となる薬剤自体の開発ではなく、まず第一に、合成致死に代表されるような新しい治療コンセプトの創出であり、またそれに紐づく薬剤標的の同定になります。言い換えれば、この標的同定のプロセスにおいて取得される化合物は、それ自体が最終的な医薬品になる想定ではなく、実験科学においてコンセプト検証するためのケミカルツールの位置づけになります。

そして第二に、PROTACやGlueのような新規モダリティのコンセプト創出が期待されます。この場合にも、研究過程で生み出された化合物自体が医薬品になるのではなく、やはり概念検証のためのケミカルツールになります。

最後に第三には、W9-3の発表に挙げられるような、企業が創出した化合物のバイオマーカー同定や適応癌腫選定のトランスレーショナルリサーチを、臨床検体を用いながら共同で実施することが期待されます。

<薬剤標的検討における経験則>

以上の第一に挙げた薬剤標的の観点で、ここで1つ共有させていただきます。薬剤標的の選定の上で「過剰発現」というのは良く使われる表現ですが、製薬企業の経験則ではHER2やMYCのようなゲノム増幅を伴わない場合の過剰発現は、二次的な異常であることが多くそれ自体が増殖のドライバーになっていないことが高頻度に散見されます。例えば私自身の理解として、製薬会社側は過去にはマイクロアレイ、現在ではNGSベースのRNA-seqあるいは網羅的プロテオミクス解析の時代に移っていますが、これらの解析において発現値が高いというだけのmRNAおよびタンパク質が薬剤標的として概ね最適な標的にならない事実、言い換えれば増殖の根幹になっているものが極めて限定的であるという経験則があります。よって、遺伝子増幅を伴う過剰発現と伴わない過剰発現とをそれぞれ薬剤標的として検討する場合、その薬剤標的の確からしさ、確度の高さにおいて相当の差異が存在するであろう点をここで共有させて頂くものです。

これに対し、過剰発現を伴わずとも、合成致死のように特定の遺伝子変異を有する場合のアキレス腱を同定するような発見としては、PARP阻害薬に引き続きWRN阻害薬やPRMT阻害薬など事例が増えつつあり、薬剤標的が枯渇している現状においてアカデミア由来の新たなコンセプト創出として期待されています。

<アカデミアに期待される次なる薬剤標的研究の方向性とは>

近年、腫瘍組織を構成する細胞の空間的解析が可能となったことにより、腫瘍を取り囲む多様な細胞集団に対しても、よりの確なアプローチが可能になりつつあります。これに伴い、例えば間質細胞におけるクローン性増殖などの異常の実態解明と、それを標的とした治療戦略の妥当性が期待されます。

別の重要な観点として、ゲノム異常では説明しきれないエピジェネティックな制御異常も依然として未解明な領域として残されています。ATAC-seqなどの技術発展に伴い今後の病態研究が進展することで新しい治療戦略が拓かれることも期待されます。

またモダリティやプラットフォーム技術の観点では、タンパク質を標的とする際の構造的な方法論の確立であり、既存のOrthosteric siteではなく新規なCryptic binding siteの特定ストラテジーを確立することが、残されているドライバー型undruggable targetを標的化に導くことができるものと思われます。

他の観点では、核酸医薬が未だデリバリーの課題を残す現状において、RNA自体を直接標的とする化合物開発は技術論的に成熟しておらず、継続的な技術革新が望まれるところです。また、悪性の脂質や膜構造を持たないmalignantな相分離構造の標的化が可能になると、これまでにない薬剤開発の展開を生み出すかもしれません。

<アカデミアシーズを実装化する方法論とは>

アカデミアシーズの実装化について、大学の研究室だけで完遂するのは現実的ではありません。加えて、外部サポートの枠組みであるAMEDが提供するBIND等も最終上市品を生み出すのではなく、上述したケミカルツールを創製するためのプラットフォームと考えておくのが妥当に思われます。また、AMEDの次世代がんおよび革新がんの予算では、とても臨床試験開始までの予算を賄いきれるものではありません。

では最適な薬剤標的が見出された場合に、医薬品創出するためにどのような道があるのかということになりますが、これは企業との共同研究を期待するよりも、スタートアップ設立がより現実的な選択になりつつあります。この背景には、昨今の製薬会社は開発後期、特に第2相臨床試験での奏効率の確認が認められたものを導入する傾向が色濃くあること、言い換えればそれ以前の特に基礎研究レベルのシーズを導入する機会は極めて限定的であり、製薬会社とアカデミア間の医薬品開発早期段階の共同研究の頻度は減っていく流れであるとの理解をしております。その中でのシーズホルダーとしての現実的な選択の1つはスタートアップ設立であり、本学会においてもスタートアップにおけるシーズ実装化のフレームワークを発信していく必要があると考えています。

以上、幾つか提案をさせて頂きましたが、今後も本学会におけるアカデミアシーズの実装化のための枠組みの構築のため、会員の皆様と協力した取り組みを継続させて頂ければ幸いです。引き続き何卒宜しくお願い申し上げます。



ワークショップ 10 次世代抗体・ADC ①

モデレーター 坂本 洋（中外製薬株式会社 研究本部
創薬薬理第一研究部）

近年のがん治療において、ADC（抗体薬物複合体）や次世代技術を用いた抗体医薬品の開発は急速に進化している。本ワークショップは、従来の抗体医薬を超える特異性と有効性をもつ臨床応用が期待される薬剤に関する4つの演題が発表され、議論が交わされた。

W10-1では、岩手医科大学の舟嶋英志氏が、新規がん抗原として同定されたGlypican-1（GPC1）を標的とした研究成果を発表した。この研究では、ペイロードとしてチューブリン重合阻害剤MMAE（Monomethyl auristatin E）を用いたGPC1-ADCと抗PD-1抗体との併用効果についての検討が行われた。併用メカニズムの作用機序については、MMAEの免疫原性細胞死の誘導能を指標として解明が進められ、GPC1安定発現細胞株を用いたin vitroの系、およびその細胞株をマウスに移植したin vivoの実験系において、GPC1-ADCと抗PD-1抗体の併用による有意な腫瘍増殖抑制効果が確認された。この成果は、MMAEをペイロードにしたADCと免疫チェックポイント阻害剤の併用戦略の可能性を示唆するものである。

W10-2では、岩手医科大学の横山春彦氏が、W10-1と同様、GPC1-ADCを用いた研究を発表した。これまで報告してきたすい臓がんに加え、肺扁平上皮がんに対する治療法の可能性について検討がなされた。肺扁平上皮がんを用いた免疫組織化学染色の結果から、90%の症例においてGPC1の発現が検出された。GPC1高発現の肺扁平上皮がん細胞株の皮下移植モデルや骨転移モデルにおいて、GPC1-ADCの抗腫瘍効果が確認

された。現時点で、肺扁平上皮がんは分子標的薬の選択肢が少ないため、GPC1-ADCは新たな有望な治療薬として期待される。

W10-3では、北海道大学の近藤亨氏が、膠芽腫の難治性の原因の一つである膠芽腫幹細胞（Glioblastoma-initiating cells, GICs）を標的とした新規治療法の研究について発表した。GICに発現している膜タンパク質として同定されたEVA1に対する高親和性抗体の作成に成功した。この抗体はEVA1発現細胞に対して強力なADCC活性とCDC活性を有することが確認された。さらに、この抗体が細胞に取り込まれる現象の発見からADCを作成し、その効果を検討したところ、培養GICに対し強い細胞障害活性を示すとともに、マウスの頭蓋内に移植したGICが形成する脳腫瘍に対しても抗腫瘍効果を発揮することが確認された。EVA1-ADCは膠芽腫に対する新たな治療法となることが期待される。

W10-4では、中外製薬株式会社の道坂沙貴氏が、がん免疫抑制に関わる制御性T細胞（Treg）を狙った新規治療薬について発表した。活性化したTregではCTLA-4、CD25、およびCCR8の発現が高く、これらを標的としたTreg除去抗体の臨床試験が実施されてきた。自己免疫毒性を回避し、腫瘍選択的にTregを除去するために、ATP存在下でのみCTLA-4に結合する改変CTLA-4抗体ROSE12が開発された。ROSE12はin vitro試験においてATP依存的にTregを除去した。マウスモデルにおいて、ROSE12は強い抗腫瘍効果を示し、ATP依存性のない抗体と比較して、正常組織でのT細胞活性化は弱いことが確認

された。これらの結果から、ROSE12は高い有効性と忍容性を有することが示唆された。現在、固形がんを対象としたPhase1試験を実施中である。



ワークショップ 11 次世代抗体・ADC ②

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)

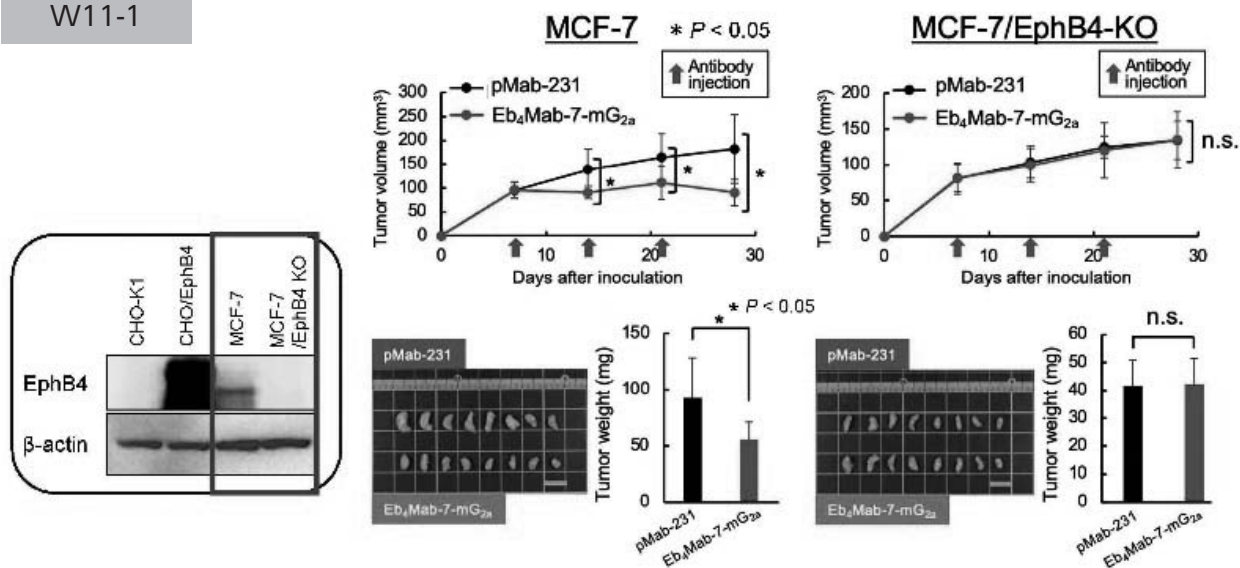
ワークショップ 11 では、次世代抗体医薬の開発を目指した4つの標的分子 ephrin type-B receptor 4 (EphB4)、HER2、ポドプラニン (PDPN) 及び rhomboid like 2 (RHBDL2) とこれらに対する抗体の機能解析の研究成果が発表された。

微生物化学研究所の大石智一らは、乳がんで高発現しERαの転写活性を促進することでがん進展に寄与するEphB4に特異的に結合するモノクローナル抗体EB₄Mab-7-mG_{2a}を作製し、抗腫瘍効果を評価した。EphB4は乳がん治療で問題となるトリプルネガティブ乳がん (TNBC) にも高発現していることを示し、*in vitro*の検討として、EB₄Mab-7-mG_{2a}がEphB4高発現乳がん細胞株

に対して抗体依存性細胞傷害活性 (ADCC) と補体依存性細胞傷害活性 (CDC) を示すことを確認した。乳がんゼノグラフトモデルを用いた検討では、EB₄Mab-7-mG_{2a}の投与はEphB4を発現するMCF-7に対して腫瘍増殖抑制効果を示し、EphB4をノックアウトしたMCF-7に対しては効果を示さなかった (図1)。以上から、EphB4を標的とした抗体医薬の開発がTNBCを含む乳がんに対する新たな治療法として今後の展開が期待される。

東北大の加藤幸成らは独自の cancer-specific monoclonal antibody (CasMab) 法を用いて作製した抗HER2抗体 (clone H2CasMab-2、IgG1) とそのIgG2aへのFc改変抗体 (H2CasMab-2-

W11-1



EB₄Mab-7-mG_{2a}は、EphB4陽性MCF-7細胞に対する*in vivo*腫瘍増殖抑制効果を示した一方、EphB4ノックアウトMCF-7細胞では同様の効果は認められなかった。

図1 乳がんゼノグラフトモデルを用いた新規抗EphB4抗体EB₄Mab-7-mG₂の抗腫瘍効果

mG2a)、マウスーヒト・キメラ化抗体 (H₂CasMab-2-hG₁)、ヒト化抗体 (hum H₂CasMab-2) の機能解析について報告した (図 2A)。これらCasMab抗体はがん特異的に発現するHER2の局所的ミスフォールド部分を認識し、現在広く使用されているHER2検出キットと比較し幅広いHER2発現を検出する能力を示した。In vitroではトラスツズマブと比較して、乳がん細胞株に対するADCC活性は低かったものの、有意に高いCDC活性を示した。In vivoモデルでは、2つの乳がん細胞株BT-474及びSK-BR-3に対して、hum H₂CasMab-2はトラスツズマブと同等の腫瘍増殖抑制効果を示した (図2B)。がん特異性と高い抗腫瘍活性が示され、CasMab法にて作製されたH₂CasMab-2-hG₁の今後の臨床への展開が期待される。

細胞株に対するADCC活性は低かったものの、有意に高いCDC活性を示した。In vivoモデルでは、2つの乳がん細胞株BT-474及びSK-BR-3に対して、hum H₂CasMab-2はトラスツズマブと同等の腫瘍増殖抑制効果を示した (図2B)。がん特異性と高い抗腫瘍活性が示され、CasMab法にて作製されたH₂CasMab-2-hG₁の今後の臨床への展開が期待される。

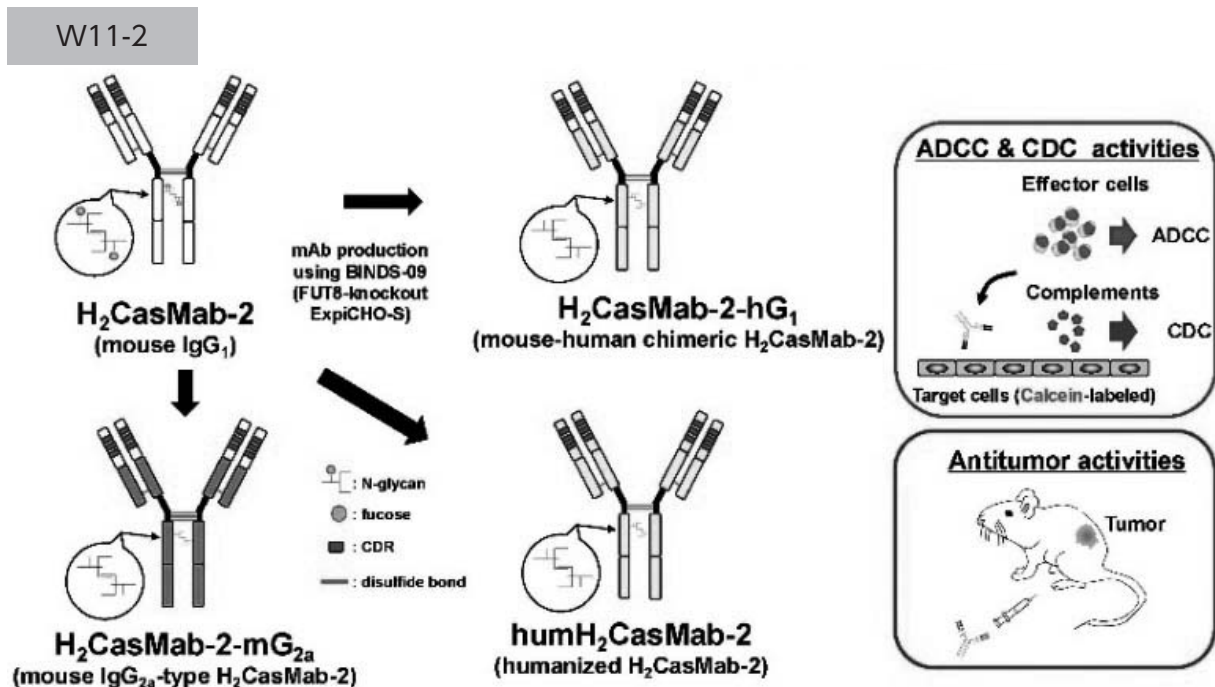


図2A Production of recombinant HER2-CasMab

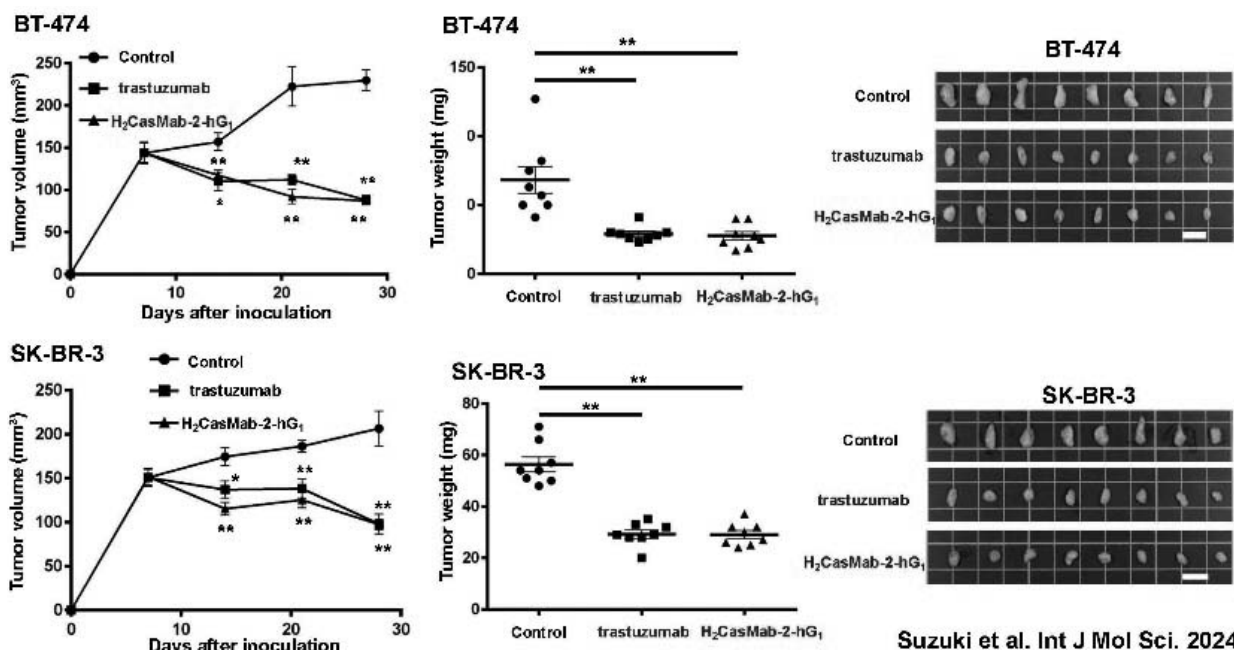
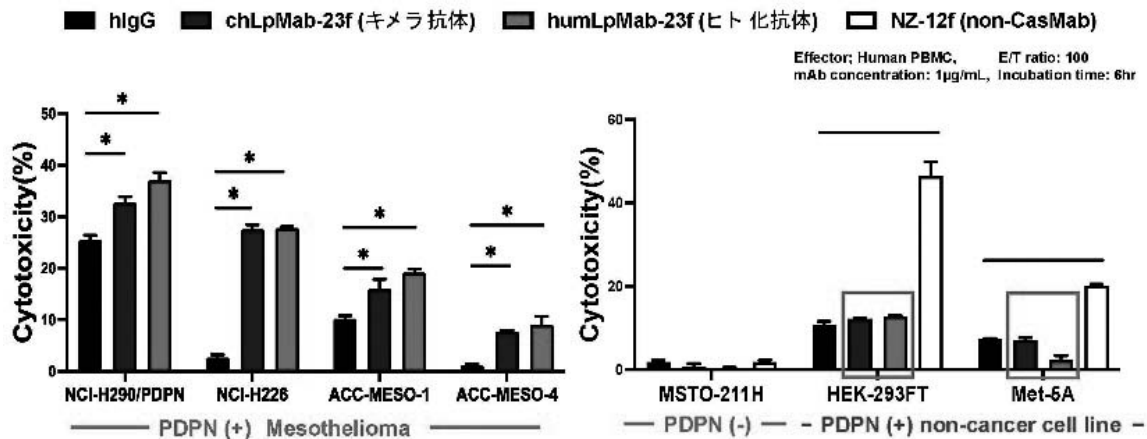


図2B Antitumor effects of HER2-CasMab (H₂CasMab-2-hG₁)

徳島大学の吉田碧人らは、胸膜中皮腫に対する抗体医薬として抗PDPN抗体に着目し、CasMab法で作製したマウスーヒト・キメラ化抗PDPN抗体 (chLpMab-23f)、ヒト化抗ヒトPDPN抗体 (humLpMab-23f) の活性をnon-CasMabであるNZ-12fと比較検討した。免疫染色では、humLpMab-23fは胸膜中皮腫を認識するものの正常組織のI型肺胞上皮細胞や腎臓のポドサイトは認識しなかった。また、chLpMab-23f及びhumLpMab-23fはPDPNを発現する中皮腫細胞

株に対し高いADCC活性を示したが、PDPNを発現する正常細胞由来のHEK-293FTやMet-5Aに対しては活性を示さなかった。一方でnon-CasMabであるNZ-12fはHEK-293FTやMet-5Aに対しても高いADCC活性を示した (図3A)。以上から、CasMab法で作製されたchLpMab-23f及びhumLpMab-23fは、安全性と抗腫瘍活性の両面から中皮腫に対する抗体医薬として臨床応用が期待される (図3B)。

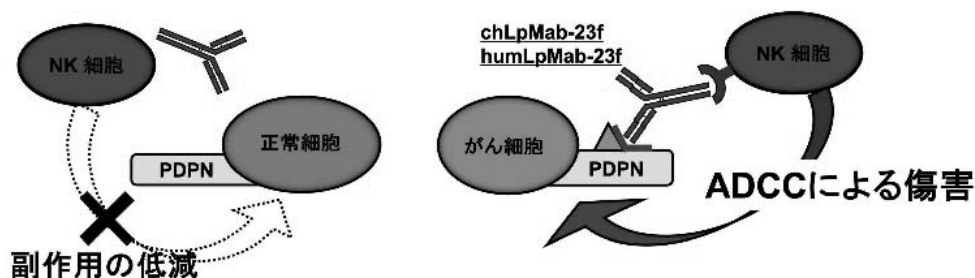
W11-3



chLpMab-23f, humLpMab-23fはPDPN陽性の中皮腫細胞株に対して特異的なADCCを誘導した
ヒト化抗体humLpMab-23fとキメラ抗体chLpMab-23fは同程度のADCC活性を示した

図3A 抗PDPN CasMabのADCC活性評価

- LpMab-23より作製したchLpMab-23f, humLpMab-23fは正常組織への反応性をほとんど示すことなく、胸膜中皮腫細胞株に対してADCCを介した抗腫瘍効果を発揮した。
- また、ヒト化抗体humLpMab-23fはキメラ抗体chLpMab-23fと比較して、同程度の抗腫瘍効果を示した。



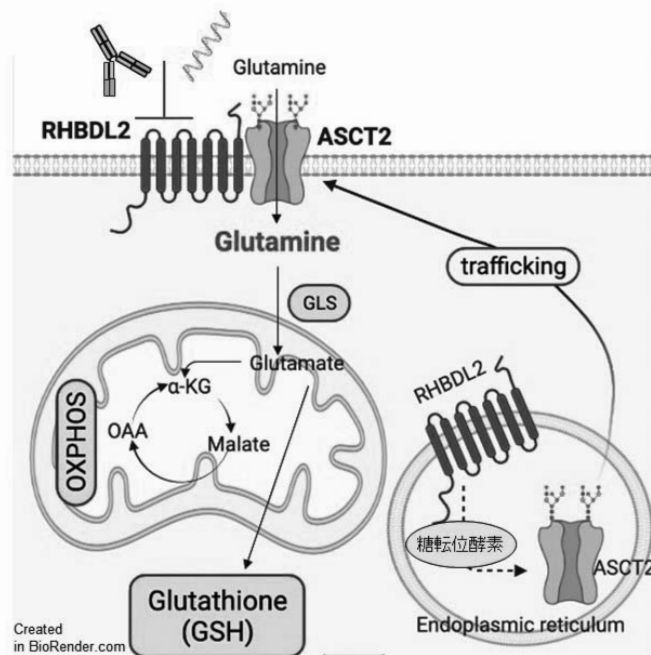
がん特異的抗 podoplanin 抗体 humLpMab-23f は胸膜中皮腫に対する安全で効果的な新規治療法となり得る

図3B 総括

医薬基盤・健康・栄養研究所の松下洋輔らは、TNBCにおいて高頻度に発現亢進を認める膜内在型セリンプロテアーゼRHBDL2に着目し、標的分子としての可能性を検討した(図4)。RHBDL2はアミノ酸トランスポーターASCT2と相互作用し、RHBDL2中和抗体がTNBC細胞の増殖阻害とグルタミン取り込み抑制を示すことを報告した。RHBDL2は抗がん剤感受性にも関与しており、これらの結果は抗RHBDL2抗体あるいはRHBDL2のアンチセンス核酸がTNBCに対する創薬シーズとなる可能性を示唆しており、今後の展開が期待される。

いずれの演題もがんの標的分子として大変魅力的な側面を持つ標的分子あるいは特異抗体に関する発表であった。本日の発表の中から、抗体医薬として臨床応用へ向けて前臨床研究、そして臨床研究へと進む研究が生まれることを期待したい。

W11-4



中和抗体やアンチセンス核酸による RHBDL2 を標的とした創薬を目指す

図4



ワークショップ 12 スフェロイド培養・オルガノイド・PDX

モデレーター 照井 康仁 (埼玉医科大学病院 血液内科)

本ワークショップはスフェロイド培養・オルガノイド・PDXのアッセイ系を用いた病態解明、薬物探索を目的とした研究発表から構成されている。

まず、スフェロイドに関する演題として、松井美由希先生 (京都大学大学院_薬学研究科) から「がん幹細胞スフェロイド形成阻害剤の発見と作用機序解析」という報告の発表をいただいた。がん幹細胞 (CSCs) は、高い造腫瘍能と既存の抗がん剤への薬剤耐性を併せ持つ悪性度の高い細胞画分であり、がん再発の主たる原因と考えられている。がん幹細胞を治療標的とした研究は、近年、精力的に行われているが、有効な治療薬は未だ開発されていない。そこで松井

(京大院薬) らは、ヒト結腸がんHT-29細胞由来のがん幹細胞スフェロイド形成を標的とする新たなスクリーニング系を構築した (*J. Antibiot.* 2022, 75, 671)。そして、本系を用いたスクリーニングの結果、放線菌 *Streptomyces* sp. KUSC-240株が生産する二量体アントラセノン骨格を有する化合物Xが、がん幹細胞選択的にスフェア形成を阻害することを見出した。化合物Xは、アポトーシスマーカーの上昇及びがん幹細胞マーカーの減少、Wnt/ β -カテニンシグナルの減弱を引き起こした (図1)。化合物Xは既報のCSC阻害剤とは異なる骨格を有するため、さらなる作用機序解析によるCSC制御機構の解明やCSCを標的とした新たな治療薬の開発への貢献が期待される。

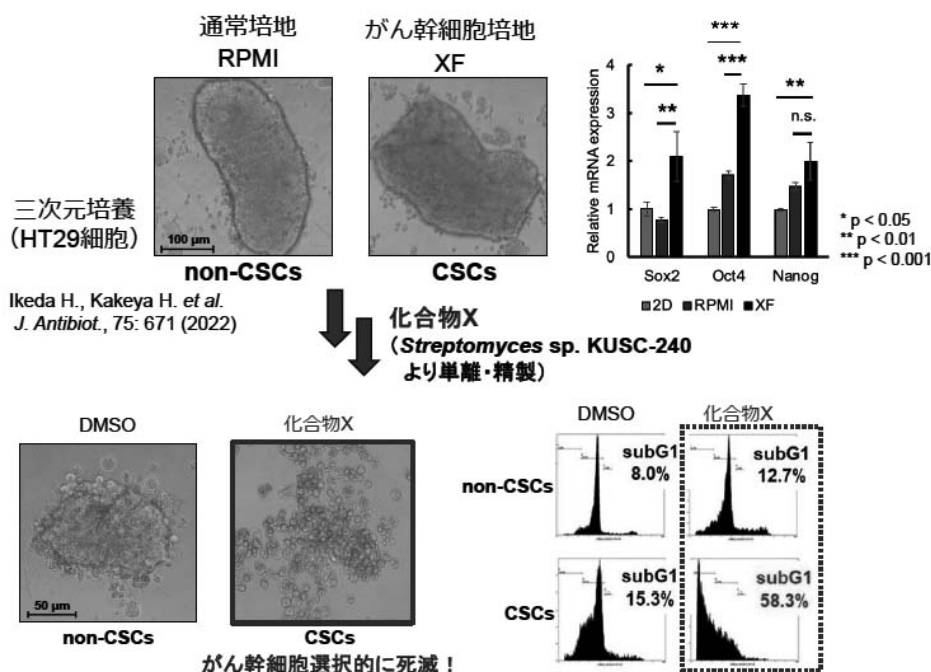


図1 がん幹細胞スフェロイド形成阻害剤の発見と作用機序

次に同じくスフェロイドに関する演題として、Tse Wai Lam先生（早稲田大学院先進理工研究科）から「3D共培養スフェロイドアッセイ系を用いた海洋生物由来抗膵臓がん活性化化合物の探索」という報告の発表をいただいた。膵臓がんに対する新たな治療薬の開発を目指し、腫瘍微小環境を再現した蛍光標識膵臓がん細胞株 PANC-1および間葉系幹細胞株UE7T-13を用いた3D共培養スフェロイドアッセイ系を開発した。本系を用いて抗膵臓がん活性を示す海洋天然物の探索を行った。海綿を抽出し、活性を示した画分を単離・精製した5種の化合物の構造解析の結果、4種が新規ノルジテルペン化合物であることが明らかになった。2次元の培養による細胞毒性試験の結果、化合物1に非選択的、化合物2にPANC-1選択的毒性を認めた。また、3Dスフェロイドアッセイ系を用いて、タイムラプス撮影を行ったところ、化合物2にPANC-1細胞に選択的な細胞毒性があることを確認できた。また、共焦点顕微鏡でスフェロイド中のがん細胞を観察したところ、化合物2はスフェロイド中のPANC-1細胞に対しても細胞数の減少を引き起こした。さらに、FACS解析を行ったところ、化合物2は処理下ではPANC-1細胞が有意に減少しているこ

とが確認された（図2）。

3演題目は小田義崇先生（北海道大学大学院医学研究院腫瘍病理学教室）から「合成高分子ハイドロゲルを用いた白血病新規治療標的分子の探索」という合成高分子ハイドロゲルについての発表をいただいた。難治性白血病の再発には白血病幹細胞の存在が想起されている。白血病の根絶には白血病幹細胞に対する治療法の開発が望まれるが、白血病幹細胞の効率的、迅速な誘導方法は確立されていない。先行研究で膠芽腫をはじめとしたがん種において合成高分子ハイドロゲルを用いることで迅速にがん幹細胞性を誘導する手法を報告し、HARP現象と命名された。本研究では白血病細胞を用いて合成高分子ハイドロゲル上で培養することにより、幹細胞マーカーの上昇を認め、代謝解析により酸化的リン酸化の亢進を認めた。またシングルセル解析により合成高分子ハイドロゲルを用いた培養で割合の増加する細胞集団を同定した。その細胞集団で発現の上昇を認める AKR1B1とTSPYL5を治療候補分子として、shRNAを用いたノックダウン実験で癌幹細胞性の低下を示した（図3）。以上より合成高分子ハイドロゲルが白血病の新規治療標的分子探索の一助となることが示された。

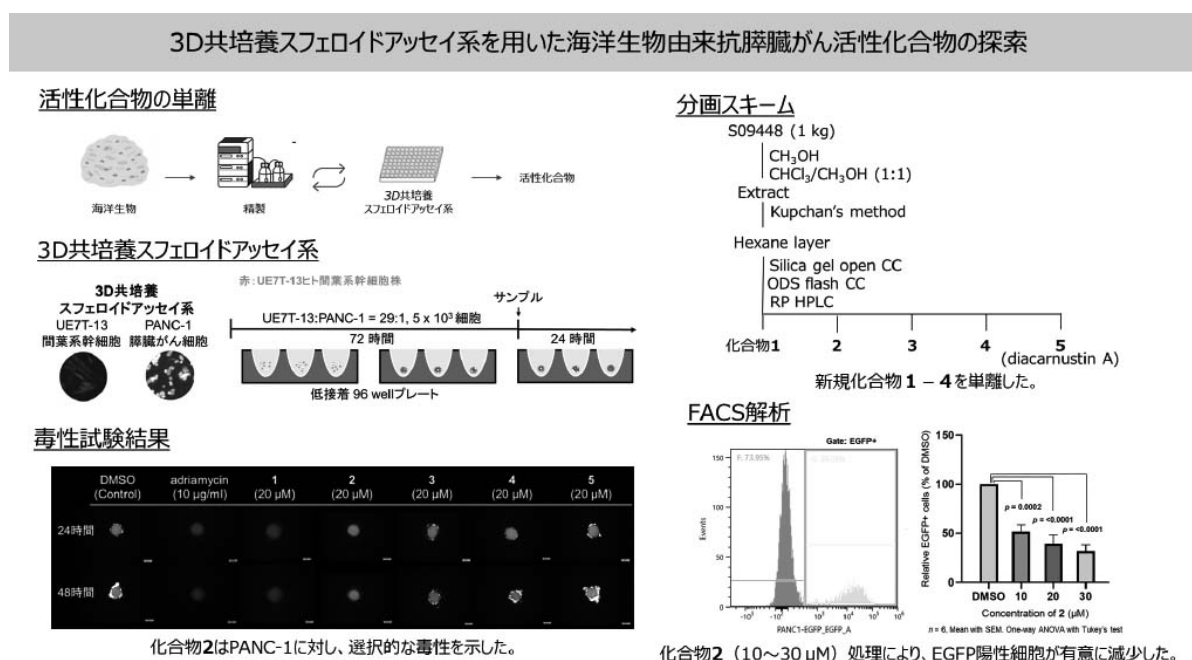


図2

4演題目は濱田哲暢先生（国立がん研究センター研究所分子薬理研究分野）から「日本人がん患者由来PDXライブラリーの構築と品質管理体制の確立」というPDXについての発表をいただいた。患者腫瘍移植（PDX）モデルは、患者腫瘍の特性を保持し、抗がん剤の効果予測に優れる一方、作製過程でのコンタミネーションや取り違えを防ぐ品質管理が不可欠である。本研究では、国立がん研究センターのJ-PDXライブラリーにおける325モデルを対象に、STR解析と全エクソームシーケンス（WES）によるSNP解析を

実施し、両手法の一致率や経時的変化を評価した。STR解析は、安価で迅速な結果を得ることができるが、SNP解析を加えることで、より安定した判定に有用であることが確認された。不一致例では、継代途中での検体取り違い、ならびに、コンタミネーションが確認された。そのため、PDXの品質管理において、両手法を組み合わせたワークフロー（図4）を構築し、品質が確認された株をJ-PDXライブラリー（<https://j-pdx.ncc.go.jp>）に登録することとした。

考察：ハイドロゲルを介した癌幹細胞の誘導

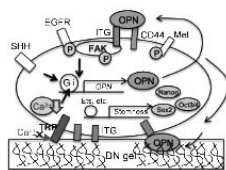
本研究では、HARP現象が接着細胞だけでなく非接着白血病細胞でも起こり得ることを示した。

接着細胞における
がん幹細胞性の誘導



非接着細胞における
がん幹細胞性の誘導

- 我々はこれまで、DN ハイドロゲルが HARP 現象を通じて接着腫瘍細胞に癌幹細胞性を誘導することを示した。
- 固形腫瘍が CSC の特性を獲得すると、細胞がハイドロゲルにしっかりと接着するか、細胞が球体を形成する。



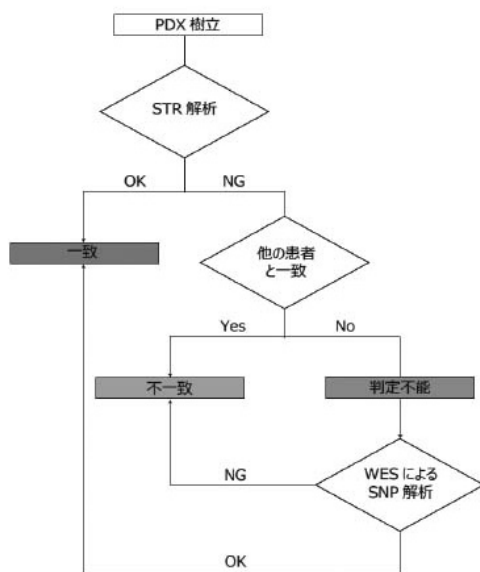
HARP phenomenon
(hydrogel activated reprogramming)

Suzuka J, et al. *Nat. Biomed. Eng.*; 5: 914-925, 2021

- 今回の検証でHARP現象を誘導するためには細胞がハイドロゲル表面にしっかりと接着している必要は必ずしもないことを示した。
- 細胞由来のタンパク質やサイトカインはハイドロゲル表面に吸着される可能性があり、このゲルの貯蔵機能により、細胞自体がハイドロゲルにしっかりと接着していなくても細胞を継続的に刺激できる第二の足場が形成される可能性がある。

Semba S, et al. *J Biomed Mater Res A.*; 109:354-364, 2021
Sawai S, et al. *Biochem Biophys Res Commun.*; 744:151149, 2025

図3



- ✓ STR解析は費用と迅速性、WESによるSNP解析は網羅性と再現性において優位
- ✓ 2つの手法を組み合わせた効率的な品質管理手順を構築
- ✓ PDXモデルの信頼性担保には適切な品質管理方法が不可欠

全検体、ドナー患者、継代1, 2, 3(TG1, 2, 3)にて、
全て本手順に従い、品質管理後のHP,薬理試験に利用

J-PDX Home Pageにて公開中



登録立数 556 件 ●2024年12月26日時点のデータ

番号	性別	年齢	採取方法	がんの種類 (大分類)	がんの種類 (小分類)	組織型	採取部位	ステージ	化学療法歴	遺伝子変異
1	女性	60代	穿刺	乳がん	乳がん	乳がん	転移	ステージ4	化学療法歴あり	Path-Well

図4 J-PDXライブラリーのDNAプロファイリングによる品質管理手順

最後の演題は今城正道先生（北海道大学 化学反応創成研究拠点）から「大腸癌細胞における胎児様リプログラミングの分子機構と病理的意義の解析」という合成ハイドロゲルについての発表をいただいた。大腸癌は罹患数、死亡数ともに上位を占める癌であり、その発生機構の解明や治療法の開発は喫緊の課題である。近年、一部の癌細胞で、癌細胞が胎児腸様の状態にリプログラミングされる（胎児化される）ことが報告され、その分子機構や病理的意義が注目されている。本発表では、特定の合成ハイドロゲル（poly (AMPS-co-APTMA) ゲル）を培養基質として用いることで、大腸癌細胞の胎児化を *in vitro* で再現する技術について報告された。この合成ハイドロゲルによる胎児化は、焦点接着斑を介したSRCファミリーキナーゼの活性化とその下流でERK5-MEF2経路が活性化することで誘導される。実際の大腸癌組織でもERK5-MEF2経路の活性と胎児腸マーカーの発現は相関性が高く、生体内でもこの経路が胎児化の誘導を担うことが示唆された。また、ERK5-MEF2経路を介した胎児化が、大腸癌細胞の抗癌剤耐性や腫瘍形成能を増強することも報告され、この経路が大腸癌における新たな治療標的となる可能性が示された（図5）。

全ての演題で、活発な議論がなされ、スフェロイド培養・オルガノイド・PDXのアッセイ系を用いた病態解明、薬物探索への関心の高さを物語っており、大変良いプログラムであった印象である。

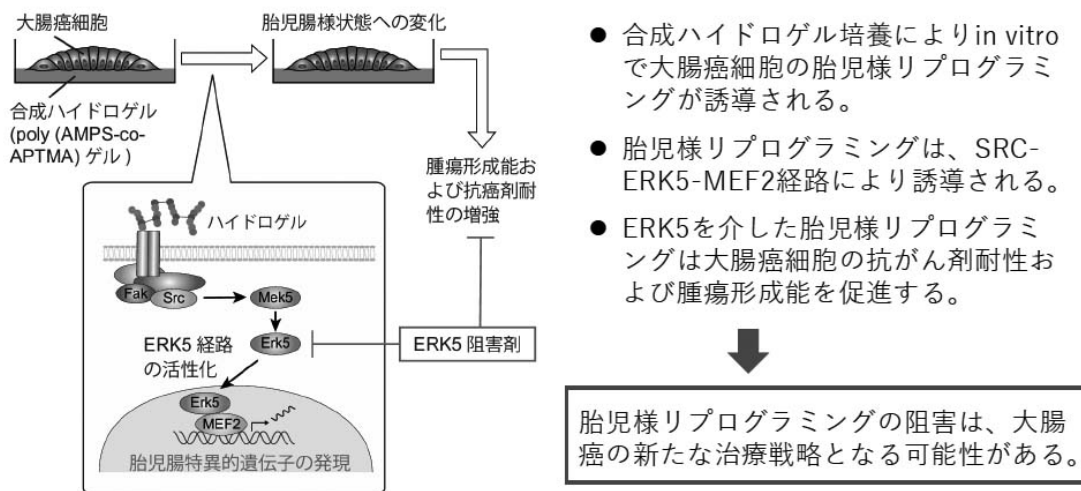


図5 合成ハイドロゲルを用いた大腸癌細胞の胎児様リプログラミングの分子機構と病理的意義の研究の概略



ワークショップ 13 免疫療法・細胞療法

モデレーター 高橋 俊二（がん研有明病院ゲノム診療部 総合腫瘍科）

近年、免疫チェックポイント阻害剤（ICI）単独治療の効果に関する臨床成績はほぼ出そろい、化学療法、分子標的治療薬等との併用が検討されている。当ワークショップではそのような併用免疫療法の効果と期待について基礎・臨床の両面からの発表がなされた。

W13-1

長らく undruggable な標的であった Wnt/ β -catenin シグナルに対する分子標的治療薬も最近開発されつつあるが、Wnt シグナルは免疫抑制にも関与していることから、その阻害剤と免疫治療との併用も期待されている。がん研がん化療センター分子生物治療部の中村彩音先生らは、開発中の β -catenin シグナル阻害剤であるタンキラーゼ阻害剤 RK-582 が β -catenin 高発現の悪性黒色腫マウスモデルにおいて、抗 PD-L1 抗体との併用により相乗的な治療効果が得られ、活性型 β -catenin 分解と single cell RNA 解析における細胞

障害性 T 細胞の活性化が検出された事を報告した。当薬剤は第 1 相試験中であるが、今後 ICI 治療との併用効果も期待される（図 1）。

W13-2

ICI の耐性機序の一つとして、CD8+T 細胞が細胞外基質（ECM）に阻まれ腫瘍細胞に到達しない可能性が指摘されている。徳島大学呼吸器・膠原病内科学の三橋惇志先生らは、マウス中皮腫細胞株皮下移植モデルにおいて、治療抵抗性腫瘍では CD8+T 細胞浸潤の低下とともに高密度の ECM 構造を呈し、Collagen VI 等の発現亢進が認められることを報告した。さらに Collagen VI 遺伝子を導入したマウス肺癌細胞株皮下移植モデルでは ICI 治療耐性が認められることから、Collagen VI の発現亢進が ICI 耐性に寄与する可能性が示唆され、今後の治療開発が期待される（図 2, 3）。

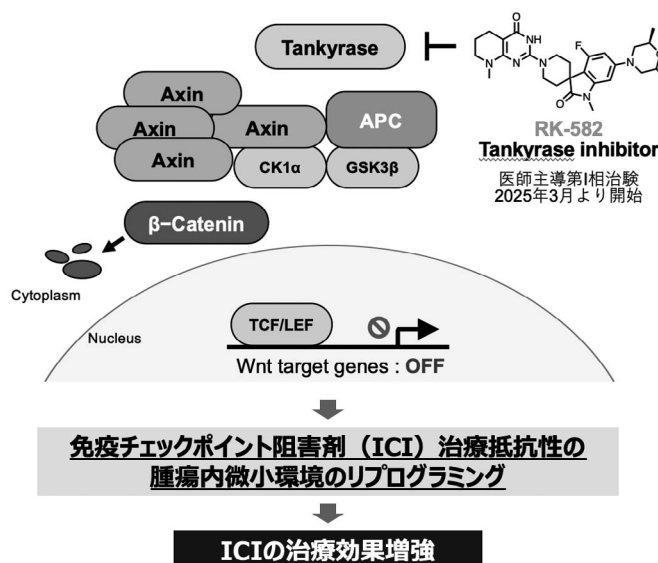


図 1

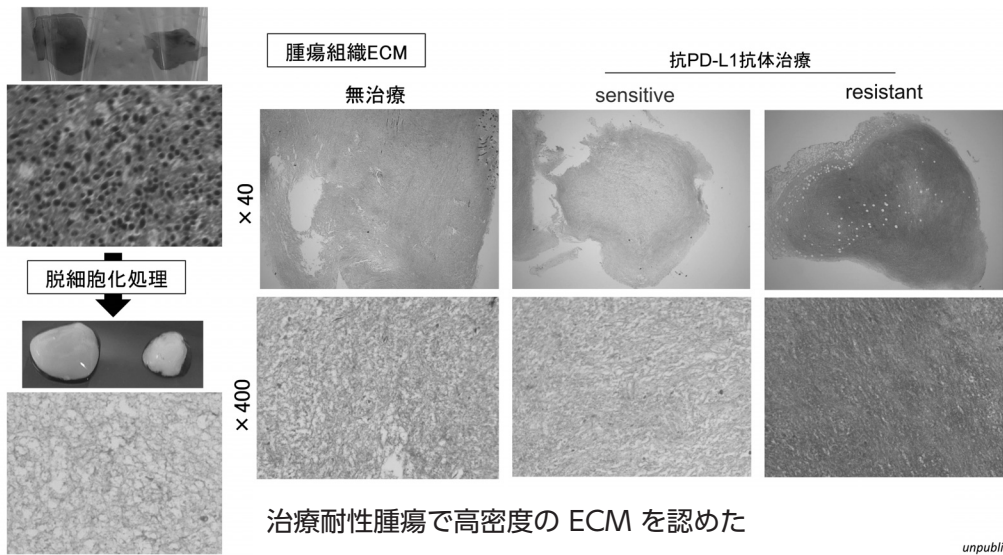
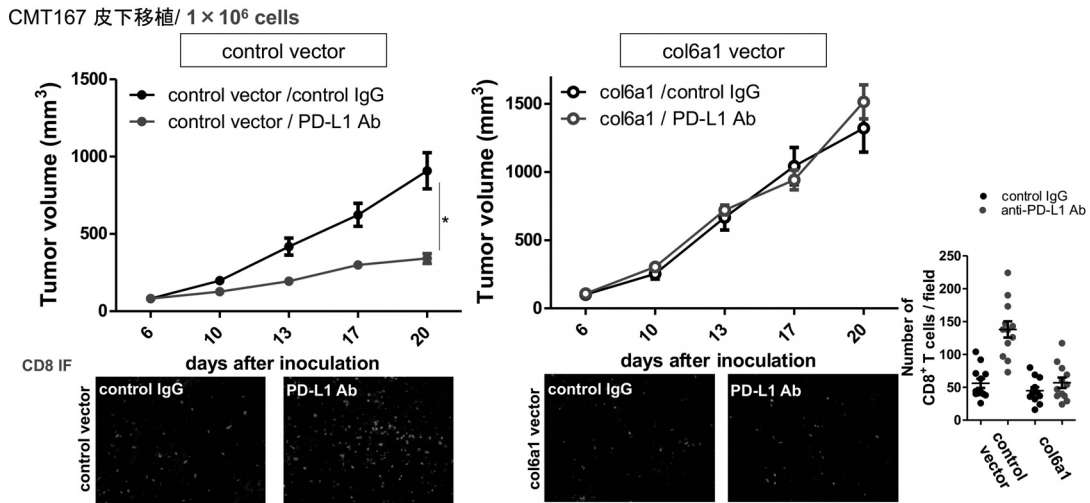


図2 免疫チェックポイント阻害薬耐性腫瘍組織のECM評価

unpublished



腫瘍細胞への collagen VI 導入により抗 PD-L1 抗体への耐性と獲得した

図3 Collagen VIによるICI治療効果への影響

unpublished

W13-3

肉腫は一般的に免疫療法が奏功しにくいと言われているが、胞巣状軟部肉腫で抗PD-L1抗体が著効することが示され、適切な免疫抑制解除が重要と考えられる。がん研がん化療センター分子薬理部の磯山翔先生らは、ユーイング肉腫の原因遺伝子であるEWSR1::FLI1を導入したマウスモデルを作成して融合遺伝子ノックダウンによる腫瘍内免疫細胞の変化を検討し、制御性T細胞 (Treg) の減少およびNK細胞の活性化を認めた。更にCD25抗体によるTreg除去による腫瘍増殖の抑制、またasialoGM1抗体によるNK細胞除去あるいはCD8β抗体によるCD8+T細胞除去によりその効果が消失することが認められ、微小環境調整による免疫療法効果の改善が期待される (図4, 5)。

W13-4

近年多くのがん種でICIと抗体薬物複合体 (ADC) の併用が試みられており、2024年に抗nectin-4 ADCであるenfortumab vedotinとpembrolizumab併用 (EV+P) が進行尿路上皮癌に対して承認された。順天堂大学泌尿器科学の小笠大起先生らは、実地臨床におけるEV+Pの転移性上部尿路癌に対する効果及び有害事象について報告した。9例中1例でCR、4例でPRが得られ、PDは1例であるが1st lineプラチナ製剤耐性例で

は有効性が低いことが懸念された。また、皮疹が4例、高血糖が1例、irAEが1例で認められた。特に臨床試験でもG3皮膚障害が早期に15%で認められており、皮膚障害管理方針の整備が重要と考えられた (図6)。

W13-5

Atezolizumab + bevacizumab (ATZ-BEV) 療法は切除不能肝細胞癌に対する標準治療となっているが、腫瘍微小環境に対する影響は明らかでない。九州大学消化器総合外科の岩崎恒先生らは、ATZ-BEV併用療法後に肝切除を施行したHCCの腫瘍辺縁部・中心部のsingle cell RNA解析を行った。16個のクラスターが同定され、辺縁部は中心部と比較してCD8+T細胞、PD1/TIM-3/LAG3+疲弊T細胞が増加していた。またHCCでTNFシグナル・Apoptosisの更新、マクロファージでlipid代謝、TNFシグナルの亢進が認められた。ATZ-BEV投与後に免疫応答の促進が認められるとともに、マクロファージの代謝リプログラミングにより疲弊T細胞が蓄積される可能性があり、その治療の必要性が示された。

以上のように、ICIと分子標的治療の併用の可能性について、最新の基礎、臨床の研究データを発表して頂き、有意義なワークショップであった。

EWSR1::FLI1をノックダウンしたユーイング肉腫腫瘍内の免疫細胞の解析

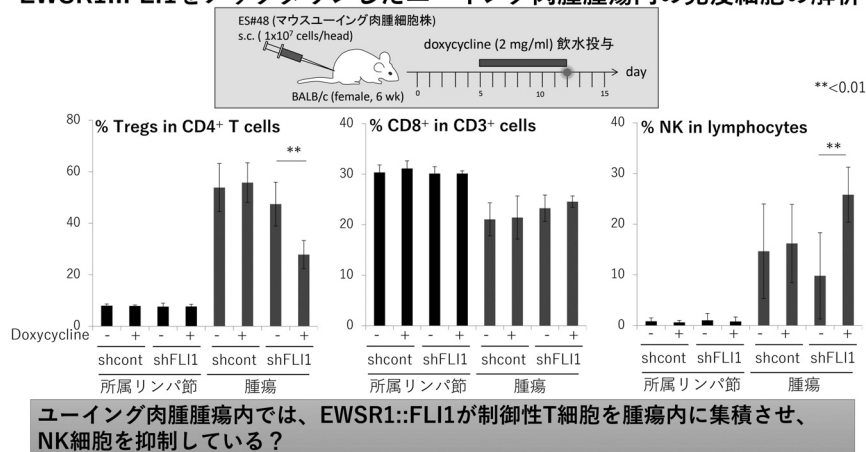


図4

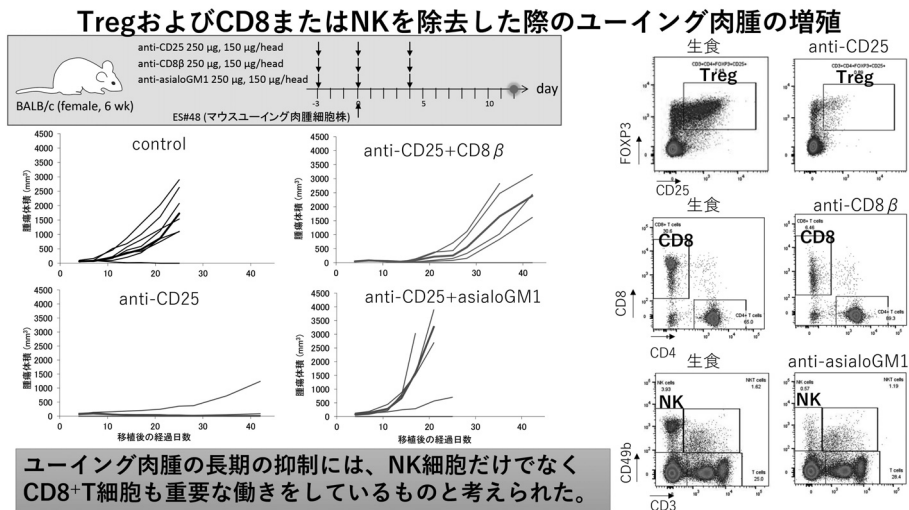


図5

	N=9	
年齢	74(59-80)	
性別	男	8
	女	1
PS	0	8
	1	1
腫瘍部位	上部尿路	9
	下部尿路	0
転移部位	内臓	7
	リンパ節のみ	2
腎機能	正常	1
	軽度障害	5
	中等度以上障害	3

腎機能は治験薬初回投与前の直前に測定した血清クレアチニン値に基づき算出したCrClからCockcroft-Gault式を用いて推定した。
 正常: CrCl \geq 90mL/min、軽度障害: 60 \leq CrCl<90mL/min、中等度障害: 30 \leq CrCl<60mL/min、重度障害: 15 \leq CrCl<30mL/min

	N=9	
先行化学療法	有	4
	無	5
局所摘除	有	2
	無	7
効果判定	PD	1
	SD	0
	PR	4
	CR	1
	未評価	2
転帰	生存	6
	死亡	3
有害事象	皮疹	4
	高血糖	1
	末梢神経障害	0
	疲労感	1
	irAE	1

図6 尿路上皮癌に対するEV+P使用症例



ワークショップ 14 RAS・ERK経路

モデレーター 片山 量平（公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター
基礎研究部）

ワークショップ14の「RAS・ERK経路」では、がんで最も変異頻度が高いドライバーがん遺伝子であるKRASを中心にRASおよび下流のERKに関する5演題が発表され、今後の臨床応用につながるような基礎的研究成果が報告され、活発な議論が交わされた。

がん研究会 がん化学療法センターの丸山は、「KRASの局在変化による増殖シグナルの切り替え」というタイトルで、様々なKRAS変異大腸がん細胞株を用いてKRASの局在を蛍光免疫染色にて評価し、1株においてKRASが細胞質に多く局在することを見出した。さらに、この細胞株ではKRAS阻害薬処理下では代償的にPI3K経路が活性化し、逆にPI3K経路を阻害するとMAPK経路の活性化が認められ、両者の阻害によって細胞死が誘導された。即ち、MAPK経路とPI3K経路への依存性を調整することで各阻害薬による細胞死を回避していると考えられた。興味深いことに、この細胞ではPI3K阻害薬処理によってMAPK経路が活性化された際には、KRASの局在が細胞質から細胞膜へと移ることが確認された。即ち、KRASの局在変化がPI3K経路とMAPK経路の依存性を調整しKRAS変異陽性大腸がんのKRAS阻害薬耐性に関与する可能性が示唆された。今後はRASシグナル活性化が起こる細胞内の「場」についてさらなる研究の進展が期待される。

国立がん研究センター 先端医療開発センターの山本は、近年、KRAS G12C陽性非小細胞肺癌で臨床応用されているSotorasibで生じる、比較的早期の耐性について、sotorasibの薬効を最大化する新規併用パートナーの探索とその作用機序、そして耐性との関連を明らかとすることを目的とした研究について紹介された。約1400種のキナーゼ阻害剤ライブラリーを用いた併用スクリーニングにより、WEE1阻害剤adavosertibがsotorasibの増殖抑制効果を相乗的に高めることを見出し、その結果が複数のKRAS G12C 変異肺癌細胞株で広く認められることが確認され、in vivo薬効試験においても、併用治療群における有意な抗腫瘍効果が確認された。sotorasibとadavosertibの併用は、抗アポトーシス分子MCL-1の発現を抑制し、アポトーシスを誘導していることが確認された。本発表では、WEE1阻害剤の併用がsotorasibの効果を高め、新たな治療戦略となりうることを示された。

京都府立医科大学 医学研究科呼吸器内科学の澤田は、KRAS G12D変異陽性腫瘍に対して開発が進められているKRAS G12D阻害薬への初期治療抵抗性機構の解明とその克服のための研究成果について紹介された。複数のKRAS G12D変異陽性肺がんおよび膵がん細胞を用いて、KRAS G12D阻害薬に対する治療抵抗性機構が検討され、AXLシグナルをKRASと共に併用阻害することで、KRAS阻害薬単剤に高感受性以外の細胞において顕著な細胞増殖抑制が確認されていた。また、一部の細胞では、FGFR1シグナルを介したERKの再活性化により治療抵抗性が生じ

ており、FGFR1阻害をAXL阻害に加えることで（3重阻害により）細胞増殖が高度に抑制された。また、AXLおよびFGFR1のアダプター分子であるGRB2およびSHP2を阻害することにより、KRAS G12D阻害薬による細胞増殖抑制効果が増強されることも見出し発表していた。以上の結果は、KRAS G12D阻害薬の開発と臨床応用していく中で課題となりうる治療抵抗性の出現を克服するための重要な発見であると考えられる。

愛知県がんセンター研究所 がん標的治療TR分野の田中は、KRAS G12C阻害剤（ソトラシブ、アダグラシブなど）がこれらのKRAS以外のRAS G12C変異にも奏効する可能性について詳細な解析を行った。種々のRAS変異に対する依存性を獲得させたBa/F3細胞を樹立し、KRAS G12C阻害剤による増殖抑制効果が検討され、ソトラシブ、JDQ-443とRM-018がNRAS G12CやHRAS G12C陽性細胞に対しても増殖抑制効果を示した。一方、アダグラシブはKRAS G12C選択的な抑制効果を示した。KRAS G12C阻害剤とKRASタンパク質の結合に重要なアミノ酸である95番目のヒスチジン（H95）をNRAS型のアスパラギン（N95）へと置換した変異体を発現するBa/F3-KRAS-G12C/H95N細胞を樹立したところ、ソトラシブはKRAS G12Cと比べて5倍高い増殖抑制効果を示したが、アダグラシブに対しては耐性化した。実際に、ソトラシブはKRAS G12CよりもNRAS G12Cに対してより高い阻害活性を示すことを実験的に明らかにした。さらにソトラシブをNRAS G12C変異陽性の大腸がん患者に投与したところ、腫瘍マーカーの減少および腫瘍の縮小を認めたことから、ソトラシブはKRAS G12Cだけではなく、NRAS G12C陽性のがんに対しても有効であることが示されたとのことであった（米国での臨床研究）。現在数多くのKRAS阻害薬が開発されているが、KRAS以外の変異型RASファミリータンパク質への阻害活性も認められる可能性が提示された。

富山大学大学院総合医薬学研究科 がん細胞生物学の櫻井は、チロシンキナーゼ型受容体EphA2が、自身のリガンドやチロシンキナーゼ非依存的にERK-RSK経路を介した非定型的活性化（Ser-897リン酸化）を受けることで、乳がんやメラノーマなどの細胞遊走を促進することを報告してきており、本発表では、RAS-ERK経路を制御するチロシンホスファターゼSHP2の果たす役割についての最新の研究成果が紹介された。HeLa細胞を用いてSHP2アロステリック阻害剤であるSHP099とTNO155の効果を検討したところ、TNF- α およびEGF/FGFなどの成長因子誘導性のERK-RSK経路を介したEphA2 Ser-897リン酸化を強く抑制することが明らかになった。一方で、EGFR（PC-9、HCC827）、EML4-ALK（A925L）、KRAS（A549）に変異を有する肺腺がん細胞における非定型的EphA2活性化に対するSHP2阻害剤の影響を検討したところ、これら発がんタンパク質によるSHP2依存的なERK-RSK経路の活性化が非定型的EphA2活性化を誘導し、細胞遊走を制御していることが示された。しかし、SHP2阻害薬は、A549細胞においてTNF- α によって誘導される非定型的EphA2活性化には全く影響を与えなかったことから、これらのプロセスには複雑なシグナル伝達ネットワークが関与していることが示された。本発表では、肺腺がん細胞におけるEphA2の非定型的活性化を標的とする薬剤として、アロステリックSHP2阻害剤が有望である可能性が紹介された。

上記の様に本セッションでは、RAS-ERKに関する最新の研究成果が5名のエキスパートより紹介され、セッション参加者らによる活発な討議がなされた。今後さらに数多くの治療薬が創製されてくることが期待されている領域であり、さらなる研究の進展により、より効果的ながん標的療法につながる成果が期待されるものであった。



ワークショップ 15 低酸素・ストレス応答

モデレーター 片桐 豊雅 (医薬基盤・健康・栄養研究所 医薬基盤研究所)

近年、がんの悪性化やがん治療抵抗性に深く関与する腫瘍微小環境において、低酸素および様々な細胞ストレス応答の制御が創薬開発として注目されている。本ワークショップでは、低酸素、DNA複製ストレス、小胞体ストレス、アポトーシス、アミノ酸欠乏に対する応答などの腫瘍微小環境に関わる計5演題の成果発表がなされ、活発な議論が交わされた。

京都府立医科大学の山田忠明らは、EGFR-TKI耐性のメカニズムとして低酸素応答に着目した研究を報告した。これまで低酸素環境が肺がんにおける分子標的薬への初期耐性に与える影響は十分に明らかにされていなかったが、本研究ではin vitroモデルを用いて、低酸素曝露がEGFR変異肺がんのEGFR-TKI耐性を誘導することを確認した。RNA-seq解析とphospho-RTKアレイの結果から、低酸素下でAXLシグナルが活性化し、薬剤耐性に関与することが示された。さらに、ChEA3による転写因子解析により、HIF-1 α およびYAPが低酸素応答に伴って活性化され、AXL経路の調節に関与することが明らかとなった。EGFR-TKIにAXL阻害薬ONO-7475を併用することで、低酸素による耐性は克服でき、治療効果が回復した。以上より、低酸素環境下におけるEGFR-TKI耐性に対してAXLが中心的な役割を担っており、AXL阻害を組み合わせた治療戦略が有効である可能性が示唆された。

東京医科大学の塩谷らは、DNA複製ストレス応答因子ATRに着目し、SWI/SNF複合体因子欠損肺腺がん細胞におけるATR阻害剤との併用薬剤スクリーニングを実施した。その結果、

SMARCA4欠損細胞においてATR阻害剤とPARP阻害剤の併用が顕著な細胞傷害効果を示すことを見出した。SMARCA4欠損細胞は内在的に複製ストレスが高いが、PARP阻害によりヘテロクロマチンが蓄積し、複製ストレスがさらに増強されることが明らかとなった。また、SMARCA4欠損により複製フォーク保護機構が破綻し、DNA分解酵素によるフォーク崩壊が促進され、細胞死が誘導されることが確認された。さらに、異種移植モデルにおいても、両阻害剤の併用は単剤に比べて有意に腫瘍増殖を抑制した。これらの結果から、SMARCA4欠損という遺伝的背景に加え、PARP阻害による複製ストレスの増幅がATR阻害剤感受性を高めることが示され、SMARCA4欠損はATR/PARP併用療法に対する感受性を規定するバイオマーカーとなりうることを示唆された(図1)。

医薬基盤研究所の内山らは、乳がん細胞のがん微小環境への適応機構として、小胞体ストレスセンサーの1つであるIRE1の恒常的活性化機構に関する研究および創薬研究について発表した。先行研究にて、O結合型糖転移酵素(GALNTx)によるIRE1のO型糖鎖修飾が、持続的小胞体ストレス下におけるIRE1の恒常的活性化の律速であることが示されていた。本発表では、GALNTx単独ではIRE1の修飾が起らないことがin vitroでの糖鎖修飾系において示された。そこで、複数のGALNTファミリーの関与を想定し、GALNTxと同様に乳がんが発現亢進が認められるGALNTyに着目した。その結果、GALNTyは単独でIRE1に結合し、GalNAcを糖転

移できることが示された。さらに、GALNTxは、GALNTyにより修飾を受けたIRE1に対して結合が可能となり、GalNAcを糖転移することも示された。加えて、GALNTxと同様にGALNTyの機能を抑制することでも、小胞体ストレス下での細胞増殖が抑制されることも確認しており、GALNTy-GLANTx-IRE1 axisは新たな治療標的として期待される。

がん研究会がん化学療法センター・東京大学の黄らは、Bcl-2ファミリー阻害剤オバトクラックスがオートファジーの障害を介して細胞死を導き、さらにERストレス誘導剤と組み合わせることで、膠芽腫において相乗的な細胞死を引き起こすということを研究内容を発表した。オバ

トクラックスは複数の膠芽腫細胞株において高い細胞増殖抑制効果を示し、ERストレス条件下では相乗的な効果を認めた。この相乗効果は致死的なERストレスおよびアポトーシスを引き起こすオートファジー障害の結果であることを明らかにした。また、特定のBcl-2ファミリーメンバーのノックダウンと他のERストレス誘導剤を組み合わせた場合にも同様の相乗効果が観察され、このような致死的な相互作用は、化合物の種類ではなく、特定の標的の障害に依存することが示唆された。今後、本研究を基盤とした臨床的に利用可能な類似の薬剤の発見は、膠芽腫に対して有効な治療標的の開発となることが期待される (図2)。

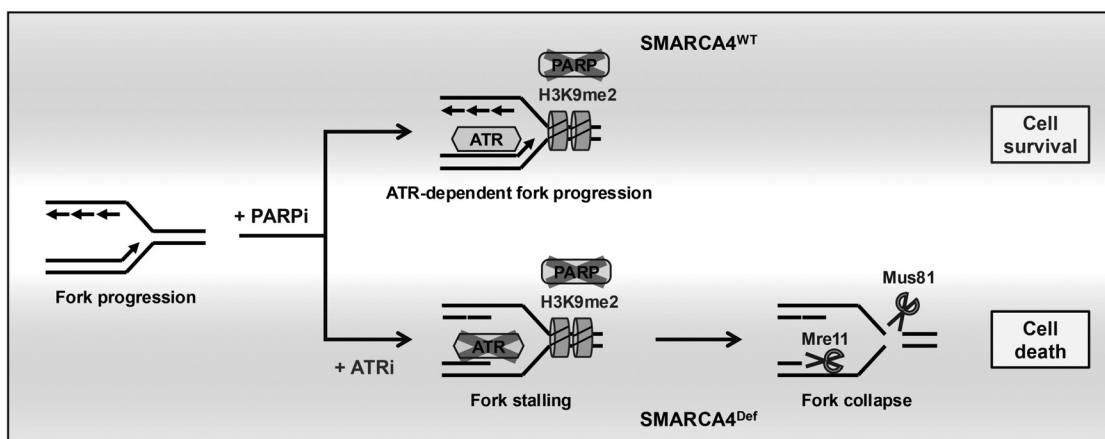


図1 SMARCA4欠損型肺腺がんにおけるATR阻害剤/PARP阻害剤併用療法の有用性
-DNA複製ストレスの増幅がATR阻害剤の効果を高める-



Methods and Results – Combination therapy enhanced apoptosis

Enhanced Apoptosis with combined treatment of tunicamycin and siRNA knockdown

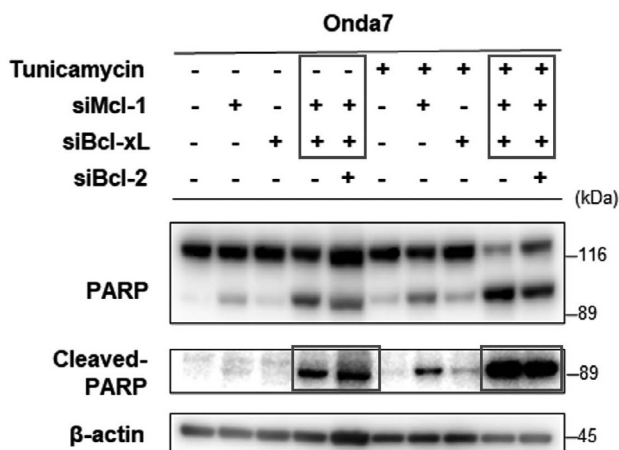
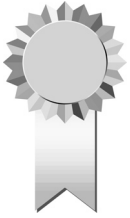


図2

がん研究会の岡本らは、細胞外アスパラギンを分解するアスパラギナーゼ（ASNase）と統合ストレス応答の制御因子であるGCN2の阻害剤（GCN2i）による合成致死効果への耐性機構を解析した。合成致死感受性の高いヒトがん細胞2種類に対し、約4ヶ月間継続的に薬剤を処理して耐性細胞（SL-R）を樹立した。樹立したSL-R細胞は、親株と比較して、GCN2阻害剤存在下でのASNaseのIC50が親株と比較して500倍以上の上昇を認めた。トランスクリプトーム解析の結果、親株では、ASNase処理時にGCN2経路依存的に発現上昇するが、SL-Rでは恒常的に発現亢進している遺伝子セットを同定した。この中には、ASNSを筆頭に、GCN2経路下流で、細胞内のアミノ酸合成・代謝に関与する遺伝子が多く含まれており、SL-R細胞では、従来は統合ストレス応答下流で制御されるアミノ酸代謝が恒常的にリプログラミングされることが耐性機構の一部であると考えられた。一方で、ASNSノックダウンによるASNase高感受性化は、SL-R細胞では程度が減弱していたことから、ASNSの発現亢進以外の耐性機構の存在も示唆された。本研究の更なる発展により、微小環境ストレス下でのがんの代謝適応機構への理解が深まることが期待される。

以上、本ワークショップの演題は、いずれも新たながん治療の開発につながるものばかりであり、今後の解析により、新たながん治療による耐性克服が期待される。



日本がん分子標的治療学会科学者ダイバーシティ賞受賞

科学者ダイバーシティ賞を受賞して

TOPPAN ホールディングス株式会社 総合研究所
公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 臨床部
横川 由麻

この度は、第29回日本がん分子標的治療学会学術集会科学者ダイバーシティ賞を賜り、大変光栄に存じます。学術集会会長の田中伸哉先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会に携われた諸先生方に心より御礼申し上げます。

本学術集会では、3次元細胞培養技術invivoid[®]に関する研究成果をご報告いたしました。invivoid[®]は大阪大学とTOPPANが共同開発した、任意の細胞を、細胞外マトリックス（ECM）を含む独自の溶液と混合しECMでコーティングすることで、簡便に立体的な組織を構築可能な技術です。従来の2D培養やスフェロイド培養と比較して、より生体に近い環境を再現できる点が特徴です。これまでに、invivoid[®]を用いて作製した人工間質組織上にがん細胞を播種し作製した3D共培養モデルは、薬剤感受性試験において、2D培養やスフェロイド培養と比較して、マウス*in vivo*の薬剤感受性をよりよく反映することを確認してきました。

本発表では、3D共培養モデルの高い生体類似性に寄与する要因の特定を目指した検証結果について議論いたしました。具体的には、2D培養と3D共培養モデルそれぞれで、がん細胞に対する薬剤感受性の違いをスクリーニングしました。その結果、HER2変異陽性非小細胞肺癌（NSCLC）にHER2チロシンキナーゼ阻害剤Lapatinibを暴露した場合や、ROS1融合遺伝子陽性NSCLCおよびHER2変異陽性NSCLCにCDK4/6阻害剤Palbociclibを暴露した場合に、培養方法で薬剤感受性挙動に違いが認められました。さらに、これらの薬剤についてマウス*in vivo*での薬剤感受性評価を行った結果、2D培養よりも3D共培養モデルの結果が*in vivo*に近いことが明らかとなりました。さらに、解析を進めたところ、2D培養と3D共培養モデルとでは、PI3K/Akt経路関連タンパク質の活性化挙動が異なる様子や、薬剤暴露時の耐性化メカニズムが異なる可能性が示されました。これらの結果から、本技術は、薬剤耐性機構の解明や、耐性克服のための併用薬スクリーニング、新規治療薬の評価、さらにはヒトでの薬剤感受性を予測する検査ツールとしての応用が期待されます。

最後になりましたが、本研究は、がん研究会がん化学療法センターの藤田直也先生、片山量平先生、ならびにがん研有明病院の西尾誠人先生、篠崎英司先生、内堀健先生、大阪大学大学院工学研究科の松崎典弥先生をはじめとし、多くの方々のご指導・ご協力もと進めさせていただきました。この場をお借りして深く御礼申し上げます。今回の受賞を大きな励みとして、より一層努力してまいりたいと存じます。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。



フラッシュトーク賞

RNAプロファイリングを用いた非喫煙者肺腺がんの新規融合遺伝子の発見と予後予測遺伝子の同定

寺島 祐樹

国立がん研究センター研究所 細胞情報学分野／
北海道大学 大学院医学院 腫瘍病理学教室

この度、第29回日本がん分子標的治療学会学術集会において、フラッシュトーク賞を賜り、心より感謝申し上げます。このような形で研究成果を発表する機会をいただき、大変光栄です。

非喫煙者の肺腺がんは喫煙者とは異なる分子プロファイルを示すものの、十分に研究されていません。RNA解析による分子プロファイリングは、融合遺伝子やexon skippingの同定に有利です。私たちは、保険収載されている唯一のDNA/RNAデュアルパネルであるGenMine TOPのRNAパネル（TOP2-RNA）の臨床的有用性と妥当性を、非/軽喫煙者肺腺がんコホートで検討しました。さらに、全トランスクリプトーム解析（WTS）を用いて肺腺がんの新たなドライバー変異を探索しました。

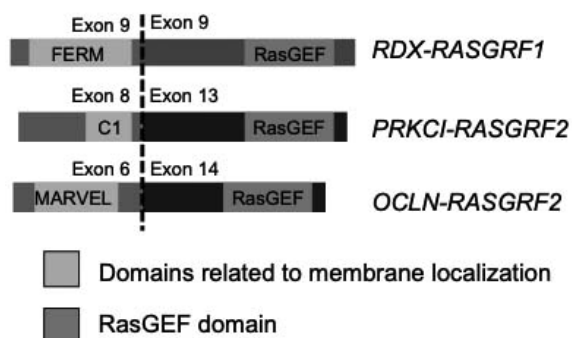
まず122例のValidation cohortにおいて、TOP2-RNAが既報の全エクソームシーケンスおよびWTSで検出された遺伝子変異の90%（80例中72例）を検出できることを確認しました。次に、270例のDiscovery cohortでTOP2-RNAを実施し、変異頻度を公共データベースと比較しました。その結果、Discovery cohortでは66.7%の症例でドライバー変異を同定でき、特にEGFR変異陰性例においてMET ex14 skippingの頻度が12.6%と、GENIEやC-CATのデータと比較して高いことを見出しました。

さらに、ドライバー変異が陰性であった症例に対してWTSを追加実施し、新規RASGRF2融合遺伝子を同定しました。3T3細胞を用いた機能解析を行ったところ、がん化能を有すること、そしてMEK阻害剤に対する感受性があることを確認しました。

また、TOP2-RNAの発現量解析から、患者の予後を層別化できる4つの遺伝子からなる発現量リスクスコアを確立しました。このリスクスコアにカットオフ値を設けることで、全病期およびステージIのいずれにおいても、統計学的に有意に短い無再発生存期間と全生存期間を示す高リスク患者群を層別化することができました。

これらの検討から、RNA解析による分子プロファイリングは、治療標的となる融合遺伝子やexon skippingの検出、予後予測において有用であり、個別化治療に大きく貢献し得る可能性が示唆されました。また、今回同定した新規RASGRF2融合遺伝子は、新たな治療標的となる可能性を秘めています。本研究の成果が、非喫煙者肺腺がんの診断と治療の発展に繋がることを期待しております。

最後に、本研究は多くの皆様のご支援とご協力があって初めて成し得たものです。日頃より温かいご指導を賜りました共同研究者の皆様、惜しみないサポートをくださった研究室の皆様に、この場を借りて深く感謝申し上げます。今回の受賞を励みに、今後がん治療の発展に貢献できるよう、一層研究に邁進して参ります。





フラッシュトーク賞

シングルセル・空間トランスクリプトーム統合解析による、尿路上皮がんが免疫排除型の微小環境を形成するメカニズムの解明

岩澤 智裕

慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室／
国立がん研究センター研究所 腫瘍免疫研究分野

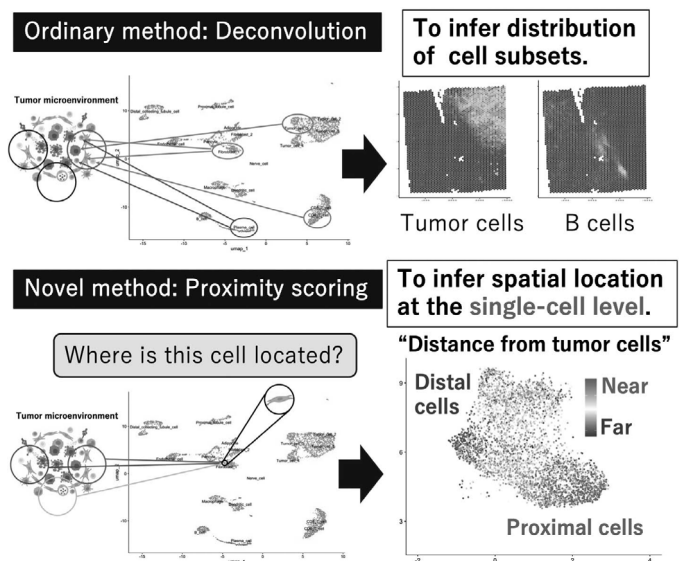
このたびは、第29回日本がん分子標的治療学会学術集会において、栄えあるフラッシュトーク賞を賜り、とても嬉しく存じます。学術集会会長の田中伸哉先生をはじめ学会関係者の皆様に、心より御礼申し上げます。

私の研究は、近年急速に普及したシングルセルRNAシーケンスと空間トランスクリプトーム解析を新たな手法で統合解析したものです。免疫チェックポイント阻害薬の登場以降、がん分子標的治療の対象はがん細胞に発現する分子のみならず、免疫細胞や間質細胞に発現する分子へと多様化しています。本研究は、「がん分子標的治療」の王道からはやや外れたアプローチかもしれませんが、新たな治療標的の探索に資するものと考えております。

これまでの統合解析の主流であった「デコンボリューション解析」は、シングルセル由来の細胞サブセットを病理組織上に高精度でマッピングすることに焦点が当てられてきました。この手法では、解析対象となる病理切片に関しては極めて高解像度の遺伝子発現情報が得られる一方で、サンプルごとの結果を統合的に解釈し、個々の病理切片から得られた知見を一般化するには困難が伴うという課題がありました。

そこで私が開発した「Proximity score」は、空間トランスクリプトームの情報をシングルセルRNAシーケンスに逆方向で取り込むことで、各細胞サブセットががん細胞とどの程度近接しているかを1細胞レベルで推測する新たな手法です。この手法では、複数サンプルから得られた空間情報を偏りなく活用し、シングルセル解析と統合することが可能となりました。その結果、がん細胞の近傍に位置するマクロファージや線維芽細胞を同定し、これらに特徴的な分子群を新たな治療標的候補として見出すことができました。現在はこれらの機能を明らかにするため、細胞実験や動物実験を進めているところです。

今後は本研究成果をもとに新たながん治療標的の開発につなげていくことを目指しており、本賞の受賞を励みに一層精進してまいります。最後になりますが、本研究をご指導いただいた慶應義塾大学泌尿器科の大家基嗣先生と田中伸之先生、国立がん研究センター腫瘍免疫研究分野の西川博嘉先生と板橋耕太先生、いつも実験をサポートしてくださる実験助手・技官の皆様我心より感謝申し上げます。また、本学会では多くの先生方から有意義なご助言を賜りました。今後とも変わらぬ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29回日本がん分子標的治療学会学術集会



フラッシュトーク賞・ ポスター賞

IAP-based PROTACによりリソソーム分解誘導される基質の同定と分解誘導機構の解明

橋本 創太

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／東京大学大学院薬学系研究科 蛋白質代謝学教室

この度は第29回日本がん分子標的治療学会学術集会フラッシュトーク賞・ポスター賞を賜り、誠に光栄に存じます。大会長の田中伸哉先生をはじめとした選考委員の先生方、ならびに関係者の皆様に心より御礼申し上げます。

近年、標的タンパク質を特異的に分解する技術が新しい創薬技術として注目されています。その中でも代表的な化合物である Proteolysis Targeting Chimera (PROTAC) はE3ユビキチンリガーゼに結合するE3バインダーと標的タンパク質に結合する標的バインダーを結合させたキメラ化合物であり、三者複合体を形成することで標的タンパク質をユビキチン化し、プロテアソーム分解を誘導します。ユビキチン鎖はその連結様式によってシグナルとしての機能が異なることが知られていますが、主にPROTACで利用されるE3ユビキチンリガーゼであるCRL2^{VHL}やCRL4^{CRBN}により形成されるユビキチン鎖は、プロテアソーム分解シグナルであるK48ユビキチン鎖であり、ほぼ全ての標的タンパク質がプロテアソーム分解されることが報告されています。一方、当研究室で開発されたE3ユビキチンリガーゼとしてIAPを利用する Specific and Nongenetic IAP-dependent Protein Eraser (SNIPER) は他のPROTACとは異なり、プロテアソーム分解シグナルとは異なるシグナルとして機能するK63ユビキチン鎖も形成できます。しかし、これまで開発されたSNIPERによる標的タンパク質分解は、いずれもプロテアソーム依存的でした。

本研究では、標的リガンドとしてマルチキナーゼ阻害剤であるダサチニブを、E3リガンドとしてIAPアゴニストであるLCL-161を用いたSNIPER (ABL)-39の新規基質を探索し、それらの分解経路を解析しました。その結果、非受容体型チロシンキナーゼであるGAK、RIPK2、CSKはプロテアソームにより分解される一方で、細胞膜局在の受容体型チロシンキナーゼであるEphA2がリソソームを介して分解されることが示されました。さらに、どのIAPが分解に関与し、どのようなユビキチン鎖を基質に形成しているのか検討したところ、GAK、CSK、RIPK2に関してはApollonがK48ユビキチン鎖を形成すること、EphA2に関してはXIAPがK63ユビキチン鎖を形成していることが明らかになりました。これらの結果からSNIPERは標的タンパク質に多様なユビキチン修飾が可能であり、それによって標的タンパク質の分解経路が制御できる可能性が示唆されました。したがって、既存のPROTACのプロテアソーム依存的な分解では困難であった標的もSNIPERにより分解できることが期待できます。

本研究はいつもご指導いただいている東京大学大学院薬学系研究科の内藤幹彦先生をはじめとする研究室の皆様、さらに、多くの共同研究者の先生方のご指導ご支援のもと遂行することができました。この場をお借りして深く御礼申し上げます。

第29回日本がん分子標的治療学会学術集会



フラッシュトーク賞・ ポスター賞

放線菌ゲノムにコードされるCD73/アデノシン 経路阻害ペプチドの機能解明

小野寺 威文

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

この度は、第29回日本がん分子標的治療学会学術集会フラッシュトーク賞およびポスター賞を賜り、大変光栄に存じます。本学術集会の会長である田中伸哉先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会に携わられた先生方ならびに関係者の皆様に心より感謝申し上げます。

今回の学術集会では、「放線菌ゲノムにコードされるCD73/アデノシン経路阻害ペプチドの機能解明」という題目で発表させていただきました。

がんは宿主の免疫機構を回避して自律的に増殖する疾患であり、その背景にはさまざまな免疫逃避機構が存在します。その1つとして、がん細胞が発現するCD39 (ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1, ENTPD1) およびCD73 (ecto-5'-nucleotidase) を介した細胞外アデノシンの産生が挙げられます (CD73/アデノシン経路)。CD73は、細胞外のAMPをアデノシンに変換する膜結合型酵素であり、免疫抑制性アデノシン経路の律速酵素として知られています。CD73によって産生されたアデノシンは、A2a受容体を介してT細胞、NK細胞、樹状細胞などの免疫エフェクター機能を抑制し、制御性T細胞や骨髄由来抑制細胞の機能を促進することで、腫瘍免疫からの逃避に深く関与しています。特に腫瘍微小環境ではCD73の発現がしばしば上昇しており、その阻害はがん免疫応答を再活性化する有望な戦略と位置づけられています。我々は、CD73/アデノシン経路を標的とした新規阻害薬の開発を目的として、ヒトCD73阻害活性を指標とするスクリーニング系を構築しま

した。この系を用いて、放線菌 *Streptomyces* sp. 株の培養上清から、CD73阻害活性を有する約40アミノ酸からなる機能未知ペプチド (以下、放線菌ペプチド) を同定しました。AlphaFold3による放線菌ペプチドの立体構造予測ではスギタケレクチン (*Pholiota squarrosa* lectin, PhoSL) と類似する構造をとることが示されました。PhoSLは α 1,6-フコシル化N型糖鎖に選択的に結合するレクチンであることから、放線菌ペプチドのレクチン活性を調べたところ、放線菌ペプチドにもレクチン活性があることが明らかとなりました。CD73は α 1,6-フコシル化N型糖鎖を有していることが知られており、放線菌ペプチドはCD73と結合することから、放線菌ペプチドはレクチン様活性を介してCD73を阻害する可能性が示唆されました。今後は、阻害メカニズムの詳細な解明、さらには動物モデルによる治療効果の検証を進め、CD73/アデノシン経路を標的としたがん免疫療法の新たな基盤を構築していきたいと考えています。

最後になりますが、本研究の遂行にあたり、放線菌ペプチドの単離・精製にご尽力いただきました、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飯島正富上級研究員に深く感謝申し上げます。あわせて、百瀬功支所長をはじめとする同研究所沼津支所の皆様の多大なるご協力に対し、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。



ポスター賞

RNA 脱メチル化酵素 ALKBH3 の酵素活性阻害化合物による膵がん治療創薬

山田 麻奈未

大阪大学薬学研究科再生適応学分野

この度は第29回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞を賜り、大変光栄に存じます。本学術集会会長の田中伸哉先生をはじめ、選考委員の先生方、本集会の運営にご尽力いただきました先生方ならびにスタッフの皆様にご心より厚く御礼申し上げます。

RNAの後天的修飾を介した遺伝子発現制御機構は“エピトランスクリプトミクス”と呼ばれ、がんを含む様々な疾患と関連することが報告され、注目を集めています。RNA修飾の中でも代表的なN⁶-methyladenosine (m⁶A)はRNAの安定性や翻訳調節に関与し、その発現異常ががんの発生や悪性化に関与すると示唆されています。

当研究室では、一本鎖DNAやRNAの1-methyladenosine (m¹A)や3-methylcytidine (m³C)を脱メチル化する酵素AlkB homolog 3 (ALKBH3)が膵がんで高発現し、予後不良性と相関することを明らかとしています。また、膵がん細胞株を用いた解析において、ALKBH3 siRNAは細胞増殖抑制作用および抗腫瘍効果を示すことも確認しています。

本研究では、創製したALKBH3の脱メチル化酵素活性を阻害する化合物の膵がん細胞に対する効果を評価しました。化合物は独自開発したELISA法によりALKBH3のm¹A脱メチル化酵素活性をIC₅₀=0.78 μMで阻害し、ヒト膵がん細胞MIA PaCa-2の増殖を顕著に抑制しました。細胞周期解析では、アポトーシスの指標であるsubG1期の細胞割合が増加し、Annexin V陽性細胞の増加やCleaved PARP、Cleaved Caspase-3の発現

上昇も認められ、化合物によってアポトーシスが誘導されることが明らかとなりました。この表現型が、ALKBH3の脱メチル化酵素活性阻害によるものかを検証するため、m¹Aの免疫細胞染色を行いました。その結果、化合物添加によりm¹Aレベルは上昇し、さらにRNase処理により減少したことから、化合物が阻害するALKBH3の主な標的がRNAのm¹Aであることが示唆されました。また、RNA種の中でもm¹A修飾の多いtRNAに着目し、tRNAのm¹A制御の破綻がtRNAの翻訳に影響を与えることが報告されていることから、化合物処理時のタンパク翻訳効率を確認しました。その結果、新生タンパク質合成能が低下していることが明らかとなりました。さらに、プロテオーム解析により発現が減少したタンパク質を抽出し、エンリッチメント解析を行ったところ、ミトコンドリア関連パスウェイが有意にエンリッチされました。そこで、ミトコンドリア機能への影響を検討したところ、化合物処理時には膜電位の低下、ROS産生の増加、ミトコンドリアタンパク質の減少がみられ、ミトコンドリアの機能低下が示唆されました。

以上より、ALKBH3脱メチル化酵素活性阻害化合物は、RNAのm¹Aレベルを増加させ、タンパク質合成能の低下とミトコンドリアの機能損傷を介してアポトーシスを誘導する可能性が示唆されました。これらの結果から、ALKBH3は膵がんの有望な分子標的であり、ALKBH3脱メチル化酵素活性阻害化合物はFirst-in-classの膵がん治療薬となることが期待されます。

最後に、本研究は大阪大学薬学研究科細胞生理学分野において、辻川和丈先生のご指導のもと行われました。辻川先生をはじめ、共同研究者である北村穂乃香さん、研究室の皆様にご場を借りて心より御礼申し上げます。本学会の先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

第29回日本がん分子標的治療学会学術集会



ポスター賞

TELO2標的療法は悪性ラブドイド腫瘍細胞の増殖を阻害する

米澤 穂波

岩手医科大学薬学部 医療薬科学講座 衛生化学分野

この度は、第29回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞を賜り、大変光栄に存じます。会長の田中伸哉先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会に携わられた先生方ならびに関係者の皆様にご心より感謝申し上げます。

悪性ラブドイド腫瘍 (Malignant rhabdoid tumor, MRT) は、主に乳幼児に発生する非常に予後の悪い希少がんです。現在のところ、有効な標準治療は確立されておりません。本疾患の特徴として、SWI/SNFクロマチンリモデリング複合体の構成因子であるSMARCB1遺伝子の欠損が知られています。

我々は、ゼブラフィッシュを利用した表現型スクリーニングから、抗寄生虫薬イベルメクチン (IVM) に Wnt/ β -catenin 経路阻害活性を見出し、その標的分子として Telomere length regulation protein TEL2 homolog (TELO2) を同定しました。TELO2は、DNA損傷応答に参与する ATM や ATR などのコシャペロンとして機能します。Broad institute が提供する DepMap を利用したデータベース解析において、MRT細胞の生存が TELO2 に強く依存する傾向が見られました。そこで、本研究では「SMARCB1 と TELO2 の同時欠損は、MRT細胞の合成致死を引き起こす」という仮説を立て、その検証を行いました。

実際に、TELO2 のノックダウン及びノックアウトにより、MRT細胞の増殖は阻害されました。また、IVM は TELO2 や ATM、ATR などのタンパク質レベルを低下させ、MRT細胞の増殖を阻害しました。そこで、IVM による増殖阻害

作用が TELO2 と SMARCB1 の同時欠損に基づく作用であるか検証するため、IVM 非結合型 TELO2 K749T 変異体または SMARCB1 を強制発現させた MRT細胞を作製し、IVM の活性評価を行いました。その結果、どちらの細胞においても IVM による増殖阻害作用が消失したことから、IVM による TELO2 の機能阻害は、SMARCB1 欠損 MRT細胞に合成致死を引き起こすことが示唆されました。合成致死性を利用した治療法の開発は、発達過程にある小児の正常組織に侵襲性の低い MRT治療につながると期待しています。

抗寄生虫薬として IVM を使用する場合、投与回数は 1~2 回程度であり、通常は長期投与による副作用を懸念することはありません。しかし、IVM をがん治療に転用する場合、長期投与となることが推測されます。非臨床試験では、IVM の長期投与や高用量投与による中枢抑制作用が知られており、我々はこの副作用発現に関与する領域を改変した IVM 誘導体の開発および活性評価も行っています。複数の誘導体について、IVM と同程度の増殖阻害作用を確認しており、現在はこれらの誘導体のさらなる活性増強を目指しています。

最後に、本研究は岩手医科大学薬学部臨床薬学講座情報薬科学分野において、西谷直之先生のご指導のもと行われました。西谷先生をはじめ、ご協力いただきました皆様にご場をお借りして心より御礼申し上げます。本学会の先生方におかれましては、今後ともご指導ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。



ポスター賞

血管内皮への作用を介した β 遮断薬のがん転移に与える影響についての検討

宗片 勇史

北海道大学大学院歯学研究院 口腔病態学分野
血管生物分子病理学教室

この度は、第29回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞を賜り、大変光栄に存じます。本学術集会会長の田中伸哉先生をはじめ、選考委員会の先生方、本学会に携われた諸先生方ならびに関係者の皆様に、心より御礼申し上げます。

本学術集会では、「血管内皮への作用を介した β 遮断薬のがん転移に与える影響についての検討」という題目で発表させていただきました。

がん治療における外科手術は、手術侵襲に起因してストレスホルモンの一つであるノルエピネフリン (NE) の血中濃度を上昇させることや、がんの遠隔転移の原因となる循環腫瘍細胞数を一時的に増加させることが報告されています。また、NEは腫瘍細胞に発現するアドレナリン β 受容体を介して、がんの悪性化や転移能を亢進させることも明らかとなっています。その一方で、現在高血圧などの治療薬として広く使用されている β 遮断薬は、腫瘍細胞に作用してNE誘導性の転移能を抑制するほか、後ろ向き臨床研究におきましては周術期に β 遮断薬を投与されたがん患者では術後無再発生存期間が改善することも報告されています。しかしながら、 β 遮断薬が転移に与える影響の中でも、宿主に対する作用、特に転移経路である血管を構成する血管内皮細胞に対する作用についてはいまだ不明な点が多く残されています。そこで本研究では、 β 遮断薬の血管内皮細胞に対する作用を

解析し、転移への影響を検討することを目的といたしました。

まず、マウス血管内皮細胞MS-1にNEおよび β 遮断薬処理を行い、遺伝子発現変化をRT-qPCRで解析したところ、NE処理により腫瘍細胞との接着にも関係する接着因子の発現が亢進したのに対し、 β 遮断薬処理を行うことによりその発現が抑制されました。また、 β 遮断薬が実際に血管内皮と腫瘍細胞の接着に与える影響をAdhesion assayで解析したところ、血管内皮に対して β 遮断薬処理を行うことにより腫瘍細胞の接着が抑制されました。続いて、腫瘍細胞の尾静脈投与によるマウス肺転移モデルを用いてNEおよび β 遮断薬のがん転移に対する作用を検討したところ、腫瘍細胞投与直前にNEを投与することにより肺転移が亢進したのに対して、 β 遮断薬の短期投与によって転移抑制が認められました。

本研究の結果から、 β 遮断薬は腫瘍細胞だけでなく、宿主の血管内皮細胞への作用を介しても転移抑制に寄与することが示唆されました。今後の展望としましては、 β 遮断薬を抗転移薬として応用する、Drug repositioningの可能性が期待されます。

最後になりましたが、本研究の遂行にあたりご指導、ご鞭撻を賜りました北海道大学大学院歯学研究院 血管生物分子病理学教室の樋田京子先生、松田彩先生、間石奈湖先生をはじめ、同教室の皆様方、ならびに共同研究者である藤田医科大学の樋田泰浩先生に、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

第29回日本がん分子標的治療学会学術集会



ポスター賞

ケモカイン受容体会合分子FROUNT標的治療による腫瘍内マクロファージサブセット構成の変化

遠田 悦子

日本医科大学

この度は、がん分子標的治療学会第29回学術集会ポスター賞を賜り、誠に光栄に存じます。本大会長の田中伸哉先生、選考いただきました先生、本学会の諸先生方ならびに関係者の皆様に心より御礼申し上げます。

多くのがん組織には免疫細胞、とりわけマクロファージが高頻度にみられ、その機能が腫瘍の進展・免疫抑制に深く関与することが知られています。私たちは、このマクロファージのがん組織へのケモカイン依存的遊走や、活性化を促進する細胞質分子FROUNT（フロント）を発見し、その特異的阻害を通じた治療介入の可能性を検討してきました。

FROUNTを欠損させたマウスでは、移植腫瘍の増殖や転移が抑制されることから、FROUNTの機能を特異的に阻害する薬剤の探索を行いました。FROUNTは、その発見以降に核膜孔の構成分子としての機能も報告されており、マクロファージの機能に関わる働きのみを選択的に抑制するために、FROUNTとケモカイン受容体（CCR2）との相互作用を阻害する化合物のスクリーニングを実施しました。東京大学創薬機構から提供していただいた約13万種の化合物ライブラリーの中から、古くから嫌酒薬として安全に用いられてきた既存薬ジスルフィラムに、強力なFROUNT阻害活性があることを見いだしました。

マウス担がんモデルにおいて、ジスルフィラム投与により、FROUNT欠損マウスと同様に腫瘍促進性マクロファージの集積が抑制され、

がん増生が抑制されました。また、自然発がんマウスモデルを用いた解析でも、ジスルフィラムは腫瘍促進性マクロファージ浸潤を抑制し、がん増殖を抑制すること、さらに免疫チェックポイント阻害剤との併用により、相乗的な抗腫瘍効果を発揮することを見いだしました。

これらの知見をもとに、進行・再発がん患者さんを対象としたジスルフィラムと免疫チェックポイント阻害剤の併用に関する臨床研究を実施しております。がん組織のシングルセルトランスクリプトーム解析から、ジスルフィラム治療によって、FROUNT阻害に起因すると考えられる腫瘍促進性マクロファージクラスターの減少が認められたとともに、予想外に、増殖関連遺伝子の発現が亢進したマクロファージクラスターの増加が認められました。同様の傾向は、上述の自然発がんマウスモデルにおいても認められました。

本研究の知見は、FROUNTを標的とした治療が、がん微小環境における複雑な免疫ネットワークを再構築し、抗腫瘍効果に寄与しうることを示唆しており、今後の治療応答性を予測するバイオマーカーの同定や、新たな免疫療法の開発にも繋がると考えております。

本研究の実施にあたり、ご指導いただきました東京理科大学寺島裕也先生、ならびに本研究を支えてくださった松島綱治先生、日本医科大学解析人体病理学の先生方はじめ本研究でお世話になっている方々にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。



ポスター賞

癌細胞の生体内蛍光分子イメージングを指向しN末端を位置特異的に蛍光標識した抗体の調製

前田 侑也

北海道大学大学院 環境科学

この度は、第29回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞を賜り、大変光栄に存じます。会長の田中伸哉先生はじめ、選考委員の先生方ならびに関係者の皆様にご心より御礼申し上げます。

私は今回初めて本学会に参加し、「癌細胞の生体内蛍光分子イメージングを指向しN末端を位置特異的に蛍光標識した抗体の調製」と題して発表いたしました。

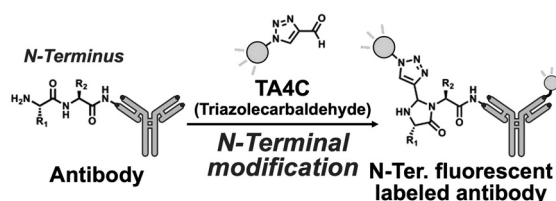
抗体の化学修飾は、蛍光標識抗体や酵素標識抗体といった標識抗体の調製に広く用いられています。標識抗体の品質を一定に保つためには、修飾部位を分子内で制御すること、すなわち位置特異的な修飾が重要です。しかし、抗体は高分子かつ複雑な構造を有するため、位置特異的な修飾を実現することは依然として課題とされています。そこで本研究では、当研究室で独自に開発したN末端修飾剤1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-カルボアルデヒド (TA4C) を用い、抗体のN末端を位置特異的に蛍光標識しました。

まず、TA4Cを用いて抗体のN末端修飾を行い、質量分析およびゲル電気泳動により、修飾反応の進行および修飾率を評価しました。その結果、N末端修飾が進行し、N末端に蛍光色素が導入されていることが分かりました。さらに、反応条件の最適化を行い、軽鎖の41%、重鎖の50%のN末端を蛍光標識することに成功しました。次に、得られた蛍光標識抗体について、バイオレイヤー干渉法を用いて抗原結合能を評価したところ、未修飾抗体と同等の平衡解離定数 ($K_D = 0.3 \text{ nM}$) を示し、抗原結合能が保持されていることが確認されました。続いて、得られた蛍光標識抗体を標的細胞に添加し、4日間にわた

り細胞イメージングを実施しました。観察開始直後には、細胞表面に蛍光が見られ、標識抗体が細胞表面の抗原に結合していることが確認されました。その後、約5時間で細胞内への取り込みが進行し、36時間後には約半数、72時間後にはほぼすべての抗体が細胞内のリソソームへ局在する様子を観察することに成功しました。以上の結果より、TA4Cを用いて調製したN末端蛍光標識抗体を用いて、抗体の細胞内動態を時間経過とともに詳細に可視化することに成功しました。

今後は、本技術をin vivoでの抗体動態評価に応用することを目指します。さらに、抗体薬物複合体 (ADC) への展開により、蛍光による診断と薬剤による治療を両立させた診断・治療一体型抗体医薬の実現を志向しています。加えて、新規薬剤の導入により複数の作用機序を併せ持つ多機能性抗体医薬の創製にも取り組む予定です。

末筆になりますが、本研究は北海道大学大学院環境科学院 小野田晃先生、ならびに共同研究者の東京科学大学 総合研究院 北口哲也先生、安田貴信先生、そして研究室の皆様の多大なるご指導とご協力のもと遂行することができました。心より感謝申し上げます。本受賞を励みとし、一層研究活動に邁進していく所存でございます。今後とも本学会の先生方には引き続きご指導、ご鞭撻賜れますと幸いです。



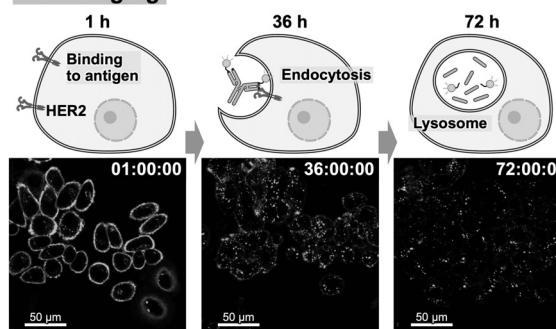
ESI-TOF MS

Light Chain : 41%
Heavy Chain : 50%

Bio-Layer Interferometry

Sample	K_D
Antibody	$0.3 \pm 0.004 \text{ nM}$
Labeled Ab.	$0.3 \pm 0.003 \text{ nM}$

Cell imaging





ポスター賞

β -cateninを標的としたPPI阻害ペプチドの *in silico*デザイン

藤田 陽

横浜市立大学 生命医科学研究科

この度は、第29回日本がん分子標的治療学会学術集会ポスター賞を賜り、大変光栄に存じます。本学会長の田中伸哉先生をはじめ、選考委員の先生方ならびに関係者の皆様に心より御礼申し上げます。

今回、「 β -cateninを標的としたPPI阻害ペプチドの*in silico*デザイン」について発表いたしました。一般的に細胞内のタンパク質間相互作用(PPI)の界面は広いため、近年では中分子ペプチドが新たな創薬モダリティとして注目されています。PPI阻害剤の開発研究が盛んに行われているシグナル経路のひとつとしてWnt/ β -cateninシグナル経路があり、この経路の過剰な転写活性化は様々ながん疾患に関与することが報告されています。その中でも我々は、シグナル下流に位置する β -catenin/T-cell factorを標的としたペプチド阻害剤の開発を目指し、Wntシグナル経路依存的な細胞増殖を特異的に抑制するペプチドの開発に成功しています。一方で、阻害活性を示した濃度は20 μ Mと十分ではなく、さらなる高活性化を目指してペプチドの構造展開をする必要がありました。そこで本研究では、計算手法を活用してPPI阻害ペプチドを効率的に最適化することを目指しました。

ペプチドデザインには統合計算化学システムMOEを利用し、アミノ酸スキャンによる配列デザインを行い、 β -cateninへの親和性が向上することが予測されたペプチド変異体を抽出しました。デザインしたペプチドのリコンビナント β -cateninに対する結合活性評価を実施した結果、

一部の変異体において良好な結合活性が観測されました。さらにその変異体に対し、細胞膜透過性ペプチドをコンジュゲートし、細胞増殖抑制評価を実施しました。本評価では、Wntシグナル経路に依存して増殖するDLD-1細胞(大腸がん)と、依存せずに増殖するA549細胞(肺がん)を用い、特異的な細胞増殖抑制効果を評価しました。評価の結果、本研究でデザインしたペプチドはDLD-1細胞の増殖を特異的に抑制し、リードペプチドより高い阻害活性(5 μ M)を示しました。

このように本研究では計算手法を活用することで、研究者の知識や経験のみでは見逃してしまう配列デザインを行い、 β -cateninを標的としたPPI阻害ペプチドの効率的な高活性化に成功しました。Wnt/ β -catenin経路を標的とした抗がん剤の開発は、多くの研究者が挑戦してきましたが、有効な医薬品の開発は達成されていません。その原因として、 β -cateninがdruggableなターゲットではないことが考えられます。本研究の成果が"undruggableなターゲットをdruggableに"という医薬品開発に関わる研究者の大きな目標の達成に向けて、微力ながらも貢献できれば幸いです。

最後に、本研究の遂行あたりご指導を賜りました出水 庸介教授、国立医薬品食品衛生研究所有機化学部の皆様に感謝申し上げます。また、 β -cateninの構造解析において多大なるご支援を賜りました横浜市立大学 有田 恭平教授と菊地 杏美香さんに厚く御礼申し上げます。

第29回日本がん分子標的治療学会学術集会



ポスター賞

リガンド連結型光増感剤を基盤とするがん分子標的型光線力学療法の創出

三浦 一輝

東京科学大学 総合研究院 化学生命科学研究所

この度は第29回日本がん分子標的治療学会学術集会にてポスター賞を賜り、大変光栄に存じます。大会長の田中伸哉先生をはじめ、選考委員の先生方ならびに本学術集会の開催に携われた関係者の皆様にご心より御礼申し上げます。

本学術集会では、「リガンド連結型光増感剤を基盤とするがん分子標的型光線力学療法の創出」という題目で発表させていただきました。光線力学療法 (PDT) や光免疫療法 (PIT) など、光を用いたがん治療は、低侵襲ながん治療法として近年注目されています。しかしながら、従来の光がん治療法は正常細胞への光増感剤の蓄積や適応可能ながん種の制限などの課題を抱えています。

これまで我々は、従来の光がん治療法の課題を解決可能な新規光がん治療戦略として、PDTとがん分子標的療法を融合した『分子標的型光線力学療法 (MT-PDT)』の研究開発を進めてきました。MT-PDTは、がん特異的タンパク質に対するリガンドと細胞膜透過性光増感剤を連結させたリガンド連結型光増感剤 (LDPS) を薬剤として用いる光がん治療法です。LDPSは、リガンド効果により、がん特異的タンパク質に結合・固定し、がん細胞選択的に蓄積します。その後、光を照射することで、標的タンパク質を選択的に光不活性化し、がん選択的な細胞死を誘導することが可能です。しかし、現在のMT-PDTで使用可能な光増感剤は可視光励起の光増感剤のみであり、MT-PDTによる生体レベルでのがん治療実証が制限されていました。そこで

今回我々は、生体透過性に優れる近赤外光により励起可能な近赤外光増感剤 (NIR-PS) を探索し、見出したNIR-PSを用いて、がんの悪性化に関与することが報告されている炭酸脱水素酵素IX (CAIX) を標的とした生体レベルでのMT-PDTの実証を試みました。

まず、MT-PDTに適したNIR-PSを見出すため、種々の条件検討を経て、*In silico*解析を併用した独自評価系を構築し、本評価系を用いて数種類のNIR-PSを見出すことに成功しました。続いて、CAIXリガンドとNIR-PSを連結したLDPSを開発し、そのCAIX光不活性化能および抗腫瘍効果を評価しました。その結果、開発したLDPSは730 nmの近赤外光照射依存的にCAIXを不活性化し、細胞および生体レベルで優れた抗腫瘍効果を示しました。さらに、詳細な作用機序解析を実施し、開発したLDPSによる抗腫瘍効果は、CAIXのみならず他のCAの光不活性化と、続くミトコンドリア傷害に由来することを実証しました。以上の結果より、MT-PDTは従来の光がん治療の課題を解決可能な新規光がん治療戦略として有効であることを実証できました。

最後になりましたが、本研究は東京科学大学総合研究院 化学生命科学研究所 中村浩之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。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。また、ご指導・ご鞭撻いただきましたすべての先生方に、この場を借りて改めて感謝申し上げます。

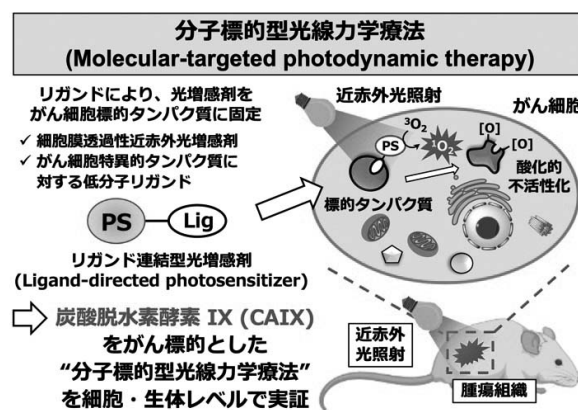


図 本研究の目的および概要



ポスター賞

ALK陽性肺がん二次治療におけるZotizalkib、Gilteritinib、Neladalkib耐性変異の予測

武井 祐樹

早稲田大学 先進理工学研究科 生命医科学専攻

この度は、第29回日本がん分子標的治療学会学術集会において、栄えあるポスター賞を賜り、誠に光栄に存じます。本学会長の田中伸哉先生をはじめ、選考委員の先生方、本学会の関係の皆様にご心より御礼申し上げます。本学会で、私は「ALK陽性肺がん二次治療におけるZotizalkib、Gilteritinib、Neladalkib耐性変異の予測」という演題で、研究成果を報告いたしました。本研究では、当研究室で確立されたerror-prone PCR法を用いて、ALK遺伝子における薬剤耐性変異を予測し、その変異パターンに応じた適切な治療戦略の提案を試みました(図1)。

ALK融合遺伝子(主にEML4-ALK)は、非小細胞肺がんのドライバー遺伝子として知られており、初回治療においてはAlectinibが高い有効性を示します。しかし、治療開始から1、2年以内に、G1202RやI1171Nなどの耐性変異が出現

し、再増悪を来す症例も少なくなく、これに備えた二次治療戦略を準備しておく必要があります。そこで、私たちは、新規ALK阻害剤Zotizalkib、Neladalkib、ならびにGilteritinibを二次治療薬として用いた場合に生じうる耐性変異を予測することで、これら薬剤の利用可能性について検討しました。

まず、error-prone PCR法によりALKキナーゼドメインに網羅的な点変異を導入した変異体ライブラリーを構築しました。変異の偏りをNGS解析で確認し、ポアソン分布に基づいて必要なクローン数を算出することで、稀な変異も含めた網羅的なライブラリーを作製しました(Doi, Y. Targeted Oncol. 17, 695-707, 2022)。このライブラリーをBa/F3細胞に導入し、各ALK阻害剤の存在下でスクリーニングを行った結果、Alectinib耐性変異として知られるG1202R変異にはNeladalkibが有効であり、さらなる耐性変異の出現を抑制できることが示唆されました。一方、I1171N変異に対しては、NeladalkibとEnsartinibによるスクリーニングで共通の二重耐性変異が得られた一方で、Gilteritinibによるスクリーニングでは異なる耐性パターンが得られたことから、I1171N変異には、GilteritinibとNeladalkibやGilteritinibとEnsartinibの連続使用や併用療法が有効であると考えられました。

同定された変異の多くは、立体障害やキナーゼの異常活性につながる既知の部位に見出されたことから、これらの部位が特に変異を生じやすいホットスポットであることが改めて確認されました。しかしながら、その出現頻度や変異の種類は薬剤ごとに異なる傾向を示すため、それぞれの薬剤で生じうる耐性変異の全体像を把握しておくことが、今後の治療戦略の策定に重要であると考えられます。なお、本実験系は、迅速かつ効率的に耐性変異を取得できるので、他のドライバー遺伝子とその分子標的薬に対しても応用可能であると考えられます。

最後に、本研究の遂行におきまして、ご指導、ご支援を頂きました当研究室の仙波憲太郎教授ならびに研究室の皆様へ、深く御礼申し上げます。今回の受賞を励みとして、がん分子標的治療の発展に寄与すべく、より一層研究に励んでまいります。

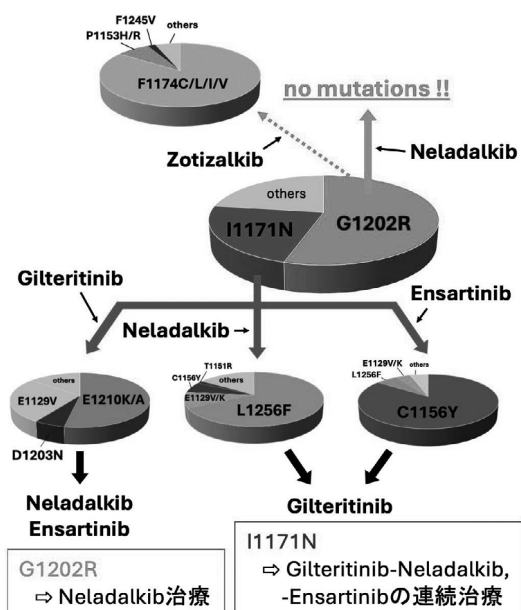


図1 Alectinib耐性変異に応じた二次治療戦略の概略図

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 曾 根 三 郎
上 田 龍 三 鶴 尾 隆
上 原 至 雅 内 藤 幹 彦
梅 沢 一 夫 松 田 彰
桑 野 信 彦 矢 守 隆 夫
西 條 長 宏 吉 田 輝 彦

日本がん分子標的治療学会 役員

理事長

木村 晋也 (佐賀大学医学部内科学講座 血液・呼吸器・腫瘍内科、佐賀大学医学部創薬科学講座)

理事

任期3年 (2028年学術集会終了日まで)

今村 健志 (愛媛大学・大学院医学系研究科)
大谷 直子 (大阪公立大学大学院医学研究科)
清水 史郎 (慶應義塾大学 理工学部)
北野 滋久 (がん研究会 有明病院)
田中 伸哉 (北海道大学大学院医学研究院)
三森 功士 (九州大学病院別府病院)
松井 順二 (エーザイ株式会社)

任期2年 (2027年学術集会終了日まで)

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

任期1年 (2026年学術集会終了日まで)

後藤 典子 (金沢大学がん進展制御研究所)
田原 栄俊 (広島大学大学院医系科学研究科)
藤田 直也 (がん研究会がん化学療法センター)
衣斐 寛倫 (愛知県がんセンター)
木村 晋也 (佐賀大学医学部内科学講座)
南 陽介 (国立がん研究センター東病院)
坂本 洋 (中外製薬株式会社)

監事

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

評議員 (2025年度)

青木 正博 (愛知県がんセンター研究所)
秋永 士朗 (NANOMRNA株式会社)
芦原 英司 (京都薬科大学)
渥美 園子 (微生物化学研究会 微生物化学研究所)
阿部 竜也 (佐賀大学脳神経外科)
荒木真理人 (MeijiSeikaファルマ株式会社)
安西 尚彦 (千葉大学大学院医学研究院)
石岡千加史 (東北大学大学院医学系研究科)
石川 冬木 (京都大学総合研究推進本部)
和泉 弘人 (産業医科大学)
磯江 敏幸 (広島大学PSI GMP教育研究センター)
板橋 淳 (アストラゼネカ株式会社)
市原 英明 (崇城大学生物生命学部)

伊藤 昭博 (東京薬科大学)
伊藤 研一 (信州大学医学部)
伊藤 薫樹 (岩手医科大学附属病院)
伊東 潤二 (国立循環器病研究センター研究所)
伊藤 心二 (九州大学大学院)
伊東 進 (昭和薬科大学薬学部)
稲澤 譲治 (東京科学大学リサーチコアセンター)
井上 啓史 (高知大学医学部)
井上 純 (東京科学大学難治疾患研究所)
井上 正宏 (京都大学大学院医学研究科)
井上 靖道 (名古屋市立大学大学院薬学研究科)
猪股 雅史 (大分大学医学部)
今泉 知久 (ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社)
今村 健志 (愛媛大学大学院医学系研究科)
井本 逸勢 (愛知県がんセンター)
上坂 貴信 (アッヴィ合同会社)
植田 幸嗣 (がん研究会
がんプレジジョン医療研究センター)
梅田 真史 (ノバルティスファーマ株式会社)
嬉野 博志 (佐賀大学医学部創薬科学共同研究講座)
江崎 正浩 (協和キリン株式会社)
江幡 正悟 (和歌山県立医科大学)
衣斐 寛倫 (愛知県がんセンター研究所)
大石 智一 (微生物化学研究会 微生物化学研究所)
大内 香 (中外製薬株式会社)
大岡 伸通 (国立医薬品食品衛生研究所)
大谷 直子 (大阪公立大学大学院医学研究科)
大家 基嗣 (慶應義塾大学医学部)
岡田 斉 (近畿大学医学部)
岡本 勇 (九州大学病院呼吸器科)
小川美香子 (北海道大学大学院薬学研究院)
沖 英次 (九州大学大学院)
荻野 広和 (徳島大学大学院医歯薬学研究部)
尾崎 恵一 (同志社女子大学)
尾崎 倫孝 (北海道大学大学院保健科学研究院)
小根山千歳 (愛知県がんセンター研究所)
掛谷 秀昭 (京都大学大学院薬学研究科
創発医薬科学専攻)
片桐 豊雅 (医薬基盤・健康・栄養研究所)
片山 和浩 (日本大学薬学部)
片山 量平 (がん研究会がん化学療法センター)
加藤 俊介 (順天堂大学大学院医学研究科)
門之園 哲哉 (東京科学大学大学院)
蒲池 和晴 (唐津赤十字病院)
辛島 尚 (高知大学医学部)

河合香代子 (全薬工業株式会社)	谷本 圭司 (広島大学原爆放射線医科学研究所)
川田 学 (微生物化学研究会 微生物化学研究所)	田原 秀晃 (大阪府立病院機構)
川谷 誠 (理化学研究所)	田原 栄俊 (広島大学大学院医系科学研究科)
神田 光郎 (名古屋大学大学院医学系研究科)	旦 慎吾 (がん研究会がん化学療法センター)
北川 麻弓 (第一三共株式会社)	椿 正寛 (徳島文理大学)
北野 滋久 (がん研究会有明病院)	照井 康仁 (埼玉医科大学病院血液内科)
木村 賢一 (岩手大学農学部)	戸井 雅和 (東京都立病院機構)
木村 晋也 (佐賀大学医学部内科学講座)	富樫 謙一 (ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社)
黒沢 亨 (MeijiSeikaファルマ株式会社)	徳中 一寛 (日本化薬株式会社)
桑原 一彦 (近畿大学医学部病理学)	富田 章弘 (がん研究会がん化学療法センター)
合田 里佳 (日本化薬株式会社)	内藤 幹彦 (東京大学大学院薬学系研究科)
小坂 威雄 (慶應義塾大学医学部)	永澤 秀子 (岐阜薬科大学創薬化学大講座)
小島 研介 (高知大学医学部医学科)	中城 公一 (愛媛大学大学院医学系研究科)
小島 直人 (長崎国際大学薬学部)	永瀬 浩喜 (株式会社新日本科学)
後藤 典子 (金沢大学がん進展制御研究所)	中田 嘉孝 (大原薬品工業株式会社)
近藤 英作 (関西医科大学附属光免疫医学研究所)	永田 政義 (順天堂大学大学院医学研究科)
近藤 科江 (国立高等専門学校機構)	中村 浩之 (東京科学大学総合研究院)
近藤 亨 (北海道大学遺伝子病制御研究所)	南條 成輝 (金沢大学附属病院)
近藤 雅大 (ノバルティスファーマ株式会社)	西尾 和人 (近畿大学医学部)
近藤 豊 (名古屋大学大学院医学系研究科)	西岡 安彦 (徳島大学大学院医歯薬学研究部)
西條 憲 (東北大学加齢医学研究所)	西田 升三 (近畿大学)
坂井 和子 (近畿大学医学部)	西村 教子 (アッヴィ合同会社)
坂本 一樹 (大鵬薬品工業株式会社)	西谷 直之 (岩手医科大学薬学部)
坂本 直彦 (ブリストル・マイヤーズスタイブ株式会社)	軒原 浩 (国立国際医療研究センター病院)
坂本 洋 (中外製薬株式会社)	野口 耕司 (東京理科大学薬学部薬学科)
櫻井 宏明 (富山大学学術研究部薬学・和漢系)	長谷川 慎 (長浜バイオ大学バイオサイエンス学部)
佐治 重衡 (福島県立医科大学)	馬場 英司 (九州大学大学院医学研究院)
佐谷 秀行 (藤田医科大学)	浜本 隆二 (国立がん研究センター研究所)
柴田 浩行 (秋田大学医学部)	早川 芳弘 (富山大学和漢医薬学総合研究所)
島田 千紘 (エーザイ株式会社)	林 海美子 (ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社)
嶋本 顕 (山陽小野田市立山口東京理科大学)	原 隆人 (武田薬品工業株式会社)
清水 史郎 (慶應義塾大学理工学部)	日浅 陽一 (愛媛大学大学院)
白石 紀彦 (NANOMRNA株式会社)	筆宝 義隆 (千葉県がんセンター研究所)
調 憲 (群馬大学大学院医学系研究科)	福島 慶子 (全薬工業株式会社)
新城 恵子 (名古屋大学大学院医学系研究科)	福田 康二 (金沢大学がん進展制御研究所)
新家 一男 (産業技術総合研究所)	藤田 直也 (がん研究会がん化学療法センター)
末岡榮三朗 (祐愛会高島病院)	藤谷 幹浩 (旭川医科大学)
杉尾 賢二 (大分大学医学部)	堀江 重郎 (順天堂大学大学院医学研究科)
清宮 啓之 (がん研究会がん化学療法センター)	堀中 真野 (京都府立医科大学大学院医学研究科)
関戸 好孝 (愛知県がんセンター研究所)	馬島 哲夫 (がん研究会がん化学療法センター)
曾和 義広 (京都府立医科大学教育センター)	増田 隆明 (高知大学医学部外科学講座)
高井 信治 (小野薬品工業株式会社)	松井 順二 (エーザイ株式会社)
高木 聡 (がん研究会がん化学療法センター)	松尾 洋一 (名古屋市立大学大学院医学研究科)
高橋 暁子 (がん研究会)	松下 洋輔 (医薬基盤・健康・栄養研究所)
高橋 俊二 (がん研究会有明病院)	松本 陽子 (崇城大学大学院)
高橋 雅信 (東北大学病院)	南 陽介 (国立がん研究センター東病院)
田代 悦 (昭和薬科大学学生化学研究室)	三森 功士 (九州大学病院別府病院)
田中 真二 (東京科学大学大学院)	宮崎 和城 (大原薬品工業株式会社)
田中 伸哉 (北海道大学大学院医学研究院)	宮澤 恵二 (山梨大学医学部・大学院 総合研究部 (医学域))
田中 文啓 (産業医科大学)	宮園 浩平 (東京大学大学院医学系研究科)
谷口 寛和 (長崎大学病院)	

迎 寛 (長崎大学病院)	湯浅 健 (がん研究会有明病院)
村上 雄一 (社会医療法人雪の聖母会)	吉岡 孝志 (山形大学医学部)
村松 泰明 (ファイザー株式会社)	吉田 隆雄 (小野薬品工業株式会社)
百瀬 功 (微生物化学研究会 微生物化学研究所)	吉田 稔 (理化学研究所)
森 聖寿 (協和キリン株式会社)	吉田 安宏 (産業医科大学)
森下 大輔 (ChordiaTherapeutics株式会社)	吉野 孝之 (国立がん研究センター東病院)
森田慎一郎 (アストラゼネカ株式会社)	吉丸 哲郎 (医薬基盤・健康・栄養研究所)
森永 明子 (ファイザー株式会社)	吉見 昭秀 (国立がん研究センター)
森本 恵 (武田薬品工業株式会社)	吉村千穂子 (大鵬薬品工業株式会社)
薬師神芳洋 (愛媛大学医学部)	米阪 仁雄 (近畿大学医学部)
八代 好司 (MSD株式会社)	六代 範 (群馬大学大学院医学系研究科)
八代 正和 (大阪公立大学大学院)	和田 悌司 (第一三共株式会社)
矢野 聖二 (金沢大学医薬保健研究域 医学系呼吸器内科学)	渡邊 達郎 (MeijiSeikaファルマ株式会社)
矢野 博久 (福岡県済生会二日市病院)	渡辺 信元 (理化学研究所)
山田 忠明 (京都府立医科大学大学院医学研究科)	渡辺 勝 (MSD株式会社)
山本 雄大 (佐賀大学医学部内科学講座)	渡 公佑 (University of California San Diego, School of Medicine)

法人会員

アストラゼネカ株式会社	第一三共株式会社
アヅヴィ合同会社	中外製薬株式会社
エーザイ株式会社	NANO MRNA株式会社
大原薬品工業株式会社	日本化薬株式会社
MSD株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
小野薬品工業株式会社	ファイザー株式会社
協和キリン株式会社	ブリistol・マイヤーズ株式会社
全薬工業株式会社	Meiji Seikaファルマ株式会社
大鵬薬品工業株式会社	ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社
武田薬品工業株式会社	

名誉会員

秋山 伸一 (香椎丘リハビリテーション病院)	寺田 雅昭 (国立がん研究センター)
秋山 徹 (東京大学定量生命科学研究所)	豊島 聡 (バイオロジクス研究・トレーニングセンター)
井本 正哉 (順天堂大学)	中川 和彦 (近畿大学)
上田 龍三 (名古屋大学)	中村 祐輔 (医薬基盤・健康・栄養研究所)
上原 至雅 (岩手医科大学)	新津洋司郎 (介護老人保健施設かまくら)
長田 裕之 (微生物化学研究会)	畠 清彦 (赤坂山王メディカルセンター 予防医学センター)
小野 眞弓 (聖マリア研究センター)	濱岡 利之 (四天王寺国際仏教大学)
加藤 隆一 (慶應義塾大学)	平岡 眞寛 (日本赤十字社 和歌山医療センター)
金丸龍之介 (内科河原町病院)	福岡 正博 (和泉市立総合医療センター)
北川 知行 (がん研究会がん研究所)	古川 龍彦 (鹿児島大学)
桑野 信彦 (聖マリア研究センター)	松島 綱治 (東京理科大学 生命医科学研究所)
河野 公俊 (あさひ松本病院)	間野 博行 (国立がん研究センター)
西條 長宏 (秋葉原メディカルクリニック)	水上 民夫 (長浜バイオ大学)
酒井 敏行 (京都府立医科大学)	宮野 悟 (東京科学大学)
杉本 芳一 (慶應義塾大学)	村松 正實 (埼玉医科大学)
曾根 三郎 (徳島市民病院)	山口 俊晴 (がん研究会有明病院)
谷口俊一郎 (鹿児島大学)	矢守 隆夫 (日本薬剤師研修センター)
田村 友秀 (聖路加国際病院)	

日本がん分子標的治療学会会則

平成20年11月 1 日制定
平成21年3月25日改正
平成21年10月2日改正
平成22年9月23日改正
平成23年6月22日改正
平成24年6月27日改正
平成25年11月20日改正
平成29年6月14日改正
令和元年6月15日改正
令和3年10月11日改正
令和5年6月22日改正

第1条（名称）

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

第2条（事務局）

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

第3条（目的）

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

第4条（事業）

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

第5条（会員構成）

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

第6条（法人会員）

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

第7条（役員）

1. 本会には、次の役員を置く。
理事長 1名
学術集会会長 1名

学術集会副会長（次期学術集会会長） 1名

理事 21名

評議員 200名前後

監事 2名

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

第8条（役員等の選任および任期）

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

第9条（会費）

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

第10条（会議および委員会）

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

第11条（会計年度）

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

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 of 定年）

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

第14条（会の解散）

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

細 則

第1条 本会の運営に必要な事項は、この細則に定める。

第2条 細則の立案および修正は、会則第12条第2項により、理事会が行なう。

第3条 会則第9条に定める年会費、学術集会参加費は次の通りとする。

1. 年会費 個人5,000円、ただし、学生会員は 2,000円とする。
法人一口 200,000円とする。
名誉会員は会費を要しない
2. 学術集会参加費 会員 7,000円、ただし、学生会員は 3,000円とする。
非会員 13,000円とする。学部学生および高校生は無料とする。
なお、早期に事前参加登録を行った場合、会員 6,000円、ただし、学生会員は1,000円とする。非会員 12,000円とする。
3. 学生会員資格は1年限りとし、継続はできない。ただし、再入会は妨げない。
4. 年会費を継続して2年滞納した会員（学生会員を除く）は、自動的に退会とする。
5. 年会費を滞納したため自動退会となった会員が再入会する場合は、滞納した2年分の会費も合わせて納めることとする。但し、留学等、正当な理由がある場合は会費を免除する。

第4条 会則第7条に定める役員は別記の通りとする。

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

第6条 評議員の選任要件

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

Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer

日本がん分子標的治療学会

理事長 木村 晋也

事務局

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