

第17回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム  
革新的抗がん剤研究開発への  
「日本医療研究開発機構；仮称」の寄与  
**アカデミアの立場から**



**東京大学大学院  
医学系研究科**

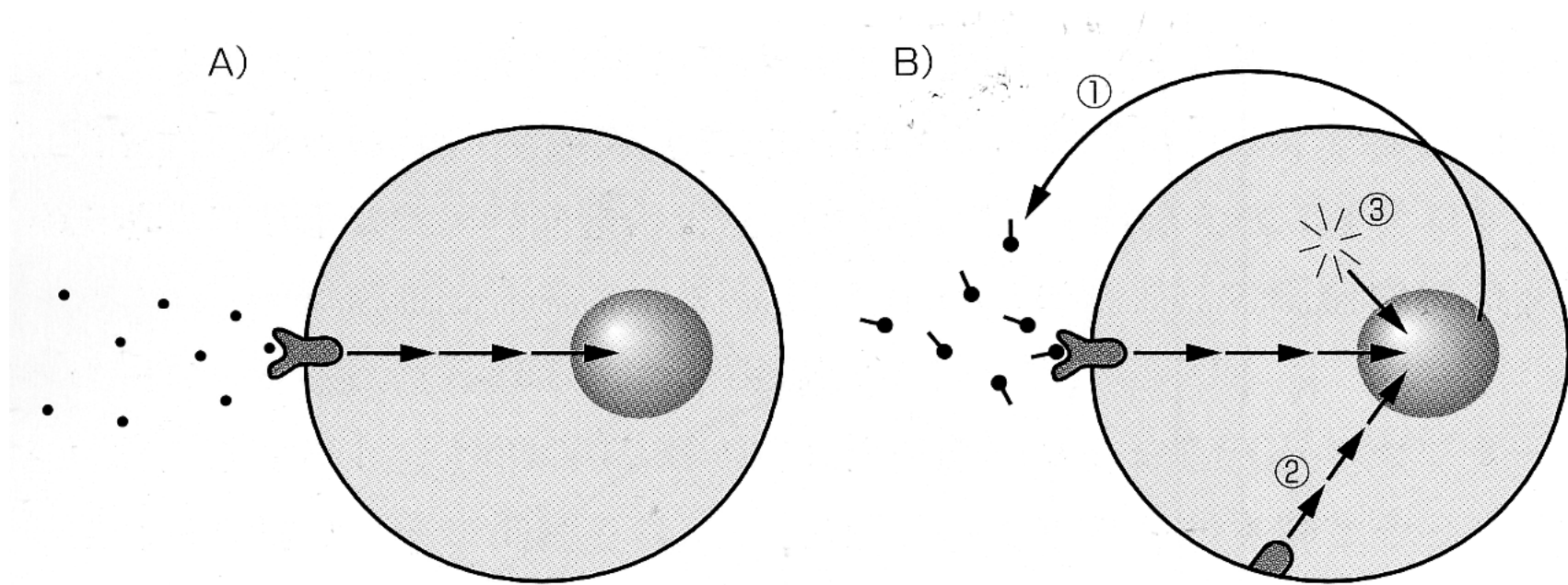
**宮園 浩平**

2014年6月14日  
東京（がん研究所）

# 増殖因子のシグナル伝達とがん

正常の細胞

がん細胞



がん細胞では増殖因子のシグナルが過剰に伝達される。

→ アクセルが踏みっぱなしの状態

# 増殖因子とがん遺伝子

---

がん遺伝子	増殖因子	ヒトのがん
sis	PDGF-B鎖	脳腫瘍、骨肉腫
erb-B1 erb-B2	EGF receptor	肺がん 乳がん
ret	GDNF receptor	甲状腺がん
ras	シグナル伝達 分子	肺、膵臓、大腸 がんなど

---

sis (simian sarcoma virus)

erb-B1 (avian erythroblastosis virus)

GDNF (glia cell-derived neurotrophic factor)

2013年12月6日 日本分子生物学会  
シンポジウム「シグナル伝達温故知新」から  
山本 雅教授の講演より



# Story of ErbB and ErbB2

Cell 34, 1983  
Cell 35, 1983  
Science, 1984  
PNAS 82, 1985  
Nature 319, 1986  
Science 232, 1986

2013年12月6日 日本分子生物学会  
シンポジウム「シグナル伝達温故知新」から  
山本 雅教授の講演より

まとめ

ErbBファミリータンパク質は外来刺激に応答して細胞の増殖分化を制御し、生命現象に重要な役割を果たすが、一方で、

- (1) 変異、過剰発現でそのチロシンキナーゼ活性が亢進するとがんを悪性化する。
- (2) ErbBファミリーを分子標的とする抗がん剤が開発されている。



「がん」

文部科学省特定領域研究

文部科学省  
「がん研究にかかわる特定領域研究」

領域代表 谷口 維紹(東京大学)  
(平成16年～21年度)



# キャッチフレーズ「がんの体系的理解と個人に最適ながん医療を目指して」

## 領域 2 : 遺伝情報システム異常と発がん

(発がん)

- 1) 総括班
- 2) 研究項目A01 : 遺伝子変異導入の分子機構
- 3) 研究項目A02 : 染色体動態異常と発がん
- 4) 研究項目A03 : がん遺伝子・がん抑制遺伝子機能異常と発がん
- 5) 研究項目A04 : 遺伝子発現制御異常と発がん
- 6) 研究項目A05 : 感染・免疫・炎症と発がん

## 領域 4 : がんの診断と疫学・化学予防

(がん診断と疫学)

- 1) 総括班
- 2) 分子疫学コホート支援班
- 3) 研究項目A01 : がんの個性の分子診断
- 4) 研究項目A02 : オーダーメイド医療への新戦略
- 5) 研究項目A03 : がんの民族疫学
- 6) 研究項目A04 : がんのリスク評価と化学予防

## 領域 1 : がん克服に向けたがん科学の統合的研究

(統合がん)

- 1) 総括班 (統合総括班)
  - 倫理委員会
- 2) 支援班
  - 中核拠点支援班
  - 動物支援班
  - 研究資材支援班
  - 化学療法基盤情報支援班
  - 国際交流委員会
  - 若手支援委員会
  - 広報・企画支援委員会
  - 青少年・市民公開講座実施委員会
- 3) 研究項目A01 : がん科学のニューフロンティア

## 1) 総括班

- 2) がん細胞の特性
  - 研究項目A01 : がん細胞の増殖・死
  - 研究項目A02 : がん細胞の分化・極性
- 3) がん組織の特性
  - 研究項目B01 : がん細胞の接着・運動
  - 研究項目B02 : がん細胞と間質の相互作用
  - 研究項目B03 : がん細胞と血管・リンパ管新生

(がん特性)

## 1) 総括班

- 2) TR検討班
- 3) 研究項目A : 分子レベルでのがん治療
  - 研究項目A01 : がん化機構を基盤とした分子創薬と分子標的治療
  - 研究項目A02 : 遺伝子治療の新戦略
- 4) 研究項目B : がん治療の新戦略
  - 研究項目B01 : 免疫・細胞療法の基盤と応用
  - 研究項目B02 : ドラッグデリバリーシステムの開発
  - 研究項目B03 : 新しい物理療法の開発

(がん治療)

## 領域 3 : がんにおける細胞・組織システムの破綻

## 領域 5 : 基盤研究に基づく体系的がん治療





# 日本がん分子標的治療学会

The Japanese Association for Molecular Target Therapy of Cancer



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。

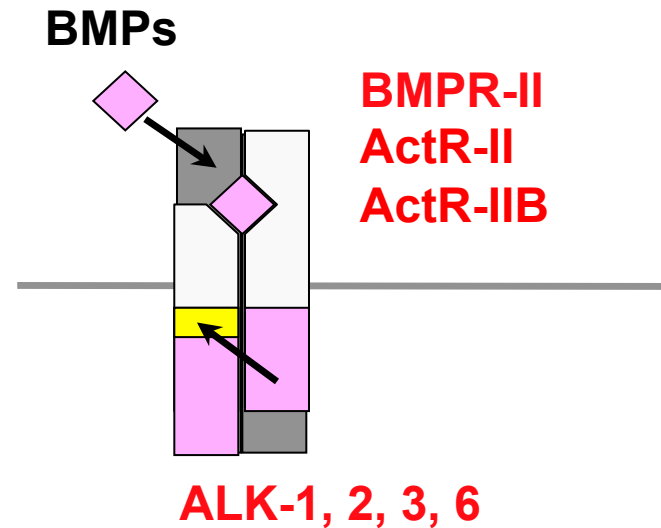
そのような情勢を踏まえて、このワークショップの有志が「がん分子標的治療研究会」の設立を提案し、多くの先駆的な研究者のご賛同をいただき、1996年(平成8年)、正式に発足の運びとなりました。

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。





# Receptors for BMP Family Proteins and Diseases



## Loss-of-function

**BMPR-II: Primary arterial hypertension (PPH)**

**ALK-1: Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT)**

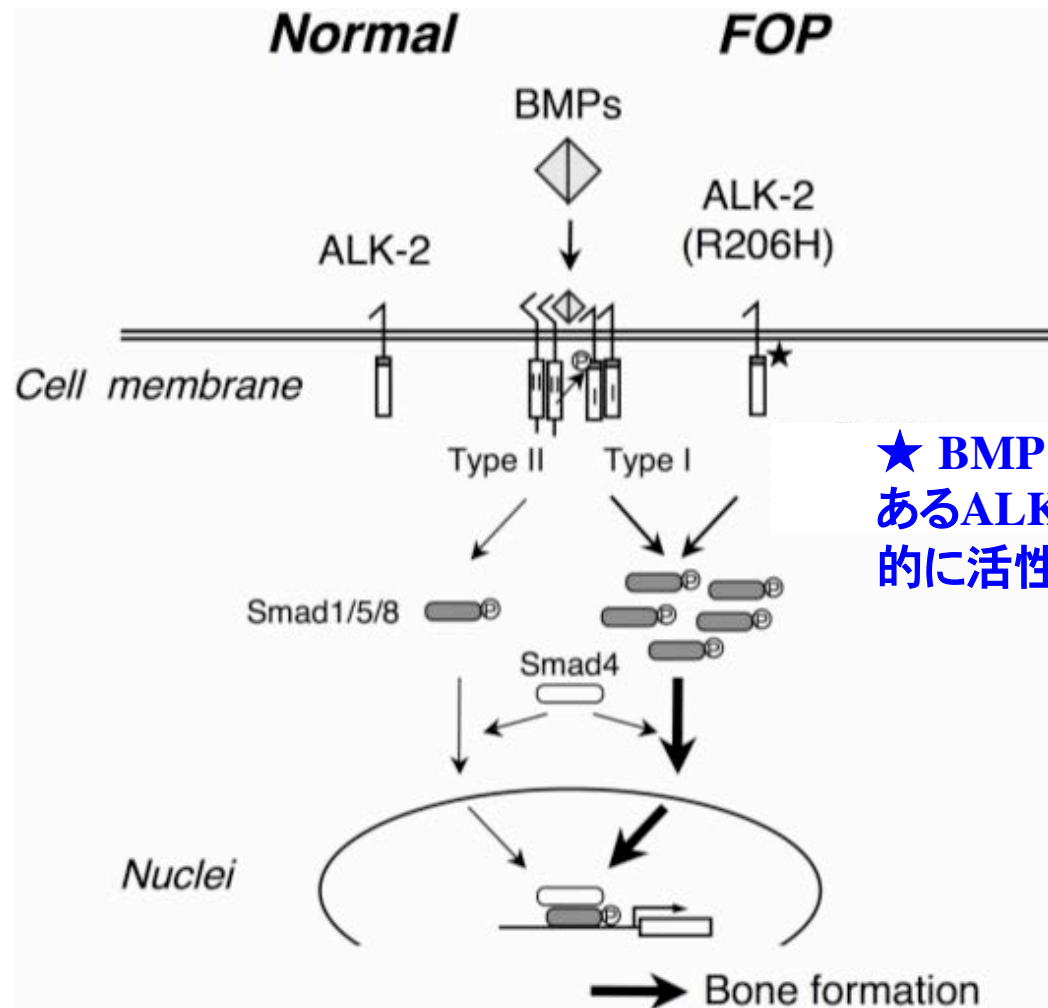
**ALK-3: Juvenile polyposis**

## Gain-of-function

**ALK-2: Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)**

**Pediatric diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG)**

## 進行性化骨性筋炎(進行性骨化性線維異形成症)



★ BMP I型レセプターの一つであるALK-2に変異が入り、恒常的に活性化された状態



Review Article

## Bi-directional roles of bone morphogenetic proteins in cancer: Another molecular Jekyll and Hyde?

Shogo Ehata, Yuichiro Yokoyama, Kei Takahashi, Kohei Miyazono

### First published:

20 June 2013 [Full publication history](#)

### DOI:

10.1111/pin.12067

[Citing literature](#)

[Funding Information](#)

Correspondence: Kohei Miyazono, MD, PhD, Department of Molecular Pathology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan. Email: [miyazono@m.u-tokyo.ac.jp](mailto:miyazono@m.u-tokyo.ac.jp)

## Abstract

Bone morphogenetic proteins (BMPs) are multi-functional cytokines, which belong to the transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) family. In some cancer tissues, aberrant expression of various BMP signal components has been detected. Here, we describe the divergent roles of BMPs during the progression of cancer. BMPs exhibit various effects on both cancer cells and on tumor microenvironments. BMPs inhibit the proliferation of cancer cells, with some exceptions. BMPs also induce the differentiation of certain cancer stem cells, and attenuate their aggressiveness. In parallel, BMPs play a critical role in the regulation of tumor angiogenesis and the metastasis of cancer cells. Some mouse xenograft models have revealed that cancer metastases are prevented by the inhibition of BMP signaling. Together, these findings imply that BMPs function as both suppressors and promoters of tumors in a context dependent manner. The bi-directional characteristics of BMPs in cancer are similar to those of TGF- $\beta$ , which was previously described as a molecular 'Jekyll and Hyde.'

# 「創薬・医療技術基盤プログラム」 HPより

## 希少疾患・難病への挑戦

本プログラムでは、製薬企業ではその取り組みが難しいと言われている、希少疾患・難病についても研究開発を着手しています。

現在、進行性骨化性線維異形成症 (Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: FOP) を対象としています。この疾患は、人口200万人に対して1人いると言われていますが、子供の頃から全身の筋肉やその周囲の膜、腱、靭帯などが徐々に硬くなって骨に変わってしまうものです (異所性骨化と呼びます)。その結果、患者は30歳までに身体を動かすことが出来なくなり40歳以上命を長らえさせることは稀であるといわれ、現在の段階では治療不能の病気と考えられています。

本プログラムでは、新たに見出した標的タンパク質について阻害剤を開発する予定であり、また、製薬企業にも橋渡しできるように、開発した阻害剤の「適応拡大」なども検討を進めています。



# がん研究の特徴

---

- 最先端のがん研究を通じたがんの克服に対する社会からの期待：**TR研究の重要性**
- 生命科学研究としてののがん基礎研究の魅力  
生命システムの異常を見ることから生命の根本原理に迫る：**基礎研究力の強化**