

がん分子標的治療研究会

Information

1. 第4回研究会総会は名古屋で

2000年6月の研究会総会は、上田龍三先生のご尽力によって、名古屋国際会議場を会場として開催されます。今回は特別に日本臨床腫瘍研究会と合同のシンポジウムが実現しました。基礎と臨床の両サイドからの活発な問題提起と討論が期待されます。(3頁参照)

2. 2000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。下記の募集要項(48頁)をご参照下さい。応募書類は11月に発送いたします。

募集要項

研究分野：がんの分子標的治療に関する研究

授賞内容：奨励賞賞状

副賞 研究奨励金 20万円

応募資格：当研究会会員(1999年4月1日現在で40歳未満)

応募条件：当研究会総会にて発表された課題に限る(年度は問わない)

応募に値すると判断した当研究会 幹事または世話人の推薦

応募書類：11月に第4回研究会総会演題募集要項と共に発送

応募締切：2000年2月29日

3. 名簿掲載用事項をご確認下さい

本ニュースレターの送付状が、会員名簿の掲載原稿になっております。変更がある場合は訂正個所を記入してFAXでお送り下さい。会員名簿は11月に発行されます。

4. ホームページをご利用下さい。

当研究会のホームページはまだ情報満載というわけではありませんが、今後の予定、過去の研究会での演題一覧などご覧いただけます。これから充実を計る予定ですのでご意見等お寄せ下さい。

URL:<http://www.jfcr.or.jp/JAMTTC>

5. 会費納入にご協力を

当研究会は、会員みなさまに納入いただく会費のみで運営しております。潤沢ではない予算で運営しておりますので、早めの会費納入をお願いいたします。1月～12月をもって当該年度としておりますので、2000年度の会費納入願いは、11月にお送りいたします。事務処理上12月までにご送金いただけるようご協力をお願い申し上げます。

6. 次回の発送は11月予定です

第4回研究会総会募集要項、奨励賞募集要項、会員名簿2000年度版などをお送りいたします。

会員状況 (1999年8月31日現在)

顧問：10名
個人会員：554名
学生会員：137名
法人会員：20社（登録会員180名）
合計 881名

年会費請求・振込のお願い

がん分子標的治療研究会会員各位

謹啓 会員各位におかれましては益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。
さて、2000年度(2000年1月1日から2000年12月31日まで)の年会費を下記の通りご案内申し上げます。本研究会の諸事業は会員各位の会費によって運営されております。なにとぞ事情ご賢察のうえ、会費をご納入下さいますようお願い致します。
末筆ながら、会員各位のご活躍をお祈りいたします。 敬具

記

年会費	
個人会員	5,000円
学生会員	2,000円
法人会員	200,000円

振替用紙を同封いたしますので1999年12月25日までにお納め下さいますようお願い申し上げます。

昨年度分未納の方は速やかに2年分をお納め下さい。
2年連続滞納されますと退会扱いとなりますので御注意下さい。

第4回がん分子標的治療研究会総会開催のお知らせ

—「第13回日本臨床腫瘍研究会」との合同シンポジウム—

第4回がん分子標的治療研究会総会

会長 上田 龍三

名古屋市立大学医学部第2内科学講座

「がん分子標的治療研究会」は回を重ねるごとに内容が充実してきています。その背景としては、多くのがん関連分子が同定されつつあること、臨床サイドからのより有効な治療法確立の要請により、がんの分子標的療法への期待感が年々増大していることに加え、本会では各セクションのモデレーターによる適切な要約と活発な討論によるものと考えられます。次回のがん分子標的治療研究会総会に関して、幹事会では基礎的研究の成果を如何に臨床に導入すべきか、また臨床サイドからは如何なるがん研究に期待が寄せられているかを議論する場として、がんの基礎研究者と臨床家による合同シンポジウムが持てないものかとの多くの御意見が寄せられました。この件に関しては、本邦における腫瘍医育成と健全な治療研究の在り方の確立を目的とした研究会として実績を示している「日本臨床腫瘍研究会」の幹事会でも同様な気運が高まり、今回は名古屋国際会議場にて、会期を一日延長して、2000年（平成12）6月15日（木）、16日（金）、17日（土）の三日間とし、前半の一日半は、「がん分子標的治療研究会」としての公募演題を発表頂き、後半の一日半は「第13回日本臨床腫瘍研究会（会長：新津洋司郎札幌医科大学教授）」との合同シンポジウムとして開催することが両研究会の幹事会で承認されました。

シンポジウムとして企画致しましたのは、1)「臨床導入が開始された分子標的治療法」と題して、血管新生抑制剤、シグナル伝達抑制剤、免疫抗体療法などをとりあげ、基礎研究、開発研究、臨床導入の現況から将来性を展望する。2)「がん薬物療法におけるEBMの確立」と題して、主要臓器癌における治療のEBMを査定・評価したいと思っております。

このような画期的な企画を立てることが出来たのも、「がん分子標的治療研究会」及び「日本臨床腫瘍研究会」の幹事・会員の皆様の御好意と熱意の賜物と感謝致しております。名古屋での合同研究会へ多くの会員の御参加を頂き、活発な討論より、実践を目指した分子標的治療法研究の着実な一歩としたいと思っておりますので宜しくお願い致します。

名古屋で「がん分子標的」の会員と「日本臨床腫瘍研究会」の会員が一同に会することができることを楽しみに致しております。

第4回がん分子標的治療研究会総会 開催要項

会 期： 2000年6月15日（木）・16日（金）・17日（土）

会 場： 名古屋国際会議場

〒456-0036 名古屋市熱田区熱田西町1-1

TEL: 052-683-7711

演題募集：詳細は11月に発送される演題募集要項をご覧ください。

演題締切：2000年2月29日

1999年度研究奨励賞授与される

1999年度研究奨励賞選考にあたって

(財) 微生物化学研究会 化学療法研究所

1999年度研究奨励賞選考委員長 石塚雅章

第2回がん分子標的治療研究会総会において、本研究会の主旨に沿った優れた研究業績を挙げている若い研究者を対象に奨励賞を設けることが決定した。1999年度受賞者の選考は研究会会長石塚が選考委員長、総務幹事鶴尾教授、ほかに幹事の中から互選によって選ばれた桑野教授、上原先生、上田教授、西條先生を加えた6人の選考委員で構成された選考委員会によって行われた。本年1999年度の研究奨励賞受賞者には2名が予定されていたが10名の応募があり、選考委員による慎重かつ厳正な選考の結果、理化学研究所、掛谷秀昭君ならびに微生物化学研究会化学療法研究所、川田学君の受賞が決定した。

研究奨励賞受賞者は40歳未満で、本研究会の主旨に沿った優れた研究成果を挙げているとが条件であるが、特に研究会で発表した成果が重要である。本研究会の目指すところは、癌克服のために有用な治療薬あるいは治療法の開発である。ここでは現在精力的に行われている遺伝子の解明に準じ、それら分子の疾病との関連を明らかにして、その分子を標的とした癌の克服が望まれているが、実際にはそれほど分子と疾病の関係は詳らかにされていない。今回の受賞者はいずれも制癌物質の開発を目的とした研究を行っており、掛谷君は新しい物質を探索しその作用機構を明らかにすることでアポトーシスという生物現象に関する新しい分子機構を発見した。一方、川田君は癌をより生物学的な視点から捉え、癌増殖の足場依存性の研究からその研究を発展させ、癌の周辺細胞すなわち繊維芽細胞を含む間質系細胞と癌細胞との関係をこれらの細胞を共培養することで明らかにすることを試み、ある種の前立腺癌細胞が繊維芽細胞に依存した増殖阻害を示すことを明らかにした。これら両君の試みは、強く治療に関連した分子の発見ならびにそれを標的とした新しい制癌剤発見への道を開く可能性が有り、本研究会の研究奨励賞にふさわしい研究成果といえる。

今回、他の候補者の研究課題は、耐性克服、分化誘導、血管新生、免疫と多岐に亘っていたが、一部には優れた研究でありながら治療がみえない研究があり、あくまで私見ではあるが、本研究会の研究は治療を念頭におきたいと願うものである。

尚、本研究奨励賞の設置に関しては、総務幹事鶴尾隆教授ならびに庶務幹事矢守隆夫先生の献身的な努力の結果であることを記すとともに、両先生に深く感謝の意を表したい。



抗がん剤サイトトリエンニンによるアポトーシス誘導と MST/Krs 蛋白質の活性化に関する研究

理化学研究所・抗生物質研究室

掛谷 秀昭

「がん分子標的治療研究会・1999年度研究奨励賞」の受賞にあたり関係諸先生方に深謝申し上げます。同時に、その責任の重さをひしひしと感じております。受賞対象のきっかけとなりました抗がん剤サイトトリエンニンは、ストレプトマイセス属の放線菌が生産するアンサマイシン系化合物です。構造解析の結果、分子内に放線菌代謝産物では極めて珍しい1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸を有することに驚かされました。さらに、ヒト白血病細胞 HL60 においてサイトトリエンニンのアポトーシス誘導機構を解析している過程で、MBP (myelin basic protein) を基質とする分子量約36kDa のキナーゼ (p36MBP kinase) の活性化を見出した時の興奮は忘れられません。様々な検討の結果、サイトトリエンニン処理により活性化されるこのキナーゼは、酵母のSte20と類縁のセリンスレオニンキナーゼである MST/Krs 蛋白質が caspase により切断されたキナーゼ領域 (N 末フラグメント) であることを明らかにしました。MST/Krs 蛋白質は、1995年に Creasy & Chernoff によってクローニングされ、PAK (p21-activated protein kinase) ファミリーの1つであることが知られていましたが、細胞内における活性化機構や機能については不明でした。我々は、作用機構の異なる各種抗がん剤 (カンプトテシン、エトポシド、パクリタキセル、5 FU など) でアポトーシスを誘導した時においても p36MBP キナーゼカスケードが活性化されることを見出しました。また、Fas (Fas/CD95) を介したアポトーシスシグナルにやはり MST/Krs 蛋白質の活性化が重要であることが報告されたことなどから判断して、MST/Krs 蛋白質の活性化 (p36MBP キナーゼカスケードの活性化) が抗がん剤の分子標的となりうる可能性が示唆されました。現在、さらにその可能性について詳細に検討中です。

興味深い化合物 (サイトトリエンニン) に出会い、興味深い酵素 (MST/Krs) に巡り会い、次にどのような興味深い現象・発見に遭遇できるか日々ワクワクと研究をしています。最後に、本研究は、理化学研究所・抗生物質研究室・長田裕之主任研究員のご指導のもとで行ったものであり厚く御礼申し上げます。また、研究にご協力いただきました同研究室の皆様に感謝申し上げます。

References:

- 1) Watabe, M., Kakeya, H., Onose, R., and Osada, H. Activation of MST/Krs protein kinases and c-Jun-N-terminal kinase by different signaling pathways during cytotrienin A-induced apoptosis. Submitted to J. Biol. Chem.
- 2) Kakeya, H., Onose, R., and Osada, H. Caspase-mediated activation of a 36-kDa myelin basic protein kinase during anticancer drug-induced apoptosis. *Cancer Res.*, 58, 4888-4894, 1998.
- 3) Zhang, H.-P., Kakeya, H., and Osada, H. Biosynthesis of 1-aminocyclopropane-1-carboxylic acid moiety on cytotrienin A in *Streptomyces* sp. *Tetrahedron Lett.*, 39, 6947-6948, 1998.
- 4) Kakeya, H., Zhang, H.-P., Kobinata, K., Onose, R., Onozawa, C., Kudo, T., and Osada, H. Cytotrienin A, a novel apoptosis inducer in human leukaemia HL-60 Cells. *J. Antibiot.*, 50, 370-372, 1997.



がん分子標的治療研究会研究奨励賞を受賞して

(財)微生物化学研究会附属化学療法研究所

川田 学

受賞にあたって何か書くように言われ、初めての体験で何をどうしたらよいのか分かりませんが、受賞対象になった研究の概要と現在の気持ちを率直に述べさせて戴きます。研究は国立予研(現、感染研)と化学療法研究所で行ったものであり、「生体におけるがん」を意識してある特定の培養条件下でのがんの増殖機構を解析しました。

具体的にはがん細胞に特徴的な足場非依存培養およびがん細胞と間質系細胞との共培養に着目しました。がん細胞の足場非依存増殖能は*in vivo*での造腫瘍能とよく相関することが知られていますが、その増殖機構はよく分かっていません。そこで、分子的を見いだすために細胞周期の視点から解析しました。その結果、サイクリン依存性キナーゼ阻害タンパク質 p27Kip1 ががん細胞の足場非依存増殖に密接に関わっていることが分かりました。足場非依存培養系では、正常な細胞はp27Kip1の発現量が著しく増加することにより細胞周期を停止しますが、がん細胞は足場非依存増殖能とp27Kip1の発現量が逆相関し、p27Kip1の分解促進などによる発現量の減少によって足場依存増殖能を獲得することが示唆されました。一方、がん細胞だけでなく「がん組織」をとらえた時、そこには多くの間質系細胞が混在しており、がんの発達に密接に関わっていると予想されます。そこで間質系細胞の中で繊維芽細胞にまず焦点をおき、がん細胞と共培養する実験系を構築し、がん細胞の増殖に与える影響を解析しました。

その結果、炎症性サイトカインIL-1 β やTNF- α の刺激によって繊維芽細胞が分泌するIL-6などの液性因子を介して、ある種のがん細胞の増殖が抑制されることが分かりました。すなわち、がん組織中の間質系細胞を標的とすることで間接的にがんの増殖を制御できる可能性を示唆することができました。以上が今回の受賞対象となった研究の概要ですが、「がん治療」という点では標的の可能性を示唆したに過ぎません。今回の受賞を励みに、これら標的に対する生理活性物質によるがんの抑制については是非とも本会でお知らせできるよう努力したいと思います。また、今回受賞できたのは石塚雅章先生、上原至雅先生、梅沢一夫先生、井本正哉先生をはじめこれまで御指導戴いたたくさんの方のおかげであるのは言うまでもありません。お名前をあげるときりがありますが、本会等で多くの先生方と話し会えることに喜びを感じています。「少しは世の中の役に立った」と言って戴けるように、一つ腰を据えてじっくり研究に励みたいと思います。まとまりのない内容で恐縮ですが、これが私の率直な気持ちです。最後に末筆ではありますが、このような機会を与えていただいた先生に深く感謝の意を表します。

第3回がん分子標的治療研究会総会を終えて

第3回がん分子標的治療研究会総会

会長 桑野信彦

九州大学大学院医学系研究科

分子常態医学専攻生化学講座医化学分野

第3回がん分子標的治療研究会総会は、1999年6月3～4日、福岡市、アクロス福岡にて開催いたしました。2つのシンポジウムと2つのワークショップ、一般口演として7つのセッション、ならびに2つのポスターセッションが行われました。総演題数が、124題(内ポスター37題)、参加会員数は約300名でありました。御参加頂いた皆様による積極的な御討論で実り多い研究会になりましたこと、深く感謝申し上げます。

オランダ癌研究所所長の P. Borst 博士の "Mechanisms of multidrug resistance in cancer cells" では P-糖蛋白質をはじめとした ABC トランスポーターを耐性克服の分子標的とする発表であり、多大の注目を受けました。本研究会では、細胞、また個体レベルでの薬物や DNA 障害に対する防御機転を把握しながら副作用などの分子的背景を明らかにすることにより、診断や治療や予防へ応用していこうとする研究発表が特徴的でありました。さらに、“個々のがん細胞”の増殖のみならず血管新生や浸潤などが関与する“腫瘍”の増大や転移を制御する機構から新しい分子標的を見い出して、創薬やがん治療の展開へ寄与していく研究発表がもう一つの特徴であったと思います。

本研究会での発表を聞きながら、異なる分野の研究者が互いに共同でがんの生物学的特徴を把握することが、がん治療のみならず予防や診断への貢献につながり、有用で確かな分子標的の発見にも大切であると感じました。今後、各研究分野の垣根をこえたブリッジング研究を協調して進めることが独自性の高いがん治療を発展させる上でも益々重要になっていくことでありましょう。来年の上田龍三先生が会長をされる第4回がん分子標的治療研究会へ向けて皆様の新しい飛躍を祈念いたします。

名古屋でお会いいたしましょう。

第3回がん分子標的治療研究会総会報告

発表演題名一覧

シンポジウム 1 分子標的から創薬へ： 新抗がん剤開発のための方法論

モデレーター

- 山田 雄次 (大鵬)
- 中島 元夫 (ノバルティスファーマ)
- 上田 龍三 (名市大)

ヒトがん細胞パネルによる抗がん剤評価法とその応用

- 矢守 隆夫¹、鶴尾 隆² (財) 癌研究会癌化学療法センター、² 東京大学分子細胞生物学研究所)
- poly HEMA 細胞培養法によるがん化シグナル抑制物質の探索
- 上原 至雅 (国立感染症研究所)
- P53 カスケード
- 酒井 敏行 (京都府立医科大学)
- G1 期を標的とする新規抗がん剤
- 吉松 賢太郎 (エーザイ株式会社筑波探索研究所)

制癌に向けた MMP 阻害薬の開発研究

- 杉田 憲治 (塩野義製薬株式会社中央研究所創薬第2研究所)

Molecular Based Drug Design 法による Thymidine Phosphorylase / PD-ECGF 阻害剤の創製とその制癌剤としての利用

- 浅尾 哲次、福島 正和 (大鵬薬品工業株式会社創薬センター)

DNA を標的とする機能性分子の設計と合成

- 塩谷 光彦 (東京大学)

シンポジウム 2 薬剤感受性を制御する分子標的

モデレーター

- 植田 和光 (京大)
- 西條 長宏 (国立がん研)
- 鶴尾 隆 (東大)

アポトーシス誘導性抗癌剤の分子機構

- 長田 裕之 (理化学研究所)

第3回がん分子標的治療研究会総会ポスター

がん治療の分子標的
第3回がん分子標的治療研究会総会
JAMTC
1999年
6月3日(木) - 4日(金)
アクロス福岡
福岡市中央区天神1-1-1
電話 092-725-9118

一般口演セッション

Modulator
がん遺伝子・シグナル伝達 川田 学 (東研)
河野 通明 (東大)
中川原 章 (早稲大)

アポトーシス
井本 正哉 (慶應大)
長田 裕之 (理研)
内藤 幹彦 (東大)

テロメラーゼ、細胞周期、トポイソメラーゼ、細胞骨格
西尾 和人 (東大)

耐性・感受性因子
鈴木 洋史 (東大)
安藤 俊夫 (東大)
石田 良司 (東大)

遺伝子治療・分化誘導
植野 興夫 (東研)
本間 良夫 (東大)
中西 洋一 (東大)

転移・浸潤
白砂 兼光 (東大)
岩本 幸英 (東大)
石塚 雅章 (理研)

血管新生
及川 勉 (東大)
石橋 達明 (東大)
藤村 敬治 (東大)

ポスターセッション

Modulator
シグナル伝達、増殖因子、分化誘導、分化誘導、遺伝子治療、転移・浸潤、血管新生、腫瘍免疫、転写因子、アポトーシス、トポイソメラーゼ、細胞周期、耐性・感受性因子

ワークショップ
血管新生と転移を制御する分子標的
ヒトゲノム保全システム破壊とがん治療への展望

Modulator
佐藤 靖史 (東大)
藤 也寸志 (東大)
曾根 三郎 (東大)
上原 至雅 (感染症研)
梅澤 一夫 (東大)
杉本 秀一 (東大)
西山 正彦 (東大)
大西 武雄 (東大)

Modulator
有吉 寛 (東大)
浜本 育夫 (東大)
前原 喜彦 (東大)
横 達久 (東大)
和氣 徳夫 (東大)
林 謙志 (東大)

Modulator
山田 雄次 (大鵬)
中島 元夫 (ノバルティス)
上田 龍三 (名市大)
植田 和光 (京大)
西條 長宏 (国立がん研)
鶴尾 隆 (東大)

問い合わせ先 第3回がん分子標的治療研究会総会 会長 森野 信彦 (九州大学医学部生化学第一講座)
〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1 電話 092-642-6099 FAX 092-642-6203

第3回がん分子標的治療研究会プログラム

6月3日(木)		6月4日(金)	
		8:30	セッション5
			遺伝子治療、分化誘導
9	セッション1	9:50	シンポジウムII
	がん遺伝子産物、シグナル伝達		薬剤感受性を制御する分子標的
09:05	ワークショップII	10	ポスターセッション2
	ヒトゲノム保全システムの破壊とがん治療への展望		転写因子、アポトーシス、トポイソメラーゼ、細胞周期、耐性・感受性因子
11		11:50	特別講演
			Dr. Piet Borst Mechanisms of multidrug resistance in cancer cells
09:05	幹事会	12:30	昼食休憩
	昼食休憩		
09:05	総会	13:30	セッション6
	シンポジウムI		転移・浸潤
14	分子標的から創薬へ：新規抗がん剤開発のための方法論	14:45	セッション7
			血管新生
15	セッション2	15:10	ワークショップI
	アポトーシス		血管新生と転移を制御する分子標的
16	セッション3	16:40	終了
	テロメラーゼ、細胞周期、トポイソメラーゼ、細胞骨格		
17	セッション4		
	耐性・感受性因子		
18			
	懇親会		

チュブリン・細胞骨格と抗がん剤感受性

○西尾 和人、西條 長宏、中村 貴、福本 久郎、洪 泰浩、小泉 史明、鈴木 俊宏 (国立がんセンター)

固形癌におけるトポイソメラーゼ標的抗癌剤の耐性とその克服

○富田 章弘¹、鶴尾 隆² (¹東京大学分子細胞生物学研究所、²東京大学分子細胞生物学研究所)

GST- π 発現制御によるがんの予防と治療

○新津 洋司郎、高山 哲治、信岡 純、中島 隆晴、佐々木 紀幸 (札幌医科大学医学部第4内科)
5-FU感受性因子の分子生物学的検討—特にDPDとそのmRNAについて—

○久保田 哲朗、石川 洋一郎、大谷 吉秀、渡邊 昌彦、北島 政樹 (慶応義塾大学医学部外科学教室)

LRPの関与した多剤耐性とその克服

○秋山 伸一 (鹿児島大学医学部)

異物の胆汁排泄、血液脳関門排泄におけるMRP family 蛋白の役割

○杉山 雄一、鈴木 洋史 (東京大学薬学部)

薬剤感受性を規定する転写因子YB-1の機能

○河野 公俊 (産業医科大学)

ワークショップ1

血管新生と転移を制御する分子標的

モデレーター

済木 育夫 (富山医薬大)

有吉 寛 (愛知病院)

Transdominant mutant ets-1による血管新生の制御

○中野 徹^{1,2}、田中 克宏¹、安部まゆみ¹、標葉 隆三郎²、里見 進²、佐藤 靖史¹ (¹東北大学加齢医学研究所、²東北大学第二外科)

可溶性VEGF受容体の筋肉内遺伝子発現による腫瘍血管新生抑制と腫瘍退縮

○上野 光²、高山 浩一¹、中西 洋一¹、原 信之¹ (九州大学呼吸器科、²九州大学循環器内科)

Flk-1/KDR receptor tyrosine kinase 阻害剤、TSU-16 (SU5416)の基礎と臨床

○馬崎 雄二¹、米倉 和比古¹、山田 雄次¹、Laura K. Shower¹、Gerald McMahon¹、Peter Langecker¹ (¹大鵬薬品工業株式会社創薬センター第一がん研究所、²Sugen Inc.)

抗VEGFレセプター抗体による血管新生阻害

○設楽 研也¹、佐藤 靖史²、渋谷 正史³ (¹協和発酵工業株式会社東京研究所、²東北大学加齢医学研究所、³東京大学医科学研究所)

ヒト乳癌組織における血管新生とサイトカインバランス

○戸井 雅和、上野 貴之、佐治 久、木村 幸男、黒井 克昌 (東京都立駒込病院外科)

Non-cytotoxic drugの臨床開発における問題点

○中川 和彦 (近畿大学医学部第4内科)

ワークショップ2

ヒトゲノム保全システムの破綻とがん治療への展望

モデレーター

前原 喜彦 (九大)

續 輝久 (九大)

和氣 徳夫 (九大)

林 健志 (九大)

ミスマッチ修復異常と発癌

○池島 三与子、中島 英逸、渡辺 淳、折茂 英生、島田 隆 (日本医科大学第二生化学)

非家族性大腸癌におけるMicrosatellite Instability (MSI—MSI陽性例における癌関連遺伝子の検索およびMSI検索の臨床的有用性)

○小西 文雄、柴藤 和久、古川 泰司、増渕 茂彦 (自治医科大学)

癌細胞におけるミスマッチ修復系遺伝子の変異

○清水 憲二 (岡山大学医学部病態遺伝子)

高感度マイクロサテライト不安定性解析システムの確立とその臨床応用

○前原 喜彦、沖 英次、徳永 えり子、杉町 圭蔵 (九州大学医学部附属病院腫瘍センター)

MTH1 遺伝子欠損マウスの樹立と発がん感受性

○續 輝久 (九州大学医学部放射線基礎医学)

遺伝子再編成とMDR1 遺伝子発現亢進

○和田 守正、原田 大志、桑野 信彦 (九州大学医学部生化学1)

染色体安定性及びシスプラチン感受性における相同DNA組換え機構の役割

○高田 穰¹、武田 俊一² (¹京都大学医学部分子アレルギー、²京都大学医学部放射線遺伝学)

DNA組換え修復遺伝子Rad51の抑制によるがん細胞の増殖阻害と放射線治療の改善

○森田 隆 (大阪市立大学医学部老年医学研究部遺伝子制御)

セッション 1

がん遺伝子産物、シグナル伝達

モデレーター

川田 学 (微研)

河野 通明 (長大)

中川原 章 (千葉がんセ)

癌遺伝子導入ヒト細胞の浸潤能における低分子GTP結合蛋白Rac/Rho機能の解析

○中野 修治¹、土屋 丹二¹、上野 光²、中村 穰¹、仁保 喜之¹ (¹九州大学医学部第一内科、²九州大学医学部循環器内科)

MAPキナーゼ系の特異的遮断はある種のヒト癌細胞にアポトーシスを誘導する

○星野 理香、渡邊 一石、河野 通明 (長崎大学薬学部細胞制御学教室)

p53は放射線癌治療の先行指標となり得る

○大西 武雄 (奈良県立医科大学)

癌と正常組織における p73 の発現と p53 遺伝子変異との相関性に関する解析

○ 宍倉 朋胤 (千葉県がんセンター研究局)

cDNA マクロアレイによる抗がん剤の遺伝子制御の解析

○ 中村 貴、鈴木 俊宏、小泉 史明、宮澤 文彦、西條 長宏、福本 久郎、洪 泰浩、臼田 実男、西尾 和人 (国立がんセンター薬効試験部)

制癌剤分子標的としてのHSP90の重要性—Radical 誘導体の抗癌活性—

○ 水上 民夫¹、曾我 志郎¹、塩津 行正¹、生稲 洋二¹、我妻 勉¹、玉沖 達¹、村形 力¹、杉本 整治²、秋永 士朗¹ (¹協和発酵工業株式会社医薬総合研究所、²協和発酵工業株式会社東京研究所) 細胞接着阻害物質 Cytostatin によるセリン/スレオニンフォスターゼ(PP2A)の特異的阻害

○ 川田 学、雨宮 昌秀、石塚 雅章、竹内 富雄 ((財)微生物化学研究会化学療法研究所)

セッション2 アポトーシス

モデレーター

井本 正哉 (慶應大)

長田 裕之 (理研)

内藤 幹彦 (東大)

抗癌剤によるアポトーシスの解析と誘導遺伝子導入による癌化学療法への応用

○ 金 隆史、青儀 健二郎、峠 哲哉 (広島大学原爆放射能医学研究所腫瘍外科)

inostamycin で誘導されるアポトーシスにおける Protein Kinase C の抑制機構の解析

○ 川谷 誠、清水 史郎、梅澤 一夫、井本 正哉 (慶應義塾大学大学院理工学研究科)

Nitrosporemycin A&B の抗腫瘍効果について

○ 深海 明子、林 正彦、小宮山 寛機、大村 智 (北里研究所)

制がん性ハイブリッド型リポソームのアポトーシス誘導

○ 松本 陽子、上岡 龍一、土屋 誠、山本 めぐみ、加藤 俊博 (熊本工業大学大学院)

抗腫瘍性ヌクレオシド、3'-ethynylcytidine(ECyd)、及び 3'-ethynyluridine(EUrd)の作用機序の解析

○ 武中 輝世¹、菅田 浩司¹、高取 聡¹、松田 彰²、佐々木 琢磨³、田中 基裕³、横川 達史¹、綿矢 有佑、福島 正和⁴ (¹岡山大学薬学部、²北海道大学薬学部、³金沢大学がん研究所、⁴大鵬薬品工業株式会社創薬センター第二がん研究所)

抗癌剤の誘導するアポトーシスにおけるMST/Krs蛋白質の活性化

○ 掛谷 秀昭、小野瀬 利恵、長田 裕之 (理化学研究所)

微小管作用薬で誘導されるアポトーシスにおけるBel-2の役割

○ 清水 史郎、長田 裕之 (理化学研究所)

セッション3

テロメラーゼ、細胞周期、トポイソメラーゼ、細胞骨格

モデレーター

吉田 松年 (名大)

安藤 俊夫 (創価大)

石田 良司 (愛知がんセ)

テロメラーゼ活性阻害剤：イソチアゾロン誘導体による阻害機構

○ 吉田 松年 (名古屋大学医学部)

トポイソメラーゼIIの活性阻害部位についての新知見

○ 加藤 誠之、金丸 龍之介 (東北大学加齢医学研究所癌化学療法分野)

Pyrazolo[1,5-a]indole 誘導体による DNA トポイソメラーゼIおよびIIの阻害機構と細胞毒性

○ 梅村 賢¹、水島 友子²、片山 肇³、安藤 俊夫¹、石田 潤¹、矢守 隆夫⁴ (¹創価大学工学部、²実験動物中央研究所、³新潟薬科大学、⁴(財)癌研究会癌化学療法センター基礎研究部)

硫酸化多糖によるDNAトポイソメラーゼIおよびIIの阻害と細胞毒性

○ 安藤 俊夫¹、梅村 賢¹、矢守 隆夫²、吉野 明子¹ (¹創価大学工学部、²(財)癌研究会癌化学療法センター基礎研究部)

選択的抗腫瘍物質 Oximidine I の作用解析

○ 早川 洋一、金 鎮羽、新家 一男、瀬戸 治男 (東京大学分子細胞生物学研究所)

ヒドロキサム酸含有環状ペプチド(CHAP)構造を有するヒストンデアセチラーゼ阻害剤の癌化学療法剤としての可能性

○ 小松 靖彦¹、古米 亮平³、西野 憲和²、吉田 稔³ (¹(株)ジャパンエナジー医薬・バイオ研究所、²九州工業大学工学部、³東京大学大学院農学生命科学研究科)

TZT-1027 の細胞死誘導機構における新規特性：安定化微小管及び Bcl-2 ファミリー分子に及ぼす影響を中心として

○ 渡邊 一石、野田 晋司、星野 理香、河野 通明 (長崎大学薬学部細胞制御学)

細胞骨格の形成と細胞接着を促進する新規膜裏打ちタンパク質ビネキシン

○ 木岡 紀幸、植田 和光、天知 輝夫 (京都大学農学部応用生命科学)

微小管重合阻害剤 Pironetin、Tryprostatin A の阻害機構

○ 白井 健郎、近藤 昌夫、長田 裕之 (理化学研究所)

セッション4 耐性・感受性因子

モデレーター

- 鈴木 洋史 (東大)
西尾 和人 (国立がん七)
内藤 誠二 (九大)

抗癌剤排出ポンプP糖タンパク質の作用機構の解明

○植田 和光、木岡 紀幸、天知 輝夫(京都大学農学部応用生命科学)

ヒトMRP5及びマウスmrp5の構造推定

○鈴木 俊宏^{1,4}、佐々木 博己²、安居院 美香^{1,4}、中村 貴¹、福本 久郎¹、洪 泰浩¹、小泉 史明¹、田辺 信三³、西條 長宏¹、西尾 和人¹(¹国立がんセンター薬効試験部、²国立がんセンター分子腫瘍学、³国立がんセンター中央病院、⁴明治薬科大学分析化学)

哺乳類発現系を用いたラットMRP3の機能解析

○広橋 智子、鈴木 洋史、杉山 雄一(東京大学薬学部)

成人T細胞白血病の薬剤耐性因子の解析

○岡 三喜男、河野 茂(長崎大学医学部附属病院第二内科)

ヒト膠芽腫に対して有効な抗癌剤と化学療法の効果増強のための標的因子

○岡村 達憲¹、栗栖 薫¹、山本 亘²、西山 正彦²(¹広島大学医学部脳神経外科学、²広島大学原爆放射能医学研究所分子情報)

染色体不分離のG1期チェックポイントによる監視

○石田 良司、西田 敬子、瀬戸 加大(愛知県がんセンター研究所化学療法部)

大腸癌細胞におけるMn-SOD発現抑制による抗癌剤および放射線の感受性増強の試み

○國仲 慎治、藤 也寸志(国立病院九州がんセンター臨床研究部)

細胞集塊形成時に特異的に発現したアルキル化剤耐性に関連する遺伝子の単離と解析

○園田 隆徳、小林 裕明、嘉村 敏治(九州大学医学部産婦人科)

セッション5 遺伝子治療・分化誘導

モデレーター

- 樋野 興夫 (癌研)
本間 良夫 (埼玉がん七)
中西 洋一 (九大)

EWS-Fli1融合遺伝子の発現阻害によるEwing肉腫細胞の増殖抑制

○田仲 和宏、播広谷 勝三、松本 嘉寛、岩本 幸英(九州大学医学部整形外科)

全身投与による嫌気性菌の腫瘍特異的局在化の検討

○矢澤 和虎¹、藤森 実¹、天野 純¹、家納 康正³、谷口 俊一郎²(¹信州大学医学部第二外科、²信州大学医学部加齢適応研究センター、³京都薬科

大学生命薬学研)

野生型p53の導入による化学療法感受性の増強—アデノウイルスベクターを用いた検討—

○尾崎 真一¹、中西 洋一¹、高山 浩一¹、上野 光²、原 信之¹(¹九州大学胸部疾患研究施設、²九州大学心臓血管研究施設)

IFN- γ transgenic mice と Tsc2 gene knockout mice 交配による腎癌発生の抑制

○樋野 興夫¹、小林 敏之¹、三谷 弘明¹、阿部 雅則¹、山村 研一²(¹(財)癌研究会癌研究所、²熊本大学)

IL-6遺伝子導入とbcl-2遺伝子導入による相乗的抗腫瘍効果

○岡田 全司¹、岩崎 輝夫²、山中 秀樹²、大倉 英司²、松村 晃秀^{1,2}(¹国立療養所近畿中央病院臨床研究部、²国立療養所近畿中央病院外科)

非環式レチノイドの分化誘導・slow apoptosis惹起による肝発癌抑制作用

○白鳥 義宗、西脇 理英、武藤 泰敏、四童子 好広、森脇 久隆(岐阜大学医学部第一内科)

低分化型ヒト前立腺がん細胞TSU-Pr1のスタウロsporinによる神経様細胞への分化誘導

○高橋 信泰、武田 健、清水 貴壽(東京理科大学薬学部衛生化学教室)

Transforming growth factor β と dexamethasone または $1\alpha, 25$ -dihydroxy-vitamin D3 併用による単球性白血病細胞の分化・アポトーシス誘導とCD14発現

○粕壁 隆、角 純子、山口 ゆり、本間 良夫(埼玉県立がんセンター研究所化学療法部)

植物再分化活性を持つ Adenine 誘導体による白血病細胞の分化誘導

○本間 良夫、新津 望、粕壁 隆、角 純子、山口 ゆり(埼玉県立がんセンター研究所化学療法部)

セッション6 転移・浸潤

モデレーター

- 白砂 兼光 (九大)
岩本 幸英 (九大)
石塚 雅章 (微研)

扁平上皮癌細胞のNF- κ B発現とその抑制の試み

○池辺 哲郎、別府 真広、中山 秀樹、白砂 兼光(九州大学歯学部)

conophyllineによるTNF- α /NF- κ B系抑制の機構

○合田 仁¹、梅澤 一夫¹、井上 純一郎²(¹慶応義塾大学大学院理工学研究科、²東京大学医科学研究所)

NF κ Bを標的としたアンチオキシダントによる骨肉腫細胞株の基底膜浸潤抑制

○播広谷 勝三、田仲 和宏、松本 嘉寛、岩本 幸英(九州大学医学部整形外科)

γ -MT1-MMPと γ -MMP-7に特異的阻害活性を示すポリフェノール類

○秋澤 俊史¹、松川 元美¹、清水 元治²(¹摂南大学薬学部薬品分析化学研究室、²東京大学医科学研究所)

IL-8による骨転移抑制

○井口 東郎¹、小野 眞弓²、松島 網治³、桑野 信彦² (¹国立病院九州がんセンター臨床研究部、²九州大学医学部生化学1、³東京大学医学部衛生学) 基底膜蛋白ラミニンにおける細胞接着・転移促進活性部位の同定

○倉富 勇一郎¹、小宮山 莊太郎¹、野水 基義²、山田 吉彦² (¹九州大学医学部耳鼻咽喉科、²米国国立保健衛生研究所 (NIH))

子宮内膜癌浸潤機構とE-カドヘリン分子機構との関わり

○宮本 新吾、齊藤 俊章 (国立病院九州がんセンター婦人科)

子宮頸癌の再発に関与する6p21.2の遺伝子異常

○播磨 洋子、岡 淳寿、田中 敬正 (関西医科大学放射線科)

関与する諸因子とその作用メカニズム

○前田 浩¹、呉 軍¹、田中 真一郎¹、奥山 彬²、澤 智宏¹、赤池 孝章¹ (¹熊本大学医学部微生物学教室、²萬有製薬つくば研究所)

セッション7 血管新生

モデレーター

及川 勉 (臨床研)

嘉村 敏治 (九大)

石橋 達朗 (九大)

Tsc2 mutant(Eker rat)におけるAngiogenesisの検討
○本田 聡、樋野 興夫 ((財) 癌研究会癌研究所実験病理部)

眼内血管新生におけるVEGFと転写因子Hypoxia Inducible Factor-1(HIF-1)の発現

○尾崎 弘明 (福岡大学医学部眼科)

VEGF受容体KDR遺伝子の発現制御因子

○畑 快右、石橋 達郎 (九州大学医学部眼科)
転写因子SP-1のdecoyによる血管新生抑制の検討—TNF- α で誘導される癌細胞のVEGF産生の制御—

○石橋 浩晃、白砂 兼光、中川 和憲、Castellanos EJ、鬼丸 満穂、居石 克夫 (九州大学歯学部)

抗MIF(Macrophage Migration Inhibitory Factor)抗体による血管新生阻害と抗腫瘍効果

○小川 秀彰¹、西平 順²、伊藤 裕二¹、近藤 正男¹、高橋 典彦¹、大島 隆宏¹、藤堂 省¹ (¹北海道大学医学部第一外科、²北海道大学中央研究部)

合成レチノイドTAC-101による血管新生阻害作用の解析

○及川 勉¹、村上 孝司¹、山田 雄次¹ (¹(財) 東京都臨床医学総合研究所化学療法、²大鵬薬品工業株式会社創薬センター第一がん研)

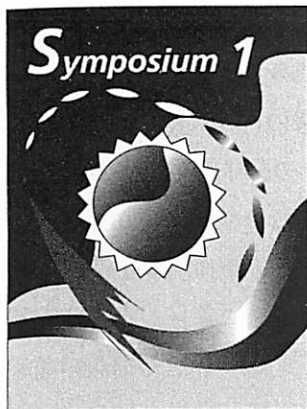
Staurosporine-thiocarbonylimidazole誘導体の血管新生阻害作用とその抗腫瘍効果

○林 正彦、深海 明子、小宮山 寛機、大村 智 (北里研究所基礎研究所)

炎症性筋炎に関連する新規自己抗原の解析

○杉浦 芳樹¹、坂野 章吾¹、佐藤 滋樹¹、上田 龍三¹、小幡 裕一² (¹名古屋市立大学医学部第二内科、²愛知県がんセンター研究所免疫学部)

高分子制癌剤の腫瘍ターゲティングとERP効果に



分子標的から創薬へ： 新抗がん剤開発のための方法論

モデレーター 山田 雄次 (大鵬薬品)
中島 元夫 (ノバルティスファーマ)
上田 龍三 (名市大・医)

本研究会の趣旨は、分子標的治療によるがんの治療を目指し、有望な分子標的の機能解明と治療への応用である。新しい分子標的抗がん剤開発においては、ターゲットの選択とスクリーニングの方法や最適な物質を見出すための手法が非常に重要である。スクリーニングの方法は一般的なものではなく、特定のDNA配列から遺伝子、酵素やレセプターと言った機能単位、さらには細胞や *in vivo* レベルまでである。化合物探索手法としては、大きくランダムスクリーニング、既存の情報を新しい価値観から見直し、新規な情報を得る方法、ターゲットの構造解析から化合物との相互作用を解析し、デザインする方法があろう。それらをいかに組み合わせるかは目標とするターゲットによっても異なるが、より早く、より有望な物質を見出す際の重要な戦略となる。

本シンポジウムでは、新しいスクリーニングや創薬のための方法論に的を絞り、斬新な方法で研究を進めている方、臨床へ応用できる化合物を見出した方7名の専門家にその成果を報告いただく。

矢守は、39種のヒトがん細胞パネルによる抗がん剤評価法を樹立しており、化合物の感受性試験結果をパターン表示し、compare programで解析することで、その化合物の作用機序を推察する方法を確立した。また、新しい分子標的となりうる遺伝子産物量と感受性との関係から、新しい抗がん候補物質を選択しうる方法も示した。上原は矢守と同種のヒトがん細胞パネルを用い、poly-HEMAでコートしたプレートで培養することで、がん細胞の特性である足場非依存増殖能をもたす系を確立した。この足場非依存増殖能は、細胞周期関連

因子の中で予後との関連が知られている CDK-inhibitor p27kip1の発現量と逆相関した。この培養法による感受性評価は、化合物により通常のプレート培養による感受性と差違が見られ、細胞がん化のシグナル伝達に作用する物質をスクリーニングしうると期待される。

抗がん剤の感受性と p53 発現は密接に関係している。ヒト癌では、約50%に p53 の失活があり、抗がん剤無効の一因とされている。酒井は、p21/WAF1, bax, gadd45 遺伝子をプロモーターレベルで活性化できる薬剤は新しい治療薬 (遺伝子調節化学療法) に成りうるとの観点から、これらプロモーターを導入した細胞株でのスクリーニングを提唱した。多くのがん遺伝子やがん抑制遺伝子が細胞周期の G1 期に機能している。

また、既存抗がん剤は、細胞周期の S, G2, M 期に作用している。吉松は G1 期の制御分子は新しい抗がん剤に成りうるとの考えから、G1 期での細胞周期進行阻害を指標とした探索からスルホンアミド系化合物 E7070 を、ras 活性化阻害の探索から peptide mimetic inhibitor である ER-51785 を見出した。これらは優れた *in vivo* 抗腫瘍効果を有し、抗がん剤としての開発が進められている。

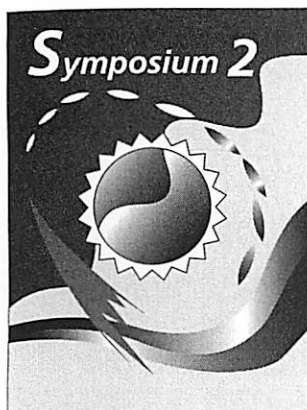
浸潤や血管新生の阻害は、新しい抗転移薬として期待されている。杉田は、IV型コラーゲン分解に関与する MMP-2 と MMP-9 の選択的阻害剤は、副作用の少ない新しい抗がん剤に成りうるとの観点から、それらの活性阻害を指標とした探索から、リード化合物としてスルホンアミド誘導体を見出した。構造活性相関や効力、毒性などのスクリーニングを経た最終化合物は Phase-1 治験中で

ある。PD-ECGFは血管新生因子として最初に報告されたが、その後核酸代謝関連酵素のヒト thymidine phosphorylase (TP)と遺伝的に同一であることが発見された。浅尾は、大腸菌TPの三次元構造とヒトTP/PD-ECGFの二次元構造から、ホモロジーモデリング手法によりヒトTP/PD-ECGFの三次元構造を構築し、その活性ポケットに結合する化合物の分子設計をデザインした。活性と強さと経口吸収性を指標として、最終的に5-chloro-6-(2-iminopyrolidino) methyluracilを見出した。この化合物はTP特異的な阻害活性を有し、単独でも血管新生阻害効果を有するが、TPにより不活性化される抗がん化合物F3dThdとの併用で、より優れた血管新生阻害効果、抗腫瘍効果を有することが明らかとなり、配合剤によりPhase-1が進められている。DNAやRNAの特定の塩基配列を認識しうる化合物は、遺伝子を標的とする究極の抗がん剤として期待される。塩谷はそうした機能制御剤の設計と合成研究の現状を報告した。TATA box domainやG-quartetに選択的に結合する金属錯体や、金属イオンとの相互作用により塩基対を形成する人工ヌクレオシドの幾つかは、抗ウイルス活性を有し現実的な応用段階にある。

表は、本シンポジウムにおける7題の講演内容を簡単にまとめたものである。活性探索面からは、腫瘍細胞については従来の抗がん剤と異なるG0, G1期へ作用する物質、その分子標的としてはがん化シグナルに関係した遺伝子やその産物に焦点が当てられている。MMP阻害剤や血管新生阻害剤と言った、腫瘍周囲の正常組織に着目した研究も期待されている。今後、正常細胞とがん細胞の差違をいかに評価し、選択性の高い物質を見出すかがスクリーニングの課題である。

薬理作用を具現化する化合物探索手法も、近年の分子生物学や遺伝子工学に進展により、分子標的の三次元構造から化合物の相互作用をコンピューターで解析する理論的なドラッグデザインが広く行われ、成果を上げている。こうした手法は機能・構造が明らかとなった分子標的で活用できるが、より新規な標的に対してはランダムスクリーニングが今も現実的な手法である。新しい標的分子の発見と創薬技術の進展により、医療に貢献しうる抗がん剤が開発できることを期待したい。

手 法	方 法	標 的
殺細胞スペクトラム	Compare Program	新しい作用機序
足場非依存性増殖	細胞周期関連因子の 発現量	癌化シグナル伝達
細胞増殖	癌抑制遺伝子 プロモーター導入	癌抑制遺伝子
細胞周期進行	G ₁ 期	癌遺伝子、癌抑制遺伝子
MMP阻害	MMP-2, 9	抗転移
蛋白と化合物 相互作用解析	PD-ECGF/TP	抗癌作用増殖 (血管新生)
遺伝子機能制御	DNA/RNAの 特定塩基配列	特定遺伝子のDNA配列



薬剤感受性を制御する分子標的

モデレーター 植田 和光 (京大・農)
西條 長宏 (国立がんセ)
鶴尾 隆 (東大・分生研)

序

癌の抗悪性腫瘍薬に対する感受性は色々な因子によって左右される。不適切な投与量、投与スケジュールなどに基づくみせかけの耐性、生体内における薬剤代謝によるなど、宿主に依存する耐性などは以前よりよく知られ、がん化学療法研究のテーマとなってきた。

一方近年の分子生物学の急速な進歩により、がん細胞自身の変化(主に遺伝子の変化)に基づく耐性機構が明らかにされてきた。P糖蛋白、MRP、LRP、チュブリン、標的酵素(トポイソメラーゼI・II、DHFR、TS、DPD、TPなど)、グルタチオン、メタロチオネイン、アポトーシス関連遺伝子(Bcl-2など)、腫瘍遺伝子(Mycなど)、抑制遺伝子(p53、p16など)である。耐性機構は薬剤毎に異なるとともに同じ薬剤であっても腫瘍によって異なることもある。これらの研究の展開により抗悪性腫瘍薬の作用点、分子標的が明らかとなり標的的特異的な創薬が可能となってきた。現在全抗悪性腫瘍薬開発の約4割ともいわれる分子標的治療薬の開発、進歩に薬剤感受性、耐性機構の研究は重要な役割を果たしている。

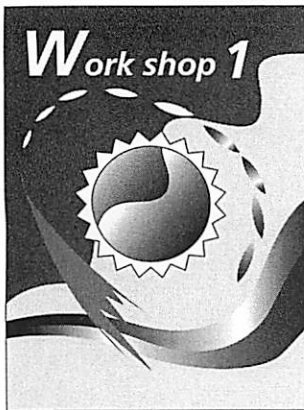
まとめ

河野らはMDR1の転写因子YB-1が薬物ストレスにより核内移行すること、過剰発現がシスプラチン耐性に関与すること、YB-1自身で損傷DNAを認識することなどYB-1の遺伝子発現制御における役割を報告した。ABCカセットファミリーについては数多くの研究成果が報告されている。杉山らは、MRP1のホモログとしてcMOAT cDNAク

ローニングを行いEHBR(Eizai hyperbilirubinemic rat)における変異機構を明らかにした。またEHBRにおいて発現の亢進している遺伝子としてMRP3を見出した。MRP3はいくつかの耐性癌細胞で発現が亢進しているが、メトトレキセートをも基質とすることが示された。秋山らはヒト大腸癌SW-620細胞を用いLRPが核と細胞質間のアドリアマイシン輸送に関与していること、ピリジン誘導体PAK-104PがLRPの機能を阻害し耐性を克服する可能性を示した。最近フッ化ピリミジンの効果を左右する分子について臨床レベルにおいても検討が行われている。久保田らは、ヒト腫瘍のTS(thymidylate synthetase)、DPD(dihydropyrimidine dehydrogenase)と5FU感受性の関連を検討し後者の活性およびmRNAレベルが感受性に関与している事を報告した。新津らは、GST- π が大腸癌予防薬NSAIDの標的分子である事を明らかにし大腸癌発生マウスモデルでのGST- π の発現とその阻害剤を用いた予防実験の結果を報告した。富田らはストレス応答をしたヒト癌細胞はトポイソメラーゼII阻害剤エトポシドなどに耐性を示すこと、この耐性は標的トポイソメラーゼIIの発現低下によることを報告してきた。今回このストレスによるトポイソメラーゼIIの発現低下は蛋白分解酵素プロテアソームの選択的阻害剤により抑制されることを報告した。西尾らはサイトカイン遺伝子導入細胞がタキサン誘導体、あるいはビンカアルカロイドに高感受性を示すこと、この増殖抑制には血管新生阻害の関与が示唆されることを報告した。長田は放線菌由来ピロネチンが微小管重合を阻害し様々な細胞株に対しアポトーシスを誘導すること、

この過程でBCL-2のリン酸化がおこることを証明した。また放線菌が生産するサイトトリエシンAによるアポトーシスにはカスパーズで活性化されるタンパク質p36MBPキナーゼが関与すると報告した。

このような耐性、感受性に関わる分子標的の研究が進むことによって新しい薬剤の開発を期待したい。



血管新生と転移を制御する分子標的

モデレーター 済木 育夫 (富山医薬大)
存吉 寛 (愛知病院)

腫瘍の増殖と転移は、血管新生に依存していることが明らかになりつつある。この血管新生を制御する薬剤は、癌治療における新しい手段として注目をされ、原発腫瘍の増殖のみならず、転移と転移巣の増殖を阻止する可能性をもつ。

アンジオスタチン、エンドスタチンの発見により、“dormancy therapy”という新しい概念が提唱されて以来、現在までに20種以上の血管新生抑制薬が欧米で臨床試験が進行中であり、日本でもいくつかの臨床試験がまさに始まろうとしている。

血管新生の過程は、癌細胞からの刺激に基づいて、血管内皮細胞の基底膜分解、遊走、増殖、管腔形成を繰り返すことにより、新しい血管が網目のように形成される。この過程において、多くの血管新生促進/抑制因子が関与し制御されている。本ワークショップでは、これらの血管新生関連因子を標的とした転移の制御について基礎、企業ならびに臨床の立場から討論した。

中野らは、ETS-1のDNA結合領域を持つが、転写活性を持たないTransdominant mutant ets (TM-ets-1)のcDNAを遺伝子導入することにより、ETS-1の転写因子としての働きを競合阻害し、増殖、浸潤、遊走および管腔形成に関与するMMP, uPA, integrinなどの発現を著明に抑制し、血管新生を制御しうることを示した。

高山らは、血管新生因子VEGFの受容体(Flt-1)の細胞外領域のみをIgG-Fcと融合させアデノウイルス(AdVEGF-ExR)に組み込んだ。AdVEGF-ExRを筋肉内に注入し可溶性受容体の遺伝子発現により、遠隔組織での腫瘍血管新生の顕著な抑制とアポトーシスの亢進がみられ、腫瘍退縮が観察され

た。今後の遺伝子治療への可能性が示された。

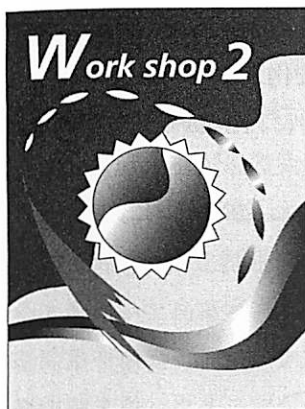
馬崎らは、現在欧米にてP-II実施中のVEGF-RのFlk-1/KDR tyrosine kinaseの特異的阻害剤であるTSU-16 (SU5416)が、非小細胞肺癌(NSCLC)で長期生存例を示すことを報告した。また、AIDS関連kaposi sarcomaに対して肉腫の縮小といった有効例が認められた。現在、各種固形癌でP-IIが実施されつつある。

設楽らは、二種のVEGF-RであるFlt-1およびFlk-1/KDRに対するモノクローナル抗体を用いて、VEGFにより誘導される内皮細胞の増殖促進ならびに遊走促進活性を検討した結果、Flk-1/KDRは増殖に、Flt-1は遊走に関わるレセプターであることを示唆した。これらの抗体は血管新生阻害効果に加え、レセプターの機能解析に有用であるかもしれない。

戸井らは、血管新生の誘導に間質細胞(単球系細胞など)の関与が重要であることから、乳癌組織材料を用いて、血管新生関連蛋白とサイトカインとの関連性を検討した結果、thymidine phosphorylase (TP)とIL-12濃度に有意な負の相関が認められた。組織内TP濃度はtumor associated monocyte (TAM)における免疫組織学的TP発現と正の相関を示した。VEGFはTNF- α , IL-8, MCP-1と正の相関を示した。血管新生とサイトカインバランスの関連性に、TAMが深く関わっている。

中川は、non-cytotoxic drugの臨床開発における問題点について触れ、従来のcytotoxic drugにおいて行なわれた臨床評価と基準の相違点と可能性についての意見が出された。

桑野会長がこのワークショップを企画された意図は、基礎医学研究者と臨床医学研究者相互の意見交換の場を設け、癌患者さんのために " From the bench to the bedside " という理念を忘れないようにと語りかけたものと考えます。各演者の皆様のご協力でその意図は充分実現されるものと考えますが、今後もこうした意見交換を継続し、癌患者さんに有用な分子標的治療という新しい癌治療確立に貢献することを期待します。



ヒトゲノム保全システムの破綻と がん治療への展望

モデレーター 前原 喜彦 (九大)
 續 輝久 (九大)
 和氣 徳夫 (九大)
 林 健志 (九大)

イントロダクション

あらゆる生物において種の存続を保証するために、遺伝情報の担い手であるゲノムDNAを安定に保持することは不可欠である。ヒトを含めた全ての生物は、DNAの損傷や複製時に生じるエラーを修復し、遺伝情報を精確かつ安定に保つための機構、すなわちゲノム保全システムを進化の過程で獲得してきた。このシステムの破綻は、細胞の増殖異常をきたし、時としてがん化の原因となることが明らかにされている。従って、このシステムを解明することにより、がん治療への新たな展望が得られるものと考えられる。DNA修復機構の一つであるミスマッチ修復系は、DNA複製エラーによって生じるゲノム上の誤り対合を認識・修復しゲノムの安定化に寄与している。遺伝性非腺腫性大腸癌(HNPCC)において、ミスマッチ修復系遺伝子である *hMSH2*、*hMLH1* 遺伝子の変異が原因となっていることが明らかにされて以来、DNAミスマッチ修復系の破綻による発がんが注目されている。現在ではその異常は家族性のみならず孤発性の大腸癌などの原因にもなっていることが分かっている。さらに、ミスマッチ修復系の異常と抗癌剤感受性との相関や二次発がんリスクとの関連についても興味が高まっている。このセッションの前半では、ミスマッチ修復系の発がんにおける意義について基礎・臨床の両面から4名の方に講演していただいた。また後半では、自然発がんとの関連で注目されている酸化的DNA損傷であるグアニン塩基の酸化体の防止・修復系、並びにゲノムDNA上で生じている遺伝子再編成とDNA組換え機構につき、それぞれのゲノム保全システムの

分子レベルの解析を発がんとの関連に焦点を当てて紹介していただいた。

サマリー

ミスマッチ修復系の破綻の結果として、細胞増殖制御に重要な機能をもつ蛋白質をコードする遺伝子に異常が生じることにより発がんの過程をたどると考えられているが、その標的遺伝子はミスマッチ修復遺伝子によって異なることが明らかになっている。池島(日医大、二生化)らは、ミスマッチ修復の初期過程でのミスマッチの認識に関与する *hMSH3* に注目し、その蛋白質が細胞内において2~4塩基の挿入/欠失ミスペアの認識および修復に直接関与することを示した。さらに、孤発性大腸癌患者において *hMSH3* 遺伝子の変異解析を行ない、*hMSH3* 遺伝子の変異がゲノム不安定性による発がんに関与した可能性を示した。*hMSH3* を含むミスマッチ修復系の異常と大腸癌との相関に関して図1のような図式を提唱した。清水(岡山大、医、病態遺伝子)らは、孤発性大腸癌において、転写活性化因子をコードする *E2F4* 遺伝子のエクソン内に存在する(CAG)₁₃の繰返し配列の部分において、がん特異的リピート数の変化が *hMSH3* 遺伝子の変異と相関することを明らかにした。また *E2F4* cDNA 発現プラスミドの安定導入株では、細胞の形態変化並びに細胞増殖促進が認められ、変異型 *E2F4* 遺伝子が正常型に比べて2~3倍の転写活性化能をもつこと(図2)を示した。すなわち、*hMSH3* 遺伝子欠損の結果生じた *E2F4* 遺伝子変異が、ヒト大腸癌の発症、進展においてがん細胞の選択的増殖に有利に作用したと考察している。この

ようにヒトがんにおいて *E2F4* 遺伝子が *hMSH3* 遺伝子欠損の標的遺伝子であることが初めて明らかにされた。小西 (自治医大、消化器一般外科) らは、

マイクロサテライト不安定性(MSI)を示す非家族性大腸癌における遺伝子変化が HNPCC とは異なることを明らかにした。特に、*Ki-ras* 遺伝子変異は、

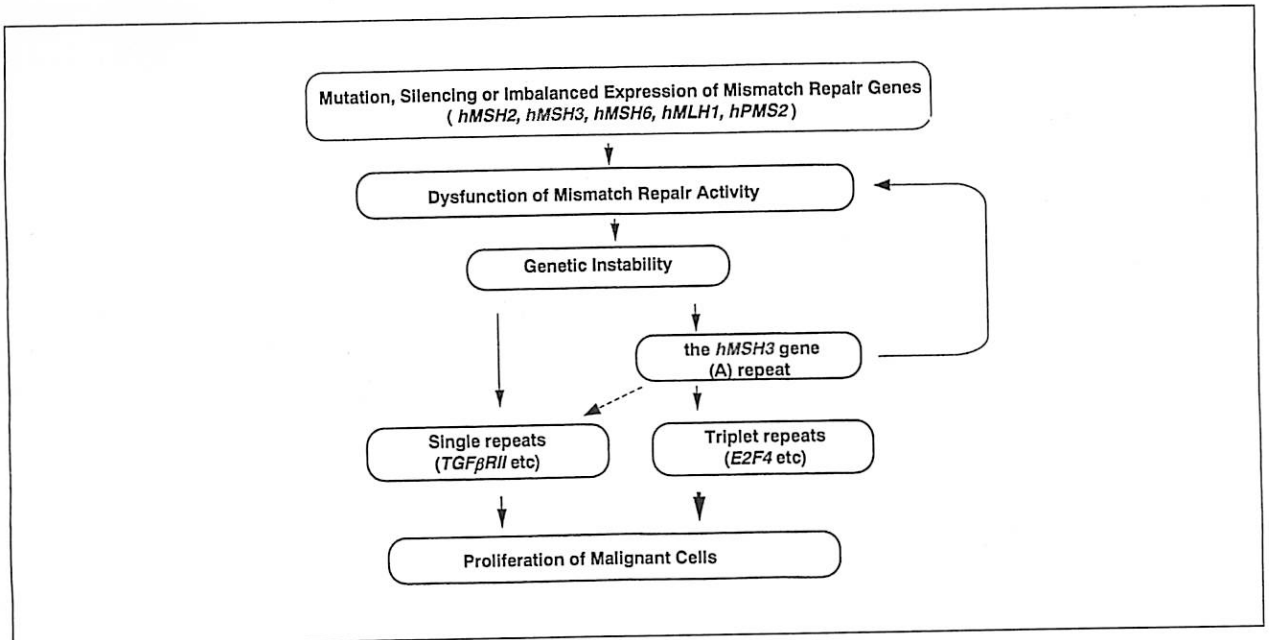


図1 Pathogenesis of Colorectal Cancer

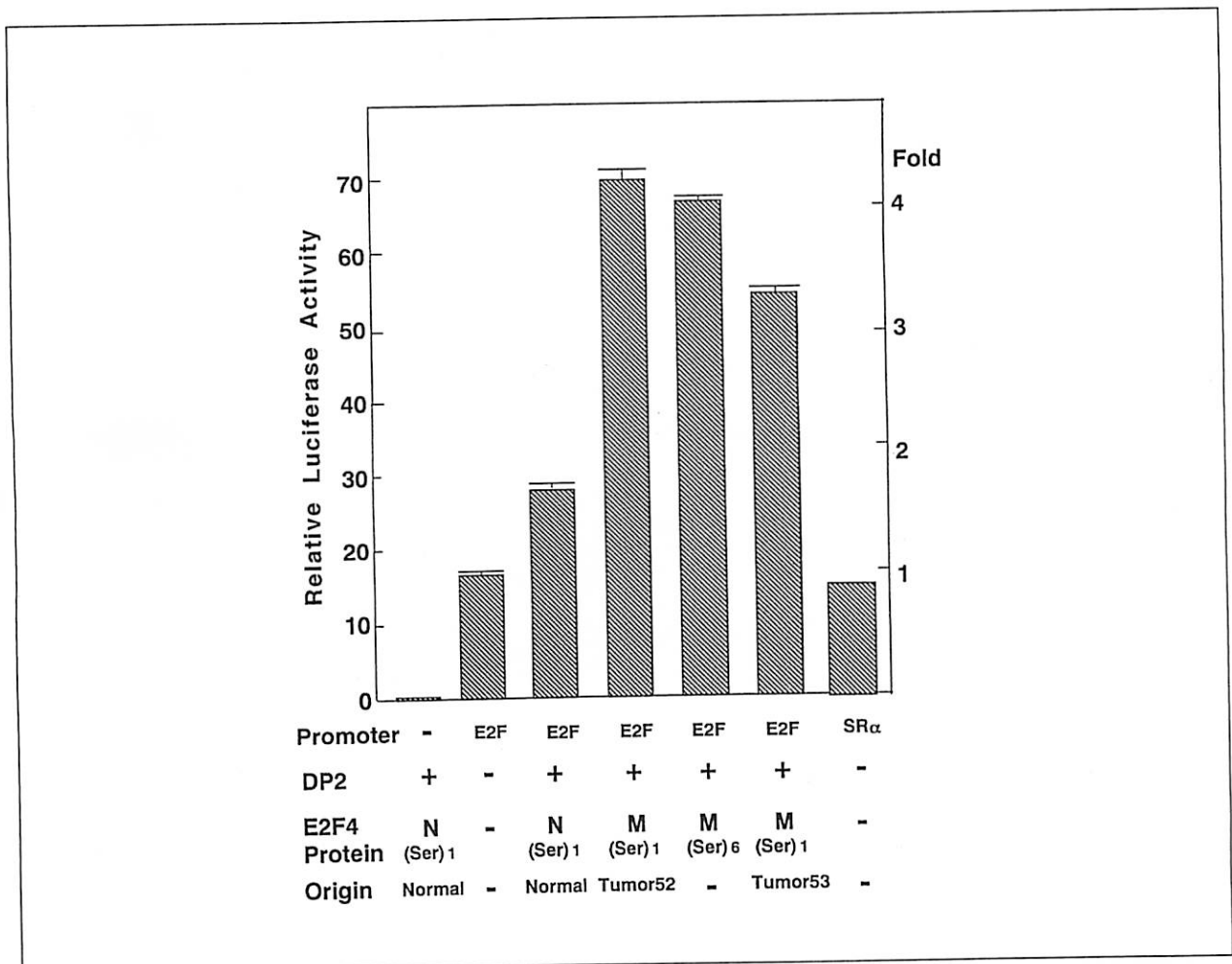


図2 Transactivation Activity of the Mutated E2F4 Proteins

MSI-high 症例においてMSI(-) 症例と比較して有意に低率であった(表1)。また、異時性多発性大腸癌症例の検討により、特に左側大腸癌についてMSIの検索は第二次がんの発生を予知する有用な方法である可能性を示唆した。前原(九大、医、腫瘍センター)らは蛍光標識プライマーと自動シーケンサーを用いた高精度マイクロサテライト不安定性解析系を構築し、マイクロサテライト不安定性の頻度が変異したミスマッチ修復系遺伝子に依存して異なることを明らかにした。また、この方法を用いて実際のがん症例のマイクロサテライト不安定性を解析することで、同じ陽性例でもその陽性パターンに違いがあることを示し、MSIを検索する際にはその頻度のみでなく、パターンにも注目する必要がある、そのためにはより客観的で正確な解析法が重要であることを強調した。

電離放射線や環境中に存在する化学物質、さらには生体内での通常の代謝活動によっても活性酸素が生じている。これらは様々な作用を生体にもたらすが、中でもDNAの酸化は突然変異や発がんさらには生体の老化に深く関わっていることが示唆されてきた。様々なDNAの酸化的傷害のうちで、グアニン塩基の酸化体(8-オキシグアニン)は、その強力な突然変異原性から注目されている。續(九大、医、医学生物物理学)らは、変異原性基質である8-oxo-dGTPを加水分解することにより自然突然変異を抑制しているMTH1蛋白質につき、自然発がんの抑制における役割を解明する目的で、

標的遺伝子組換えにより樹立したMTH1遺伝子欠損マウス系統を用いた解析結果を示した。SPF飼育条件下で1年半を経過した時点でのマウス個体(MTH1^{+/+}, MTH1^{-/-})における自然発がんを検討したところ、MTH1^{+/+}とMTH1^{-/-}マウスで肝臓における腫瘍はほぼ同じ程度認められたが、肺並びに胃において、MTH1^{-/-}マウス個体の方により多くの腫瘍発生を認めた。肺・胃・肝のいずれか3臓器における自然腫瘍発生は統計学的に有意差があることから、酸化型グアニンの生成が哺乳動物において突然変異や発がんの誘因となっている可能性があり、それを抑制しているゲノム保全システムもがん診断・治療の標的となりうることを示唆した。抗癌剤に対する耐性に関連して、MDR1遺伝子/P糖蛋白質の発現亢進が認められているが、ヒトがんにおける特異的発現亢進の機序の詳細は不明である。和田(九大、医、医化学)らは乳癌、大腸癌等の多剤耐性癌細胞株を用いた解析を行い、遺伝子再編成がMDR1遺伝子の発現亢進に関与し、この再編成には高度反復配列であるAlu配列が関与することを明らかにした。この結果は、欠失や転座等の染色体再編成が、がん遺伝子の活性化やがん抑制遺伝子の消失のみならず、化学療法抵抗性にも関与することを示唆しており、遺伝子再編成の分子的背景の研究を踏まえたがん特異的的化学療法開発の可能性につながると考えられる。相同DNA組換え機構は、減数分裂期における遺伝情報の交換のみならず、放射線や化学物質等によって生じ

表1 Genetic Changes in MSI positive and MSI negative Sporadic Colorectal Carcinomas(64 caes)

MSI status	mutation/ informative cases(%)			LOH 17p/ informative cases(%)
	APC	p53	Ki-ras	17p(TP53)
MSI-high	11/24(46)	6/22(27)	2/24(8)	9/23(39)
MSI-low	4/9(44)	2/7(28)	4/9(44)	4/8(50)
MSI(-)	10/31(32)	11/29(38)	11/29(38)	11/26(42)
MSI-high vs. MSI-low + MSI(-)	P=0.4	P=0.4	<u>P=0.008</u>	P=0.68

たDNA二本鎖切断の修復において重要な役割を果たしている(図3)。酵母の放射線感受性変異株の遺伝学的解析をもとに、相同DNA組換え経路に参与する遺伝子群はRad52エピスタシス・グループ(Rad51, Rad52, Rad54等)と総称されている。これらの遺伝子産物の中で、Rad51蛋白質はDNA組換え機構の中心として多くの補助因子のみならずp53やBRCA1/2等との相互作用も示されている。従って、DNA組換え機構の機能不全によりゲノム保全システムの破綻がもたらされ、発がんに至る過程も考えられる。Rad51遺伝子については、續・森田らにより標的遺伝子組換えの手法を用いて遺伝子欠損がマウスにおいて胚性致死を引き起こすことから、必須の遺伝子であることが指摘されていた(1996)。高田(京大院・医・放遺)らは、ニワトリBリンパ腫細胞株DT40の系でのコンディショナルRad51遺伝子欠損状態を作出し、放射線等によって生じるDNAの二本鎖切断と同じ状況がDNA複製の過程でも形成され、さらにその修復に

おけるRad51の重要性を示唆した。さらにRad51遺伝子と20~30%の相同性を有する5種類(Rad51B/C/D, Xrcc2/3)の遺伝子についても同様な解析を行い、放射線のみならず抗癌剤シスプラチンによって形成されるDNAクロスリンクに対する修復への相同DNA組換え機構の関与を示し、薬剤に対する感受性の決定要因となり得ることを指摘した。森田(大阪市大・医)らは、Rad51遺伝子が細胞増殖に重要であること、並びに放射線によるDNA損傷の修復に必要であることの2点に注目し、グリオーマ細胞株、及びグリオーマ細胞を移植したマウスの系において、Rad51遺伝子のアンチセンスDNA導入により放射線感受性を増大させることが可能であることを示した。この結果、Rad51遺伝子産物を中心とした相同DNA組換え機構を阻害することで、細胞増殖とDNA二重鎖切断の修復の両方を同時に阻止する方法が、放射線や抗癌剤と併用したがん治療効果の改善に貢献するものと期待された。

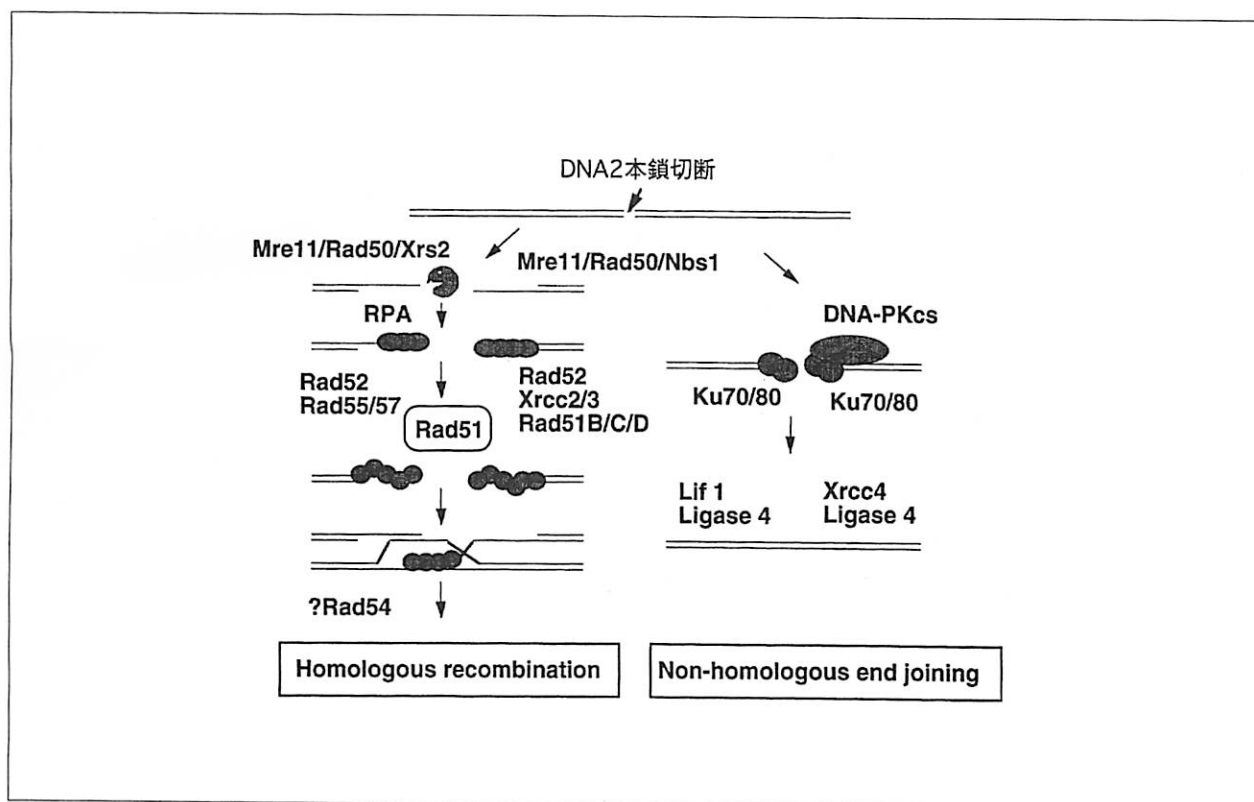


図3 DNA組換えの分子機構 (高田ら)

まとめ

非家族性大腸癌をはじめ、HNPCC以外のがんの発生、進展にミスマッチ修復系の異常がどのように関与しているのか、まだまだ不明な点が多い。しかし、この機構の解明はがんの治療戦略の上でも非常に重要である。ゲノム保全システムには多くのDNA修復系をはじめとした様々な分子機構

が含まれており、それと同時にDNA損傷度を認識しその度合いに応じた処理を行うp53等の役割も重要である(図4)。これら様々な経路の分子レベルでの理解をもとに、今後のがん治療が大きく展開することが期待される。

[文責：前原喜彦・續 輝久]

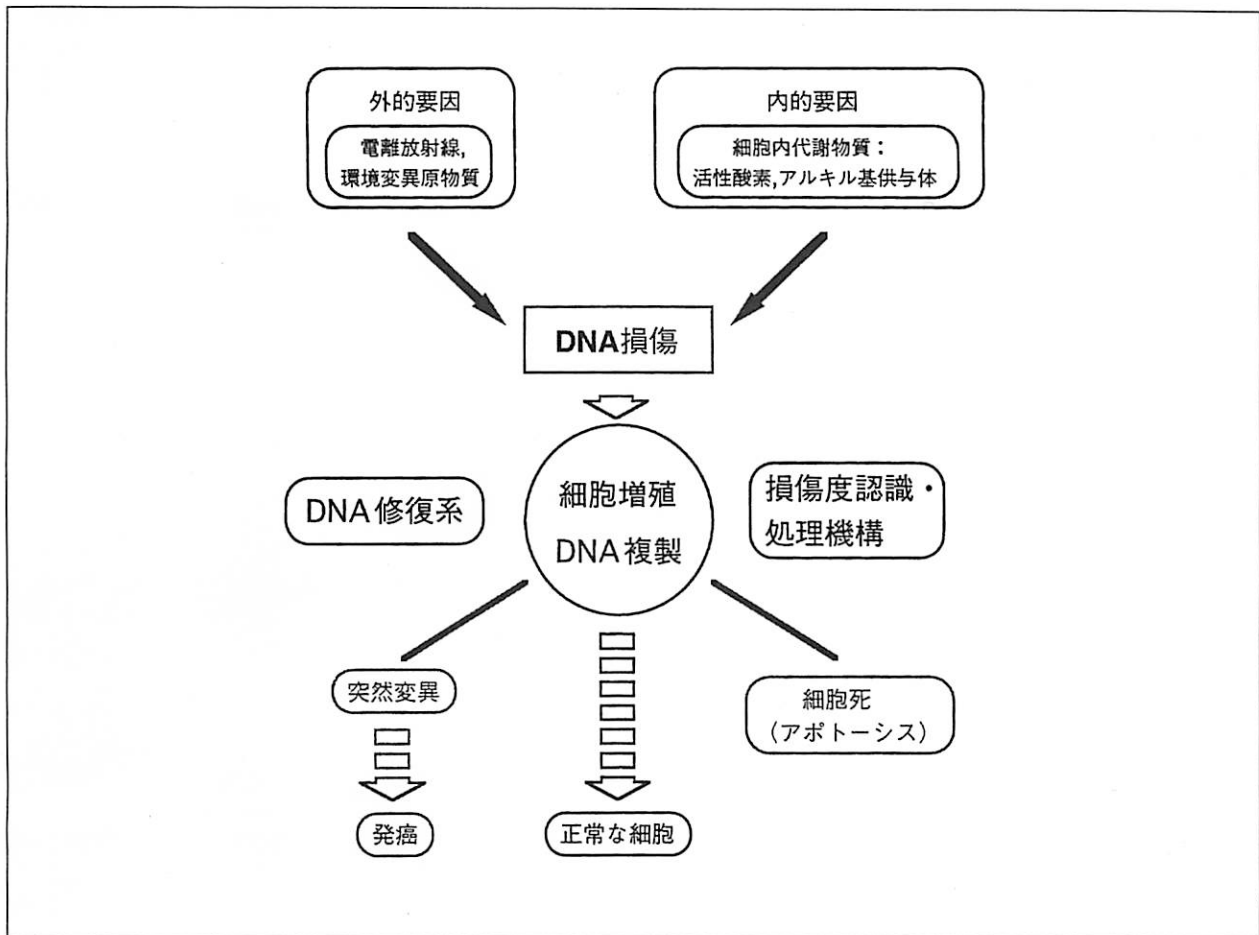
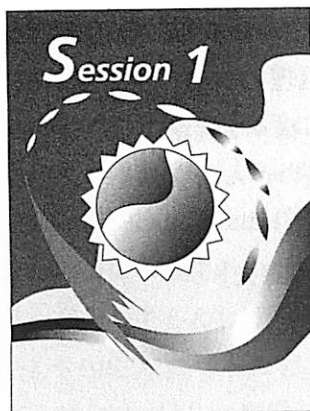


図4 DNA傷害と生体防御



がん遺伝子産物・シグナル伝達

モデレーター 川田 学 (癌研)
河野 通明 (長大)
中川原 章 (千葉県がんセンター)

イントロダクション

原がん遺伝子産物の多くは、細胞膜受容体からのシグナル伝達経路において重要な役割を担い、そのシグナルは、さらに特異的転写因子を介して多くのターゲット遺伝子を誘導し、細胞の分化、増殖、アポトーシスの制御に関与している。がん化した状態では、異常ながん遺伝子産物によりこのシグナリングカスケードの制御が効かなくなっているため、この経路をターゲットにした治療法の開発が可能である。

このセクションでは、このようなシグナル伝達経路を標的とした治療法が可能かどうか、また、新しい方法や新規の分子を用いることによって治療法の開発が可能かどうか検討された。

サマリー

中野ら(九大・一内)は、がん細胞の浸潤能における Ras 下流の Rac/Rho の役割を解析するために、v-src や H-ras を導入したヒト上皮細胞株である HAG/ras5-1 または HAG/src3-1 を用い、アデノウイルスに組み込んだ dominant-negative Ras, Rac および Rho を感染させた。その結果、Src や Ras による浸潤能に関連するシグナル伝達において、Rac は最も下流に位置し、重要な役割を担っているものと考えられた。したがって、Rac は浸潤・転移の分子標的となり得ることを示した。

星野(長崎大・薬・細胞制御)らは、細胞内シグナル伝達において中心的な役割を果たしている MAP キナーゼ (MAPK) の恒常的活性化と細胞がん化との関連に注目し、MAPK の特異的阻害剤である PD98059 を用いて、MAPK カスケードを遮断

した際の増殖能へおよぼす影響について検討した。その結果、PD98059 は MAPK が恒常的に活性化された細胞でのみアポトーシスを誘導した。したがって、MAPK 活性が顕著に亢進しているがん細胞株においては、MAPK 系を特異的に遮断する化合物が有効な抗がん剤となり得ることを示した。

大西(奈良医大・生物)は、p53 の遺伝子型とヒトがん細胞の放射線感受性との間の相関関係を調べるために、正常型 p53 保有ヒト悪性黒色腫細胞に変異型 p53 遺伝子を導入し、放射線感受性の変化について解析した。その結果、ヒトがん細胞の放射線感受性は p53 遺伝子型に依存していることが明らかになった。しかし、p53 が正常型であっても放射線抵抗性を示すものもあり、p53 以外のがん関連遺伝子の変異が関与している可能性も示唆された。

宍倉ら(千葉がんセ・生化学)は、p53 と構造的・機能的に相同性を持つ p73 に着目し、ヒト癌組織での発現メカニズムを解析した。その結果、乳癌、大腸癌、肺癌、胃癌の組織およびその対応する正常組織における p73 の発現は、正常部に比べ腫瘍部において高い発現が見られたが、正常組織でも同レベルの発現が見られる例もあり、腫瘍抑制的な機能との相関は明らかではなかった。しかし、p53 との関係について解析すると、p73 が高発現している癌組織では p53 の変異が高頻度に認められ、p73 の発現が p53 と密接に関係していることを示唆した(表1)。

中村ら(国立がんセ・薬効試験部)は、抗がん剤の分子標的の同定に最新の技術である cDNA マクロアレイを導入した。cDNA マクロアレイはがん

関連をはじめ様々なcDNAがナイロン膜に配列されたもので、多数の既知遺伝子に対する薬剤の効果を同時に比較検討することが可能である。同法を駆使し、薬剤処理によるがん細胞の遺伝子発現の変化について解析し、抗がん剤処理によりがん細胞で細胞周期、ストレス応答、アポトーシスなどに関わる遺伝子のmRNA発現が亢進する例が紹介された。そして、同法が抗がん剤の作用機序および薬剤耐性因子の解析などに有用であることを示唆した。

曾我(協発酵・医薬総研)らは、制癌物質 Geldanamycin 及び Radicicol (RA) が細胞内分子シャペロン、HSP90を標的分子とし、HSP90と他のシグナル分子との結合を阻害することでそれらの安定化を阻害し、HSP90が関与する様々な細胞内シグナル伝達系を遮断することから、今回は、RAが多くのHSP90ファミリー蛋白質(HSP90、GRP94、TRAP-1)と直接結合することを、RAカラムを用いて証明した。なお、RAは安定性の問題より *in vivo* では抗癌活性を示さないので、HSP90結合性を維持する様々なRA誘導体を合成し、この中から抗癌活性を示す新規化合物KF25706を見出した。KF25706はHSP90の他、ErbB2、Raf-1、Cdk4等とも結合し、これらを消失させることで例えばRaf-1の下流にあるERK-MAPキナーゼ活性を抑制し、これが細胞増殖阻害作用につながるものと考

えられる。HSP90を標的とした新しい抗癌剤として、今後の研究の進展が期待される。

川田(微化研・化学療法研)らは、癌細胞の細胞外基質への接着を阻害する物質として見出されたCytostatinの標的分子の同定を目指し、特に細胞内接着蛋白質への影響に注目して解析を進めた。その結果、Cytostatinは特にパキシリンのセリン/スレオニン脱リン酸化を阻害することを見出した。次いで、様々なセリン/スレオニンフォスファターゼに対するCytostatinの作用を調べた結果、それはPP2A活性を特異的に阻害することを明らかにした。PP2A阻害活性を持つcalyculin Aやオカダ酸も癌細胞の接着を阻害したが、PP2A阻害活性のない誘導体(dephosphocytostatin)にはそのような作用が認められなかったことから、CytostatinはPP2Aタイプのセリン/スレオニンフォスファターゼをその標的分子とし、それを阻害することで癌細胞の細胞接着を阻害すること、さらにPP2Aが細胞接着制御に深く関与するという興味ある可能性を提示した(図1)。

まとめ

シグナル伝達物質Racをターゲットとする治療薬の開発は、がんの浸潤・転移を抑える有効な手段と考えられた。また、新しいがん治療薬として、MAPK系を特異的に遮断するPD98059、主として

表1 Relationship between levels of p73 expression and p53 mutation

levels of p73 expression	p53 mutation									
	Breast cancer		Lung cancer		Colorectal cancer		Gastric cancer		Total	
	wt	mt	wt	mt	wt	mt	wt	mt	wt	mt
T≤N	4	3	4	4	0	0	4	1	12	8
T>N	2	4	0	2	0	5	0	4	2	15

* P=0.00748

HSP90 を標的とする KF25706、PP2A タイプのセリン/スレオニンフォスファターゼを標的とする Cytostatin が有効と思われた。さらに、放射線感受性における p53 の役割や、新規 p53 関連遺伝子で

ある p73 の新しい分子標的としての意義について、その可能性が示唆された。一方、cDNA マイクロアレイの導入により、抗がん剤の作用機序や薬剤耐性因子の解析が可能であることが示された。

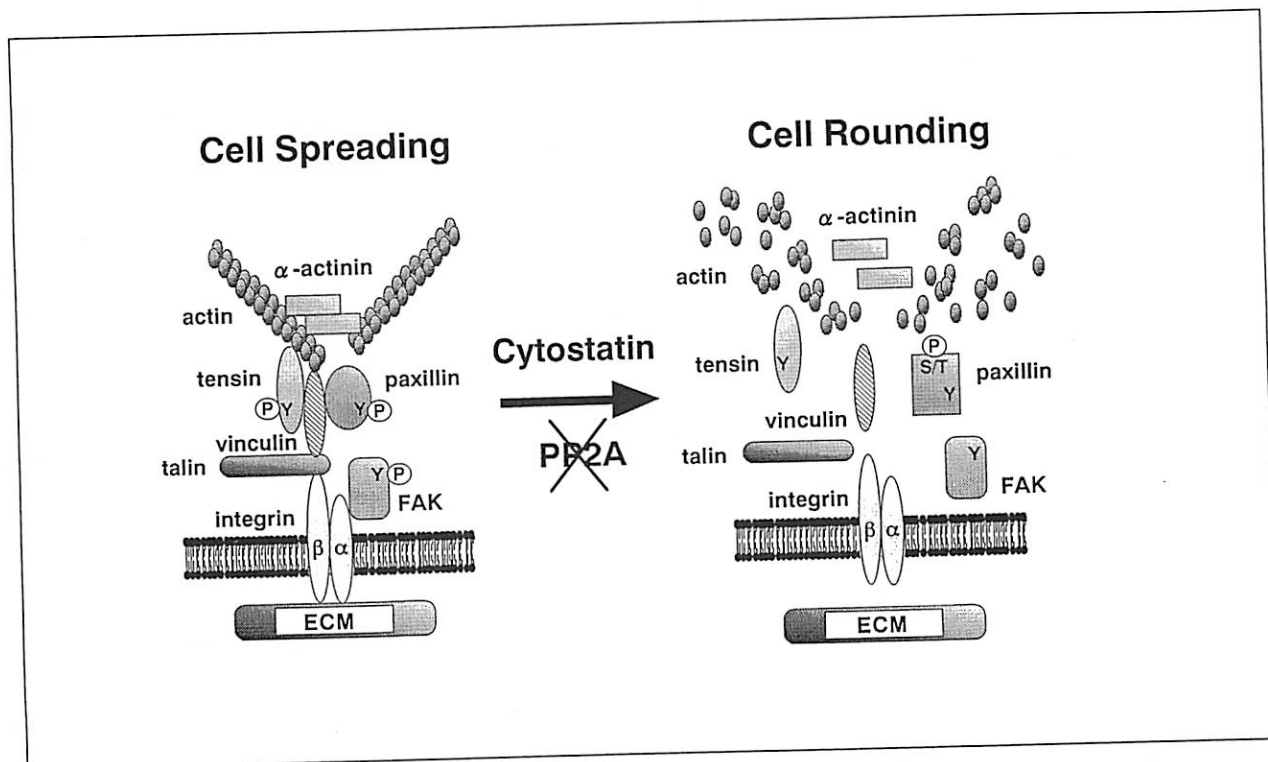
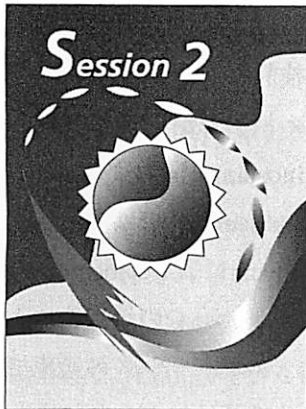


図 1



アポトーシス

モデレーター 内藤 幹彦 (東大・分生研)
井本 正哉 (慶大・理工)
長田 裕之 (理研)

1. アポトーシス研究の現状

細胞死の分子機構は近年最も注目されている研究分野のひとつであり、death receptors, caspases, Bcl-2ファミリーなど様々な段階で細胞死に関与する分子とその制御機構が続々と報告されてきている。アポトーシスについては毎年多くの総説記事がでているので詳細な解説はこれらに譲ることとし、ここでは最近報告された論文をいくつか手短かに紹介して新しいがんの分子標的治療を考える上での一助としたい。

1. CAD/ICAD による染色体 DNA の切断

アポトーシスを起こした細胞でしばしば認められる染色体 DNA のヌクレオソーム単位への切断を行う新しい DNase、CAD が同定された。CAD はその制御因子 ICAD の存在下でのみ機能的な蛋白として合成され、通常は ICAD と結合して活性が抑えられている。caspase3 により ICAD が切断されると CAD は ICAD から離れ DNase 活性を発揮する。但し CAD による染色体 DNA の切断は細胞死の実行に必須というわけではなく、細胞の生死はもっと早い段階で決定されているようである。

2. リン酸化によるアポトーシスの制御

細胞死の実行過程では caspase の活性化が重要であり caspase3 は上流の caspase8 または 9 により活性化を受ける。caspase9 は Apaf1 と cytochrome c の存在下で caspase3 を活性化するが、AKT によりリン酸化された caspase9 ではこの活性が抑制される。また AKT は BAD をリン酸化することにより BAD と Bcl-2 との結合を抑制し、BAD のアポトーシス促進活性を阻害する。一方リン酸化された BAD は

カルシニューリンにより脱リン酸化されアポトーシス促進活性を回復する。リン酸化によるアポトーシスの制御は今年の研究会でも関連した発表があり興味のもたれるところである。

3. アポトーシス阻害因子 IAP ファミリー

IAP ファミリーは Baculovirus IAP repeat (BIR) ドメインを持つアポトーシス阻害蛋白質であり、ヒトでは 6 種類の分子が見つっている。XIAP 等の IAP 蛋白の BIR ドメインが caspase3、6、7、9 と直接結合しその活性を阻害することが明らかにされた。また IAP ファミリーのひとつ survivin が多くのがん細胞に発現していることが報告され、IAP ファミリーのがん化及び治療抵抗性への関与が注目されている。

4. Bcl-2、Bax によるアポトーシス制御機構

Bcl-2、Bax はミトコンドリアからの cytochrome c 遊離を制御していると考えられているが、ミトコンドリア外膜の VDAC 及び内膜の ANT と結合しそのチャネル活性を制御することが報告された。cytochrome c がミトコンドリアから遊離する詳細な機構はまだ明らかではないが、細胞の生死に直結する cytochrome c 遊離に関与する分子が明らかになったことは大きな意義がある。

5. caspase に依存しない細胞死

Bax はミトコンドリアからの cytochrome c の遊離を促進し、caspase9 による caspase3 活性化を引き起こすことによりアポトーシスを誘導する。しかし Bax は caspase のない酵母にも細胞死を引き起こすことから、caspase とは無関係に細胞死を起こす可能性も考えられる。ミトコンドリアには AIF

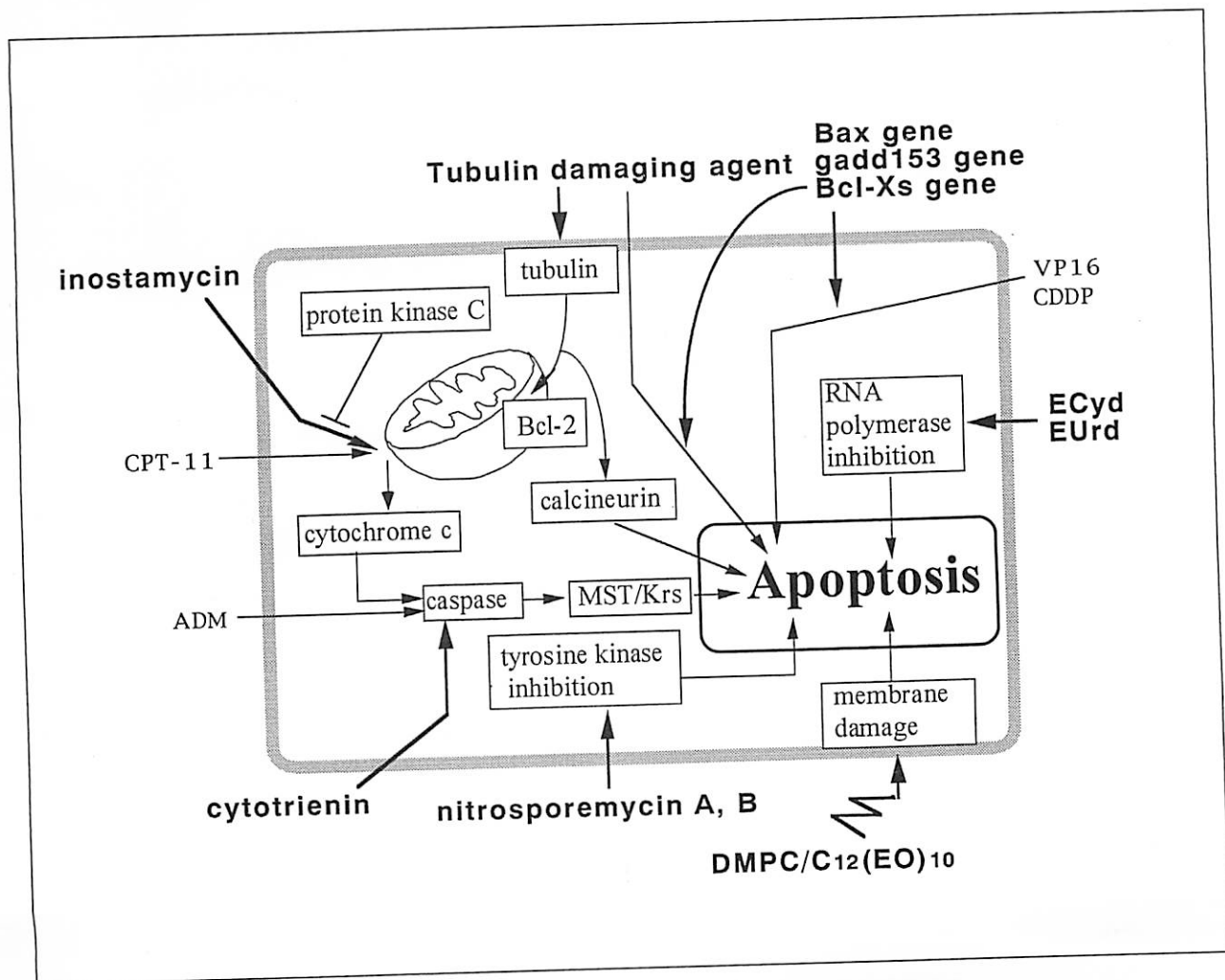
(Apoptosis Inducing Factor)が存在し、アポトーシスの過程で細胞質に放出され、caspaseとは無関係に核にアポトーシス様の形態変化を引き起こす。この他にもcaspase非依存的な細胞死が報告されつつあり、細胞死の研究は新しい広がりを見せ始めている。

II. 発表内容の概略

金(広島大学・原医研)らは、胃がん細胞株を用いてTaxotereで誘導されるアポトーシスがAP-1, JNK-1, gadd153の活性化と相関していることを報告した。さらに胃がん細胞株にgadd153, BaxおよびBcl-Xsなどのアポトーシス誘導遺伝子を導入することによりTaxotereやVP-16などの抗がん剤に対する感受性が増強し、この効果が*in vivo*でも観察されたことを報告した。これらの結果は、アポトーシス誘導遺伝子導入によるがん化学療法の効果増強の可能性を示唆する。

川谷(慶応大・理工)らは、抗がん剤で誘導されるcaspase3の活性化機構を検討した結果、caspase3の活性化に関わるミトコンドリアから細胞質へのcytochrome cの放出は、inostamycinおよびcampothecinで観察されたが、adriamycinでは観察されなかったこと、更にinostamycinによるcytochrome cの放出はTPAによるprotein kinase Cの活性化により阻害される事を報告し、アポトーシスの過程で見られるcaspase3の活性化機構は抗がん剤により異なることを示した。

林(北里研・基礎研)らは新たな抗腫瘍物質の探索を行い、土壌放線菌から新規抗腫瘍物質nitrosporemycin A, Bを発見した。nitrosporemycin A, Bは、各種薬剤耐性細胞やBcl-2発現アポトーシス耐性細胞に対してもアポトーシスを誘導する活性を有していた。さらにnitrosporemycin A, BがSrc protein tyrosine kinaseに選択的阻害活性を示したことより、nitrosporemycin A, Bのアポトーシス誘導機



構における protein tyrosine kinase の関与の可能性を示唆した。

松本(熊本工大)らは、リン脂質としてジミリスチルホスファチジルコリン、ミセル界面活性剤としてポリオキシエチレンドデシルエーテルを用いて構成されたハイブリッド型リポソームのうち HL-60 細胞に対し最も抗腫瘍効果の顕著であった DMPC/C₁₂(EO)₁₀ が、がん細胞選択的にアポトーシスを誘導することを報告した。しかし、正常細胞には副作用を示さないことから、ハイブリッド型リポソームががん細胞膜をターゲットとした新しいメカニズムに基づくがん化学療法剤になりえる可能性を示唆した。

武中(岡山大・薬)らは抗腫瘍性ヌクレオチド 3'-ethynylcytidine(ECyd)および3'-ethynyluridine(EUrd)を FM3A 細胞に作用させると RNA 合成が阻害され、さらに28S rRNAの断片化を伴ったアポトーシスが誘導することを見いだした。ECydおよびEUrdのアポトーシス誘導濃度が、単離核を用いたRNA polymerase 阻害の Ki 値と近似していることから、これらの薬剤が RNA 合成阻害をターゲットとしており、その作用機構の解明が新たな抗腫瘍剤の開発に貢献できる可能性を示した。

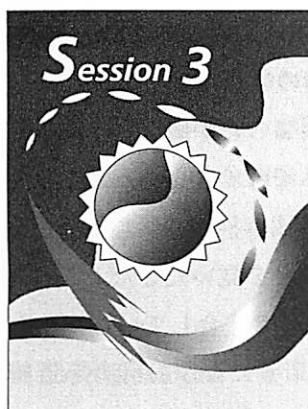
掛谷(理研・抗生物質)らはサイトトリエン A が HL-60 細胞にアポトーシスを誘導する過程で caspase を介した p36MBP キナーゼの活性化を引き起こすこと、およびこの p36MBP キナーゼが MST/Krs であることを明らかにした。さらに、サイトトリエン A によってアポトーシスが誘導されるヒトがん細胞株ではこの MST/Krs の活性化が共通して観察されるが、サイトトリエン A に耐性な細胞株においては MST/Krs の発現が見られなかったことを報告した。作用機構の異なる種々の抗がん剤のアポトーシス誘導活性と MST/Krs の活性化に相関関係が認められたことから抗がん剤によるアポトーシス誘導に caspase を介した MST/Krs の活性化が必要であることを示した。

清水(理研・抗生物質)らは、アポトーシスにおける Bcl-2 の役割を解析する目的で、Bcl-2 の BH4 領域の24番目のセリンをアラニンに変化させた Bcl-

2(S24A)を BHK 細胞に導入した。得られた BHK (S24A)細胞は、作用機構の異なる種々の抗がん剤のアポトーシス誘導を制御したが微小管作用薬によるアポトーシス誘導は制御できなかったことを報告した。この時 Bcl-2(S24A)とカルシニューリンの結合は解離していることを見いだした。このことより、Bcl-2 と BH4 領域で結合しているカルシニューリンが、微小管作用薬により Bcl-2 から遊離し、アポトーシスを誘導する可能性を示唆した。

III. 今後の展望

アポトーシスに関する研究は、最近の医学生物学分野で最もホットな領域の一つであり、今年の本研究会でも多数の研究報告がなされた。学術雑誌にも多くの論文が報告されているが、相互に矛盾するデータや解釈が飛び交っており混沌としている感がある。新しい研究成果には興味深いものはあるが、それをがんの治療(診断)に結びつけるために、何が必要なのかを十分に考えていくことが重要であろう。



テロメラーゼ、細胞周期、細胞骨格

モデレーター 吉田 松年 (名大)
安藤 俊夫 (創価大)
石田 良司 (愛知県がんセンター)

本セッションは、テロメラーゼ、トポイソメラーゼ、細胞周期遺伝子、微小管蛋白などの多様な生体内分子を標的とする薬剤を開発するための研究であるが、共通の目的としては、細胞周期を速やかに、あるいは、徐々に停止させ、がん細胞をアポトーシスおよび老化に導く点にある。それらのうち、トポイソメラーゼ阻害剤は既に制癌剤として実用に供されているが、そのほかの阻害剤は、高いポテンシャルは有するものの、いずれも基礎研究の段階にある。これらの薬剤の将来性について、分子メカニズムの面を主体に討論する事を目的とした。

内容紹介

テロメラーゼは、正常組織細胞においては、ごく一部を除き発現が見られないが、がん細胞などほぼ全ての不死化細胞において発現されており、染色体末端のテロメア維持に重要な役割を果たしている酵素である。又、それゆえにがん治療の重要な標的である。吉田 (名大) は、16,000種類の化合物の中に本酵素の阻害剤を探索し、強い阻害活性を示すイソチアゾロン誘導体 TMPI を発見した。これは種々の DNA ポリメラーゼ、HIV の逆転写酵素を阻害せず、特異性の高い阻害剤である。今後、細胞増殖の阻害と *in vivo* でのテロメラーゼ標的性、抗腫瘍性などの検討が待たれる。

トポイソメラーゼ (トポ) は、細胞の DNA 代謝の諸相において重要な役割をしている酵素であり、抗がん剤の重要な標的である。従来、いくつかの有効なトポ阻害性の抗がん剤が開発されてきた。加藤等 (東北大) は、トポ IIa の研究の途上で、本酵

素タンパクの一部の断片が本酵素の活性を *in vitro* で強く抑制することを見出した。この領域は、原核生物から真核生物までのトポ II で良く保存されている配列を含んでいた。トポ IIa は細胞増殖に必須な酵素であり、がん細胞において比較的高く発現されている酵素であることから、本実験で同定された断片をコードする DNA はがんの遺伝子治療に用いる可能性がある。

梅村等 (創価大) は、種々のピラゾロインドール誘導体が、トポ I およびトポ II 活性を阻害することを示した。また、本化合物は *in vitro* で種々のがん細胞の増殖を阻害した。酵素阻害活性および細胞毒性は、誘導体の構造により大きく変動した。今後の *in vitro* での抗腫瘍性の検討に期待したい。また同じ創価大・安藤グループ (梅村等) は、赤潮の原因藻類の一種が作る細胞外多糖 (L 乳酸結合 D-ガラクトサン硫酸) が、トポ I および II の双方を強力に阻害することを見出した。この物質は一部の培養がん細胞に対して強い細胞毒性を示す。 *in vitro* においては、デキストラン硫酸も同様の酵素阻害を示すが、細胞毒性は示さなかった。L 乳酸結合 D-ガラクトサン硫酸はトポイソメラーゼの阻害機構の解析に有用な新規化合物と考えられる。

細胞周期制御系を標的とする物質として、早川ら (東大) は、ras でトランスフォームした細胞を G1 期で停止させる 12 員環マクロライド、Oximidine I が、CDK 阻害蛋白質 p21/waf1 の発現を促進するが、p27/kip1 および p16/INK4a の発現には影響しない結果を得た。同時に、Oximidine I は種々の細胞の接着能を低下させるので、細胞骨格につき調べたところアクチンストレス繊維の消失が見られた。

しかしながら、これらの過程を制御する G 蛋白 RhoA の発現には影響しなかった。

近年注目されているヒストンのアセチル化に影響を与えるものとして、小松ら (ジャパンエナジー) は、ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 阻害剤について報告した。環状テトラペプチド (CHAP)、トラポキシン、は HDAC を阻害する。トラポキシンのエポキシケトン部分をトリコスタチンのヒドロキサム酸に置換することにより、強力な可逆的な HDAC 阻害剤を創製した。ヒドロキサム酸側鎖の至適炭素鎖長は 5 であり、*in vivo* で抗腫瘍活性を示した。

細胞骨格を標的とする物質として、渡辺ら (長崎大) は、Drastatin10 の誘導体である TZT-1027 が、がん細胞に存在する微細な微小管に選択的に作用することを見出した。この性質は、vinca alkaloid が安定に構築された微小管に作用するのとは対照的である。その分子標的の解明が待たれる。

新たな標的の候補として、木岡ら (京大) は細胞膜の裏うち蛋白質ビンキュリンと結合する蛋白、ピネキシンを two-hybrid 法により単離した。ピネキシンは α と β の 2 種類があり、いずれもその SH3 領域で Sos と結合する。Sos は Grb2 とともに増殖刺激のシグナルを RAS/RAF/MEK/MAP 経路で伝達することから、ピネキシンはがん細胞増殖およ

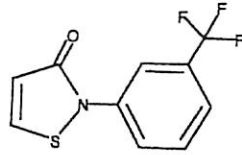
び転移に重要な関与をしていると思われる。

白井ら (理研) は、2 種類の微小管重合阻害剤、prionetin および triprostatinA、の阻害機構を調べた。前者はチューブリンに強く結合したが、後者の相互作用は弱かった。triprostatinA は、MAP 依存的なチューブリン重合を特異的に阻害することから、MAP を介してチューブリンと相互作用すると考えられる。

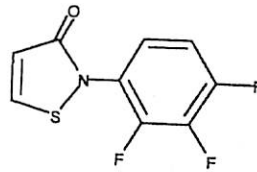
まとめ

がん治療の分子標的は、今後いよいよ多岐にわたって探索が続けられるであろう。上記のいくつかの標的はいずれも将来性豊かなものであると思われるが、重要なポイントは、これらがいずれもメカニズムベースで研究がなされている事である。一方、現在臨床に使用されている多くの制癌剤は、経験的に、あるいは、偶然に発見された。理詰めで薬物を開発する困難さは、我々の細胞に関する知識が依然として、大変乏しい事にある。したがって、薬物の研究は、同時に細胞の研究であり代謝過程の研究である。実用になるかどうかの結論を急ぐあまり、せっかく築いた大事な足がかりを失う事がないように、粘り強く基礎的検討を行うことが必要であると思われる。

テロメラーゼ阻害剤

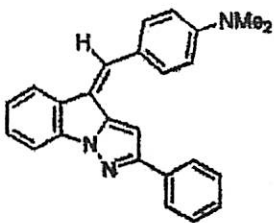


A (TMPI)

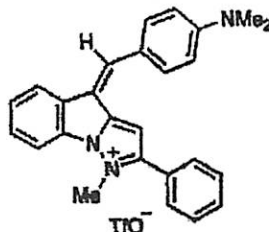


B (TFPI)

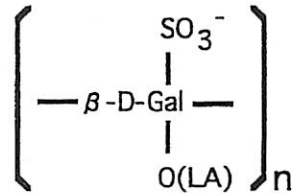
トポイソメラーゼ阻害剤



GS-1

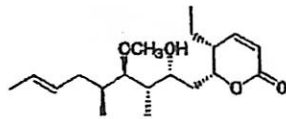


GS-2

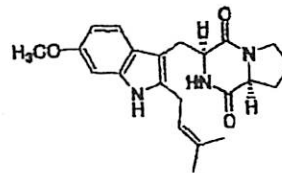


微小管阻害剤

ピロネチン

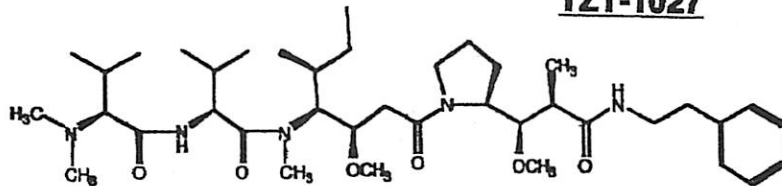


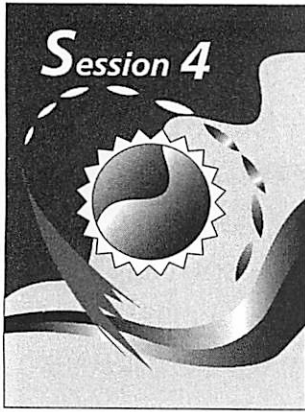
トリプロスタチンA



細胞骨格阻害剤

TZT-1027





耐性、感受性因子

モデレーター 岡 三喜男 (長大)
西尾 和人 (国立がんセ)
内藤 誠二 (九大)

構造または作用点が異なる多くの抗がん剤に対して、同時に抵抗性を示すいわゆる“多剤耐性”のがん細胞の獲得はがん治療の上の大きな問題である。“MDR1”遺伝子のコードする“P糖蛋白質”に続き、最近では、多剤耐性因子cMOAT、MRPファミリーといったトランスポーターがクローニングされ、MRPファミリーでいえば現在までに“MRP1-MRP6”までのメンバーが知られるようになりました(表1)。同ファミリー遺伝子のクローニングについては、日本の研究グループによりなされたものも多く、本邦における同研究分野の研究は盛んです。これらABCトランスポーターに関して、名称の統一の試みがなされており、現時点での世界的な状況は Human Gene Nomenclature Committee のホームページ(<http://www.gene.ucl.ac.uk/users/hester/abc.html>)、Dr.Muller の Human ABC-Transporter Page(<http://www.med.rug.nl/mdl/mdlmm.htm>)を参照ください。近年では、これらの新規トランスポーターの機能解析が進んでいます。MRP1 及び

cMOAT1、MRP2はグルタチオン、グルクロン酸抱合体を含む多くの有機アニオン性化合物を基質とし、その基質特異性は極めて類似していることが報告されています。個々の抗がん剤の耐性への関与については表2に示すものが示されていますが、臨床における意義付けはこれからの検討をまたねばならないでしょう。当セッションにおきましてもABCトランスポーターの機能についての研究の進展が報告されました。本会においては、この分野での権威であるPiet Borst博士が特別講演に招かれていたこともあり、発表、討議に自然と熱がはりました。前半の3題ではABCトランスポータースーパーファミリーの機能的解析が報告されました。植田らはP糖蛋白質のATP結合領域の協調的な機能(ATP加水分解の促進)を明らかにするとともに、同じくABCトランスポータースーパーファミリーに属するSUR1(sulfonylureareceptor 1)におけるABC結合領域の機能がスルホニル尿素薬で阻害されることから、新規耐性克服剤開発の方向

表1 MRPサブファミリー遺伝子群

遺伝子/EST	染色体位置	mRNA サイズ
MRP1	16p13.1	6.5 kb
cMOAT/MRP2	10q24	6.5-7 kb
MRP3	17q22	6.6 kb
MRP4	13q31	6.5-7 kb
MRP5	3q27	7 kb
MRP6	16p13.1	6.5 kb
EST/182763	6q21	5.5 kb

性を示されました。鈴木らはヒトMRP5およびそのマウスホモログの構造決定について報告されましたが、機能面からの解析については今後の展開が期待されます。MRP3の機能については、広橋らによりその基質輸送特性が報告されました。抗がん剤の輸送特性に関しては、MRP3がメトトレキセートを基質とすることが報告され、白血病、脳腫瘍といったMTX対象がん種におけるMRP3の意義に興味もたれます。translational studyとしては、西山らはヒト膠芽腫細胞株における耐性因子の解析を行い、Topo I 阻害剤に対する感受性規定因子を報告され、がん種特異的な臨床検体での規定因子の検討に興味もたれます。臨床検体を用いたアプローチとして、岡らは、各病型のATL患者の末梢血単核球におけるMRP1およびLRPの発現を検討し、両者の発現は慢性型で高く、末梢白血球数と異常リンパ球数と高い相関を示すことを報告されました。また、慢性型において、probenecid や cyclosporin A による calcein-AM 排出試験をおこない、機能面からのアプローチも臨床例でおこない、臨床におけるトランスポーターの意義を示されま

した。さらに、トランスポーター以外の感受性・耐性を規定する機構の進展についても報告されました。石田らは、Topo II 阻害剤 ICRF-193 による M 期における染色体不分離が細胞周期制御が G1 期においてなされていることを示されました。國仲らは胃癌・大腸癌における Mn-SOD (manganese superoxide dismutase) の発現について検討し、これらの癌組織では正常組織に比べてその発現が亢進し、悪性度と相関していたこと、アンチセンスオリゴによる抑制により抗がん剤、放射線感受性の増強が期待されること、p53 のステータスとその作用に関わることなどを報告されました。園田らは *in vivo*、spheroid における耐性機序の解析を differential display 法により行い、候補遺伝子の選択に到ったことを報告されました。

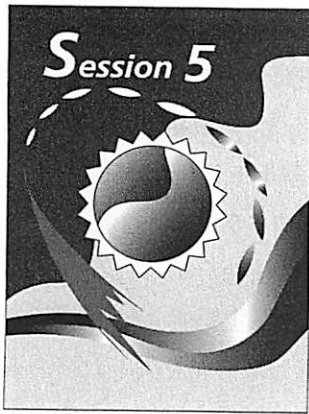
以上のように、本セッションでは耐性感受性の研究が、従来の“*in vitro*”を中心とした研究のみならず、“*in vivo*”、臨床の治療効果に貢献する方向性が示され、抗がん剤耐性に関わる遺伝子産物の機能、臨床における発現の意義づけを目指す研究の方向性が見えてきたように思えます。

表2 MDR1, MRP, cMOAT が耐性に関与する抗がん剤

抗がん剤	MDR	MRP	cMOAT
アンスラサイクリン			
ドキシソルビシン	+	+	nt
ダウノルビシン	+	+	nt
エピドドフィロトキシシン			
エトポシド	+	+	-
テニポシド	+	+	nt
ビンカアルカロイド			
ビンクリスチン	+	+	+
ビンブラスチン	+	-/±	+
抗微小管薬			
コルヒチン	+	±/+	nt
パクリタキセル	+	-/±	nt
カンプトテシン誘導体			
CPT-11	nt	nt	+
SN-38	nt	nt	+
その他			
アクチノマイシン D	+	+	nt
シスプラチン	-	-	+
メトトレキセート	-	-	+

nt データなし

桑野信彦ら、ABC トランスポーター .CancerFrontier Vol.1,p46-52,1999 より



遺伝子治療・分化誘導

モデレーター 中西 洋一 (九州大・胸研)
稀野 興夫 (癌研・実験病理)
本間 良夫 (埼玉がんセ・研)

イントロダクション

がんの遺伝子治療は、21世紀のがん治療を担う新規治療として脚光を浴びている。すでに臨床試験が開始されているものも含め、臨床応用へ向けて多くの研究が実施されている。一口に遺伝子治療とはいっても、その治療戦略は表1に示した通り多岐にわたる。標的遺伝子のより効率的な導入方法、どの遺伝子を標的とし、どの細胞に導入するかなどといった点を含め課題は多く、現在なお新たな方法論や標的遺伝子が次々に生み出されている最中である。本セッションでは、遺伝子治療の改良に向けての研究成果や新しい標的遺伝子の開発についての研究成果が報告された。

がんの分化誘導療法に関しては、現在臨床の場で広く受け入れられているのはレチノイン酸による急性前骨髄球性白血病 (APL) に限られている。しかし最近の中国からの報告ではTPAも臨床レベルで有効な分化誘導剤である可能性を伝えている。代表的な発癌プロモーターであるTPAは治療薬としては適さないかもしれないが、その強力な分化誘導活性は白血病細胞の分化の本質にごく近いところに作用点を持っていることを示唆している。TPAによる分化誘導機構が解明され、分化を本質的に制御する遺伝子が明らかになれば分化誘導療法は新しい段階に入ることが出来よう。TPAはほとんどの骨髄性白血病細胞を強力に分化させること、さらには前述したように実際に難治性の白血病に治療効果も示すという事実は将来性を期待させる。培養系においてであるが、CD44のligation (活性化する抗体または天然のリガンドであるヒア

ルロン酸)により、APLにとどまらずほとんどの急性骨髄性白血病患者から採取した白血病細胞が分化するという。このようにTPAでなくとも効果的な分化誘導剤が開発される可能性が示されてきている。白血病関連疾患に対する分化誘導療法は確実に進歩してきているが、固形腫瘍に対する分化誘導療法の開発のためにはもっと多くの基礎的研究の充実が必要とされる。

サマリー

矢澤ら (信州大・第2外科) はユニークなベクター開発の試みを報告した。彼らは、固形癌の中心部が嫌氣的になることに着目し、非病原性嫌気性菌 *Bifidobacterium longum* を遺伝子導入のベクターとして利用する系を検討した。ラット尾静脈より投与したところ、96時間後には正常組織では検出されず、腫瘍組織内のみ菌と導入遺伝子発現が検出された。現状で遺伝子治療がかかえる大きな問題点の一つに臓器選択性あるいは腫瘍選択性という問題があるが、彼らのアプローチはそれを克服するユニークな発想と思われる。田仲ら (九州大・整形外科) は新たな遺伝子標的として、EWS-Fli1に関する研究報告をした。EWS-Fli1はEwing肉腫に高頻度に認められる染色体転座 t(11;22)(q12;q24)の結果形成される融合遺伝子であり、繊維芽細胞をtransformさせることよりEwing肉腫の癌遺伝子といわれている。彼らはこの遺伝子の発現とEwing肉腫の増殖能が相関すること、アンチセンスオリゴによりEWS-Fli1の発現を抑えると細胞増殖が容量依存性に抑制されることを示した。Ewing肉腫の増殖抑制の有用な標的で将来の遺伝

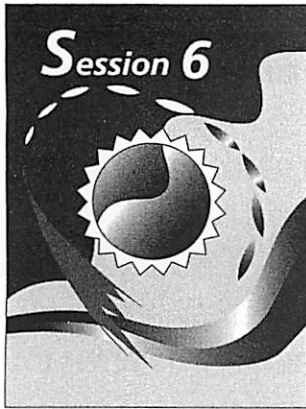
子治療への応用が期待される。一方、マウス IFN- γ 遺伝子を肝細胞で特異的に発現する SAP-IFN- γ transgenic mouse はユニークなヒト慢性肝炎モデルである。本マウスは慢性肝炎を伴うが、肝発癌には抵抗性であり、肝臓に TNF- α 、Fas/Fas-L の高発現がみられる。樋野ら (癌研・実験病理) は、最近遺伝性腎癌ラットの原因遺伝子である Tsc2 遺伝子の knockout mice を作成したが、このマウスと SAP-IFN- γ transgenic mouse を交配させると腎癌発生が抑制されることを報告した。腎癌発生抑制に、IFN- γ 、TNF- α 、Fas/Fas-L の関与が考えられ、化学療法抵抗性の腎癌に対して遺伝子治療を考える上で、格好のモデルを提供するものと期待される。また、尾崎ら (九州大・胸研) は多種の抗癌剤との併用効果について検討を加え、至適併用薬としてシスプラチンとイリノテカンが推奨されることを *in vitro*、*in vivo* で示した。野生型 p53 遺伝子導入とシスプラチンの併用療法はすでに臨床試験が開始されているが、p53 遺伝子導入と併用する抗癌剤はどれがベストかという検討はこれまでなされておらず、注目すべき知見と思われる。岡田ら (国療近畿中央病院・臨床研究部) 新しい癌免疫療法を開発する上での魅力的なアプローチを報告した。彼らは double transgenic mouse (bcl-2 遺伝子導入 + IL-6 遺伝子導入) を作成したが、このマウスの T リンパ球は抗腫瘍効

果の亢進に加え、*in vivo* で抗原刺激をするとキラー活性を有した状態で長期間生存することを報告した。これらの研究成果をもとに、癌拒絶抗原ペプチドや新しい抗ヒト癌効果解析モデル動物 SCID-PBL/hu を用いたヒト肺癌特異的キラー T 細胞の作成と、これを合わせた新規治療の構想を示した。

白鳥 (岐阜大) らは、非環式レチノイドが肝癌 (前駆) 細胞の分化を誘導し増殖能を失った終末細胞にすることにより肝癌の増悪を抑制しうることを示し、そのメカニズムとして RXR 受容体を介する転写調節にあることを示唆した。高橋 (東京理大) らは、前立腺癌細胞がスタウロスポリンにより神経様細胞に分化することを明らかにした。臨床応用可能なスタウロスポリン誘導体の検討が期待される。粕壁 (埼玉がんセ) らは、単球性白血病細胞の分化とアポトーシスの switching に CD14 の発現が重要な役割を果たしていることを示した。分化とアポトーシスのメカニズムは同じではないので、どちらかに耐性になったらもう一方の経路を用いると言う治療の選択肢が増えることにつながる。本間 (埼玉がんセ) らは、植物細胞の再分化を誘導する植物ホルモン (サイトカイニン) がヒト骨髓性白血病細胞の分化を誘導することを明らかにした。サイトカイニン活性のあるアデニン誘導体の白血病細胞における作用機構の解明が待たれる。

表1 がんの遺伝子治療の戦略

Methods of gene transfer
Viral protein
Cationic lipids
Retrovirus
Adenovirus
Adeno-associated virus
Vaccinia virus
Others ^{矢澤ら}
Therapeutic gene delivery strategies
Suppression of oncoprotein function ^{田仲ら}
Restoration of tumor-suppressor gene function ^{樋野ら}
Activation of nontoxic prodrugs into cytotoxic drugs
Sensitization of tumor cells to chemotherapy and radiotherapy ^{尾崎ら}
Target cells
Tumor cells
Normal cells
Resistance to chemotherapy and radiotherapy
Interruption of the development of tumor vasculature
Activation of the cellular immune response ^{岡田ら}



転移・浸潤

モデレーター 白砂 兼光 (九大・歯)
岩本 幸英 (九大・医)
石塚 雅章 (微化研)

イントロダクション

本セッションでは癌の転移と浸潤をテーマに取り上げているが、癌治療を困難にさせる最大の要因が転移と浸潤という癌の性格にあることはいうまでもない。従って、癌治療のための分子標的を設定するにあたり、当然、転移および浸潤の分子メカニズムを解明しなければならない。しかしながら、そのメカニズムは多岐にわたり複雑であり、我々としては転移・浸潤の歯車の1つ1つを地道に研究していかざるを得ない。

癌が浸潤していく過程で癌細胞は周囲の環境から様々な影響を受けるか、もしくは癌化していることによって逆に環境からの影響を排除していることが考えられる。このような環境因子の1つとしてサイトカインが挙げられる。癌細胞自らサイトカインを産生しオートクライン的に作用することもあれば癌周囲の他の細胞がサイトカインを分泌し、浸潤・転移をオン・オフすることも考えられる。また、別の環境因子として細胞外基質との接着や細胞間接着という接着機構がある。それぞれインテグリン分子やカドヘリン分子によって癌細胞にシグナルが伝わり、接着や運動を調節していると考えられる。

次に、影響を受けた癌細胞がいかなる自己表現をして浸潤・転移という行動をとるのかという問題がある。その端的な例が、癌細胞の運動能促進や、癌細胞周囲の細胞外基質破壊によって浸潤しやすい環境を成立せしめるマトリックスプロテアーゼの産生であろう。

そして、サイトカインや接着分子というインプットとプロテアーゼ発現や運動というアウト

プットを細胞内で仲介するものが細胞内シグナル分子であり、特に転写因子であろう。癌が浸潤・転移していく過程で過剰に働く転写因子や抑制される転写因子が存在するはずである。

これらの浸潤・転移の各ステップ、つまりインプット、細胞内シグナル、アウトプットが同定できれば、次の課題はそれを抑制する生理的ないしは人工的な物質を探索、解明し、癌細胞の浸潤・転移に関わる各ステップを本当に遮断できるか否かを解析することである。つまり、分子標的となり得るかどうかという我々の目標が見えてくることになる。本セッションではこのような我々の困難な目標へ向かっての研究成果が見出されたはずである。

サマリー

上記した癌の浸潤・転移に関わる様々なステップのうち、サイトカインとしてTNF α が、そのTNF α によって活性化される転写因子としてNF- κ Bが、3つの演題で採り上げられているのは注目に値する。癌におけるTNF α については他のセッションにおいても、悪性黒色腫浸潤マクロファージのTNF α が血管新生に関わるという発表や、乳癌組織中に高濃度のTNF α が存在するという報告があり、興味深い。

このTNF α によるNF- κ B活性化を抑制する物質として、プロテアソームインヒビター、デキサメサゾン、conophylline、アンチオキシダントが本セッションで報告された。それぞれ作用点は異なるものの効果は明白であった。いずれにしても癌浸潤の標的としてTNF α /NF- κ B系が採り上げられたこ

とは意義があるであろう。

また、別のサイトカインとしてIL-8が肺癌細胞の骨転移を抑制するとする報告もあった。血管新生に対して正に働くIL-8が破骨細胞には負に働き骨転移を抑制するという、いわばサイトカインの二面性がサイトカインを対象とした研究のむずかしさでもある。

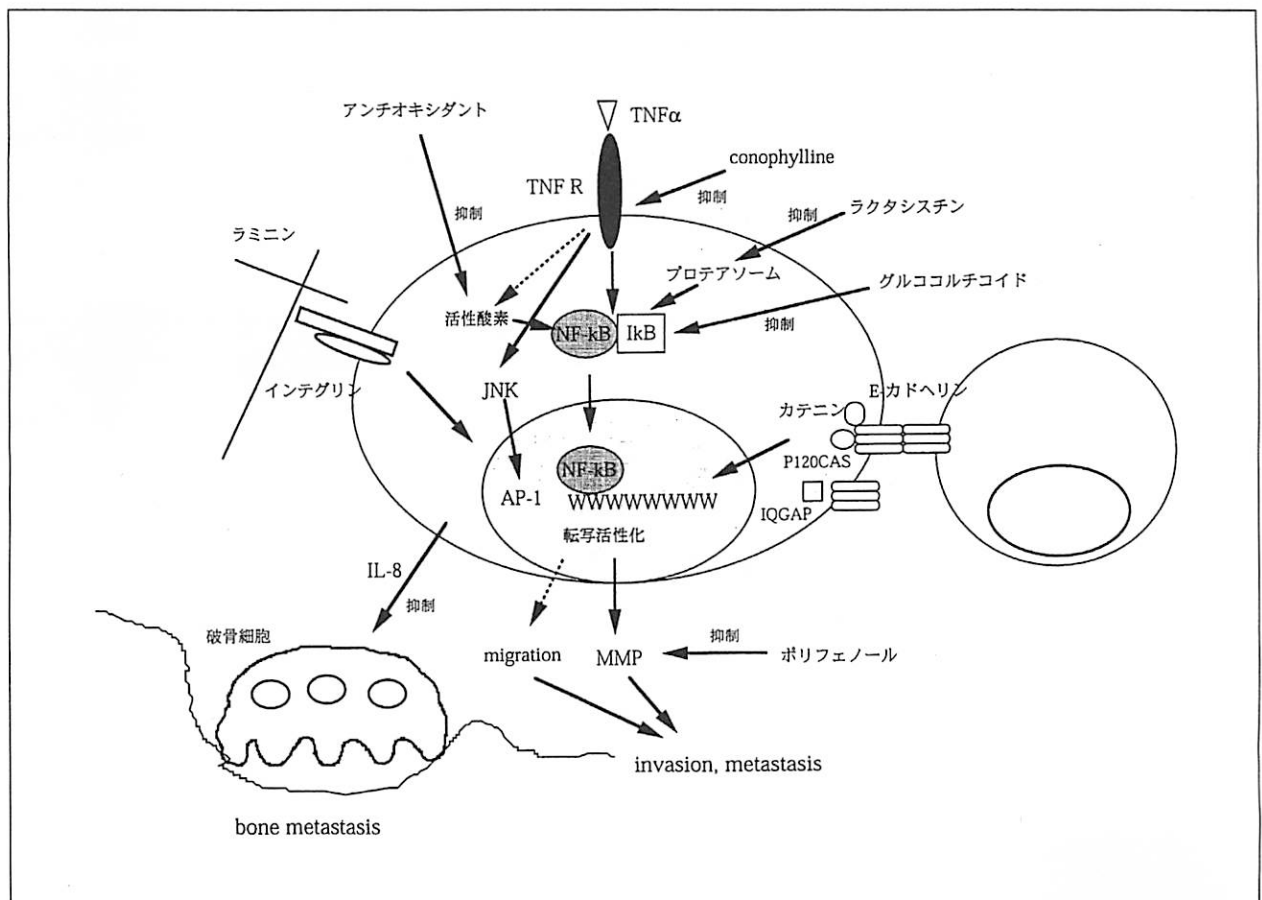
また、癌細胞のアウトプットとしてのマトリックスプロテアーゼを標的とした報告もあった。マトリックスプロテアーゼのうち特にMT1-MMPとMMP-7を抑制できるポリフェノール類の同定である。お茶にも含まれるポリフェノールがMMPインヒビターとして働き、長期服用可能な癌の浸潤・転移予防薬としての活路を見出している点は、治療以前の予防としての分子標的という視点を提示している。

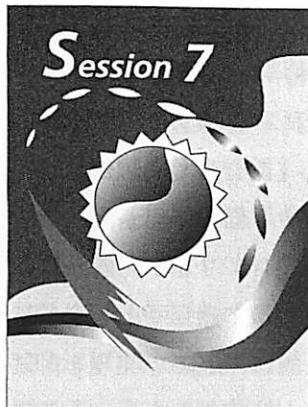
癌細胞を刺激する因子としてラミニンがあり、ラミニン分子のどの部位に癌細胞転移促進活性があるかを600以上のラミニン構成ペプチドを合成

し、生物活性を調べた精力的な研究報告もあった。今後は、この活性部位を標的とした治療の研究の発展がのぞまれる。

細胞間接着の異常は原発部位からの癌細胞の逸脱という面で重要な現象である。組織切片を用いて、正常組織、高分化癌、低分化癌のE-カドヘリンおよびカドヘリン結合細胞内分子の発現を比較した報告は、単なる細胞表面の分子の発現だけでなく、細胞外分子と細胞内分子の統合が大切であることを示していた。E-カドヘリンなどの発現低下はむしろ高分化癌で著明で、低分化癌では分子の発現低下よりも細胞外分子と細胞内分子の協調異常が生じていることが示唆されたことは興味ある所見であった。

以上、本セッションでは多様な研究成果が提示されたが、将来的にはこれらの因子のうち何を制御すれば最も効果的に転移・浸潤を抑制できるのかを詰めていく必要があるであろう。





血管新生

モデレーター 石橋 達朗 (九大・医・眼科)
 、 嘉村 敏治 (久留米大・医・産婦人科)
 及川 勉 (都臨床研・化学療法)

イントロダクション

血管新生ががん研究、特にがん分子標的治療研究で今非常に注目されている。最近の研究の急速な進展によって、がん死の要因である増殖・浸潤、転移能といったがんの生物学的特性機能の発現が血管新生に依存している(図1)ことが明らかにされたことより、血管新生は新しいがん治療を確立

するための有用な標的になる可能性があると考えられるからである。この視点を基盤に、血管新生調節機構の解明や血管新生阻害剤の開発を目指した研究が国内外で現在活発に展開されている。表1には、血管新生阻害剤と抗がん剤の特徴を比較したものを示した。

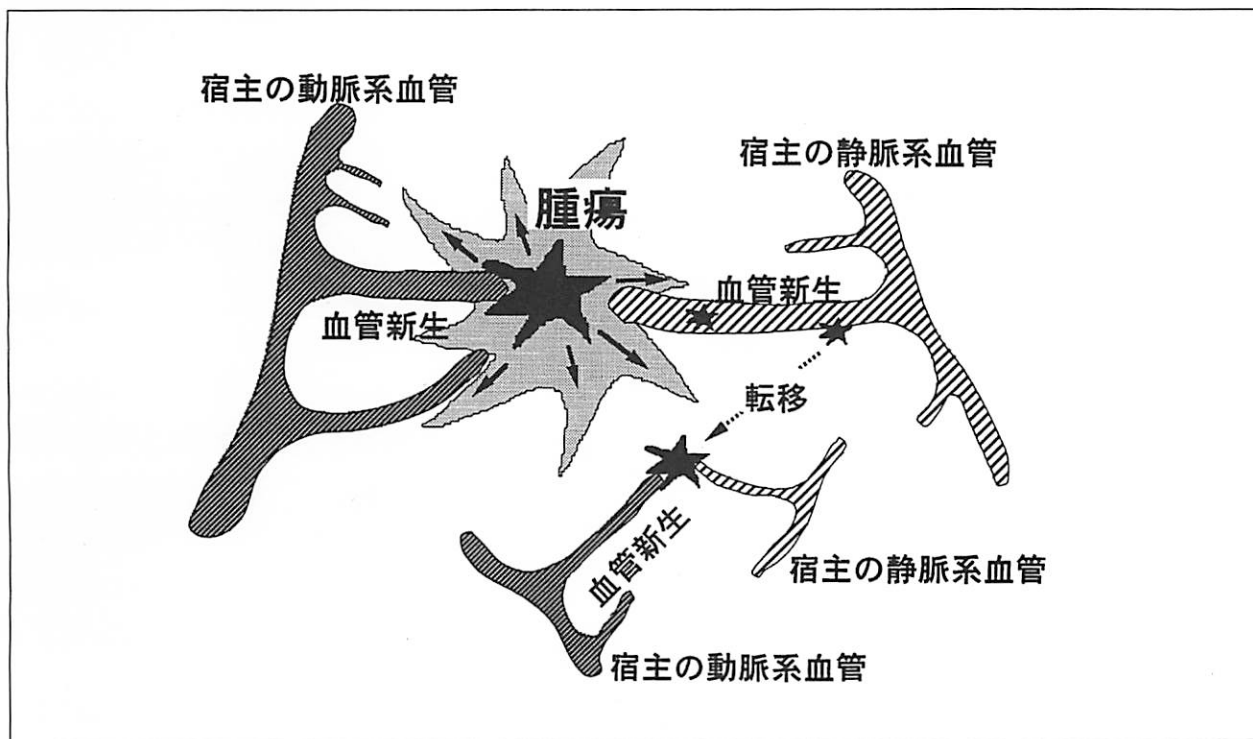


図1 腫瘍の増殖・浸潤、転移における血管新生の役割

表1 血管新生阻害剤と抗がん剤の性質の比較

	血管新生阻害剤	抗がん剤
標的細胞	血管内皮細胞などの正常間質細胞	がん細胞
作用	cytostatic	cytotoxic
副作用	弱い	強い
耐性	起きにくい	起きやすい
投与方法	経口	静注, 経口など
効果判定	延命, 再発遅延, 転移抑制	がんの縮小

サマリー

ヒト結節性硬化症(TSC)、遺伝性腎癌ラット[Eker (Tsc2 mutant) rat]では血管の豊富な腫瘍が発生する。Eker rat腎癌組織ではAP-1が活性化しており、Etsファミリーが発現している。そこで今回、本田(癌研・実験病理)らはその血管新生を解析するにあたって、AP-1やEtsファミリーの標的の一つであるuPA(urokinase plasminogen activator)とその機能を阻害するPAI-1(PA inhibitor-1)に注目した。uPA発現(-)、PAI-1発現(+++)のEker rat腎癌細胞株より樹立した転移性腎癌細胞株においては、その発現パターンがuPA(++), PAI-1(+)と変化した。同一細胞由来でありながら造腫瘍能および転移能が著しく異なるこの二つの細胞株間でのuPA、PAI-1の発現パターンの逆相関は、転移におけるuPAの重要性およびPAI-1の抗転移、抗血管新生能の可能性を示唆した。さらにTsc2の発現がEtsファミリーによって制御されていることを見出した。

尾崎(福岡大・眼科)はマウス虚血網膜症モデルにおいて転写因子Hypoxia Inducible Factor-1 α (HIF-1 α)の発現が亢進すること、またその発現亢進が血管新生の過程で血管内皮増殖因子(VEGF)の発現亢進の引き金になることを示唆した。この結果はHIF-1 α が虚血によって発現が誘導されるVEGFの転写を制御していることを示唆するものであり、HIF-1 α の阻害による血管新生抑制の可能性を示した。

KDRはVEGF受容体の一つであり、内皮細胞の増殖シグナルに関わっていると考えられている。従ってKDR遺伝子発現制御機構の解明は、虚血性疾患、がんなどの血管新生性疾患に対する治療法を確立する上で重要であると考えられる。畑ら(九大・医・眼科)はKDR遺伝子の発現に関わる転写因子に注目して研究した。プロモーターアッセイ、ゲルシフトアッセイなどの結果から、KDR遺伝子は新たな認識配列(5'-CTCCT-3')を介してSp1によって正に制御されていることを明らかにした。また同じファミリーであるSp3が同部位を介して拮抗的阻害作用を有することからKDRの発現レベルは単にSp1の発現量ばかりではなく

Sp1/Sp3比も重要であることを示した。

石橋(九大・歯・2口外)らはVEGFの発現を遺伝子レベルで抑制する試みを報告した。即ち、TNF- α により転写因子Sp-1を介して発現が誘導されるVEGFをSp-1が結合する部分の塩基配列を含む17 bpのdecoyを作成し、HVJ-リポソーム法により細胞内に導入して調節領域の遺伝子と競合的にSp-1と結合させて、結果的にVEGFの発現を抑制しようとする試みである。培養細胞を用いた基礎実験であるが、コントロールのmutant type decoyやリポソームのみの投与に比べて、TNA- α 投与下にVEGF mRNA発現を30-50%、VEGF量を50%に抑制した。導入効率や導入後のdecoyの安定性などの問題については今後さらなる検討を必要とするが、おもしろい試みといえよう。

小川(北大・医・1外科)らは、腫瘍増殖、腫瘍血管新生、血管内皮細胞増殖における炎症性サイトカインであるmacrophage migration inhibitory factor (MIF)の役割を検討した結果を報告した。抗MIF抗体投与は*in vivo*で腫瘍増殖と腫瘍血管新生を抑制し、*in vitro*で血管内皮細胞増殖を抑制した。これらの結果はMIFが腫瘍形成の場で血管新生促進因子として働く可能性を示すものであり、抗MIF抗体は腫瘍血管新生阻害を作用機序に持つ新しい抗腫瘍薬として期待できるかもしれない。

及川(都臨床研・化学療法)らは、新規経口型血管新生阻害剤TAC-101による血管新生阻害機序と肝転移抑制機構に関して発表した。TAC-101はヒト胃がん細胞が誘導する血管新生とこの胃がん細胞の実験肝転移を経口投与で著明に阻止するが、この肝転移抑制機構にTAC-101の血管新生抑制作用が関与していることを抗CD31抗体を用いた免疫組織学的解析により明らかにした。またTAC-101は血管新生に連結している複数の内皮細胞機能(管腔形成、遊走、プラスミノゲンアクチベータ産生)を抑制することによって、血管新生阻害作用を発揮する可能性を示した。TAC-101は現在米国で臨床試験中である。

Staurosporineは血管新生抑制作用を示すが、毒性が強いために薬剤としての応用が困難であった。

そこで深海ら(北里研・基礎研究所)は二重ゲルサ
ンドイッチ法を用いてウシ肺動脈血管内皮細胞に
よる管腔形成を阻害する活性を指標に種々のstau-
rosporine誘導体の作用を検討し、staurosporine-thio-
carbonylimidazole 誘導体が管腔形成を強く抑制す
ることを突き止めた。この誘導体はdorsal air sac法
でB16/BL6が誘導する血管新生を抑制したばかり
でなく、B16/BL6 固形腫瘍モデルにおいて腫瘍増
殖を用量依存的に抑制した。またこの誘導体の作
用機序はVEGF阻害によるものであることを示唆
する報告をした。

多発性筋炎、皮膚筋炎といった炎症性筋炎は悪
性腫瘍に随伴して発症することが多く、筋炎を
paraneoplastic syndrome とする考え方から、筋炎の
自己抗原と癌抗原との共通性が示唆されている。
ところが筋炎に関連する特異的自己抗原はアミノ
アシル tRNA 合成酵素のみであり、十分に検討さ
れているとはいえない状況にある。杉浦(名市大・
医・2内)らは癌特異抗原を同定する目的に開発さ
れたSEREX (Serological identification of antigens by
recombinant expression cloning) 法を用い、筋炎に
関連する新規自己抗原の同定を試み、その抗原が
筋炎の抗原のみならず癌抗原となりうるかを検討
した。その結果、細胞周期G2/M移行の制御に関与
する分子(hCdc5)を共通抗原の候補として得るこ
とに成功した。

前田ら(熊本大・医・微生物)によって15年前
以上に提唱されたEPR (enhanced permeability and
retention)効果は、現在固形腫瘍特異的なDDSの基
盤になっている。このEPR効果による腫瘍選択的
デリバリーを可能とする要因は多くの腫瘍血管透
過性亢進因子の生成亢進と共に、腫瘍局所からの
高分子薬剤のクリアランス不全によると考えられ
ている。今回前田らは、さらに新たな腫瘍血管透
過性亢進因子としてパーオキシナイトライトを同
定し、その作用機序を明らかにした。即ち、パーオ
キシナイトライトが腫瘍局所で多量に生成され、
それがマトリックスメタロプロテアーゼを活性化
してブラジキニン系を活性化し、腫瘍血管の透過
性を亢進するという機序である。

総括

医学研究における血管新生研究の最終目標は、
がんなどの血管新生病で苦しんでいる患者にとっ
て役に立つ、血管新生を制御する方法の確立ある
いは血管新生阻害剤の開発である。衆知を結集し
て一日も早くこの目標が達成されんことを切に願
う。

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療率への貢献度は、未だに満足すべき状況に達しておらず、現在の抗がん剤では十分な治療効果が得られないがんもまだ多くあります。こうした中で、がん化学療法に「分子標的治療」という新しい概念が芽生えてきました。すなわち、がんの特徴的な分子(これを分子標的と呼ぶ)の機能を解明し、基礎的研究成果をもとにある分子標的に対し特異的な治療法(分子標的治療)を考えようというものであります。

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

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

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

平成8年7月吉日

「がん分子標的治療研究会」設立発起人

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

がん分子標的治療研究会 役員

顧問

加藤 隆一 (慶応大医)	高久 史磨 (自治医大)	橋本 嘉幸 (佐々木研)
北川 知行 (癌研)	高橋 利忠 (愛知がんセンター)	浜岡 利之 (阪大医)
菅野 晴夫 (癌研)	竹内 富雄 (微化研)	
杉村 隆 (国立がんセンター)	寺田 雅昭 (国立がんセンター)	

幹事

石塚 雅章 (微化研)	金丸龍之介 (東北大加齢研)	中村 祐輔 (東大医科研)
井上 謙吾 (協和発酵工業)	桑野 信彦 (九大医)	新津洋司郎 (札幌医大)
今井 浩三 (札幌医大)	西條 長宏 (国立がんセンター)	松田 彰 (北大薬)
上田 龍三 (名市大医)	杉本 芳一 (癌研)	山田 雄次 (大鵬薬品)
上原 至雅 (国立感染症研)	曾根 三郎 (徳島大医)	矢守 隆夫 (癌研)
梅沢 一夫 (慶応大理工)	鶴尾 隆 (東大分生研)	吉田 輝彦 (国立がんセンター)
長田 裕之 (理研)	内藤 幹彦 (東大分生研)	吉松賢太郎 (エーザイ)

世話人

秋山 伸一 (鹿児島大医)	崎山 樹 (千葉がんセンター)	西山 正彦 (広島大原医研)
秋山 徹 (阪大微研)	佐々木琢磨 (金沢大がん研)	野田 哲生 (癌研)
浅野 茂隆 (東大医科研)	佐藤 昇志 (札幌医大)	橋本 祐一 (東大分生研)
安藤 俊夫 (創価大)	佐藤 靖史 (東北大加齢研)	花岡 文雄 (阪大細生工セ)
石川 冬木 (東工大生命理工)	珠玖 洋 (三重大医)	浜田 洋文 (癌研)
井出 利憲 (広島大医)	渋谷 正史 (東大医科研)	早川 洋一 (東大分生研)
井本 正哉 (慶応大理工)	島田 隆 (日本医大)	平井 久丸 (東大医)
入村 達郎 (東大薬)	清水 信義 (慶応大医)	伏谷 伸宏 (東大農)
植田 和光 (京大農)	首藤 紘一 (東大薬)	本間 良夫 (埼玉がんセンター)
及川 勉 (都臨床研)	杉山 雄一 (東大薬)	前田 浩 (熊本大医)
大泉 康 (東北大薬)	清水 元治 (東大医科研)	前原 喜彦 (九大医)
大野 典也 (慈恵医大)	瀬戸 治男 (東大分生研)	松島 綱治 (東大医)
岡田 全司 (九大生医研)	瀬戸 加大 (愛知がんセンター)	宮坂 昌之 (阪大医バイオセ)
小沢 敬也 (自治医大)	高井 義美 (阪大医)	宮崎 香 (横浜市大木原研)
小俣 政男 (東大医)	田中 啓二 (都臨床研)	宮島 篤 (東大分生研)
河野 公俊 (九大医)	谷口 維紹 (東大医)	宮園 浩平 (癌研)
河野 通明 (長崎大薬)	谷口 克 (千葉大医)	八木田秀雄 (順天堂大医)
小林 淳一 (北大薬)	田沼 靖一 (東京理科大薬)	山添 康 (東北大薬)
小宮山寛機 (北里研)	辻本 賀英 (阪大医バイオセ)	山本 雅 (東大医科研)
済木 育夫 (富山医薬大)	戸井 雅和 (都立駒込病院)	吉田 純 (名大医)
斉藤 泉 (東大医科研)	中村 敏一 (阪大医バイオセ)	吉田 稔 (東大院農)
酒井 敏行 (京都府立医大)	長田 重一 (大阪バイオ研)	米原 伸 (京大ウイルス研)
阪口 薫雄 (熊本大医)	永沼 章 (東北大薬)	綿矢 有佑 (岡山大薬)

がん分子標的治療研究会会則

第1条 (名称)

本会は、「がん分子標的治療研究会」と称する。

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

第2条 (事務局)

本会の事務局は、東京都豊島区上池袋 1-37-1 財団法人癌研究会癌化学療法センター (TEL: 03-3918-0111 内線4311, FAX: 03-3917-7564) 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、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、学術研究会を年に1回をめぐりに開催する。学術研究会では、がん分子標的治療に関する研究内容の発表および討議、臨床応用への可能性の検討を行なう。そのほか、本会の目的達成に必要な事業を行なう。

第5条 (会員構成)

本会の会員は本会の目的、事業に賛同し、所定の手続きを行った個人（学生を含む）または法人（法人格のない団体を含む）をもって構成し、その名を会員名簿に記載する。

第6条 (法人会員)

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

第7条 (役員)

1. 本会には、次の役員を置く。

会 長	1名
次期会長	1名
顧 問	数名
幹 事	若干名
世 話 人	100名前後
2. 会長は、本会を総括し、幹事会ならびに総会では議長となる。次期会長は、会長不在の場合等その必要のある場合には、会長の職務を代行する。
3. 顧問は、本会の基本的な運営方針に意見を述べ、もしくは助言を行なう。
4. 幹事は、幹事会を構成し、学術研究会をはじめとする本会の事業の運営方針を立案し、これを推進する。会の効率よい運営のため、総務幹事1名および本部幹事1~2名を置くこととする。
5. 世話人は、幹事会の活動を補佐する。
6. 上記役員のほか、本会の事業推進に必要な役職分担者若干名を置く。

第8条 (役員を選任および任期)

会長および次期会長は、幹事の互選により選出されるものとし、その任期は1年とする。顧問、幹事および世話人は、幹事会の推薦により選任されるものとし、その任期は3年とするが、再任は妨げない。

第9条 (会費)

会員は細則に定める会費(年会費、学術研究会参加費等)を納める。会費は、主として本会の運営に充当されるものとする。なお、会費は、幹事会で議決し、総会の承認により決定する。

第10条 (総会)

本会の総会は学術研究会の期間中に開催し、事業、会計、会則の改正等を定例議事とし、その他、会務の立案、執行に関する重要事項を審議する。

第11条 (会計年度)

本会の会計年度は1月1日より12月31日までの1カ年とする。

第12条 (会則の改正)

1. 本会の会則の改正は、幹事会の議決とその後開催される総会の承認に基づいて行われる。
2. 細則は幹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 (会の存続)

本会の存続は、幹事会が3年ごとに討議する。幹事会が、必要と認めれば本会は存続するものとする。本会の終了は、幹事会がこれを議決し、その後開催される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、幹事会が行なう。

第3条 会則第9条に定める年会費、学術研究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。
- 2 学術集会参加費 会 員 5,000円、ただし、学生会員は3,000円とする。
非会員 10,000円とする。

第4条 会則第7条に定める役員は別記の通りとする。

がん分子標的治療研究会研究奨励賞募集要項

規定（抜粋）

I. 総則

1. がん分子標的治療研究会に研究奨励賞をもうける。
2. 本賞は優れた研究業績を発表した本研究会会員若干名に対して、選考の上、本研究会総会において授与する。
3. 本賞は賞状ならびに賞金（奨励研究費）をもってこれにあて、一度限りの受賞とする。

II. 選考

4. 受賞候補業績の範囲は、原則として本研究会において発表された業績として、本会会員により応募されたものとする。
5. 受賞候補業績は、将来の発展が期待される若手研究者（応募年度の4月1日現在40歳を超えないこと）によるものとする。
6. 受賞候補業績の推薦者は、本研究会の幹事、または、世話人とする。
推薦者は候補者を1名だけ推薦できる。
7. 受賞者は、がん分子標的治療研究会研究奨励賞選考委員会（以下単に選考委員会という）において選考され、幹事会において受賞者が決定される。
8. 選考委員会は、会長、次期会長、総務幹事、および幹事の互選により選任される委員3名、総計6名をもって構成され、委員長は会長があたる。
9. 研究奨励賞受賞者は単年度2名程度を原則とする。
10. 研究奨励賞の賞金（奨励研究費）は1件20万円とする。
11. 選考委員が直接管轄するもの（例えば、大学にあっては同一の講座を意味する）が受賞候補者となった場合は、当該選考委員はその受賞候補者の選考には参加できない。

III. 付則

12. 本申し合わせは1999年6月4日より実施する。本申し合わせの改訂には幹事会の議を経るものとする。

応募概要

1. 応募締切：2000年2月29日（当日消印有効）
2. 研究会総会において受賞者を発表、授賞式を行います。
3. 問合せ先：

〒170-8455 東京都豊島区上池袋 1-37-1
(財) 癌研究会癌化学療法センター内
がん分子標的治療研究会事務局

がん分子標的治療研究会

個人会員・学生会員 入会申込書

申込年月日： 年 月 日

ご入会手続 (本書式をコピーしてお使いいただいても結構です)

同封の振込用紙で年会費（個人会員5,000円、学生会員2,000円）をお納め下さい。

本書式に年会費振込用紙控えのコピーを添付してFAXまたは郵送でお送り下さい。

払込先：郵便振替00150-4-170819 「がん分子標的治療研究会」

送り先：FAX：03-3917-7564

郵送：〒170-8455 東京都豊島区上池袋1-37-1

(財) 癌研究会癌化学療法センター内

「がん分子標的治療研究会」事務局 (TEL：03-3918-0111 内線4311) 宛

私は、「がん分子標的治療研究会」に 個人会員 学生会員 として参加致します。(いずれかに○)

氏名	姓	名	学位
英文	Family Name	First Name	専門分野
所属機関			TEL
所属機関			FAX
住所			E-mail

振込用紙控えのコピー添付欄

がん分子標的治療研究会

法人会員 入会申込書

申込年月日： 年 月 日

ご入会手続 (本書式をコピーしてお使いいただいても結構です)

同封の振込用紙で年会費(200,000円)をお納め下さい。

本書式に年会費振込用紙控えのコピーを添付してFAXまたは郵送でお送り下さい。

払込先：郵便振替00150-4-170819 「がん分子標的治療研究会」

送り先：FAX：03-3917-7564

郵送：〒170-8455 東京都豊島区上池袋1-37-1

(財) 癌研究会癌化学療法センター内

「がん分子標的治療研究会」事務局 (TEL：03-3918-0111 内線4311) 宛

当社は、「がん分子標的治療研究会」に法人会員として参加致します。

貴社名

部課名

代表者 氏名	姓	名	学位	専門 分野
英文	Family Name	First Name	TEL	FAX
			E-mail	

住所 〒

代表者を含めて10名の方のお名前をお届けください。

	姓	名	Family Name	First Name	学位	専門分野
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

代表者以外の方のお名前は後日お届けいただいても結構です。

振込用紙控えのコピー添付欄